

Medicina Interna

de México



4

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

Fotografía de portada: Microscopio con cañón extensible de madera de Nuremberg (1750) y lente de aumento portátil metálico, ambos mucho más fáciles de usar que el microscopio de Leeuwenhoek. Museo de Historia Médica Semmelweis, Budapest, Hungría.

Volumen 23
julio-agosto, 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.



ÍNDICE

INDEX

ARTÍCULOS ORIGINALES		ORIGINAL ARTICLES	
265	Determinación de microalbuminuria en pacientes con síndrome coronario agudo <i>Norma Angélica Díaz García, Alberto Rubio Guerra, Leticia Rodríguez López, Ana Chávez Rivera, América López Maldonado</i>	265	Microalbuminuria value determination in patients with acute coronary syndrome <i>Norma Angélica Díaz García, Alberto Rubio Guerra, Leticia Rodríguez López, Ana Chávez Rivera, América López Maldonado</i>
271	Neumonía adquirida en la comunidad: un problema actual <i>Federico Rodríguez Weber, Ignacio Monteón Batalla, Irene Pérez Páez, Gabriela Sáez Tapia, Guinevere López Tecamachaltzin</i>	271	Community acquired pneumonia: a current problem <i>Federico Rodríguez Weber, Ignacio Monteón Batalla, Irene Pérez Páez, Gabriela Sáez Tapia, Guinevere López Tecamachaltzin</i>
277	Prevalencia de prehipertensión e hipertensión arterial en personal de enfermería <i>Efrén Ricardo Fong Mata, Cristina Medina Pérez</i>	277	Arterial pre- and hypertension prevalence in nursing personnel <i>Efrén Ricardo Fong Mata, Cristina Medina Pérez</i>
280	Efectos de la combinación de ezetimiba más estatinas sobre los lípidos en pacientes mexicanos <i>Jaime Carranza Madrigal, Angelina Herrera Cortés, Hugo Lemus Colunga</i>	280	Ezetimiba plus statins effects over lipids in Mexican patients <i>Jaime Carranza Madrigal, Angelina Herrera Cortés, Hugo Lemus Colunga</i>
286	Relación entre reversibilidad reversa y disfunción sistólica ventricular izquierda en pacientes con coronarias normales <i>Arturo Orea Tejeda, Lilia Castillo Martínez, Carlos Armando Aguilar Sáenz, Enrique Asensio Lafuente, Dora Corzo León, René Narváez David, Joel Dorantes García, Ángeles Cano García, Ofelia González Treviño</i>	286	Relation between reverse reversibility and left ventricular systolic function in patients with normal coronary arteries <i>Arturo Orea Tejeda, Lilia Castillo Martínez, Carlos Armando Aguilar Sáenz, Enrique Asensio Lafuente, Dora Corzo León, René Narváez David, Joel Dorantes García, Ángeles Cano García, Ofelia González Treviño</i>
ARTÍCULOS DE REVISIÓN		REVIEW ARTICLES	
293	Tomografía por emisión de positrones <i>Omar Francisco Coronel Ayala, José Antonio Serna Macías, René Bourlon Cuellar, María Teresa Bourlon de los Ríos, Miguel Ángel Gómez Sámano</i>	293	Positron emission tomography <i>Omar Francisco Coronel Ayala, José Antonio Serna Macías, René Bourlon Cuellar, María Teresa Bourlon de los Ríos, Miguel Ángel Gómez Sámano</i>
302	Enfermedad hemorroidal <i>Luis Charúa Guindic</i>	302	Hemorrhoidal disease <i>Luis Charúa Guindic</i>
310	Medicamentos análogos de la insulina <i>Paul Frenk Baron, Miguel Escalante-Pulido</i>	310	Insulin analogues <i>Paul Frenk Baron, Miguel Escalante-Pulido</i>
321	Progresos en la insuficiencia cardíaca <i>Ángel Julio Romero Cabrera, José Máximo Carles Zerquera, Eduardo Basilio Hernández Ortiz</i>	321	Main advances in heart failure <i>Ángel Julio Romero Cabrera, José Máximo Carles Zerquera, Eduardo Basilio Hernández Ortiz</i>
330	Circulación esplácnica y choque séptico. Un acercamiento fisiopatológico <i>Jesús Duarte Mote, Salvador Díaz Meza, Víctor Lee Eng Castro, Verónica Velásquez Díaz, Marco Antonio Ordóñez López</i>	330	Splanchnic perfusion and septic shock. A pathophysiological approach <i>Jesús Duarte Mote, Salvador Díaz Meza, Víctor Lee Eng Castro, Verónica Velásquez Díaz, Marco Antonio Ordóñez López</i>
345	Dasatinib, una nueva molécula contra la leucemia <i>Guillermo J. Ruiz-Delgado, Guillermo J. Ruiz-Argüelles, Guillermo Ruiz-Reyes</i>	345	Dasatinib—new molecule against leukemia <i>Guillermo J. Ruiz-Delgado, Guillermo J. Ruiz-Argüelles, Guillermo Ruiz-Reyes</i>

CASOS CLÍNICOS

- 349 Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos catastrófico. Reporte de un caso**
Silvia Méndez Flores, María del Pilar Cruz Domínguez, Olga Lidia Vera Lastra
- 355 Carcinoma epidermoide de vejiga: manifestación clínica atípica**
Socorro Adriana Cabello Ponce de León, Mario Rojas Días, Héctor Fernando Sánchez Martínez, Juan Carlos Hernández Chavolla, Víctor Mora Santiago, Alicia Graef, Jesús Iván Landeros, Claudia Pérez Durán

CARTAS AL EDITOR

- 359** *Israel Parra-Ortega, Briceida López-Martínez*
- 361** *Guillermo Murillo-Godínez*
- 362** *Indiana Torres Escobar*
- 365** *Miguel Ángel Arreola P*

-
- 366** RINCÓN DEL INTERNISTA

CLINICAL CASES

- 349 Catastrophic antiphospholipid syndrome. A case report**
Silvia Méndez Flores, María del Pilar Cruz Domínguez, Olga Lidia Vera Lastra
- 355 Epidermoid carcinoma of the bladder: atypical clinical manifestation**
Socorro Adriana Cabello Ponce de León, Mario Rojas Días, Héctor Fernando Sánchez Martínez, Juan Carlos Hernández Chavolla, Víctor Mora Santiago, Alicia Graef, Jesús Iván Landeros, Claudia Pérez Durán

LETTERS TO THE EDITOR

- 359** *Israel Parra-Ortega, Briceida López-Martínez*
- 361** *Guillermo Murillo-Godínez*
- 362** *Indiana Torres Escobar*
- 363** *Miguel Ángel Arreola P*

-
- 366** THE INTERNIST'S CORNER



Determinación de microalbuminuria en pacientes con síndrome coronario agudo

Norma Angélica Díaz García,* Alberto Rubio Guerra,* Leticia Rodríguez López,* Ana Chávez Rivera,* América López Maldonado*

RESUMEN

Antecedentes: la microalbuminuria es un marcador de disfunción endotelial y vasculopatía generalizada que puede incrementar los estados aterogénicos.

Objetivo: determinar si el grado de microalbuminuria se relaciona con la gravedad del síndrome coronario agudo.

Material y métodos: estudio transversal, analítico, hecho en el servicio de medicina interna del Hospital General de Ticomán, que incluyó a 40 pacientes con este síndrome, 20 con angina inestable y 20 con infarto agudo del miocardio. Los pacientes tenían por lo menos 20 minutos de síntomas isquémicos, con elevación de por lo menos 0.1 mV del segmento ST en dos derivaciones bipolares, de 0.2 mV en dos derivaciones precordiales contiguas o nuevo bloqueo de la rama izquierda del haz de His.

Se tomó muestra única de orina, en cualquier momento de los siete días posteriores al síndrome, y se determinó el grado de microalbuminuria mediante tira reactiva. El análisis estadístico incluyó la prueba de la *t* de Student para muestras independientes.

Resultados: el grupo de angina tuvo albuminuria de 45 ± 38 mg/L, mientras que en los pacientes con infarto agudo del miocardio fue de 147 ± 131 mg/L. Al comparar los valores intergrupales de albuminuria se obtuvo $p = 0.002$.

Conclusión: el grado de microalbuminuria se relaciona con la gravedad del síndrome coronario agudo: es más elevado con infarto agudo del miocardio que con angina inestable.

Palabras clave: infarto agudo del miocardio, angina inestable, microalbuminuria.

ABSTRACT

Background: Microalbuminuria is considered a marker of endothelial dysfunction, as well as generalized vasculopathy, which can increase the atherogenic states.

Objective: To determine if value of microalbuminuria is associated with severity of the acute coronary syndrome.

Material and methods: An analytical, cross-sectional study was made in the Internal Medicine Service, in Hospital General de Ticomán, that included a total of 40 patients with acute coronary syndrome, 20 with unstable angina and 20 with acute myocardial infarction. Patients had ischemic symptoms and ST elevation in at least two leads or new left bundle-branch block.

A urine sample was collected, at any time of the seven later days to acute coronary syndrome, and microalbuminuria levels were measured by dipstick. The statistical analyses were run on the software package SPSS v13 and included Student unpaired *t* test.

Results: An albuminuria of 45 ± 38 mg/L was present in subjects with unstable angina compared with 147 ± 131 mg/L of the acute myocardial infarction group ($p = 0.002$).

Conclusions: The microalbuminuria level is associated with the severity of acute coronary syndrome, observing more elevated values in acute myocardial infarction than those observed in unstable angina.

Key words: Acute myocardial infarction, unstable angina, microalbuminuria.

* Servicio de medicina interna.
Hospital General Ticomán de la Secretaría de Salud del Gobierno del Distrito Federal.

Correspondencia: Dr. Alberto Rubio Guerra. Servicio de medicina interna. Hospital General Ticomán de la Secretaría de Salud del Gobierno del Distrito Federal. Plan de San Luis s/n, colonia Ticomán, delegación Gustavo A. Madero, CP 07330, México, DF.
E-mail: alberto@rubio.com.mx
Recibido: febrero, 2007. Aceptado: abril, 2007.

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

La enfermedad cardiovascular es causa de muerte e incapacidad en países desarrollados y se incrementa rápidamente en países en vías de desarrollo. Los trastornos cardiovasculares superan a las infecciones como causa de morbilidad y mortalidad.¹

La enfermedad aterosclerótica propicia las enfermedades coronaria, cerebrovascular y arterial periférica. Es un trastorno sistémico crónico de la

vasculatura, con componente inflamatorio, que resulta de la interacción entre los elementos sanguíneos, alteración del flujo y anomalías en las paredes de los vasos.²

FISIOPATOLOGÍA

Se ha propuesto el término *placa vulnerable* para referirse a aquellas susceptibles de padecer complicaciones (trombosis o progresión rápida de la lesión), sin importar sus características histológicas (cuadro 1).^{3,4}

Cuadro 1. Características histológicas de las placas ateroscleróticas

Nomenclatura y composición histológica	Mecanismo de crecimiento	Inicio
Tipo I Lesión inicial. Macrófagos aislados, células espumosas.	Principalmente por acumulación de lípidos	1ª década 2ª década
Tipo II Estrias grasas. Acumulación intracelular de lípidos.		
Tipo III Lesión intermedia. Acumulación extracelular de lípidos.		3ª década
Tipo IV Ateroma. Formación del núcleo lipídico extracelular.		
Tipo V Fibroateroma. Núcleo lipídico con capa fibrótica, o múltiples núcleos lipídicos y capas fibróticas o calcificadas.	Incremento acelerado del músculo liso y la colágena	4ª década
Tipo VI Lesión complicada. Defectos de superficie, hematoma-hemorragia, trombo.	Trombosis, hematoma	

Las peculiaridades de las placas vulnerables son:

- Inflamación activa (monocito/macrófago y a veces infiltración por células T).
- Capa delgada (< 100 µm) con gran núcleo lipídico (más de 40% del volumen total de la placa).
- Denudación endotelial con agregación superficial de plaquetas.
- Placa fisurada propensa a trombosis y a generar trombos oclusivos o tromboembolismo.
- Estenosis mayor a 90%. Sugiere placas susceptibles a rotura y trombosis.

MECANISMOS DE LA TROMBOSIS

La trombosis sobre las placas ocurre por dos diferentes procesos. La rotura de la placa es la causa predominante en hombres (más de 85%), mientras que la erosión del endotelio es responsable de 50% en mujeres.⁵⁻⁷

Cardiopatía isquémica

Isquemia es la falta de oxígeno debida a perfusión insuficiente; es el desequilibrio entre la demanda y el aporte. La causa más frecuente de isquemia miocárdica es la aterosclerosis de las arterias coronarias epicárdicas.

Cuando los episodios isquémicos son transitorios, pueden relacionarse con angina de pecho; pero si son prolongados pueden producir necrosis y cicatrización del miocardio (infarto agudo del miocardio).

SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

Los componentes del espectro que oscila entre la angina inestable y el infarto del miocardio con onda Q, pasando por el infarto sin onda Q, se conocen como síndromes coronarios agudos. Esta clasificación es el marco conceptual para interpretar la información diagnóstica y pronóstica obtenida de marcadores cardíacos séricos y para establecer el tratamiento antitrombótico.⁸

Angina inestable

La angina es un dolor en el pecho o áreas adyacentes causado por isquemia miocárdica. Se relaciona con alteraciones de la función, pero sin necrosis del miocardio. Cuando se manifiesta en reposo se denomina angina crónica inestable.^{9,10}

Puede ser de varios tipos:

1) De comienzo reciente: clases III o IV de la *Canadian Cardiovascular Society Classification* (CCSC, cuadro 2); de menos de dos meses de manifestación.

2) Acelerada: angina crónica estable que progresa a clase III o IV de la CCSC.

3) Angina de reposo: con menos de una semana de manifestación.

Cuadro 2. Clasificación de la Sociedad Cardiovascular Canadiense (CCSC)

Clase	Actividad que evoca la angina	Límites de actividad normal
I	Ejercicio prolongado	Ninguna
II	Caminar más de dos cuerdas	Leve
III	Caminar menos de dos cuerdas	Moderada
IV	Mínima o en reposo	Grave

Infarto agudo del miocardio

Casi siempre es causado por trombosis de placa aterosclerótica en una arteria coronaria ya estrechada por aterosclerosis. Raras excepciones incluyen la disección espontánea de las arterias coronarias, arteritis, émbolos y espasmo coronarios.

En general, el infarto se produce cuando se fisura, rompe o ulcerla la placa de ateroma, y las circunstancias (locales o generales) favorecen la trombogénesis y en el sitio de la rotura se establece un trombo mural que ocluye la arteria coronaria.¹¹

El infarto del miocardio pasa por las siguientes fases:

- 1) Aguda (primeras horas a siete días).
- 2) Cicatrización (7 a 28 días).
- 3) Curación (a partir del día 29).

MICROALBUMINURIA

Harry Keen, diabetólogo y epidemiólogo inglés, fue el primero en estudiar la excreción urinaria de albúmina en el decenio de 1960; pero fue Giancarlo Viberti quien introdujo el término 'microalbuminuria' para referirse a la pérdida subclínica de albúmina urinaria en pacientes diabéticos.¹²

Este término describe el incremento medible de excreción de albúmina urinaria respecto del total de proteínas urinarias, independientemente de su origen. Convencionalmente se considera entre 30 y 300 mg/L en muestra de 24 horas; pero también se puede entender como la excreción de albúmina urinaria entre 20 y 200 mg/L en una muestra tomada al azar.¹²

La prevalencia de albuminuria en Estados Unidos se calcula en 18 millones de personas mayores de 20 años. Cerca de 29% de los pacientes diabéticos tiene

microalbuminuria, así como 16% de hipertensos y entre 5 y 9% de la población aparentemente sana. Extrapolando dichos datos a la población mexicana, aproximadamente tres millones de adultos aparentemente sanos tendrían microalbuminuria.¹³

Aunque es un importante indicador del riesgo de nefropatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, en pacientes con el tipo 2 o no diabéticos predice mejor la enfermedad cardiovascular que la renal. En los no diabéticos y diabéticos se ha vinculado con mortalidad cardiaca a corto y largo plazos; sin embargo, la causa del incremento de riesgo cardiovascular en pacientes con microalbuminuria es aún desconocida. Estudios sugieren que la microalbuminuria refleja disfunción endotelial generalizada o daño endotelial que predisponen e intensifican los estados aterogénicos. También se menciona la participación de la microalbuminuria en perjuicio de la capacidad fibrinolítica, el incremento de la concentración plasmática del factor de Von Willebrand y la pérdida trascapilar de albúmina.¹⁴⁻¹⁶

La disfunción endotelial es la alteración de las propiedades normales del endotelio, que lo vuelven inapropiado para preservar la función orgánica. La microalbuminuria se relaciona con incremento de la permeabilidad sistémica de albúmina, alteraciones en la dilatación de la vasculatura sistémica y aumento de la concentración de mediadores proinflamatorios y protrombóticos derivados del endotelio. Esto, no sólo en diabéticos e hipertensos, sino también en pacientes sanos. Diversos estudios sugieren que estas disfunciones endoteliales preceden al padecimiento de la microalbuminuria.¹⁷

Un estudio estimó la prevalencia de microalbuminuria en la población general y su relación con factores conocidos de riesgo cardiovascular y morbilidad cardiovascular. Incluyó a 40,856 habitantes de Groningen, Holanda, con edades entre 28 y 75 años. Se halló relación independiente entre microalbuminuria, edad, sexo, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, antecedente de infarto previo y enfermedad vascular crónica. Algunas de estas relaciones se observaron con albuminuria entre 10 y 20 mg/L. Después de excluir a los diabéticos e hipertensos, la microalbuminuria persistió en 6.6% de la población estudiada. Se concluye que la microalbuminuria parece

ser común no sólo en la población general sino en no diabéticos o no hipertensos, y está independientemente relacionada con incremento de riesgo cardiovascular y morbilidad cardiovascular. Además, algunas de estas relaciones existen con concentraciones normales de albúmina urinaria. Estos hallazgos sugieren que la medición de albúmina urinaria es útil para detectar y prevenir la enfermedad cardiovascular.¹⁸

Dinneen y Gerstein hicieron, en 1997, una revisión bibliográfica sobre la relación entre microalbuminuria y mortalidad en general, mortalidad cardiovascular y morbilidad cardiovascular en 2,138 pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Encontraron que la microalbuminuria es fuerte factor pronóstico de morbilidad y mortalidad cardiovascular.¹⁹

OBJETIVO

Demostrar que la concentración de microalbuminuria se relaciona con la gravedad del síndrome coronario agudo, y probar mayor microalbuminuria en pacientes con infarto agudo del miocardio que en aquellos con angina inestable.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal, analítico, realizado en el servicio de medicina interna del Hospital General de Ticomán. Se incluyó a 40 pacientes con síndrome coronario agudo, a quienes se midió la microalbuminuria mediante tira reactiva, así como los valores séricos de las enzimas cardíacas, la glucosa, el colesterol y los triglicéridos. Los pacientes fueron agrupados en aquellos con angina y aquellos con infarto al miocardio.

GRUPO CON ANGINA INESTABLE

Pacientes con angina de reposo que cumplieran dos de las siguientes características:

- 1) Síntomas de isquemia de menos de 20 minutos de duración.
- 2) Cambios electrocardiográficos (en por lo menos dos derivaciones relacionadas) de isquemia o lesión.
- 3) Isoenzima CKMB menor a 10% respecto de la CK total.

GRUPO DE INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO

Pacientes que cumplieran dos de las siguientes condiciones:

- 1) Síntomas isquémicos de por lo menos 20 minutos.
- 2) Cambios electrocardiográficos: elevación de por lo menos 0.1 mV del segmento ST en dos derivaciones bipolares o de 0.2 mV en por lo menos dos derivaciones precordiales contiguas o nuevo bloqueo de la rama izquierda del haz de His.
- 3) Aumento en la isoenzima CKMB de más de 10% respecto de la CK total.²⁰

Se excluyeron pacientes consumidores de cocaína, con angina inestable o infarto agudo del miocardio secundarios al uso de la droga; además, con traumatismos torácicos y cambios electrocardiográficos sugestivos de isquemia o lesión, enfermedades autoinmunitarias o del tejido conectivo, osteocondritis, insuficiencia renal crónica de cualquier causa (definida por creatinina sérica mayor a 1.8 mg/dL o con depuración de creatinina calculada mediante la fórmula de Crockoft-Gault menor a 60 mL/min por 1.73 m²), pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y aquellos cuyo examen general de orina mostrara eritrocituria (más de 50 eritrocitos/mL) o leucocituria (más de 75 leucocitos/mL).

Previa firma de la carta de consentimiento informado, se revisó el expediente clínico de cada paciente para recabar los valores séricos de colesterol, triglicéridos, enzimas cardíacas y glucosa. Posteriormente, mediante técnica aséptica se tomó una muestra única de orina y se determinó la microalbuminuria mediante tira reactiva.

RESULTADOS

En los 20 pacientes con angina, cuyas edades estaban entre 37 y 76 años (media de 58 ± 11 años), predominó el sexo masculino (80%). La mitad del total (10) eran fumadores, 20% diabéticos, 70% hipertensos y 25% tenía antecedentes de cardiopatía isquémica. El cuadro clínico se caracterizó por dolor precordial de tipo opresivo con duración entre 15 y 30 minutos (media:

23 min), con síntomas neurovegetativos en la mayor parte de los casos (75%; cuadro 3).

Cuadro 3. Antecedentes patológicos

Antecedente	Grupo angina inestable	Grupo IAM ^a
1. Diabetes mellitus tipo 2	4	7
2. Hipertensión arterial	14	12
3. Dislipidemia	7	8
4. Cardiopatía isquémica	6	5

^a IAM: infarto agudo del miocardio.

En cuanto a los 20 pacientes con infarto agudo del miocardio, la media de edad fue 63 ± 10 años (rango: 38 a 80 años); 65% eran hombres y 35%, mujeres. Fumadores eran 80%; diabéticos, 35%; hipertensos, 60%, y con antecedente de cardiopatía isquémica, 25%. El cuadro clínico predominante fue dolor precordial de tipo opresivo de más de 30 minutos de duración (media: 1.75 horas) concomitante con síntomas neurovegetativos en todos los pacientes. La cara anterior fue la afectada con mayor frecuencia (55%; figura 1).

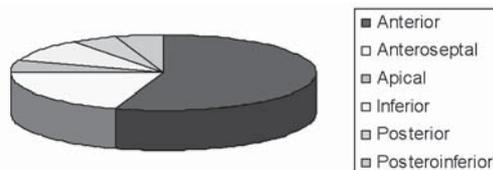


Figura 1. Tipos de infarto agudo del miocardio.

En el grupo de angina, los valores bioquímicos fueron: microalbuminuria de 45 ± 38 mg, glucemia 165 ± 89 , CK 145 ± 103 , CKMB 10 ± 6 , colesterol sérico 199 ± 67 y triglicéridos 214 ± 102 . En los pacientes con infarto agudo del miocardio la albuminuria fue de 147 ± 131 mg, con glucemia de 194 ± 112 , CK 1831 ± 1032 , CKMB 195 ± 143 , colesterol sérico 211 ± 68 y triglicéridos 212 ± 100 (figura 2).

El análisis estadístico incluyó la prueba de la *t* de Student para muestras independientes, con error alfa de 0.05. Los resultados se expresaron como la media más/ menos la desviación estándar y los valores menores a 0.05 se consideraron estadísticamente significativos.

Con el programa estadístico SPSS (versión 13), se compararon los valores intergrupales de albuminuria ($p = 0.002$), edad ($p = 0.18$) y valores séricos de enzimas cardíacas (CK total, $p = 0.0001$; CKMB, $p = 0.0001$), glu-

cosa ($p = 0.44$), colesterol total ($p = 0.26$) y triglicéridos ($p = 0.86$).

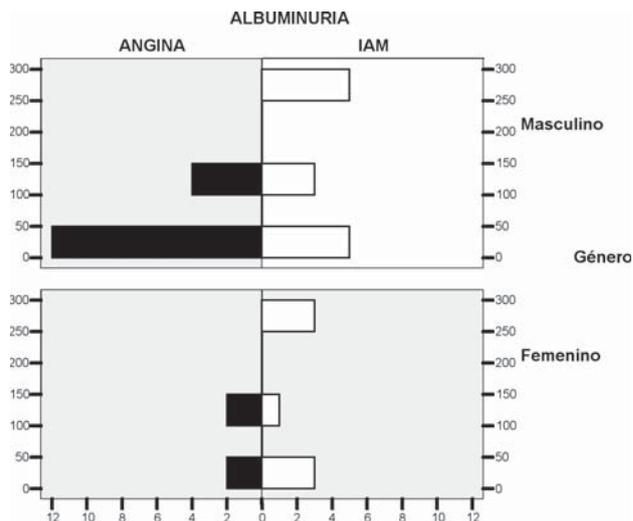


Figura 2. Distribución de la albuminuria por género y SICA (IAM: infarto agudo del miocardio).

DISCUSIÓN

Aunque estudios como MONICA (año 2000) sugieren que la microalbuminuria es un fuerte factor pronóstico de morbilidad y mortalidad cardiovascular, no se había reportado un estudio comparativo entre grado de microalbuminuria y síndrome coronario agudo.

Se cumplió el propósito principal de este estudio: demostrar que el grado de microalbuminuria se relaciona con la gravedad del síndrome coronario agudo. En pacientes con infarto agudo del miocardio, la microalbuminuria fue mayor que en pacientes con angina inestable, con diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.002$).

Además hubo diferencia estadística significativa intergrupala en cuanto a las concentraciones séricas de la glucosa y las enzimas cardíacas, tal como está ampliamente descrito en la bibliografía. Sin embargo, no la hubo respecto de las concentraciones séricas de colesterol total y triglicéridos.

CONCLUSIONES

Se encontró que el grado de microalbuminuria se relaciona con la gravedad del síndrome coronario agudo.

Se observan concentraciones más elevadas en el infarto agudo del miocardio que en la angina inestable, con diferencia estadística significativa. Además, la glucemia y concentración de enzimas cardíacas fueron mayores en el grupo de infarto agudo del miocardio, también con diferencia estadísticamente significativa. No hubo diferencia entre un grupo y otro respecto de las concentraciones séricas de colesterol total y triglicéridos.

REFERENCIAS

1. OMS. Informe sobre la salud en el mundo 2003. Defunciones por causas, sexo y estratos de mortalidad en las regiones de la OMS.
2. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.
3. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83:361-6.
4. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365-72.
5. Cassells W, Naghavi M, Willerson JT. Vulnerable atherosclerotic plaque. *Circulation* 2003;107:2072-5.
6. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient. A call for new definitions and risk assessment strategies: part I. *Circulation* 2003;108:1664-72.
7. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient. A call for new definitions and risk assessment strategies: part II. *Circulation* 2003;108:1772-8.
8. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes unstable angina and non Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:1195-206.
9. Yeghiazarians Y, Braunstein JB, Askari A, Stone PH. Unstable angina pectoris. *N Engl J Med* 2000;342:101-14.
10. Braundwald E, Jones RH, Mark DB, Brown J, et al. Diagnosing and managing unstable angina. *Circulation* 1994;90:613-22.
11. Grech ED, Ramsdale DR. Acute coronary syndrome: unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. *BMJ* 2003;325:1259-64.
12. Lydakis C, Lip GYH. Microalbuminuria and cardiovascular risk [Review]. *QJM* 1998;91:381-91.
13. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000;35:898-903.
14. Mogensen CE. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes. *J Int Med* 2003;254:45-66.
15. Fonseca V, Desouza C, Asnani S, Jialal I. Non-traditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes. *Endocr Rev* 2004;25:153-75.
16. Kausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004;110:32-35.
17. Ochodnický P, Henning RH, Van Dokkum RPE, Zeeuw D. Microalbuminuria and endothelial dysfunction: emerging targets for primary prevention of end-organ damage. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47(Suppl 2):S151-60.
18. Hillege HL, Fidler V, Diercks GFH, Van Gilst W, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777-82.
19. Hackman DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA* 2003;290:932-8.
20. Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, Crow RS, et al. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies. *Circulation* 2003;108:2543-9.

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

Continúan las mejoras de la página web del CMIM, ampliando y actualizando la información contenida para beneficio de todos los socios.

Te invitamos a que la visites y si consideras necesario incorporar alguna sección, hazlo saber directamente a nuestra dirección

www.cmim.org



Neumonía adquirida en la comunidad: un problema actual

Federico Rodríguez Weber,* Ignacio Monteón Batalla,** Irene Pérez Páez,*** Gabriela Sáez Tapia,***
Guinevere López Tecamachaltzin****

RESUMEN

Antecedentes: la neumonía adquirida en la comunidad se define como la infección del parénquima pulmonar relacionada con síntomas de infección aguda (fiebre y malestar general). Los hallazgos clínicos son consistentes con neumonía (estertores, síndrome de consolidación, etc.) o infiltrados en la radiografía de tórax.

Objetivo: determinar el comportamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en los pacientes del Hospital Ángeles del Pedregal.

Pacientes y métodos: se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional en los pacientes que ingresaron al servicio de urgencias con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad. El periodo de estudio fue del 1 de enero al 31 de diciembre del 2005.

Resultados: se registraron 93 pacientes (39 hombres y 54 mujeres), cuyo promedio de edad fue de 66.3 años. Los factores de riesgo más frecuentes incluyeron 26 pacientes con neumopatías previas (la EPOC fue la más común), 32 con antecedente de tabaquismo y 16 con diabetes. El tratamiento de elección, al ingresar al hospital, consistió en cefalosporinas de tercera generación (26), levofloxacina (14) y la combinación de cefalosporinas de tercera generación más claritromicina (8). Sólo en 12 pacientes se modificó el tratamiento inicial debido a los resultados del antibiograma. De los 93 pacientes hospitalizados, 39 egresaron por buena respuesta al tratamiento.

Conclusión: los pacientes mayores de 60 años de edad son más susceptible a sufrir neumonía adquirida en la comunidad. En varias ocasiones, la decisión del tratamiento se realiza con base en las indicaciones estipuladas por las guías de *The American Thoracic Society* y *The Infectious Disease Society of America*. El cultivo de las expectoraciones es útil para seleccionar o cambiar el tratamiento antibiótico; sin embargo, no siempre está sustentado por éste o por la evolución clínica del paciente.

Palabras clave: neumonía adquirida en la comunidad.

ABSTRACT

Background: Community acquired pneumonia is an infectious disease of the pulmonary parenchyma in association to symptoms of acute illness and signs on auscultation compatible with pneumonia and pulmonary infiltrates on chest radiograph.

Objective: To determine a conduct of patients with community acquired pneumonia in Hospital Angeles del Pedregal.

Material and methods: A retrospective, descriptive, and observational study was made in the patients who entered to the service of urgencies with diagnosis of community acquired pneumonia. The period of study was from January 1st to December 31st of 2005.

Results: 93 patients registered themselves (39 men and 54 women), whose average of age was 66.3 years. The more frequent factors of risk included 26 patients with previous neumopaties (EPOC was the commonest), 32 with tabaquism antecedent, 16 with diabetes. The election treatment, when entering the hospital, consists of third generation cephalosporin (26 patients), levofloxacin (14 patients) and the combination of third generation cephalosporin and claritromicin (8 patients). Only in 12 patients the initial treatment due to the results of antibiogram was modified. Of the 93 hospitalized patients, 39 withdrew in response to the treatment.

Conclusion: Patients older than 60 years of age have high risk factor to develop neumonia acquired in the community. In several occasions, the decision of the treatment is made with the indications in *The American Thoracic Society* and *The Infectious Disease Society of America* guides. The culture of the expectorations is useful to select or to change the antibiotic treatment; nevertheless, not always it is sustained by this antibiogram or the clinical evolution of the patient.

Key words: community acquired pneumonia.

* Jefe del servicio de urgencias.

** Subjefe del servicio de urgencias.

*** Médico residente de medicina interna.

**** Médico interno de pregrado.

Correspondencia: Dr. Federico Rodríguez Weber. Camino a Santa Teresa núm. 1055, consultorio 610, colonia Héroes de Padierna, CP 10700, México, DF. E-mail: fweber@saludangeles.com

Recibido: febrero, 2007. Aceptado: abril, 2007.

En la actualidad es un reto establecer el tratamiento para la neumonía adquirida en la comunidad. Ésta recibe mayor importancia conforme avanza la edad de los pacientes. Los médicos se saturan de información debido a las guías que ayudan a determinar el diagnóstico de neumonía; además, existen varios criterios para decidir el internamiento y la prescripción de los diferentes antibióticos.

La neumonía adquirida en la comunidad se define como la infección del parénquima pulmonar relacionada con síntomas de infección aguda (fiebre y malestar general). Los hallazgos clínicos durante la auscultación son consistentes con neumonía (estertores, síndrome de consolidación, etc.) o infiltrados en la radiografía de tórax.¹

La neumonía adquirida en la comunidad es una de las enfermedades infecciosas más comunes y de las principales causas de mortalidad en todo el mundo; representa la sexta causa de muerte y la primera en enfermedades de origen infeccioso en los Estados Unidos.¹ En Europa la incidencia se reporta de 5 a 11 casos por cada 1,000 habitantes al año.^{2,3} En la población mexicana se estima entre 200 mil y 400 mil casos de neumonía anuales. La mayoría de los pacientes (80%) no requiere hospitalización y la mortalidad se estima en 1%. Esta última se incrementa a 12% en los casos que se requiera hospitalización y suele ser más alta en los pacientes que permanecen en la unidad de cuidados intensivos (30 a 50%).⁴

Los agentes causales más comunes son: *Streptococcus pneumoniae* (20 a 60%), *Haemophilus influenzae* (3 a 10%), *Mycoplasma pneumoniae* (1 a 6%), *Chlamydia pneumoniae* (4%), *Legionella* sp. (2 a 8%), virus (2%), virus por aspiración (6 a 10%), *Staphylococcus aureus* (3%), bacilos gramnegativos (3 a 5%) y agentes no identificados (10 a 20%). En los pacientes inmunodeprimidos las causas de neumonía adquirida en la comunidad comprenden agentes oportunistas, como *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis jirovecii pneumoniae*, etc.⁵

Varios estudios reportan los tratamientos contra la neumonía adquirida en la comunidad y diversas sociedades han publicado las recomendaciones para su tratamiento. Los grupos participantes son: *The American Thoracic Society*, *The British Thoracic Society* (ATS), *The Canadian Infectious Diseases Society*, y *The*

Infectious Disease Society of America (IDSA). En México se realizó la Primera Reunión Mexicana de Consenso en Neumonía Adquirida en la Comunidad en Julio del 2004. En esta reunión se discutieron los tópicos esenciales para el tratamiento de la enfermedad en pacientes ambulatorios e internos.

La hospitalización y clasificación del padecimiento (gravedad) se realiza con base en el tipo de enfermedad y la prescripción de los antibióticos antes de que el paciente ingrese al hospital.⁵ En los individuos con enfermedades concomitantes es más elevada la incidencia de neumonía adquirida en la comunidad. Estos padecimientos incluyen EPOC, diabetes mellitus, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad arterial coronaria, enfermedades neurológicas crónicas, enfermedades hepáticas crónicas, alcoholismo, enfermedades neoplásicas y tratamientos inmunodepresores.⁶ Las guías ATS destacan ciertos factores que modifican el riesgo de contraer la infección por microorganismos poco frecuentes o resistentes a los fármacos. Se considera administración previa a la ingestión de cualquier antibiótico en los últimos tres meses; por lo tanto, su consumo se relaciona con elevado riesgo de morbilidad y mortalidad.⁷

El diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad se realiza con base en los hallazgos clínicos, análisis de laboratorio e imagen radiológica. Los pacientes que ingresan con diagnóstico de la enfermedad deben contar con radiografía de tórax. La tomografía axial computada de tórax es muy sensible para detectar los infiltrados pulmonares; sin embargo, las guías no la contemplan dentro de los estudios de rutina. Cuando la enfermedad se diagnostica con el estudio radiográfico, las guías sugieren repetir el examen de seis a 10 semanas para demostrar la neumonía o excluir enfermedades adicionales.^{1,6,7}

Las guías IDSA y ATS difieren en sus recomendaciones para realizar los estudios bacteriológicos y determinar el agente causal. La Guía IDSA señala identificar el agente causal mediante la toma de cultivos y prescribir, según el resultado, el mejor antibiótico para cada paciente; también recalca vigilar la resistencia a los antibióticos de los diversos microorganismo.^{6,7} Las Guías ATS y las canadienses asocian cada grupo de pacientes con el agente causal probable, de tal forma que no se recomienda tomar cultivos rutinarios, ya

que varios estudios demuestran que ciertos patógenos no se han identificado (40 a 50%) en la mayoría de los pacientes. Además, estos estudios son incapaces de identificar microorganismos atípicos implicados en 3 a 40% de los casos de neumonía adquirida en la comunidad.^{7,8}

Es un reto establecer el tratamiento antimicrobiano, ya que deben considerarse las diferencias entre las guías.⁹ En Estados Unidos se prescriben macrólidos para los pacientes ambulatorios, sin enfermedad adicional, y en Europa se administran agentes β -lactámicos. Las Guías ATS recomiendan, como tratamiento inicial, antimicrobianos contra *Streptococcus pneumoniae* (β -lactámico) en conjunto con macrólidos o fluoroquinolonas para agentes atípicos. Las Guías Europeas se enfocan en prescribir β -lactámicos o fluoroquinolonas, como tratamiento de primera línea, para dicho microorganismo y ponen menor énfasis en los tratamientos para patógenos atípicos.^{2,3,7,8,10}

Es importante considerar dos factores para decidir el tratamiento inicial (tratamiento empírico); uno implica el cuadro clínico del paciente (edad y padecimiento comórbido) y el otro depende del agente causal (virulencia, microorganismo, resistencia a los antibióticos).^{11,12} Varios estudios han demostrado que es difícil identificar los microorganismos en 50% de los cultivos realizados con la tinción de Gram.

Los parámetros considerados de peor pronóstico y que orientan a decidir la hospitalización del paciente son:

- 1) Pacientes de 65 años o más.
- 2) Comorbilidad con el cuadro clínico (EPOC, bronquiectasias, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, alcoholismo, desnutrición, enfermedad cerebrovascular, antecedente de esplenectomía, hospitalización durante el último episodio de neumonía adquirida en la comunidad).
- 3) Taquipnea (más de 30 respiraciones por minuto), hipotensión diastólica menor a 60 mmHg y sistólica de 90 mmHg, frecuencia cardiaca mayor a 125 latidos por minuto, temperatura menor a 35°C o mayor a 40°C; estado de confusión o letargo y focos infecciosos diferentes a los pulmonares.
- 4) Leucopenia (<4,000 leucocitos mm³) o leucocitosis (>30,000 leucocitos mm³); hematocrito (<30%), o

hemoglobina (<9 mg/dL). En la gasometría arterial, PaO₂ <60 mmHg o PaCO₂ >50 mmHg (respiración al aire libre), acidosis metabólica (pH <7.35); creatinina >1.2 mg/dL o nitrógeno ureico sanguíneo >20 mg/dL, sepsis o coagulopatía (o ambas).

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional en los pacientes que ingresaron al servicio de urgencias del Hospital Ángeles del Pedregal con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad. El periodo de estudio fue del 1 de enero al 31 de diciembre del 2005.

El objetivo de este estudio fue determinar el comportamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en los pacientes que ingresaron a dicho hospital.

RESULTADOS

Se registraron 93 pacientes (39 hombres y 54 mujeres), cuyo promedio de edad fue de 66.3 años (DE \pm 18.36) (cuadro 1). Se cultivaron las expectoraciones de 41 pacientes (cuadro 2); los microorganismos identificados con mayor frecuencia fueron *Candida albicans* (15), flora normal (11) y *Streptococcus mitis* (5). Para establecer el diagnóstico se realizaron 88 estudios radiográficos y 89 de laboratorio no bacteriológico (cuadro 3). Los factores de riesgo más frecuentes comprendieron 26 pacientes con neumopatías previas (la EPOC fue la más común), 32 con antecedentes de tabaquismo, 16 con diabetes y 8 pacientes con inmunodepresión ocasionada por fármacos (cuadro 4).

Cuadro 1. Distribución de la población por edad y género

Grupos de edad	Mujeres	Hombres
18-30	3	1
31-40	5	5
41-50	3	0
51-60	7	6
61-70	9	6
71-80	11	11
81-90	13	10
91-100	3	0
Total	54	39

Cuadro 2. Pacientes en los que se realizó el cultivo de las expectoraciones

Tratamiento Previo	Toma de Cultivo		Total
	Sí	No	
Sí	17	21	38
No	21	23	44
Desconoce	4	7	11
Total	41	52	93

Cuadro 3. Diagnóstico de laboratorio y radiográfico*Diagnóstico de laboratorio*

	Frecuencia	%	% válido	% acumulado
N/A	4	4.3	4.3	4.3
No	39	41.9	41.9	46.2
Sí	50	53.8	53.8	100.0
Total	93	100.0	100.0	

Diagnóstico de imagen

	Frecuencia	%	% válido	% acumulado
N/A	5	5.4	5.4	5.4
No	12	12.9	12.9	18.3
Sí	76	81.7	81.7	100.0
Total	93	100.0	100.0	

Cuadro 4. Factores de riesgo para padecer neumonía^a*Tabaquismo*

	Frecuencia	%	% válido	% acumulado
N/A	1	1.1	1.1	1.1
No	60	64.5	64.5	65.6
Sí	32	34.4	34.4	100.0
Total	93	100.0	100.0	

Neumopatía

	Frecuencia	%	% válido	% acumulado
N/A	1	1.1	1.1	1.1
No	63	67.7	67.7	68.8
Sí	29	31.2	31.2	100.0
Total	93	100.0	100.0	

Diabetes mellitus

	Frecuencia	%	% válido	% acumulado
No	77	82.8	82.8	82.8
Sí	16	17.2	17.2	100.0
Total	93	100.0	100.0	

Tratamiento previo

El tratamiento de 49 pacientes consistió en cefalosporinas de tercera generación (5 casos), amoxicilina-ácido

clavulánico (4 casos), quinolonas (4 casos) y macrólidos (3 casos) (cuadro 5). Once pacientes desconocieron el tipo de antibióticos que recibían (cuadro 2). En 37 casos se modificó el tratamiento al ingresar al hospital.

Cuadro 5. Tratamiento antimicrobiano previo al ingreso de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad

Antibiótico	Mujeres	Hombres	Total
Desconoce	5	6	11
Amoxicilina	1	1	2
Amoxicilina - ácido clavulánico	2	2	4
Ampicilina	1	0	1
Cefalosporinas	1	0	1
Cefalosporina 1ª generación	1	1	2
Cefalosporina 2ª generación	0	2	2
Cefalosporina 3ª generación	4	1	5
Cefalosporina 4ª generación	0	0	0
Quinolonas	1	3	4
TMP-SMX	1	1	2
Macrólidos	1	2	3
Antiviral	1	0	1
Ampicilina + Levofloxacina	1	0	1
Quinolona + Claritromicina	1	0	1
Azitromicina + Ampicilina	1	0	1
Teicoplanina	1	0	1
Amoxicilina + Ceftriaxona	0	1	1
Ceftriaxona + Levofloxacina	2	0	2
Claritromicina + Cefuroxima	1	0	1
Ceftriaxona + Amikacina	1	1	2
TMP + Amoxi + Clavulanato	0	1	1
Total	27	22	49

Tratamiento inicial

El tratamiento inicial, al ingresar al hospital, consistió en cefalosporinas de tercera generación (26 pacientes), levofloxacina (14 pacientes) y la combinación de cefalosporinas de tercera generación más claritromicina (8 pacientes) (cuadro 6). Sólo en 12 pacientes se modificó el tratamiento inicial debido a los resultados del antibiograma (cuadros 7 y 8). De los 93 pacientes hospitalizados, 39 egresaron por buena respuesta al tratamiento. El promedio de estancia hospitalaria fue de 11 días. Se reportaron tres defunciones, una de ellas ocasionada por EPOC.

CONCLUSIÓN

En varias ocasiones, la hospitalización y el tratamiento se establecen de acuerdo con las indicaciones

Cuadro 6. Tratamiento antimicrobiano inicial

Medicamento	Frecuencia	%	% válido	% acumulado
	9	9.7	9.7	9.7
Amikacina	1	1.1	1.1	10.8
Amikacina/Ceftriaxona	1	1.1	1.1	11.8
Amikacina/Moxifloxacina	1	1.1	1.1	12.9
Amoxicilina	1	1.1	1.1	14.0
Azitromicina	1	1.1	1.1	15.1
Azitromicina/Imipenem	1	1.1	1.1	16.1
Cefepime	1	1.1	1.1	17.2
Cefepime/Claritromicina	1	1.1	1.1	18.3
Cefepime/Levofloxacino	1	1.1	1.1	19.4
Ceftriaxona	25	26.9	26.9	46.2
Ceftriaxona/Claritromicina	8	8.6	8.6	54.8
Ceftriaxona + Amikacina + Claritromicina	1	1.1	1.1	55.9
Cefuroxima	5	5.4	5.4	61.3
Ciprofloxacino	2	2.2	2.2	63.4
Claritromicina	3	3.2	3.2	66.7
Claritromicina/Gatifloxacino	1	1.1	1.1	67.7
Claritromicina/Imipenem	1	1.1	1.1	68.8
Gatifloxacino	6	6.5	6.5	75.3
Imipenem	1	1.1	1.1	76.3
Imipenem + Cilastatina	2	2.2	2.2	78.5
Imipenem + Vancomicina + Fluconazol	1	1.1	1.1	79.6
Itraconazol	1	1.1	1.1	80.6
Levofloxacino	14	15.1	15.1	95.7
Linezolid	1	1.1	1.1	96.8
Meropenem	1	1.1	1.1	97.8
Moxifloxacino	1	1.1	1.1	98.9
Tmp/Smx	1	1.1	1.1	100.0
Total	93	100.0	100.0	

Cuadro 7. Sensibilidad de acuerdo con el antibiograma

	Sensible	Resistente	No valorado	Total
Tratamiento previo	5	5	5	15
Tratamiento al ingreso	12	8	11	31
Total	17	13	16	46

Cuadro 8. Pacientes en los que se modificó el tratamiento médico

Cambio de antibiótico	Sí	No	Total
Total	16	6	22

estipuladas en las guías ATS e IDSA; sin embargo, el criterio médico es el que prevalece. En la mayoría de los pacientes hospitalizados no se utilizan los recursos para realizar el diagnóstico adecuado (clínica, imagen, cultivo, laboratorio). El cultivo de las expectoraciones es útil para seleccionar o cambiar el tratamiento antibiótico. El cambio de antibióticos no siempre está sustentado por el cultivo (antibiograma) o la evolución clínica del paciente. Se necesita conocer a fondo los antibióticos y el periodo mínimo de administración. Es importante conocer la flora de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad para evitar la resistencia a los fármacos y las repercusiones ocasionadas por la mala respuesta de los tratamientos convencionales.

REFERENCIAS

- Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM, et al. Practice guidelines for management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000;31:347-82.
- Shah PB, Giudice JC, Griesback R, Morley TF, Vasoya A. The newer guidelines for the management of community acquired pneumonia. J Am Osteopath Assoc 2004;104(12):521-6.
- European Study on Community-Acquired Pneumonia (ESCAP) Committee. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. Eur Respir J 1998;11:986-91.
- Alfageme I, Aspa S, Bello J, Blanquer R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). Arch Broncoemol 2005;41(5):272-89.
- Sansores MRH, Acuña KM, Castañeda GR, Castillo SFJ, et al. Consenso Nacional de Uso de Antimicrobianos en la Neumonía Adquirida en la Comunidad. Neumol Cir Torax 2004;63(2):67-78.
- Mandell LA. Epidemiology and etiology of community acquired pneumonia. Infect Dis Clin N Am 2004;18:761-76.
- Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assesment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1730-54.
- Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. The Canadian Community-Acquired Pneumonia

- Working Group. Clin Infect Dis 2000;31:383-421.
9. File TM, Garau J, Blasi F, Chidiac C, et al. Guidelines for empiric antimicrobial prescribing in community-acquired pneumonia. Chest 2004;125:1888-1901.
 10. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Thorax 2001;56(suppl 4):1-64.
 11. Hasnain M, Clark EJ. Management strategies for community acquired pneumonia. J Med Syst 2000;24:279-88.
 12. Flanders SA, Halm EA. Guidelines for community-acquired pneumonia: are they reflected in practice? Treat Respir Med 2004;3(2):7-77.

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



Prevalencia de prehipertensión e hipertensión arterial en personal de enfermería

Efrén Ricardo Fong Mata,* Cristina Medina Pérez*

RESUMEN

Antecedentes: la hipertensión arterial sistémica afecta a aproximadamente un billón de personas en el mundo; en México, 15.1 millones la padecen, según la Encuesta Nacional de Salud 2000.

La Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999 considera como hipertensión arterial a aquella mayor o igual a 140 mmHg de sistólica e igual o mayor a 90 mmHg de diastólica, y la clasifica en tres etapas. El séptimo reporte del *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC VII) recientemente la reclasificó en dos etapas y acuñó el término 'prehipertensión'.

Objetivo: determinar la prevalencia de la prehipertensión e hipertensión arterial sistémica en el personal de enfermería de la Clínica Hospital ISSSTECALI Ensenada.

Material y métodos: estudio observacional, transversal, hecho en 107 enfermeras(os) de la Clínica Hospital ISSSTECALI Ensenada, que evaluó edad, género, tensión arterial sistólica y diastólica, y los clasificó según el JNC VII. El análisis estadístico utilizó los programas Stats v.1.1 y Excel 2003.

Resultados: del total de participantes en el estudio, 87% fueron mujeres y 13%, hombres. Las edades estaban entre 21 y 55 años, con media de 34.8. La prevalencia de la prehipertensión fue de 39.2% y la de hipertensión arterial sistémica, 9.34%. La media de edad en cuanto a la hipertensión fue de 43.6 años, y de 32.6 años en prehipertensión.

Conclusiones: la prevalencia entre el personal estudiado es menor a la media para el estado de Baja California; sin embargo, la cifra de prehipertensión encontrada es demasiado alta y requiere cambios urgentes en el estilo de vida. Son necesarios estudios de seguimiento, medidas de apoyo y medicina preventiva para evitar el progreso hasta la hipertensión y, por ende, la coronariopatía.

Palabras clave: prehipertensión, hipertensión.

ABSTRACT

Background: Systemic hypertension affects approximately a trillion people on a worldwide basis; in Mexico, according to the National Survey of Health 2000, 15.1 million suffer of hypertension. The Official Mexican Norm NOM-030-SSA2-1999 considers arterial hypertension as a greater figure or equal to 140 mmHg of systolic and/or equal or higher than 90 mmHg of diastolic, classifying it in three phases. The JNC VII recently reclassifies in two phases and creates the term "pre-hypertension".

Objective: To determine the prevalence of pre-hypertension and systemic arterial hypertension in nursing personnel at the Clinical Hospital ISSSTECALI Ensenada.

Material and methods: A transversal, observational study was carried out in 107 nurses and male nurses of ISSSTECALI Ensenada. Age, sex, systolic and diastolic blood pressure variables were measured, and hypertension and pre-hypertension was classified in agreement with JNC VII. The statistical analysis was made with the Stats v.1.1 and Excel 2003 programs.

Results: In our study, 87% of the participants were female and 13%, male. Measurement of the variables was carried out; finding that in the population studied the age of the participants was ranged from 21 to 55 years, with an average of 34.8. The prevalence of pre-hypertension was of the 39.2% and of systemic arterial hypertension of 9.34%. The average of age in hypertension was of 43.6 years and of 32.6 years in pre-hypertension.

Conclusions: This study shows prevalence in nursing personnel is smaller in comparison to average people for the state of Baja California. Nevertheless, is alarming the pre-hypertension found, therefore it is imperative to modify the lifestyles in our study group. It is necessary to make monitoring studies as well as establish measures of support along with preventive medicine in order to avoid the progression to hypertension and therefore to coronary artery disease in our health personnel.

Key words: Pre-hypertension, hypertension.

* Servicio de medicina interna. Hospital ISSSTECALI, Ensenada, Baja California, México.

Correspondencia: Dr. Efrén Ricardo Fong Mata. Hospital ISSSTECALI, Ensenada, BC. Calzada Cortés 42, fraccionamiento Bahía, CP 22880, Ensenada, Baja California, México.

E-mail: efrenfong@hotmail.com

Recibido: febrero, 2007. Aceptado: mayo, 2007.

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

La hipertensión arterial es, según la Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999 para la Prevención, Tratamiento y Control de la Hipertensión Arterial, la tensión mayor o igual a 140 mmHg de sistólica e igual o mayor a 90 mmHg de diastólica. Abarca tres etapas:¹

- Etapa 1: 140-159/90-99 mmHg

- Etapa 2: 160-179/100-109 mmHg
- Etapa 3: mayor o igual a 180/mayor o igual a 110 mmHg

En mayo del 2003, el JNC VII publicó su nueva clasificación, que considera sólo dos grados de hipertensión arterial sistémica:²

- Etapa 1: 140-159/90-99 mmHg
- Etapa 2: mayor o igual a 160/mayor o igual a 100 mmHg

En contraste, posteriormente se publicaron las guías europeas sobre hipertensión arterial,³ que mantienen como válida la clasificación de la NOM-030-SSA2-1999.

La hipertensión arterial sistémica afecta a aproximadamente un billón de personas en el mundo. En Estados Unidos la cifra llega a casi 50 millones de individuos² y, según el reporte de la tercera fase del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), su prevalencia en ese país aumenta.⁴ En México, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud 2000, 15.1 millones de mexicanos padecen de hipertensión arterial sistémica. Además, el aumento de la esperanza de vida y la elevada frecuencia de los factores de riesgo determinan el incremento constante de la prevalencia de esta enfermedad y sus complicaciones.⁵ Conforme la población envejezca, la prevalencia de hipertensión arterial se incrementará, a menos que se le prevenga amplia y efectivamente. Datos recientes del estudio Framingham sugieren que las personas normotensas a la edad de 55 años tienen riesgo estimado de 90% de padecer hipertensión arterial sistémica.⁶ Lo mismo sucede en España, donde coinciden en la necesidad de prevenir, detectar y tratar oportuna y eficientemente este trastorno.⁷

La hipertensión sistólica aislada tiene mayor frecuencia entre la población geriátrica y es causa de complicaciones graves, no sólo en poblaciones anglosajonas (punto de comparación obligatorio), sino además en Hispanoamérica, como lo demuestran los estudios recientes de la prevalencia.^{8,9}

En México, el riesgo de tener hipertensión se incrementa con el paso del tiempo, por la transición epidemiológica existente. La proyección es que en los siguientes 20 años aumente la morbilidad y mor-

talidad en problemas cardiovasculares, no sólo aquí, sino en toda Latinoamérica y el Caribe, de ahí las iniciativas de salud encaminadas a la prevención y el control adecuados de este padecimiento.^{10,11}

En el mundo existen múltiples estudios de prevalencia; sin embargo, se han enfocado a poblaciones delimitadas, como los diabéticos,¹² que son parte importante de los pacientes hipertensos, sobre todo en cuanto al síndrome metabólico. En países anglosajones se ha intentado establecer la prevalencia comparativa entre la población nativa y la hispana blanca, tratando de determinar la relación genética con el riesgo de padecer hipertensión arterial sistémica.¹³

Existen estudios de prevalencia entre indios navajos de Estados Unidos,¹⁴ e incluso de determinación de relación entre prevalencia de hipertensión arterial sistémica y clase social realizados en la India;¹⁵ además, se ha estimado la prevalencia en diferentes grupos con base en su actividad laboral y escolar.¹⁶⁻¹⁹ Sin embargo, hay pocos estudios de prevalencia de hipertensión en trabajadores de la salud. La búsqueda bibliográfica en LILACS, MedicLatina y PubMed mostró estudios de prevalencia de tuberculosis, tabaquismo, enfermedad coronaria, neoplasias, dislipidemias, etc.,²⁰⁻²² pero pocos estudios sobre prevalencia de hipertensión en este gremio.^{23,24}

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, transversal, en 113 enfermeras(os) de la Clínica Hospital ISSSTECALI Ensenada. Se evaluó edad, género y tensión arterial sistólica y diastólica.

En la medición de la tensión arterial se utilizó esfigmomanómetro calibrado marca ADC, modelo Diagnostix 700 series.

Se definió como prehipertensión a la tensión arterial sistólica entre 120-139 mmHg y diastólica entre 80-89 mmHg, y como hipertensión arterial sistémica a aquella con tensión arterial sistólica igual o mayor a 140 mmHg y diastólica igual o mayor a 90 mmHg, de acuerdo con los lineamientos del JNC VII. El análisis estadístico se hizo mediante el programa de cómputo Excel, versión 2003.

Las variables fueron evaluadas con media y desviación estándar para las variables continuas, y frecuencia y porcentaje para las discretas.

RESULTADOS

En la población estudiada, 87% eran mujeres y 13%, hombres. Las edades iban de 21 a 55 años, con media de 34.8. La prevalencia de prehipertensión fue de 39.2% y de hipertensión arterial sistémica, de 9.34%. La media de edad en hipertensión fue de 43.6 años y de 32.6 años en prehipertensión.

DISCUSIÓN

Poco se ha estudiado en México la prevalencia de enfermedades en el personal de enfermería. El presente estudio es un llamado de atención, dado que es personal en riesgo (al igual que la población general) de contraer padecimientos como la hipertensión y la definida prehipertensión, cuya prevalencia, como se demuestra en este estudio, es muy elevada. Esto es preocupante, dado que se trata de personal a cargo de la salud de la población general y, no obstante, es un grupo en riesgo. Es necesario el control adecuado y mayor conciencia entre el personal de salud, a fin de disminuir los riesgos cardiovasculares relacionados con esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999 para la Prevención, Tratamiento y Control de la Hipertensión Arterial, 2000.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289:2560-71.
3. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology. Guidelines for the management of arterial hypertension 2003. *Journal of Hypertension* 2003;21:1011-53.
4. Hajjar I, Kotche TA. Trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003; 290:199-206.
5. Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Salud 2000. México, 2000.
6. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham heart study. *JAMA* 2002;287:1003-10.
7. Martin JC, Simal F, Carretero JL. Prevalencia, grado de detección, tratamiento y control de la hipertensión arterial en población general. *Estudio Hortega. Hipertensión* 2003;20(4):148-54.
8. López V, Peña A, Iglesias A. Prevalencia de la hipertensión sistólica aislada en una población mayor de 60 años. *Hipertensión* 2002;19(9):384-9.
9. García-Peña C, Thotrgood M, Reyes S. Prevalencia y tratamiento de hipertensión en ancianos en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Salud Publica Mex* 2001;43:415-20.
10. Consejo Nacional de Población (CONAPO), México. Envejecimiento demográfico de México: retos y perspectivas. Por una sociedad para todas las edades. México, 1999.
11. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 1993;153:154-83.
12. Marín R, Tranche S, Rodríguez-Manas L. Grado de control y prevalencia en una población de diabéticos tipo 2 seguidos en atención primaria. *Hipertensión* 2002;19(Suppl 2):29.
13. Lorenzo C, Serrano M, Martínez M. Prevalence of hypertension in Hispanic and Non Hispanic white populations. *Hypertension* 2002;39:203-8.
14. Percy Ch, Freedman D, Gilbert T, White L, et al. Prevalence of hypertension among Navajo indians: findings from the Navajo Health and Nutrition Survey. *J Nutr* 1997;127(10):2114S-9S.
15. Singh RB, Sharma JP, Rastogi V. Prevalence and determinants of hypertension in the Indian social class and heart survey. *J Hum Hypertens* 1997;11(1):51-56.
16. Sánchez MF, Porta T. Prevalencia de hipertensión arterial en operarios de entre 20 y 40 años en un establecimiento industrial. *Rev Med Tucumán* 1999;5(1):43-53.
17. Gordy FM, Le Jeune RC, Copeland LB. The prevalence of hypertension in a dental school patient population. *Quintessence Int* 2001;32(9):691-5.
18. Ennis I, Gende O, Cingolani H. Prevalencia de hipertensión arterial en 3,154 jóvenes estudiantes. *Medicina (B. Aires)* 1998;58(5-1):483-91.
19. Annand MP. Prevalence of hypertension amongst Mumbai executives. *J Assoc Physicians India* 2000;48(12):1200-1.
20. Ostrosky L, Rangel-Frausto S, García-Romero E. Tuberculosis en los trabajadores de la salud: importancia de los programas de vigilancia y control. *Salud Publica Mex* 2000;42:48-52.
21. Gómez R, Grimaldi A. Tabaquismo en personal de salud: estudio en una unidad hospitalaria. *Salud Publica Mex* 1998;4:53-57.
22. Fanghanel G, Sánchez L, Arellano S. Prevalencia de factores de riesgo de enfermedad coronaria en trabajadores del Hospital General de México. *Salud Publica Mex* 1997;39:427-32.
23. Valles M, Mate G, Bronsoms J. Prevalencia de hipertensión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular en trabajadores hospitalarios. *Med Clin (Barc)* 1997;108(16):604-7.
24. Facci JC, Carvalho JJ, Facci AM. Prevalence of arterial hypertension among the personnel of a general hospital. *Arq Bras Cardiol* 1986;46(3):195-7.



Efectos de la combinación de ezetimiba más estatinas sobre los lípidos en pacientes mexicanos

Jaime Carranza Madrigal,* Angelina Herrera Cortés,** Hugo Lemus Colunga**

RESUMEN

Antecedentes: a pesar de su eficacia, el porcentaje de pacientes tratados con estatinas que alcanzan la meta de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad es muy bajo.

Objetivo: determinar el efecto de la combinación de ezetimiba más estatinas sobre el perfil de lípidos en pacientes mexicanos con concentraciones de C-LDL por encima de la meta.

Material y método: estudio observacional, abierto, prospectivo, ciego para los evaluadores de laboratorio, en 48 pacientes con concentraciones de C-LDL por encima de la meta correspondiente de acuerdo con los criterios del *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III*. Se determinaron las concentraciones de: colesterol total, triglicéridos, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad y se calculó el C-LDL en un laboratorio certificado por el *American College of Pathologists*, antes y a las ocho semanas de recibir tratamiento con estatina más 10 mg de ezetimiba.

Resultados: se alcanzó la meta de C-LDL en 83.3% de los casos. Hubo descensos significativos del colesterol total de 37%, en C-LDL de 51% y de triglicéridos de 18%. Contra lo reportado en la bibliografía, el C-HDL se redujo significativamente en 6.8%. Este descenso se observó en todos los grupos de pacientes con excepción de los que tenían hipoalfofipoproteinemia y los tratados con rosuvastatina más ezetimiba.

Conclusiones: el tratamiento con estatinas más ezetimiba provoca importantes reducciones del C-LDL en pacientes mexicanos, con efectos menores pero significativos en triglicéridos, pero la reducción importante en C-HDL, cuyas repercusiones a largo plazo se desconocen.

Palabras clave: estatinas, ezetimiba, lipoproteínas de alta densidad, lipoproteínas de baja densidad.

ABSTRACT

Background: The percentage of patients treated with statins who reach the low-density lipoproteins cholesterol goal is low.

Objective: This trial was designed to determine the effects of ezetimibe plus statins on lipid profile from Mexican patients with LDL-C values above the goal.

Methods: Forty eight patients with LDL-C levels above the goal established by the National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III were included in an observational, prospective, open, and blinded for laboratory technicians trial in which total cholesterol, triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol were measured, and LDL-C values were estimated by means of Friedewald's formula. Evaluations were made in a certified laboratory by the American College of Pathologists at the start of the trial and eight weeks after treatment with ezetimibe 10 mg plus statins.

Results: The LDL-C goal was reached by 83.3%. There were significantly decrements in total cholesterol by 37%, LDL-C by 51% and triglycerids by 18%. Against previously reported HDL-C levels were significantly reduced by 6.8%. This decrement was observed in all groups of patients but male, subjects with hypoalfofipoproteinemia, and those treated with rosuvastatin plus ezetimibe.

Conclusions: Ezetimibe plus statins produced remarkable decrements on LDL-C, on triglycerids led to less intensive but significant reductions. However on HDL-C there were important decrements whose potential repercussions are unknown.

Key words: Ezetimibe, high-density lipoproteins, low-density lipoproteins, statins.

* Clínica cardiometabólica.

** Estudiantes de 5º año.

Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez,
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia,
Michoacán, México.

Correspondencia: Dr. Jaime Carranza Madrigal. Padre Lloreda 434-1, colonia Centro, CP 58000, Morelia, Michoacán, México. Tels.: (443) 3120-510-144, 3120-014-144. Fax: (443) 3263-925.

E-mail: jcmavocat@yahoo.com.mx

Recibido: enero, 2007. Aceptado: abril, 2007.

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

El tratamiento farmacológico de las dislipidemias con estatinas es eficaz en la prevención primaria y secundaria de episodios cardiovasculares.¹⁻³ Además, la relación entre la concentración de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad y el riesgo cardiovascular es lineal y continua, lo que sugiere que a menor cantidad de C-LDL se tendrá menor riesgo cardiovascular;⁴ esto establece metas de tratamiento cada vez más bajas en cuanto a la concentración de dichas lipoproteínas.^{5,6} Sin em-

bargo, a pesar de la eficacia de dichos fármacos, el número de pacientes que alcanza los objetivos es muy bajo.⁷⁻⁹ Por lo tanto, es necesario buscar tratamientos complementarios a las estatinas, para lograr sinergia en su efecto hipolipemiante. La ezetimiba, un inhibidor selectivo de la absorción intestinal de colesterol, parece ser una opción eficaz y segura para adicionar a las estatinas y lograr mayor efecto reductor de C-LDL.^{10,11} Como la mayoría de los pacientes reportados en la bibliografía en grandes estudios multicéntricos son de origen escandinavo o anglosajón, cuya dislipidemia predominante es la elevación de C-LDL con el resto del perfil de lípidos normal, y no corresponden al tipo de dislipidemia predominante en México, se realiza el presente estudio para determinar el efecto de la combinación de ezetimiba más estatinas sobre el perfil de lípidos en pacientes con concentraciones de C-LDL por encima de la meta establecida para ellos de acuerdo con su riesgo cardiovascular⁵ por el *National Cholesterol Education Program* (NCEP).

MATERIAL Y MÉTODO

Se incluyeron 48 pacientes (36 mujeres y 12 hombres) con edad promedio de 61.9 ± 12.6 (desviación estándar) años, rango de 32 a 83 años, todos con concentración de C-LDL por encima de la meta correspondiente a su grado de riesgo de acuerdo con el NECP. El estudio fue observacional, prospectivo, ciego para los evaluadores del laboratorio, y en él se determinaron las concentraciones de lípidos séricos: colesterol total, triglicéridos, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad y se calculó el colesterol de LDL mediante la fórmula de Friedewald en un laboratorio certificado por el *American College of Pathologists*, antes y a las ocho semanas de recibir tratamiento con estatina en dosis establecidas por el médico tratante más 10 mg de ezetimiba, ya sea en combinación fija o en formulaciones farmacéuticas separadas. Los criterios de inclusión fueron: concentraciones de C-LDL encima de la meta ya sea en tratamiento previo con estatina sola o vírgenes al tratamiento, triglicéridos menores de 350 mg/dL, y que aceptaran por escrito participar en el estudio. Se excluyó a aquellos pacientes que tomaran ezetimiba, resinas de intercambio aniónico, fibratos o cualquier otra forma de tratamiento hipolipemiante,

con excepción de estatinas, así como aquellos con antecedentes de hipersensibilidad o reacciones adversas a la estatina.

RESULTADOS

De los 48 pacientes, 24 eran diabéticos (50%), 44 hipertensos (91.6%), 27 (67.5%) tenían sobrepeso definido como el índice de masa corporal mayor a 25, 31 (64.5%) tenían los criterios del síndrome metabólico de acuerdo con el NCEP, mayores de 65 años fueron 23 (47.9%), con hipertrigliceridemia definida como concentración de triglicéridos mayor a 150 mg/dL hubo 26 (54.1%), con hipoalfalipoproteinemia, definida como concentración de C-HDL menor a 40 mg/dL, fueron 14 pacientes (29.1%), con meta de C-LDL menor a 100 mg/dL (M 100) eran 27 sujetos (67.5%), 21 con meta mayor de 100 mg/dL, de los cuales uno tenía meta establecida menor a 160 mg/dL y los 20 restantes, menores a 130 mg/dL. El tratamiento hipolipemiante aplicado fue con rosuvastatina, 10 mg más ezetimiba en 21 pacientes (43.7%), simvastatina, 20 mg, más 10 mg de ezetimiba en otros 21 pacientes, y los restantes seis pacientes recibieron otras estatinas (tres atorvastatina 10 mg, dos fluvastatina, 80 mg, y uno pravastatina 20 mg) más 10 mg de ezetimiba.

En el cuadro 1 se muestran los efectos del tratamiento sobre el perfil de lípidos, tanto en el grupo completo de pacientes como en los subgrupos establecidos. Se aprecia cómo en todos los casos hubo descensos significativos de colesterol total y C-LDL. Sobre las concentraciones de C-HDL, hubo descensos significativos en el grupo total y en la mayor parte de los subgrupos con excepción de los hombres, los pacientes con hipoalfalipoproteinemia y los tratados con rosuvastatina más ezetimiba, en donde a pesar de haber tendencia al descenso, ésta no fue significativa. En ningún grupo hubo elevación alguna del C-HDL. Algo similar ocurrió en las concentraciones de triglicéridos, donde hubo descensos significativos en la mayor parte de los grupos de pacientes, salvo en los que no tenían síndrome metabólico ni hipertrigliceridemia, quienes tenían una concentración de entrada menor que sus contrapartes, ni tampoco en los tratados con simvastatina más ezetimiba, donde tampoco hubo descenso de triglicéridos estadísticamente significativo.

Cuadro 1. Valores del perfil de lípidos pre y postratamiento

	CT		C-LDL		C-HDL		TG	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Todos	241 ± 41.7	151.1 ± 50*	159 ± 34.2	76.2 ± 38.5*	46.7 ± 10.4	43 ± 9.7*	179.4 ± 77	138.6 ± 59.2*
Fem.	243.4 ± 41.7	151.6 ± 52.3*	157.9 ± 33.3	78.3 ± 43.4*	47.9 ± 10.1	43.6 ± 9.9*	190.9 ± 84.5	145.1 ± 60.5*
Masc.	232.3 ± 42.4	149.4 ± 44.1*	160.5 ± 38	84.2 ± 31*	43 ± 10.7	41.5 ± 9.3	144.7 ± 28.8	119 ± 52.7*
> 65	236.7 ± 46.1	145.7 ± 41.6*	150.2 ± 34	74 ± 27*	48.3 ± 11.3	44.8 ± 9.3*	194.7 ± 90.9	136.2 ± 50.1*
< 65	244.3 ± 37.8	156 ± 57*	166.2 ± 33.1	78.3 ± 47.2*	45.2 ± 9.5	41.4 ± 9.9*	165.2 ± 56.9	140.8 ± 67.5*
SP	240.9 ± 43.4	144.6 ± 48.9*	159.8 ± 37.5	74.5 ± 39.3*	45.8 ± 9.9	41.2 ± 9.1*	180 ± 79.6	140.3 ± 63.3*
No SP	236.6 ± 38.5	157.2 ± 51.2*	153.8 ± 28.4	85.3 ± 39.9*	48 ± 11.1	45.7 ± 10*	174.8 ± 73.3	130.7 ± 51.9*
DM	237.6 ± 47.8	152 ± 71.3*	153.5 ± 42.6	82.3 ± 58.9*	47.7 ± 10.6	41.7 ± 10.5*	182.4 ± 71.4	142.1 ± 64.4*
No DM	250.5 ± 37.1	156.1 ± 38.5*	168.7 ± 27.8	82.3 ± 30*	45.4 ± 9	43.8 ± 8.9	186 ± 82.4	141.8 ± 57.1*
SM	238.1 ± 44.8	141.6 ± 47.9*	154.6 ± 35	71.6 ± 37.9*	43.9 ± 10.3	39.9 ± 8.5*	200.6 ± 83.8	146.3 ± 61.5*
No SM	245.4 ± 36.2	168.4 ± 50.3*	165.6 ± 32.2	94.8 ± 39.3*	51.7 ± 8.8*	48.7 ± 9.4**	140.6 ± 41.9*	124.5 ± 53.6
HTG	255.8 ± 40.9	158.6 ± 51.7*	164.8 ± 33.8	81.6 ± 42.3*	45.6 ± 9.8	42 ± 10.1*	230.4 ± 70.5	167.3 ± 54.9*
No HTG	222.8 ± 35.9*	142.2 ± 47.5*	151.1 ± 33.8	77.7 ± 37.1*	48 ± 11.1	44.2 ± 9.4*	119 ± 17.4*	104.7 ± 45*
HHDL	221.9 ± 39.3	121.9 ± 28.8*	146.1 ± 28.4	61.2 ± 21.3*	34.9 ± 4.2	33.8 ± 6.6	210.6 ± 104	134.5 ± 61.2*
No HHDL	248.4 ± 40.7+	163.1 ± 52.1**	163.7 ± 35.3+	87.5 ± 43*+	51.5 ± 8*	46.8 ± 8.1**	166.5 ± 59.9	140.3 ± 59.2*
Meta < 100	230.4 ± 43.1	146 ± 56.9*	148.4 ± 35.4	78.5 ± 44.7*	46.5 ± 11.8	40.6 ± 11.3*	178 ± 74.9	142 ± 75.6*
Meta > 100	254.9 ± 36.9+	157.7 ± 39.6*	172.6 ± 27.4+	73.3 ± 29.5*	47 ± 8.4	45.1 ± 8.2*	176.8 ± 69.2	137.9 ± 57.7*
Rosu	251.6 ± 47.4	150 ± 61.4*	168.6 ± 39.8	78.3 ± 49*	44.5 ± 11.3	43.9 ± 11.1	196.5 ± 84.8	138.9 ± 59*
Simva	233.8 ± 37.1	154.7 ± 42.7*	152.4 ± 28.9	81.6 ± 33.8*	51 ± 8.5	45.1 ± 6.2*	152.7 ± 58	133.7 ± 58.3
Otras	226.2 ± 30.4	142.5 ± 30.8*	144.7 ± 21.6	79 ± 23.3*	39 ± 6.7*	32.7 ± 9.2** [‡]	212.7 ± 88.7	154.7 ± 71

* $p < 0.05$ vs. Pre. * $p < 0.05$ vs. renglón anterior. [‡] $p < 0.05$ vs. rosuvastatina. CT: colesterol total. TG: triglicéridos.

En 40 de los pacientes (83.3%) se alcanzó la meta de C-LDL, en 21 de los 27 (77.7%) de los que tenían una meta menor a 100 mg/dL y en 19 de los 21 (90.4%) con meta mayor a 100 mg/dL.

En la figura 1 se aprecia el cambio porcentual en el perfil de lípidos, se observa descenso significativo de todos los parámetros evaluados, especialmente la concentración de colesterol total y C-LDL.

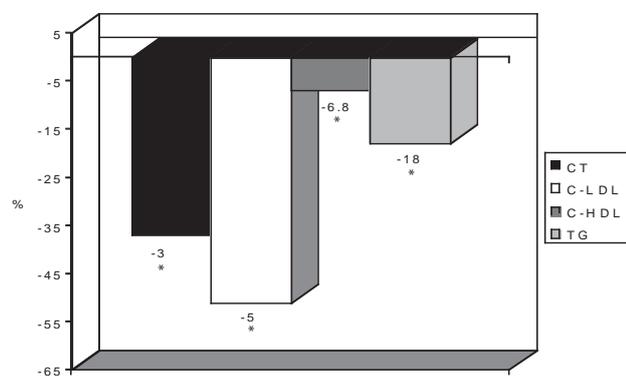


Figura 1. Porcentaje de cambio en lípidos séricos. Grupo total. * $p < 0.05$.

La figura 2 muestra cómo los tratamientos hipolipemiantes redujeron las concentraciones de colesterol total en más de 30% en todos los grupos de pacientes. Del mismo modo hubo descensos significativos de alrededor de 50% en todos los grupos de pacientes (figura 3).

La figura 4 muestra cómo hubo descensos significativos de hasta 12% en el C-HDL, especialmente en el

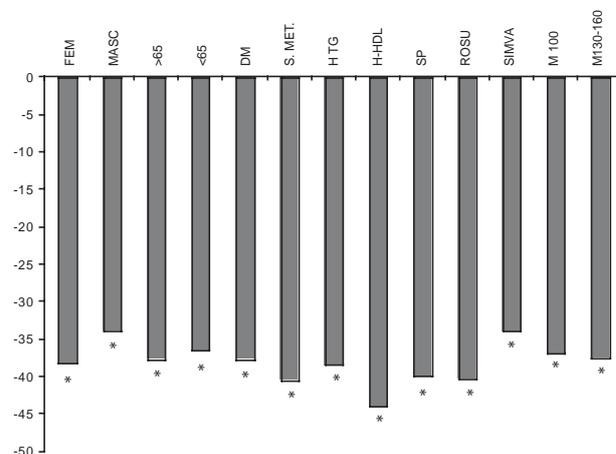


Figura 2. Porcentaje de cambio en colesterol total. * $p < 0.05$.

grupo de diabetes mellitus, M 100 y con el tratamiento con simvastatina.

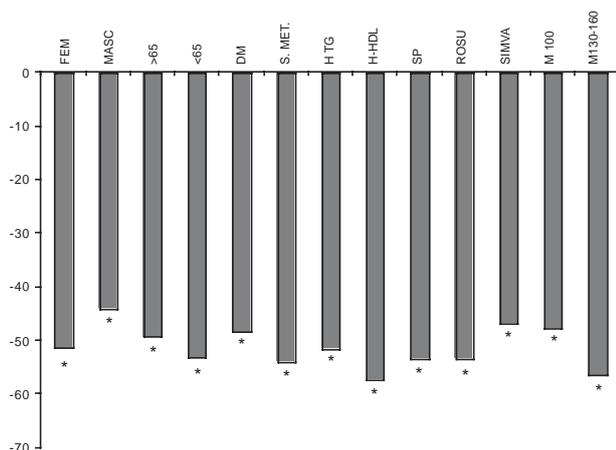


Figura 3. Porcentaje de cambio en colesterol de LDL. * $p < 0.05$.

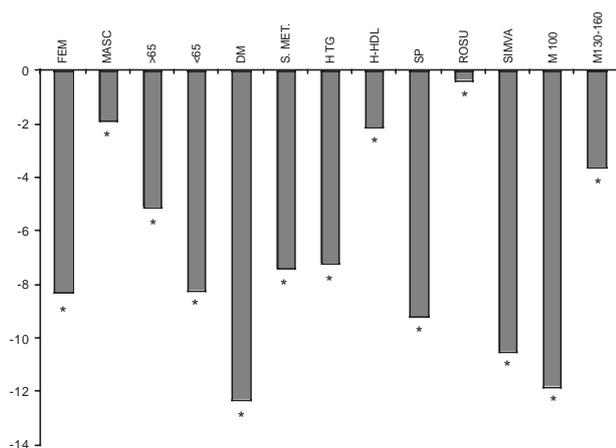


Figura 4. Porcentaje de cambio en colesterol de HDL. * $p < 0.05$.

En la figura 5 se observa que en triglicéridos hay descensos de alrededor de 25%, especialmente en pacientes con hipoalfalipoproteinemia, hipertrigliceridemia, síndrome metabólico, mayores de 65 años y con el tratamiento con rosuvastatina.

DISCUSIÓN

El presente estudio muestra que la combinación de estatinas con ezetimiba provocó descenso general de 51% del C-LDL, y de más de 40% en todos los grupos

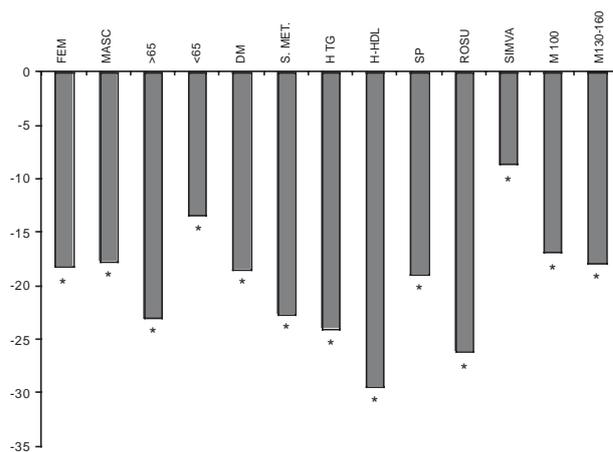


Figura 5. Porcentaje de cambio en triglicéridos. * $p < 0.05$.

de pacientes, superior a lo obtenido con combinaciones de lovastatina 10, 20 y 40 mg más 10 mg de ezetimiba,¹² y similares a las combinaciones con simvastatina 10, 20, 40 y 80 mg más ezetimiba¹³ o atorvastatina en dosis similares¹⁴ en estudios al azar o semejantes al presente, de tipo abierto, en donde se agregó ezetimiba a la estatina prescrita por el médico tratante,¹⁵ además de un importante porcentaje de logro de las metas establecidas de acuerdo con el riesgo cardiovascular. Sobre triglicéridos, en nuestros pacientes el efecto general de reducción de 18% es poco menor al reportado en la bibliografía, que oscila entre 20 y 40%; sin embargo, es similar en nuestros grupos de pacientes con concentraciones basales de triglicéridos más altas como son los con hipoalfalipoproteinemia, hipertrigliceridemia, mayores de 65 años y con síndrome metabólico.

Algo notable es que en nuestros pacientes, en ningún grupo hay incremento significativo del C-HDL, entre 5 y 11% reportado en la bibliografía, tanto en los que asociaron ezetimiba a estatinas como el efecto de ezetimiba sola¹⁰ encontrado de 2.5 a 5%. Por el contrario, salvo en los grupos con hipoalfalipoproteinemia, los hombres, aunque es un grupo muy pequeño, y en aquellos en donde la ezetimiba se asoció a rosuvastatina, en todos los demás grupos hubo descensos significativos de este elemento considerado un protector contra la aterosclerosis.¹⁶ Este hecho puede ser una característica del efecto de la combinación de hipolipemiantes en pacientes con dislipidemia mixta, predominante en nuestro país, y sus repercusiones a largo plazo son

desconocidas, ya que si bien puede ser una respuesta homeostática a la importante reducción de C-LDL obtenida con el tratamiento, debemos recordar también que en este tipo de dislipidemias frecuentemente hay incremento del fenotipo denso de LDL, más susceptible a oxidación subendotelial y más aterogénico,¹⁷ y que se caracteriza por contener menores cantidades de colesterol. Por lo tanto el cálculo de C-LDL puede ser engañoso y no reflejar realmente la cantidad ni el tipo de LDL que se desarrollan como respuesta al tratamiento farmacológico de la dislipidemia. Una alternativa sería la medición de apolipoproteína B, de la cual existe aproximadamente una molécula por cada LDL y refleja con más exactitud el cambio cuantitativo de estas lipoproteínas.¹⁸ Otra opción es evaluar la repercusión vascular del cambio lipídico, ya sea mediante pruebas anatómicas como la medición del espesor de la íntima-media carotídea,¹⁹ o bien pruebas funcionales endoteliales como la vasodilatación influida por flujo,²⁰ ambas mejoradas con el uso de estatinas y otras maniobras reductoras del C-LDL. Aunque aún existe controversia acerca de si estos beneficios se deben a la reducción del C-LDL u otros efectos independientes que las estatinas tienen y que han sido denominados *efectos pleiotrópicos*. Finalmente, una propuesta para contrarrestar el efecto potencialmente adverso sobre C-HDL es considerar la adición de un fibrato al tratamiento de los pacientes con dislipidemia mixta y C-LDL por encima de las metas.²¹

CONCLUSIÓN

El tratamiento con estatinas más ezetimiba provoca importantes reducciones de C-LDL en pacientes mexicanos, con efectos menores pero significativos en triglicéridos, pero una reducción importante en C-HDL cuyas repercusiones se desconocen. La combinación de ezetimiba más rosuvastatina parece ser más efectiva que la ezetimiba más simvastatina en reducción de triglicéridos y probablemente produzca menores decrementos de C-HDL.

REFERENCIAS

- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomized, double-blind trial. *Lancet* 2001;357:577-81.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
- Durrington PN. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003;362:717-31.
- 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 in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
- Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000;160:459-67.
- Foley KA, et al. Effectiveness of statin titration on low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high risk of atherogenic events. *Am J Cardiol* 2003;92:79-81.
- Alpizar M. National survey to determine the percentage of patients who reach the goals established by National Cholesterol Education Program (NCEP) when they are managed with statins. *Diabetes* 2005;54(Suppl 1):A590.
- Bays H, Drehobl M, Rosenblatt S, Toth P, et al. Low-density lipoprotein cholesterol reduction by SCH-58235 (ezetimibe), a novel inhibitor of intestinal cholesterol absorption in 243 hypercholesterolemic subjects: results of a dose-response study. *Atherosclerosis* 2000;151:135.
- Kosoglu T, Meyer I, Musiol B. Pharmacodynamic interaction between the new selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe and simvastatin. *Atherosclerosis* 2000;151:135.
- Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, Lipka LJ, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003;91:418-24.
- Davidson MH, McGarry T, Bettis R. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2125-34.
- Ballantyne CN, Houri J, Notarbartolo A, for the Ezetimibe Study Group. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia. A prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003;107:2409-15.
- Gagné C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1084-91.

16. Mackness MI, Durrington PN. High-density lipoprotein, its enzymes and its potential to influence lipid peroxidation. *Atherosclerosis* 1995;115:243-53.
17. Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC, Aubin F, et al. For the DAIS Group. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease. The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Circulation* 2003;107:1733-37.
18. Sniderman EA. How, when, and why to use apolipoprotein B in clinical practice. *Am J Cardiol* 2002;90:48-54.
19. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, et al. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol. A randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002;106:2055-60.
20. De Jongh S, Lilien MR, Roodt J, Stroes ES, et al. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2117-21.
21. Garcia E, Carranza J, Alvarez C. Effects of bezafibrate + simvastatin and bezafibrate + ezetimibe on lipid profile and flow-dependent vasodilation in hypertensive patients with hypertriglyceridemia and low HDL-cholesterol levels. Proceedings of the XVIth Scientific Meeting of the Interamerican Society of Hypertension, Cancun, Q. Roo, Mexico, april 2005:148.

Relación entre reversibilidad reversa y disfunción sistólica ventricular izquierda en pacientes con coronarias normales

Arturo Orea Tejeda,^{*,**,****} Lilia Castillo Martínez,^{**,**} Carlos Armando Aguilar Sáenz,^{***} Enrique Asensio Lafuente,^{**} Dora Corzo León,^{**} René Narváez David,^{**} Joel Dorantes García,^{**} Ángeles Cano García,^{*,****} Ofelia González Treviño^{****}

RESUMEN

Antecedentes: entre los patrones encontrados en estudios de perfusión miocárdica, no se ha establecido el valor pronóstico y la importancia de la reversibilidad reversa, hallazgo de significado controversial, por lo que existe poca información con respecto a su trascendencia funcional.

Objetivo: el presente estudio se diseñó con el propósito de conocer la frecuencia, las comorbilidades y el efecto en la función ventricular de la reversibilidad reversa en la población mexicana.

Material y método: análisis retrospectivo de los expedientes de pacientes con coronariografía normal que contaran con estudio de perfusión miocárdica.

Resultados: se estudiaron 42 pacientes, de los cuales 16 (38.1%) tuvieron reversibilidad reversa. Éstos tuvieron mayor frecuencia de infarto (31 vs. 7.7 %) y de diabetes mellitus tipo 2 (50 vs. 23%), respectivamente. Los sujetos con reversibilidad grave tuvieron una fracción de expulsión menor (43.3 ± 1.5 vs. 61.5 ± 15.4) y mayor recurrencia de diabetes mellitus, comparados con los sujetos sin reversibilidad grave (83 vs. 25%, respectivamente).

Conclusión: la reversibilidad grave se relaciona con factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus tipo 2 e infarto), deterioro de la función sistólica e incluso insuficiencia cardíaca.

Palabras clave: reversibilidad reversa, disfunción ventricular izquierda, fracción de expulsión, diabetes mellitus.

ABSTRACT

Background: Among the different imaging patterns found in myocardial perfusion imaging, the true significance of the reverse reversibility remains a controversial subject.

Objective: The objective of this study was to evaluate the prevalence of reverse reversibility and its relation to left ventricular systolic function among a cohort of patients who underwent coronary angiography and scintigraphic study.

Material and methods: We retrospectively analyzed the data of patients with normal coronary arteries on angiography and that had a scintigraphic study.

Results: There were 42 patients who had normal coronaries on coronary angiography and had a scintigraphic study; 16 (38.1%) had reverse reversibility pattern. Patients with reverse reversibility pattern showed higher prevalence of myocardial infarction (31 vs. 7.7%) and diabetes mellitus type 2 (50 vs. 23%) than those who did not show the pattern. Subjects with severe reverse reversibility had lower left ventricular ejection fractions ($43.3 \pm 1.5\%$ vs. $61.5 \pm 15.4\%$) than subjects without it.

Conclusion: Among patients undergoing coronary angiography and Tc99-sestamibi myocardial perfusion scintigraphy, severe reverse reversibility was associated with lower left ventricular ejection fraction.

Key words: Reverse reversibility, left ventricular dysfunction, ventricular ejection fraction, diabetes mellitus.

* Clínica de insuficiencia cardíaca.

** Departamento de cardiología.

*** Departamento de medicina interna.

**** Departamento de medicina nuclear.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, DF, México.

Correspondencia: Dra. Lilia Castillo Martínez. Clínica de insuficiencia cardíaca del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Providencia 1218-A, 402, colonia del Valle, delegación Benito Juárez, CP 03100, México, DF, México. Tel. y fax: (5255) 5513-9384. E-mail: artorea@yahoo.com.mx
Recibido: marzo, 2007. Aceptado: mayo, 2007.

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

Los estudios de perfusión miocárdica son decisivos en el tratamiento de la cardiopatía isquémica; sin embargo, existen casos con alteraciones de perfusión, sin lesiones obstructivas coronarias, donde los resultados no son concluyentes, especialmente aquellos con el defecto de perfusión denominado reversibilidad reversa.^{1,2}

Entre los patrones de perfusión anormal, la reversibilidad reversa es el menos conocido y aún no se define si representa o no isquemia. Su valor pronóstico se ignora, e incluso algunos investigadores la consideran

como no significativa clínicamente y sin mérito para una futura investigación.²

El patrón de reversibilidad reversa significa que en las imágenes que se obtienen después de ejercicio o estrés farmacológico, los defectos de perfusión se normalizan o mejoran, comparados con las alteraciones observadas en imágenes posteriores al reposo.

Este patrón es frecuentemente observado en pacientes con cardiopatía isquémica (antecedente de infarto miocárdico, tratados con trombólisis o procedimientos de revascularización miocárdica), y se podría explicar por un flujo sanguíneo mayor que el normal, con un lavado acelerado del radiofármaco en las regiones no infartadas vecinas. Una explicación alternativa es la captación de talio en el área intersticial extendida, con un lavado más rápido del radiofármaco.³ La captación miocárdica anormal de talio²⁰¹ puede ser posterior a perfusión inadecuada, pero también a anomalías metabólicas que afectan la transferencia de potasio a través de la membrana.⁴

Aunque para el sestamibi es inexacto hablar de reversibilidad reversa, pues el radiofármaco no tiene redistribución, se utiliza el concepto con ese sentido. En estudios con esta sustancia se observó reversibilidad reversa en áreas de alto riesgo en pacientes con infarto del miocardio y función ventricular izquierda conservada.⁵ Choe y colaboradores encontraron⁶ que la reversibilidad reversa se relacionó con infarto del miocardio no transmural detectado por medio de ecocardiografía de contraste.

El presente estudio se diseñó para determinar la relación entre la reversibilidad reversa como una alteración de la perfusión con sestamibi y la disfunción ventricular izquierda.

MÉTODOS

Para el lapso entre agosto de 1999 y abril del 2004, se revisaron todos los casos de los pacientes referidos por angiografía coronaria en quienes no se encontraron lesiones obstructivas coronarias. Se analizaron retrospectivamente y, después, se les dio seguimiento hasta agosto del 2004.

Se incluyeron aquellos pacientes mayores de 18 años edad con arterias coronarias epicárdicas normales (sin lesiones coronarias o con obstrucciones menores

de 25% en la imagen angiográfica) que tuvieran un estudio de perfusión miocárdica. Fueron excluidos aquellos con datos incompletos, cardiomiopatía hipertrofica o dilatada, enfermedad valvular o pericárdica, infarto miocárdico o angina inestable dentro de los seis meses anteriores al estudio.

Estudio de perfusión miocárdica

Todos los pacientes fueron sometidos a un estudio de perfusión con protocolo de reposo-esfuerzo utilizando una cámara gammagráfica Siemens Multispect 2HD/HD con dos detectores rectangulares de 59 fotomultiplicadores cada uno, un sistema rotatorio (*gantry*) y un colimador multipropósito de alta resolución. Las imágenes se obtuvieron en un arco de 180° e intervalos de 6° 40" por imagen, iniciando 60 minutos después de las dosis de reposo y tras ingerir alimentos ricos en grasa para estimular el vaciamiento hepato-biliar del radiofármaco (tecnecio 99m-sestamibi para todos los casos). Las imágenes de reposo se obtuvieron 60 minutos después de la aplicación de 10 mCi (371 Mbq) de Tc99m-sestamibi. Dos horas más tarde, tras la administración en cuatro minutos de una dosis de 0.142 mg/kg/min de dipiridamol, se obtuvieron las imágenes de estrés. Después de tres minutos de completar la infusión de dipiridamol, se administraron 25 mCi de Tc99m-sestamibi (927 Mbq). Cada paciente fue estimulado nuevamente para ingerir alimento rico en grasa y así favorecer el vaciamiento biliar. Las imágenes obtenidas se procesaron sin corrección por atenuación y se evaluaron e interpretaron por dos expertos en medicina nuclear y cardiología nuclear, de acuerdo con los criterios de las guías de la *American Society of Nuclear Cardiology*.

La reversibilidad reversa se manifestó cuando en las imágenes adquiridas, después del ejercicio, se normalizaron los defectos de perfusión observados en las imágenes tomadas en reposo. Cualquier disminución en la captación del radiofármaco detectada por inspección semicuantitativa en cualquiera de las siguientes zonas: anterior, septal, apical, inferior, posterior o lateral, se consideró como defecto de perfusión. Las imágenes fueron analizadas segmento a segmento con base en la distribución de los territorios de las tres arterias coronarias principales. Se estableció una puntuación de perfusión en estrés como sigue: 0

= normal, 1 = hipoperfusión leve, 2 = hipoperfusión moderada, 3 = hipoperfusión grave. Se compararon las imágenes en estrés con las de reposo, segmento por segmento, y se asignó una puntuación de perfusión en reposo de la siguiente manera: 0 = no defecto, 1 = completamente reversible, 2 = parcialmente reversible, 3 = fijo o irreversible.

De acuerdo con la puntuación previamente descrita, los segmentos se describieron como: normal = sin defectos o cambios de perfusión, reversible = disminución en la captación del radiofármaco entre las imágenes de estrés y las de reposo, reversibilidad reversa = mejor captación de radiofármaco en las imágenes de estrés comparadas con las de reposo, fijas = defectos de perfusión sin cambio entre el estrés y el reposo.

Se utilizó un modelo de 20 segmentos para la interpretación: seis en el segmento apical, seis en la porción media ventricular y seis en los segmentos basales. El ápex se dividió en dos. La distribución de los segmentos en los tres territorios coronarios principales se realizó de acuerdo con el siguiente esquema:

- Inferior, posterior y posterolateral, a la coronaria derecha.
- Anterior, anteroseptal y anterolateral, a la descendente anterior.
- El ápex se asignó a la arteria coronaria con defectos adyacentes.

Se calculó el promedio de los territorios afectados para cada paciente en relación con la arteria coronaria participante.

Los pacientes con diabetes mellitus se clasificaron según los criterios de la Organización Mundial para la Salud para la prueba de tolerancia a la glucosa.⁷

Los pacientes con antecedente de dolor precordial con aumento en la concentración de enzimas mayor a dos veces el límite superior normal, que ocurriera sin nuevas ondas Q en el electrocardiograma de 12 derivaciones, fueron considerados con infarto no-Q, en contraste con los casos con elevaciones del segmento ST en derivaciones contiguas, que fueron considerados con infarto con elevación del segmento ST.⁸

La fracción de expulsión se determinó a través del ecocardiograma o la ventriculografía radioisotópica.

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan como la media más-menos la desviación estándar, y las categóricas como número y porcentaje. Las variables categóricas se analizaron mediante la prueba exacta de Fisher o de la χ^2 . El número y la gravedad de los segmentos con anomalías se compararon con la prueba de la *t* de Student no pareada. Un valor de *p* menor a 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se encontraron 55 pacientes con arterias coronarias normales, pero sólo 42 tuvieron estudios de perfusión miocárdica. Éstos tuvieron un rango de edad entre 29 y 83 años (59 ± 11.5 años); 25 fueron mujeres (59.5%) y 17, hombres (40.5%). Fueron seguidos durante 33.8 ± 21.7 meses. La angiografía coronaria se realizó en 14 de ellos (33.3%) debido a angina típica, en 17 (40.5%) por angina atípica y en 11 (26.2%) por causas distintas al dolor torácico. De los 42 pacientes estudiados, 16 (38.1%) tuvieron reversibilidad reversa en al menos uno de los segmentos miocárdicos (figura 1).

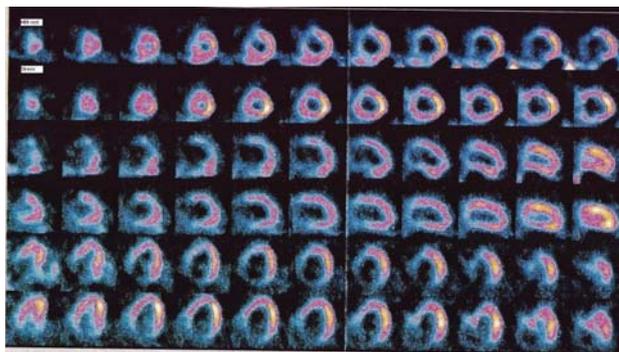


Figura 1. Estudio de perfusión miocárdica (Tc99m-sestamibi) reposo/estrés que muestra reversibilidad reversa grave: mejor captación del radiofármaco en las imágenes de estrés, comparadas con las de reposo en segmentos miocárdicos anteroseptal e inferior.

El cuadro 1 muestra la frecuencia de diferentes comorbilidades y la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo en los pacientes con y sin reversibilidad reversa. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia del infarto previo, la cual fue mayor entre los pacientes con reversibilidad reversa. La prevalencia de diabetes mellitus también

Cuadro 1. Frecuencia de comorbilidades, episodios primarios y función ventricular en presencia o no de reversibilidad reversa

Variables	Reversibilidad reversa		p
	Sí n = 16	No n = 26	
Edad (años)*	59 ± 14.3	59.5 ± 9.4	NS
IMC (kg/m ²)*	28.5 ± 5.6	29.0 ± 5.1	NS
Sexo (F/M), n (%)	7 (43.7)/9 (56.3)	18 (69.2)/8 (30.8)	NS
Diabetes mellitus, % (n)	50.0 (8)	23.1 (6)	0.07
Hipertensión arterial, % (n)	75.0 (12)	57.7 (15)	NS
Hipercolesterolemia, % (n)	80.0 (20)	65.4 (17)	NS
Insuficiencia cardiaca, % (n)	18.8 (3)	11.5 (3)	NS
Antecedente de EVC, % (n)	6.34 (1)	7.7 (2)	NS
Insuficiencia arterial periférica, % (n)	0	7.7 (2)	NS
Infarto del miocardio previo, % (n)	31.1 (5)	7.7 (2)	0.047
EPOC/asma, % (n)	12.5 (2)	7.7 (2)	NS
Tabaquismo, % (n)	31.3 (5)	34.6 (9)	NS
Angina estable, % (n)	18.8 (3)	42.3 (11)	NS
Angina inestable, % (n)	6.3 (1)	3.8 (1)	NS
EVC, % (n)	6.3 (1)	0	NS
Fracción de expulsión (%)*	57.2 ± 19.9	61.1 ± 12.7	NS

* Promedio ± desviación estándar; EVC = episodio vascular cerebral; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; NS: no significativo.

fue mayor en esos casos, aunque no alcanzó significación estadística y la fracción de expulsión no mostró diferencias entre ambos grupos.

Considerando la posibilidad de que la reversibilidad reversa estuviera relacionada con alteraciones de la función miocárdica, se compararon los casos con variante grave (mayor a dos en la escala de 1 a 3; cuadro 2).

Cuadro 2. Frecuencia de comorbilidades relacionadas, resultados primarios y hallazgos gammagráficos en presencia o no de reversibilidad reversa grave

Variables	Reversibilidad reversa grave		p
	Sí n = 6	No n = 36	
Edad	65 ± 12.4	58.1 ± 11.1	NS
IMC	30.2 ± 7.3	28.6 ± 4.9	NS
Sexo (F/M)	3 (50)/3 (50)	22 (61.1)/14 (38.9)	NS
Diabetes mellitus	83.3% (5)	25.0% (9)	0.01
Hipertensión arterial	66.7% (4)	63.9% (23)	NS
Hipercolesterolemia	50.0% (3)	61.1% (22)	NS
Insuficiencia cardiaca	16.7% (1)	13.9% (5)	NS
Antecedente de EVC	0	8.3% (3)	NS
Insuficiencia arterial periférica	0	5.6% (2)	NS
Infarto del miocardio previo	33.3% (2)	13.9% (5)	NS
EPOC/asma	16.7% (1)	8.3% (3)	NS
Tabaquismo	16.7% (1)	36.1% (13)	NS
Angina estable	16.7% (1)	36.1% (13)	NS
Angina inestable	0	5.6% (2)	NS
EVC	0	2.8% (1)	NS
Fracción de expulsión	43.3 ± 1.5	61.5 ± 15.3	< 0.05

* Promedio ± desviación estándar; EVC: episodio vascular cerebral; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; NS: no significativo.

En pacientes con variante grave, la fracción de expulsión fue significativamente menor, comparada con aquellos sin este patrón. Al utilizar un punto de corte de 45% de fracción de expulsión, 50% de los casos

tuvo reversibilidad reversa, comparado con 8.7% de aquellos en que fue mayor la fracción de expulsión ($p < 0.05$). Esta diferencia fue independiente de los antecedentes de infarto del miocardio. Los pacientes con reversibilidad reversa tuvieron significativamente mayor frecuencia de diabetes mellitus.

DISCUSIÓN

Entre los defectos de perfusión, la reversibilidad reversa es la menos caracterizada y existe controversia sobre si su origen implica disfunción endotelial o isquemia. Para muchos investigadores, incluso, no requiere más estudio o investigación.²

Los pacientes con antecedente de infarto miocárdico tratados con trombólisis o revascularización percutánea muestran frecuentemente un patrón de reversibilidad reversa que puede ser consecuencia de flujo sanguíneo mayor que lo normal, con lavado acelerado del radiofármaco en las áreas no infartadas que rodean al tejido con repercusión. Otra explicación sería la captación de talio en el tejido intersticial, con un lavado más rápido del área reperfundida.^{3,4} Las anomalías en la captación de talio podrían ser posteriores a perfusión miocárdica anormal o alteraciones metabólicas que deterioran el transporte de potasio a través de la membrana celular.⁴

En 1981, Hecht y colaboradores⁹ describieron anomalías de perfusión compatibles con reversibilidad reversa en 7% de sus estudios de perfusión, y 85% de ellos fueron relacionados con enfermedad coronaria grave, principalmente obstrucciones coronarias totales en más de 90%. Igualmente, el mecanismo de este fenómeno no se determinó claramente y se relacionó con isquemia miocárdica adyacente a la región donde ocurrió; es decir, la combinación de tejido cicatricial y tejido viable. Solamente 1% de los casos (3 en 300) no tuvo datos angiográficos de obstrucciones coronarias.

Tanasescu y colaboradores¹⁰ demostraron que dos tercios de sus pacientes tuvieron obstrucciones mayores de 75%, aunque el resto tenía arterias coronarias normales. En otras palabras, sea o no la reversibilidad reversa una manifestación de isquemia, se consideró indicador de enfermedad coronaria significativa.

Las regiones con reversibilidad reversa y mayor captación de talio en imágenes de reinyección se relacionaron con la ausencia de hallazgos electrocardiográficos o funcionales que sugirieron necrosis miocárdica como: onda Q, discinesia o acinesia de la pared ventricular y un patrón normal o no concluyente, mediante tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodeoxyglucosa en esas regiones. Las áreas que no captaron el talio en las imágenes de reinyección se relacionaron con ondas Q, movimiento parietal gravemente alterado, captación de 18-fluorodeoxyglucosa y flujo sanguíneo reducidos, por medio de tomografía por emisión de positrones. Se concluyó que la reversibilidad reversa frecuentemente significa miocardio viable críticamente dependiente del flujo coronario colateral.¹¹

El análisis de regresión logística mostró que la variante grave de este fenómeno es un factor pronóstico independiente de los subsiguientes efectos cardiovasculares adversos y aun de la depresión de la función ventricular como otro factor de mal pronóstico.¹²

En estudios con Tc99m-sestamibi, la reversibilidad reversa se observó en áreas de alto riesgo entre pacientes con infarto agudo del miocardio y función del ventrículo izquierdo conservada.⁵ Choe y colaboradores⁶ encontraron que se relaciona con infarto agudo del miocardio no transmural detectado con ecocardiograma de contraste.

Weiss y colaboradores demostraron que este fenómeno ocurrió en regiones con hallazgos de miocardio viable después de reperfusión. Adicionalmente, encontraron cambio en la movilidad parietal con reversibilidad reversa 10 días después de la reperfusión, entre 1 y 8 semanas después de un infarto del miocardio.³

La reversibilidad reversa se manifiesta en 24 a 75% de los casos después de un infarto del miocardio reciente tratado con método conservador o trombólisis. Esto sugiere que hay permeabilidad en el vaso relacionado con el infarto y miocardio viable adyacente, lo cual explicaría que 70% de los segmentos con reversibilidad reversa estén relacionados con el área de infarto y sólo 30% no.

Sugihara y colaboradores encontraron reversibilidad reversa en estudios con tecnecio-99/tetrofosmín en los pacientes tratados con angioplastia exitosa. Los

segmentos con ese fenómeno conservaron su función tras un mes de realizada una angioplastia coronaria exitosa; esto sugiere la existencia de zonas miocárdicas recuperables en segmentos con infarto del miocardio. También encontraron que la reversibilidad reversa con tecnecio-99/tetrofosmín fue más frecuente en pacientes con miocardiopatía hipertrófica, especialmente en las imágenes tempranas después del ejercicio, hecho que se interpretó como una alteración en la captación del radiofármaco debida a disfunción metabólica de los miocitos.¹⁴

En el presente estudio se encontró una mayor incidencia de reversibilidad reversa (38.1%) al compararlo con otras series (13%).¹³⁻¹⁴ Al margen de su gravedad, el fenómeno fue más frecuente en los pacientes diabéticos e individuos con infarto del miocardio previo, como se ha establecido previamente.⁵

Algunos trabajos mencionan que la reversibilidad reversa está relacionada con la existencia de miocardio viable;⁹ pero, según su gravedad, puede vincularse con peor pronóstico y depresión de la función ventricular.¹² En este estudio, estuvo más frecuentemente relacionada con la diabetes, una población bien conocida por su disfunción endotelial y síndromes coronarios que pueden inducir insuficiencia cardiaca; sin embargo, se sugiere que algunos segmentos disfuncionales con este patrón de reversibilidad reversa aún pueden mostrar cierta contractilidad mediante la administración de dobutamina o nitroglicerina.

La mayor frecuencia de reversibilidad reversa se observó en pacientes con función ventricular izquierda alterada, independientemente del territorio coronario afectado, aun después de ajustarlo a los antecedentes de infarto del miocardio. Se podría especular que la reversibilidad reversa refleja cambios funcionales subclínicos que aparecen antes de alguna lesión coronaria obstructiva. La hiperemia inducida por el estrés físico o farmacológico podría revertir dichas anomalías observadas en reposo, a través del flujo de reserva coronario no afectado del todo y, en ese caso, retrasar la aparición de síntomas aun por periodos prolongados. Sin embargo, dichas alteraciones de perfusión a largo plazo podrían afectar la función ventricular y constituirse en un factor pronóstico, si se considera su relación con la disfunción ventricular izquierda. Por lo tanto, la existencia de reversibilidad reversa debería

ser considerada en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, dado que la frecuencia de alteraciones de perfusión se relaciona con la disfunción ventricular izquierda, como se observa en los presentes casos.

Limitaciones del estudio

Este es un estudio retrospectivo hecho en una pequeña población en un centro de referencia (atención de tercer nivel), donde existe una elevada proporción de enfermedades metabólicas y, por ello, podría no reflejar la frecuencia real de tales sucesos en la población general. No obstante, debido a razones técnicas y logísticas, hay pocas posibilidades de que un estudio de este tipo se repita en centros que no dispongan de un servicio de cardiología nuclear o un laboratorio de hemodinámica.

CONCLUSIÓN

La reversibilidad reversa en pacientes con arterias coronarias epicárdicas normales se relaciona con alta prevalencia de diabetes mellitus y menor fracción de expulsión ventricular izquierda.

REFERENCIAS

1. Beller GA, Zaret BL. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;101:1465-78.
2. Pieri P. How do you deal with the reverse redistribution pattern? Is it a clinically relevant issue? *J Nucl Cardiol* 2000;7:402-4.
3. Weiss AT, Maddani J, Lew A, Shan P, et al. Reverse redistribution of thallium 201: a sign of nontransmural myocardial infarction with patency of the infarct related coronary artery. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:61-7.
4. Poole-Wilson. Potassium and the heart. *Clinics in Endocrinology and Met* 1984;13:249-68.
5. Hecht H, Hopkins J, Rose J, Blumfield D, Wong M. Reverse redistribution: worsening of thallium 201 myocardial images from exercise to redistribution. *Radiology* 1981;140:177-81.
6. Tanasescu D. Apparent worsening of thallium 201 myocardial defects during redistribution—what does it mean? *J Nucl Med* 1979;20:688.
7. Popma J, Smitherman T, Walker B, Simon T, Dehmer G. Reverse redistribution of thallium 201 detected by SPECT imaging after dipyridamole in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1990;65:1176-80.
8. Marin NJ, Dilsizian V, Arrighi J, Freedman N, et al. Thallium reinjection demonstrates viable myocardium in regions with reverse redistribution. *Circulation* 1993;88:1736-45.
9. Dey M, Souffer R. Reverse redistribution on planar thallium scintigraphy: relationship to resting thallium uptake and long-

- term outcome. *Eur J Nucl Med* 1995;22:237-42.
10. Hirata K, Yamagishi H, Tani T, Sakanoue Y, et al. Reverse redistribution of thallium 201 myocardial single photon emission tomography and contractile reserve. *Jap Circ J* 2000;64:345-51.
 11. Itagane H, Otsuka M, Yamagishi H, Suto Y, et al. Estimation of myocardial viability and clinical significance of reverse redistribution in resting Tc99 sestamibi SPECT in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiol* 1997;30:179-88.
 12. Choe W, Kwan J, Kim S. Reverse redistribution revisited with myocardial contrast echocardiography. *Ann Nucl Med* 1998;12:287-92.
 13. Fukuzawa S, Ozawa S, Nobuyoshi M, Inagaki Y. Reverse redistribution on Tl 201 SPECT images after reperfusion therapy for acute myocardial infarction: possible mechanism and prognostic implications. *Heart Vessels* 1992;3:141-7.
 14. De Sutter J, Van de Wielec, Dierckx R, Gheeraert P, et al. Reverse redistribution on thallium 201 single photon emission tomography after primary angioplasty: a one year follow-up study. *Eur J Nucl Med* 1999;26:633-9.



Tomografía por emisión de positrones

Omar Francisco Coronel Ayala,* José Antonio Serna Macías,** René Bourlon Cuellar,*** María Teresa Bourlon de los Ríos,**** Miguel Ángel Gómez Sámano****

RESUMEN

Toda enfermedad tiene una historia natural y su evolución se debe a diferentes procesos biológicos. Uno de estos incluye el proceso dinámico, del cual no pueden obtenerse las imágenes que reflejan la actividad corporal, a menos que se realice alguna determinación metabólica y se compare con el resto de las funciones fisiológicas. En este contexto, la tomografía por emisión de positrones proporciona información de dichos procesos y ofrece un punto de vista diferente del resto de las modalidades de imagen. La finalidad de la tomografía por emisión de positrones es producir imágenes que ilustren la función fisiológica y específica de algún proceso molecular; por lo tanto, se utiliza para determinar el metabolismo de la glucosa, la perfusión y el flujo sanguíneo, la tasa de unión de los complejos receptor-ligando y el intercambio de oxígeno. Con estas imágenes se distinguen los estados funcionales, normales o alterados, de alguna estructura específica. En comparación con la medicina nuclear, la tomografía por emisión de positrones utiliza radiofármacos (radiotrazadores marcados), como: carbono, oxígeno, nitrógeno y flúor (elementos básicos de los sustratos biológicos). Estos isótopos se parecen a los sustratos naturales como azúcares, agua, proteínas y oxígeno. Dicha técnica modifica la tasa costo-beneficio en el área de la oncología, cardiología y neurología para el tratamiento del paciente, además de proporcionar las siguientes ventajas: a) diagnosticar enfermedades antes que se produzcan cambios estructurales; b) vigilar la respuesta al tratamiento; c) pronosticar procedimientos quirúrgicos innecesarios, y d) detectar metástasis distantes u ocultas.

Palabras clave: tomografía por emisión de positrones, oncología, radiotrazadores.

ABSTRACT

Any illness has a natural history which course is due to different biological processes. Dynamic process cannot obtain an image that reflects this activity, except we could make a metabolic determination and comparison with the rest of the physiological process. The positron emission tomography offers information of these processes and gives us a different point of view in comparison to the rest of the other image modalities. Its main objective is the production of images that illustrate the physiologic function at a molecular level of some specific process, thus it is used to carry out the measurement of different vital processes (metabolism of glucose, perfusion and flow on certain tissues, rates of receiving union of complexes ligand-receptor and the oxygen exchange). With these images we can distinguish between a normal to abnormal functional in some particular structures. In comparison with the traditional nuclear medicine, positron emission tomography uses radiotracers markers like carbon, oxygen, nitrogen and fluorine (basic elements of the biological substrates). These isotopes looks like the natural substrata like sugars, water, proteins and oxygen. This technique modifies the rate cost-benefit in oncology, neurology, and cardiology field, to patient treatment. Moreover proved the benefits: a) to diagnosticate diseases before structural changes take place; b) monitoring the treatment response; c) to avoid unnecessary surgical procedures, and d) detect a distant or hidden metastasis.

Key words: Positron emission tomography, oncology, radiotracers.

* Residente de medicina interna.

** Médico adscrito al Departamento de radiología.

*** Médico adscrito al servicio de medicina interna.

Hospital Ángeles del Pedregal.

**** Médico interno de pregrado de la Universidad Panamericana.

Correspondencia: Dr. René Bourlon Cuellar. Servicio de medicina interna. Hospital Ángeles del Pedregal. Camino a Santa Teresa núm. 1055, col. Héroes de Padierna, CP 10700, México, DF.

E-mail: rbourlon@angeles.com.mx

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

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

Toda enfermedad tiene una historia natural y su evolución se debe a diferentes procesos biológicos. Uno de estos incluye el proceso dinámico, del cual no pueden obtenerse las imágenes que reflejan la actividad corporal, a menos que se realice alguna determinación metabólica y se compare con el resto de las funciones fisiológicas.¹

En este contexto, la tomografía por emisión de positrones proporciona información de dichos procesos

y ofrece un punto de vista diferente del resto de las modalidades de imagen (TAC, RM, etc.), que son principalmente estructurales.

Con el advenimiento de la secuenciación genómica hubo la necesidad de caracterizar el fenotipo. Con base en esto, la imagenología permite estudiar su morfología y función de forma no invasiva.

Los criterios clásicos de las enfermedades, relacionados con los cambios morfológicos (estructurales), son insuficientes para realizar el diagnóstico o clasificarlas e incapaces de evaluar la respuesta de algún tratamiento. La imagenología funcional y molecular se introdujo como apoyo en el área de la oncología.²

A partir de 1950 se reportaron las primeras aplicaciones de la radiación por aniquilación de positrones. Brownell mejoró la calidad de las imágenes del encéfalo, ya que incrementó la sensibilidad y resolución de dicha técnica. En 1952 fabricó un gammagrafo para estudiar a los pacientes con presunto tumor cerebral. A pesar de lo rudimentario del primer instrumento, las imágenes obtenidas resultaban mejores que las adquiridas por otros medios. Esto motivó a mejorar la técnica, hasta alcanzar los progresos que hoy conocemos.³

IMAGENOLOGÍA FUNCIONAL

Un estudio de imagen no sólo debe contemplarse para mejorar la resolución y especificidad, sino para establecer la diferencia entre lesiones malignas y benignas. Los parámetros funcionales (flujo sanguíneo, permeabilidad vascular y metabolismo) mejoran la especificidad en las enfermedades oncológicas. Éstos se evalúan, generalmente, mediante la tomografía axial computada, resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones.³

¿Cómo se compara la tomografía por emisión de positrones con otras modalidades de imagen?

La tomografía por emisión de positrones proporciona información relacionada con el diagnóstico de sospecha clínica, además de ayudar a establecer el tratamiento adecuado y pronosticar el costo total de la atención del paciente.

La finalidad de la tomografía por emisión de positrones es producir imágenes que ilustren la función

fisiológica y específica de algún proceso molecular; por lo tanto, se utiliza para determinar distintos procesos vitales, como el metabolismo de la glucosa, la perfusión y el flujo sanguíneo, la tasa de unión de los complejos receptor-ligando y el intercambio de oxígeno. Con estas imágenes se distinguen los estados funcionales, normales o alterados, de alguna estructura específica.

Esta tecnología sobrepasa las diferentes modalidades de imagen, como la tomografía axial computada y la resonancia magnética nuclear. La tomografía por emisión de positrones, al igual que la TAC y la RM, utiliza algoritmos tomográficos para desplegar los datos obtenidos y emitir imágenes en varios planos. Como en la medicina nuclear, estas imágenes representan la biodistribución de los radiotrazadores internos.

Diferencias entre la tomografía por emisión de positrones y otras modalidades

Determinación de los procesos fisiológicos

La tomografía por emisión de positrones evalúa los cambios químicos y fisiológicos que resultan del metabolismo celular, en comparación con la resonancia magnética o la tomografía axial computada que solamente se enfocan en los cambios anatómicos. La tomografía por emisión de positrones detecta y evalúa los cambios funcionales o dinámicos que ocurren antes de producirse las modificaciones estructurales en los tejidos (secundarias a los procesos patológicos). Sus imágenes muestran las alteraciones patológicas más rápido que los estudios con TAC o RM en un mismo padecimiento.

En comparación con la medicina nuclear tradicional, la tomografía por emisión de positrones utiliza radiofármacos (radiotrazadores marcados) como: carbono, oxígeno, nitrógeno y flúor (elementos básicos de los sustratos biológicos). Estos isótopos se parecen a los sustratos naturales como: azúcares, agua, proteínas y oxígeno.

Principios de la tomografía por emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones es un método analítico que utiliza compuestos marcados. Como su nombre lo indica, utiliza positrones que emiten radioisótopos, como huellas moleculares, para producir una imagen y medir los procesos biológicos *in vivo*.¹

El positrón es una partícula elemental, cuya masa y espín son iguales a las del electrón, pero de carga eléctrica positiva. Se considera antipartícula *del electrón*.

Después de emitirse desde el núcleo de un átomo, el positrón viaja a corta distancia (a través del tejido circundante) y pierde energía conforme colisiona con otras moléculas (figura 1).

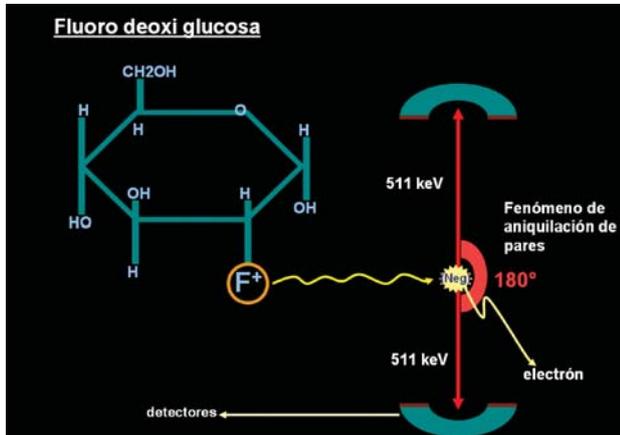


Figura 1. Una molécula biológicamente activa (glucosa) se marca con un positrón (radioisótopo) que emite un par de fotones, por ejemplo: fluorodesoxiglucosa (FDG). La FDG se inyecta por vía intravenosa, se distribuye en el torrente sanguíneo y penetra en los órganos. Los positrones que se emiten, a partir del núcleo de la FDG, son antielectrones que viajan a corta distancia; al hacer contacto con el electrón, ocurre el suceso de aniquilación entre sus masas y se convierte en energía, según su equivalencia ($E=mc^2$), mediante dos fotones de 511-keV separados a 180° . Los fotones se detectan de forma electrónica, en cuestión de nanosegundos, al entrar en contacto con los detectores. La figura ilustra una sola línea de detección de coincidencia, pero en la tomografía actual, 6 a 70 millones de pares de detectores graban sucesos desde diferentes ángulos. Después de corregir la atenuación de los fotones, las imágenes anatómicas del tejido de concentración se reconstruyen. Los bloques de detectores sufren arreglos alrededor de la circunferencia; cada uno contiene de 32 a 64 elementos que suman decenas de miles de elementos. Los exámenes proporcionan cientos de planos tomográficos de un solo órgano o de todo el cuerpo. Por ejemplo, un solo corte longitudinal del cuerpo de una mujer puede identificar la metástasis pulmonar proveniente de un tumor primario en el ovario, previamente tratado. La resolución tridimensional de la imagen por emisión de positrones es de 5 a 6 mm.¹

Al acercarse con las moléculas, choca y se combina con un electrón orbital, y la masa de ambas partículas se transforma en energía. Este fenómeno se denomina aniquilación de pares. La energía resultante se dispersa en forma de fotones (dos rayos γ) de alta energía, donde se propagan hacia afuera y en direcciones opuestas a 180° .⁴

Imágenes por coincidencias

Las imágenes obtenidas por emisión de positrones se detectan por rayos γ que rodean al paciente (figura 2). Cuando los detectores captan un fotón, como resultado del fenómeno de aniquilación de pares, uno de éstos (localizado en situación opuesta) busca su fotón correspondiente (que viajó en dirección opuesta a 180°) hasta encontrarse y se graban en nanosegundos uno al otro; posteriormente, los detectores registran una línea de coincidencia alrededor de los otros detectores (línea de respuesta), el sistema dibuja y analiza las líneas de

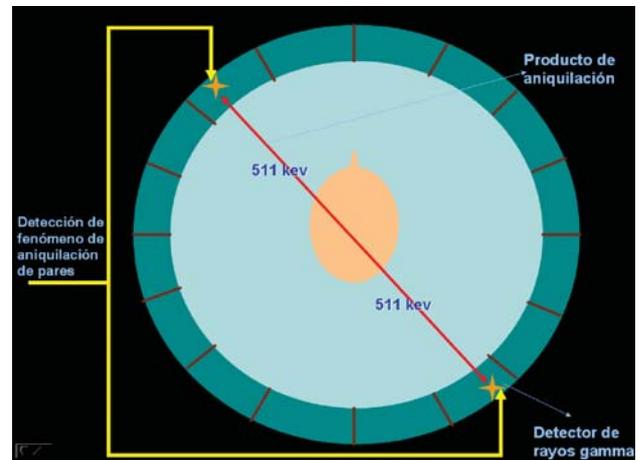


Figura 2. La tomografía por emisión de positrones detecta los fenómenos de aniquilación de pares mediante detectores de rayos γ que rodean al paciente. Dicha detección produce una línea de respuesta (flecha roja) que se traduce en una zona de captación.

respuesta, entre cada par de detectores, y registra un suceso de coincidencia durante el examen tomográfico.

Al terminar la exploración tomográfica se producen áreas de sobreposición lineal que indican mayor radiactividad en dichos lugares (elevada concentración de las líneas de respuesta). Esto indica que entre mayor sea el número de coincidencias detectadas, mayor será la precisión del cálculo.

El sistema utiliza esta información para construir una imagen mediante algoritmos similares a los aplicados en la tomografía axial computada, resonancia magnética y tomografía por emisión de fotón único.

Aplicaciones

La tomografía por emisión de positrones modifica la tasa costo-beneficio en las áreas de oncología, cardiología y neurología para el tratamiento del paciente.

En la investigación se utiliza con la finalidad de explorar la fisiopatología de diversos padecimientos. Por sus características, se relaciona con diferentes especialidades para:

- Diagnosticar enfermedades antes que se produzcan cambios estructurales (vistos por técnicas anatómicas). Mejora el pronóstico.
- Optimizar y vigilar la respuesta del tratamiento (retroalimentación temprana en su eficacia); disminuir o evitar el costo de tratamientos inefectivos u hospitalizaciones innecesarias.
- En algunos casos reemplaza varios estudios diagnósticos con un solo examen.
- Pronosticar procedimientos quirúrgicos innecesarios y reducir de manera significativa los costos.
- Detectar metástasis distantes u ocultas que afectan la reacción del tratamiento, y ayudar con la modificación del tratamiento del paciente.

En oncología

La tomografía por emisión de positrones se relaciona directamente con la oncología, pues ayuda con el diagnóstico diferencial para distinguir lesiones malignas y benignas. Ésta se ilustra mejor en el caso de los nódulos pulmonares, donde se ha encontrado que su sensibilidad es de 96.8% y su especificidad de 77.8. La tomografía por emisión de positrones no debe utilizarse como método de tamiz en la población general.

Importancia de la tomografía por emisión de positrones como marcador biológico

La evolución de las lesiones neoplásicas que no corresponden al tipo de células pequeñas tiene diferentes patrones de comportamiento. Éstas implican diseminación de células tumorales y elevada tasa de crecimiento, mientras que otras siguen un curso con menor afectación.

La clasificación TNM menciona el pronóstico del padecimiento, pero no predice la agresividad tumoral; por lo tanto, la tomografía por emisión de positrones es útil como marcador de agresividad biológica, para identificar a los pacientes con enfermedades en estadios tempranos.

La tomografía por emisión de positrones distingue entre células malignas y células sanas. Esto supone que

dicha técnica pronostica la tasa metabólica tumoral y el grado de agresividad biológica. La intensidad de las imágenes se relaciona con la velocidad de proliferación tumoral y con el crecimiento de la neoplasia.⁵

La intensidad de captación de la 2-18-fluoro-2-deoxi-D-glucosa (18-FDG), por el tumor primario (expresado en valor de captación estandarizado), se vincula con la recurrencia y supervivencia del padecimiento. Este valor indica la cantidad de milicurios de FDG por gramo en el tejido.

Los estudios señalan mayor supervivencia en los pacientes dicotomizados y con menor actividad tumoral, cuando se estima mediante el valor de captación estandarizado. La supervivencia valorada a dos años, en los pacientes con valor mayor de 5.83%, es de 91%.⁶⁻⁸ Los estudios multivariados demuestran que la intensidad de las imágenes obtenidas por emisión de positrones son pronósticos independientes de supervivencia (además del estadio y el comportamiento de la enfermedad). Los valores de captación estandarizados pronostican peor índice de supervivencia en los pacientes en etapa I sometidos a resección tumoral.

Tomografía por emisión de positrones para evaluar la restadificación después del tratamiento complementario nuevo

Varios estudios señalan como poco práctica a la quimiorradioterapia después de la resección tumoral (ensayos fase III), especialmente en los pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas. Debido a esto, surge la siguiente incógnita: ¿cuándo pueden pronosticar las imágenes por emisión de positrones una respuesta completa en un sitio específico?, la respuesta que se obtenga tiene dos utilidades para establecer el tratamiento del paciente: la primera, predecir que la resección sea innecesaria o que no se realice; y la segunda, sugerir el pronóstico para la eliminación total del tumor de los ganglios mediastínicos (considerado un buen marcador pronóstico después de la resección). La restadificación por tomografía axial computada es poco confiable, y someter al paciente a un procedimiento invasivo (mediastinoscopia) es difícil, costoso y generalmente no se realiza en cualquier hospital. Esto indica que el grado de confianza para evaluar la respuesta mediastínica, después de la quimiorradioterapia, es pobre. La experiencia de un

hospital de Zurich indica que la tomografía por emisión de positrones y la tomografía coronaria mejora la estadificación T en los pacientes con tumores de tórax. La neoplasia puede ser exactamente definida, porque indica si hay infiltración hacia el mediastino o solamente en la pared torácica (el estadio T3 es potencialmente resecable).

Las imágenes obtenidas en estadio N proporcionan 6% más de información y ayudan a disminuir las mediastinoscopias en 12% de los pacientes. La tomografía por emisión de positrones/tomografía coronaria, efectuada en estadio M, demuestra sensibilidad de 94%, especificidad de 95% y certeza diagnóstica de 96%. Estos hallazgos favorecen el cambio terapéutico en 20% de los pacientes (figura 3).

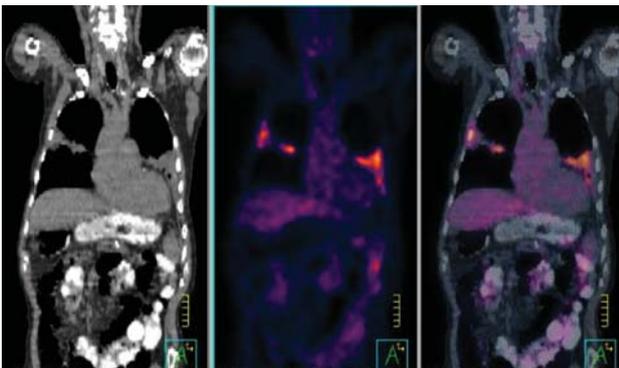


Figura 3. Paciente masculino de 79 años de edad con un nódulo en pulmón derecho (dos años atrás). Hace un año manifestó tos intensa y se trató como neumonía. La tomografía axial computada reportó áreas extensas de consolidación de ambos pulmones, más evidente en el lóbulo inferior izquierdo. La broncoscopia tuvo resultados de carcinoma broncoalveolar con nódulos y zonas de atelectasia. Motivo del estudio PET/CT: estadificación. Las imágenes mostraron una masa pulmonar en el lóbulo superior derecho (hipermetabólica) que correspondió al tumor primario; se extendió a la pleura con metástasis en el pulmón contralateral y depósito óseo secundario en el cuarto arco costal anterior derecho. El paciente cambió su esquema a radio y quimioterapia.

Cambios tempranos en la tomografía por emisión de positrones para evaluar la respuesta del tratamiento

La tomografía por emisión de positrones disminuye la intensidad de sus imágenes cuando un paciente inicia algún tratamiento terapéutico (días o semanas). Un estudio demostró mejor intensidad tres semanas después de terminar un ciclo de quimioterapia, en comparación con el examen

realizado inmediatamente después de finalizar el tratamiento.⁹⁻¹¹

Algunos casos de regresión tumoral (linfoma, osteosarcoma, cáncer de mama y esófago) se relacionan con disminución en la intensidad de las imágenes. En otras neoplasias (carcinoma pulmonar), los cambios en la captación de 18-fluorodesoxiglucosa pueden encontrarse oportunamente para pronosticar la respuesta al tratamiento y modificarlo. Esto se aplica para la elección de agentes quimioterapéuticos, suficientemente activos, de tercera generación.¹²

Tumores de origen desconocido

Detección del tumor primario

Los tumores de origen desconocido aparecen en 2 a 4% de los pacientes. El pronóstico y tratamiento se relaciona con enfermedades diseminadas, ya que las localizadas se enfocan en procedimientos curativos; los conceptos terapéuticos son los de mayor importancia. La tomografía por emisión de positrones detecta el tumor primario en algunos pacientes, pero la mayor parte de los estudios no ha determinado el efecto del tratamiento (figura 4). Los tumores primarios de origen desconocido se han detectado en 43% de la población.¹³

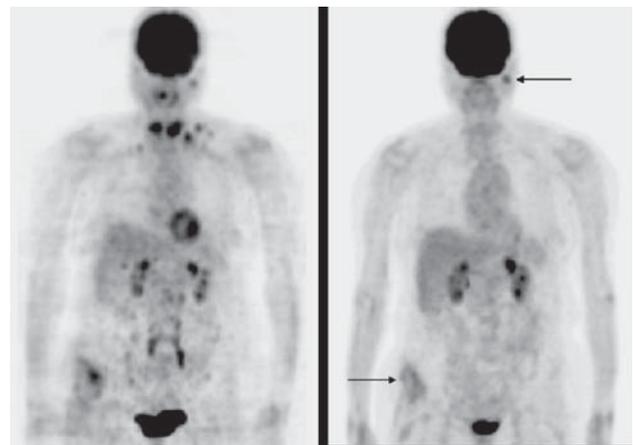


Figura 4. Hombre de 35 años de edad con linfoma de Hodgkin confirmado por el estudio histopatológico (biopsia del ganglio cervical izquierdo). La tomografía por emisión de positrones inicial (izquierda) mostró zonas hipermetabólicas en los ganglios cervicales, supraclaviculares, yugular izquierdo y mediastínicos anteriores e inguinal derecho. A la derecha se muestra el estudio después de la quimioterapia. Respuesta metabólica parcial: persistió la zona hipermetabólica moderada en el ganglio yugular e inguinal derecho (flechas negras). El paciente continuará con quimioterapia.

Metástasis a distancia y tumores sincrónicos

Se estima que 10% de los pacientes con tumores de la cabeza y el cuello desarrolla un segundo tumor primario (alrededor de 1% lo manifiesta en el tejido pulmonar). Dichos tumores, como las metástasis a distancia, tienen implicaciones importantes para el tratamiento. La tomografía por emisión de positrones es útil en estos casos, ya que los tumores primarios sincrónicos se han encontrado en 1 a 12% de los casos y las metástasis a distancia en 12 a 21% de los pacientes con tumores de la cabeza y el cuello. Esta técnica detecta las lesiones con menor exposición a la radiación (en comparación con la tomografía axial computada) y es más útil que la broncoscopia para localizar los tumores sincrónicos. En otros estudios se han detectado varias lesiones que no se lograron observar con el resto de los estudios de imagen; por lo tanto, influye directamente en el tratamiento de los pacientes. Cerca de 22% de los pacientes desarrolla un segundo tumor primario a los cinco años. Se considera que la tomografía por emisión de positrones es la mejor técnica para detectar este hallazgo (figura 5), pero aún no se realizan estudios para confirmarlo.¹⁴

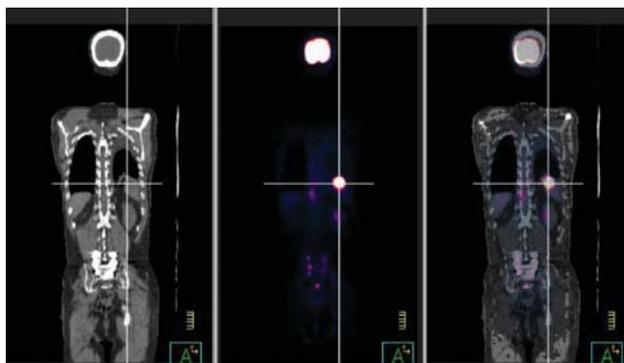


Figura 5. Paciente masculino de 67 años de edad con antecedentes heredofamiliares de dos hermanos fallecidos por carcinoma pulmonar. Padecimiento con una tumoración en la fosa iliaca izquierda. Se realizó la resección y el reporte comprobó un adenocarcinoma abdominal metastásico. La radiografía de tórax se reportó normal. Motivo del estudio PET/CT: tumor de origen desconocido. El estudio demostró una zona hipermetabólica en la base del lóbulo inferior del pulmón izquierdo que corresponde al tumor primario. Depósitos secundarios en la axila izquierda y los huesos. Los hallazgos secundarios fueron derrame pleural izquierdo y quiste renal ipsilateral. El paciente cambió del esquema quirúrgico a la quimioterapia.

Evaluación de la viabilidad miocárdica

La insuficiencia ventricular izquierda y el síndrome de insuficiencia cardiaca siguen en aumento. Los pacien-

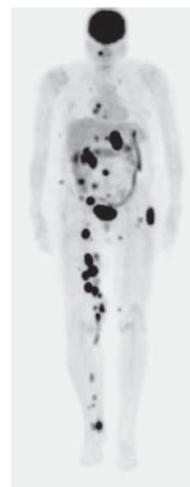


Figura 6. Hombre de 50 años de edad con diagnóstico de melanoma maligno en la zona anterior del tórax. Se realizaron estudios por emisión de positrones para establecer la estadificación. Hallazgos: se observaron zonas hipermetabólicas múltiples correspondientes a una afección maligna ganglionar diseminada.

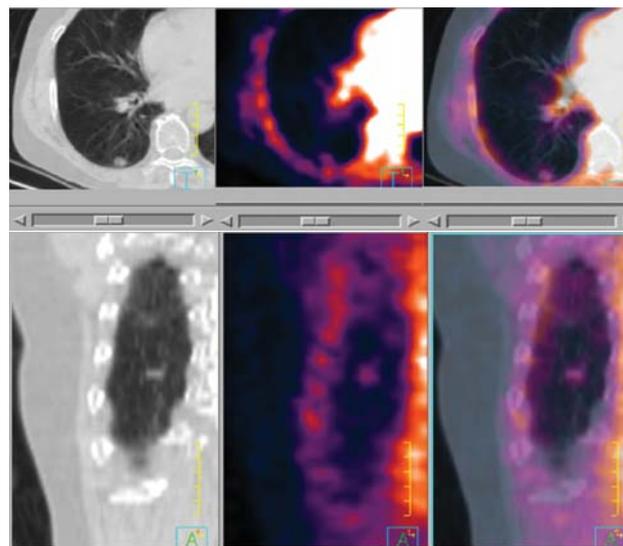


Figura 7. Paciente masculino de 62 años de edad con antecedentes de tabaquismo (IT: 40 paq/año). En la exploración radiográfica de tórax se observó un nódulo pulmonar. Se envió para estudios PET/CT para diferenciación benigna o maligna. Hallazgos: se observó una zona hipermetabólica en el segmento posterior del lóbulo inferior derecho. La imagen de fusión mostró el nódulo hipodenso, compatible con una lesión maligna. Se realizó la biopsia y se estableció el diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar.

tes con esta enfermedad tienen alto riesgo de muerte y calidad de vida disminuida. La insuficiencia ventricular izquierda resulta de un miocardio hibernante; éste se define como el músculo cardiaco con alteración fun-

cional. Dicha afección se debe a la oclusión de alguna arteria coronaria o al miocardio dañado por oclusión coronaria transitoria. El daño miocárdico implica la restauración del flujo coronario, pero la función de contractilidad tarda en recuperarse.¹⁵

Los pacientes con daño sistólico son los de peor pronóstico. El estudio CASS (*Coronary Artery Surgery Study*), demostró una supervivencia de 90% para los pacientes con fracciones de eyección de 50% o más, en comparación con 30% de supervivencia para los que tuvieron fracciones de 35 a 49% o menores a 35% ($p = 0.001$).¹⁶

La enfermedad coronaria es una de las principales causas de muerte en los países industrializados. En México fue la segunda causa de muerte en el 2003 y contribuyó con 50,757 de las defunciones totales. La tasa de mortalidad se estimó en 48.7 (10.8%).¹⁷

bles, se consideran de alto riesgo para sufrir isquemia. Estos individuos pueden mejorar con la revascularización, por lo que es importante identificar a los pacientes con dichas características. La centellografía miocárdica es un método excelente para este propósito. La tomografía por emisión de fotón único, con previa administración de talio-201, ^{99m}Tc-sestamibi o ^{99m}Tc-tetrofosmín, es una modalidad efectiva para identificar la viabilidad miocárdica, además de servir como guía de tratamiento.¹⁵

La tomografía por emisión de fotón único (miocárdica) ha sido constante desde hace dos decenios. Su sensibilidad para detectar las enfermedades multivasculares es alta (90 a 94%), pero esta misma es limitada (60 a 76%) para detectar la enfermedad de vaso único. En los casos de enfermedad trivascular difusa, disminuye la sensibilidad para detectar cada

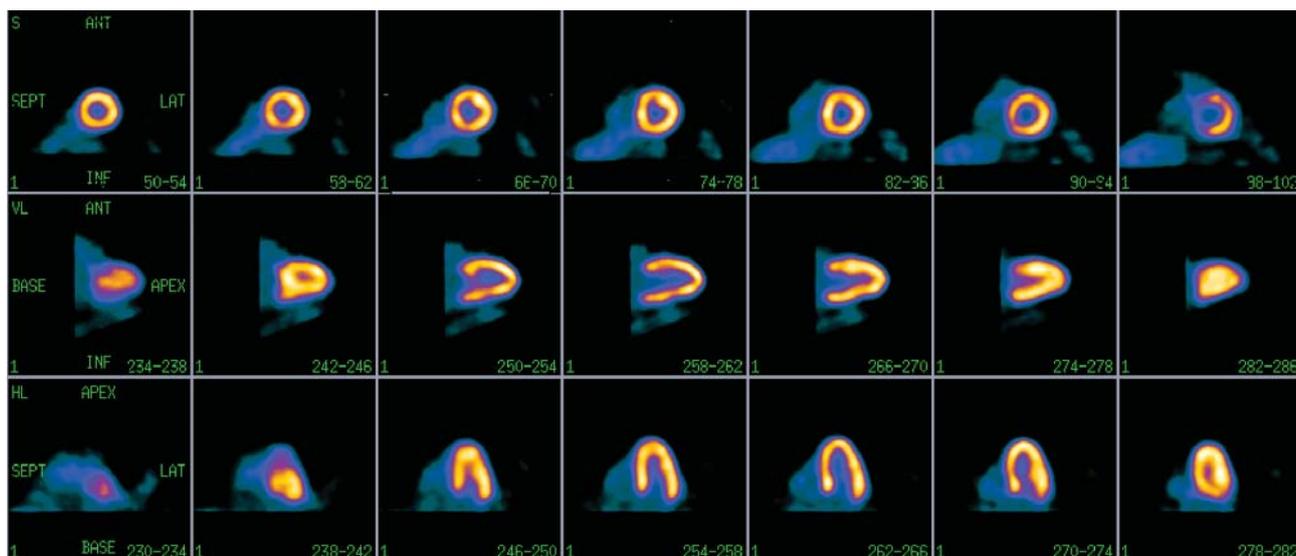


Figura 8. Mujer de 65 años de edad con antecedente de infarto del miocardio transmural de la pared inferior. Se realizó la tomografía por emisión de fotón único y demostró una zona de necrosis. Se efectuó la angiografía coronaria y después la revascularización cardiaca. Motivo del estudio: valorar la eficacia del tratamiento.

La enfermedad coronaria contribuye con dos terceras partes de los casos de insuficiencia cardiaca. La insuficiencia ventricular izquierda puede o no deberse a cicatriz irreversible, o ser secundaria a una alteración en la función y utilización de la energía por los miocitos viables (éstos permanecen funcionales en los casos de restablecimiento del flujo sanguíneo).

Los pacientes con alguna alteración funcional del ventrículo izquierdo y con miocardio con células via-

vaso, por lo que la “isquemia equilibrada” enmascara la enfermedad generalizada. Otra limitante se debe a la extracción incompleta de los radiotrazadores utilizados en la medicina nuclear convencional. Los problemas relacionados con la administración de radiotrazadores implica un periodo largo (horas) para obtener las imágenes.¹⁸

La tomografía por emisión de positrones mejora la información y es una herramienta poderosa para

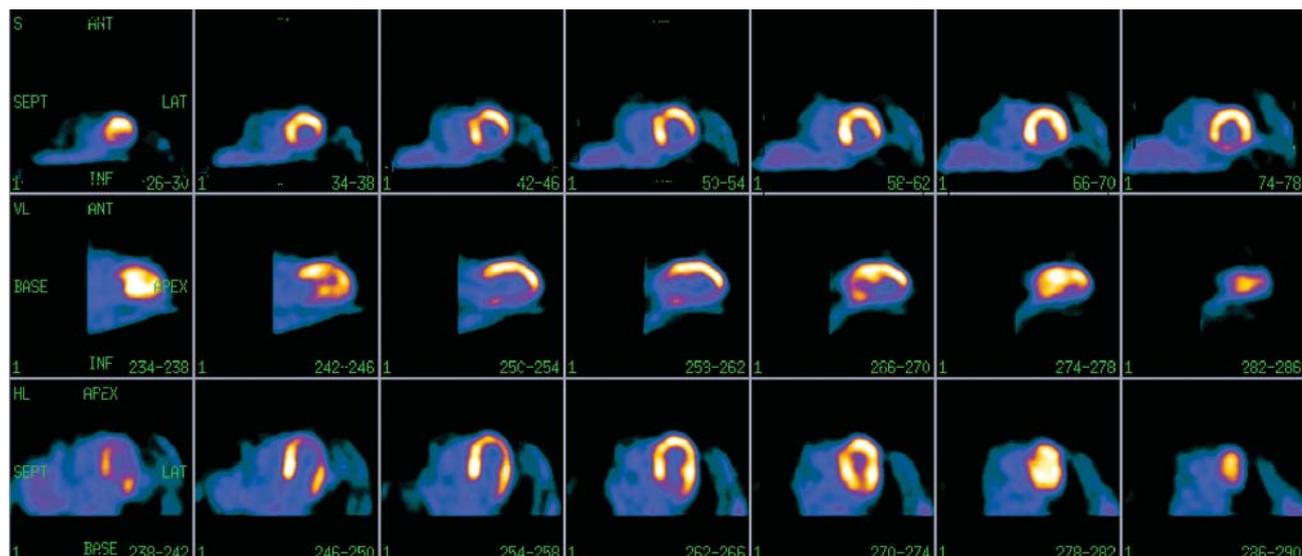


Figura 9. Tomografía por emisión de positrones con metabolismo adecuado en las paredes ventriculares izquierdas. Viabilidad miocárdica normal. Mujer de 58 años de edad con antecedentes de tabaquismo y tres estudios previos de perfusión miocárdica normal. Tuvo un infarto en la pared inferior y se realizó la angiografía coronaria con angioplastia primaria; se colocó un *stent*. Motivo del estudio PET: valorar la viabilidad miocárdica. Las imágenes PET-FDG muestran, una vez generados el eje corto, los largos verticales y horizontal, los siguientes datos: 1) Necrosis en la pared inferior con escasa viabilidad miocárdica (probable región de la arteria coronaria derecha). 2) Resto de las paredes ventriculares con metabolismo adecuado de FDG.

pronosticar cuáles pacientes tendrán respuesta satisfactoria con la revascularización, incluidos los sometidos y candidatos a trasplante cardiaco.

Otras modalidades no invasivas, como la ecocardiografía con estrés, facilitan la evaluación de la viabilidad miocárdica; sin embargo, existen ventajas y desventajas comparadas con las técnicas nucleares. Las imágenes obtenidas por medicina nuclear requieren menor número de células viables para su detección. Esta modalidad tiene alta sensibilidad y poca especificidad para pronosticar la mejoría de la función ventricular (posrevascularización).¹⁵

El valor de la tomografía por emisión de positrones se demostró hace más de 20 años; sin embargo, su uso es mínimo debido a ciertas implicaciones: 1) contar con un ciclotrón, 2) costo del estudio, y 3) programas de cómputo insuficientes para procesar las imágenes cardiacas. Hasta hoy, cada uno de estos contratiempos ha disminuido.

Uno de los principales radiotrazadores para evaluar la perfusión miocárdica es el ¹³N-amonio, cuya vida media es de 10 minutos. En el torrente sanguíneo es una partícula eléctricamente neutra

y está en equilibrio con su ión cargado NH_4^+ . La molécula neutra NH_3 pasa por difusión a través de la membrana celular. Una vez dentro de la célula adquiere su forma de amonio (NH_4^+) y se incorpora a la glutamina por medio de la enzima glutamina sintasa. A pesar de la difusión hacia fuera de la célula, la incorporación del ¹³N-amonio es elevada durante el reposo y disminuye con el flujo sanguíneo alto. Las imágenes de los pacientes con metabolismo hepático elevado y con congestión pulmonar pueden resultar alteradas.

El oxígeno-15-agua es un radiotrazador que se utiliza en la investigación cuantitativa del flujo miocárdico. La capacidad del agua para penetrar libremente la membrana plasmática lo hace uno de los más utilizados para este propósito.

El Rubidio-82 (⁸²Rb) tiene vida media de 75 segundos. Es un catión análogo del potasio y se extrae del plasma (por las células miocárdicas) mediante la bomba Na/K ATPasa. La extracción disminuye por tres factores: acidosis grave, hipoxia e isquemia; por lo tanto, su captación depende del flujo sanguíneo y de la integridad del miocito.¹⁸

En los pacientes con enfermedad coronaria, la evaluación de la perfusión miocárdica incluye la centellografía, ecocardiografía o resonancia magnética, como métodos no invasivos para establecer el diagnóstico. La perfusión miocárdica por centellografía y ecocardiografía con estrés proporcionan un pronóstico independiente en estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Phelps ME. Inaugural article: positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(16):9226-33.
2. Schwaiger M, Weber W. Functional imaging: from anatomy to molecular imaging. *Medica Mundi* 2002;46(1):2-10.
3. Brownell GL. A history of positron imaging [en línea]. 1999. Dirección URL: <<http://www.mit.edu/~glb/pethis.pdf>>.
4. Zanzonico P. Positron emission tomography: a review of basic principles, scanner design and performance, and current systems. *Semin Nucl Med* 2004;34(2):87-111.
5. Detterbeck F, Vansteenkiste JF, Morris DE, Dooms CA, et al. Seeking a home for a PET, part 3: emerging applications of positron emission tomography imaging in the management of patients with lung cancer. *Chest* 2004;126:1656-66.
6. Higashi K, Ueda Y, Arisaka Y, Sakuma T, et al. 18F-FDG uptake as a biologic prognostic factor for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2002;43:39-45.
7. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, De Leyn PR, et al. Prognostic importance of the standardized uptake value on (18)F-fluoro-2-deoxy-glucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer: an analysis of 125 cases. Leuven Lung Cancer Group. *J Clin Oncol* 1999;17:3201-6.
8. Ahuja V, Coleman RE, Herndon J, Patz EF. The prognostic significance of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 1998;83:918-24.
9. Schelling M, Avril N, Nahrig J, Kuhn W, et al. Positron emission tomography using [(18)F]Fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1689-95.
10. Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW, Millar ID, et al. Positron emission tomography using [(18)F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:1676-88.
11. Wieder HA, Brucher BL, Zimmermann F, Becker K, et al. Time course of tumor metabolic activity during chemoradiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma and response to treatment. *J Clin Oncol* 2004;22:900-8.
12. Jerusalem G, Hustinx R, Beguin Y, Fillet G. PET scan imaging in oncology. *Eur J Cancer* 2003;39:1525-34.
13. Rades D, Kuhnel G, Wildfang I, Borner AR, et al. Localised disease in cancer of unknown primary (CUP): the value of positron emission tomography (PET) for individual therapeutic management. *Ann Oncol* 2001;12:1605-9.
14. Hain SF. Positron emission tomography in cancer of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2005;43:1-6.
15. Travin MI, Bergmann SR. Assessment of myocardial viability. *Semin Nucl Med* 2005;35:2-16.
16. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Circulation* 1994;90:2645-57.
17. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática. Base de datos de defunciones INEGI/Secretaría de Salud. Dirección General de Información en Salud. SINAIS, 2003. Dirección URL: <http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/2003/mortalidad_c05_2003.xls>
18. Machac J. Cardiac positron emission tomography imaging. *Semin Nucl Med* 2005;35:17-36.

Enfermedad hemorroidal

Luis Charúa Guindic*

RESUMEN

La enfermedad hemorroidal es uno de los padecimientos más frecuentes en los seres humanos. En México no se conoce exactamente su prevalencia, pero al menos 5% de la población general manifiesta síntomas relacionados con esta enfermedad. Esta revisión expone los progresos en el conocimiento de la enfermedad hemorroidal; comprende su definición, clasificación, síntomas, diagnóstico, diagnóstico diferencial, tratamiento médico, modalidades en el tratamiento alternativo no quirúrgico y técnicas quirúrgicas de hemorroidectomía. Por último, aborda la enfermedad durante el embarazo o en pacientes con VIH+ o SIDA, así como la hemorragia hemorroidal por hipertensión porta, enfermedad inflamatoria intestinal, leucemia, linfoma, en operación bariátrica, fisura anal y fístula anal.

Palabras clave: enfermedad hemorroidal.

ABSTRACT

For centuries, hemorrhoidal disease has been one of the most frequent in human beings. It is difficult to have an exact idea of its prevalence, but we are sure than in Mexico, at least 5% of the general population suffers symptoms related to hemorrhoids. In this review, advances in knowledge of hemorrhoidal disease are described. It includes definition, classification, symptomatology, diagnosis, differential diagnosis, medical treatment, alternative non-surgical methods, different types of hemorrhoidectomy, postoperative complications and management. Finally, special circumstances associated with this disease are described, such as pregnancy, HIV+ or AIDS patients, portal hypertension, inflammatory intestinal disease, leukemia, lymphoma, bariatric surgery and fissure and anal fistula.

Key words: Hemorrhoidal disease.

El término 'hemorroides' proviene de los vocablos griegos *haima* (sangre) y *rhoos* (flujo).¹ Esta enfermedad ha sido común entre los humanos de todas las épocas. Hipócrates, Galeno y Maimónides, entre otros, trataron el tema y propusieron medicamentos y recursos diversos para eliminar los síntomas o prevenirlos.²

PREVALENCIA

En México no hay datos exactos al respecto, pero al menos 5% de la población general manifiesta síntomas relacionados con las hemorroides. Son raras antes de los 20 años, su frecuencia aumenta con el tiempo y

es probable que 50% de los adultos de 50 años o más tengan o hayan sufrido síntomas relativos en alguna época de su vida.^{3,4}

Burkitt observó que esta enfermedad es más común en los países occidentales y menor en los países en vías de desarrollo.⁵ Los datos ofrecidos por el *National Center for Health Statistics* de Estados Unidos sugieren que en ese país hay cerca de 10 millones de personas que sufren este padecimiento.⁶

ETIOPATOGENIA

No está demostrada la génesis de la enfermedad hemorroidal. La mayor parte de los textos de anatomía, anatomía patológica y cirugía describen que las hemorroides son várices de las venas submucosas del ano. En realidad, las hemorroides y su desarrollo en nada se parecen a las venas varicosas de ninguna otra zona del organismo. Durante muchos años se consideró que están constituidas por dilataciones de los plexos venosos hemorroidales superiores e inferiores, pero la explicación no es tan simple.

En 1967, Stelzner y colaboradores demostraron que hay comunicación entre arterias y venas y sugirieron

* Unidad de coloproctología del Hospital General de México.

Correspondencia: Dr. Luis Charúa Guindic. Unidad de coloproctología. Hospital General de México. Dr. Balmis núm. 148, colonia Doctores, México, DF. E-mail: luischarua@yahoo.com
Recibido: noviembre, 2006. Aceptado: febrero, 2007.

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

que ese tejido puede funcionar como un “cuerpo cavernoso del recto”.⁷ Esto explicaría por qué la sangre, al momento de operar esa zona, es de color rojo rutilante. En 1975, Thomson empleó el término ‘cojinetes vasculares o hemorroidales’; en un estudio en que inyectó la vena rectal superior en cadáveres, demostró con mayor precisión la naturaleza de la enfermedad hemorroidal y consideró que el *cuerpo cavernoso* que describió Stelzner era una característica anatómica normal.⁸ El tejido vascular submucoso y subcutáneo en la zona de transición anorrectal forma tres grupos principales de diversos tamaños, con aporte arterial rico y comunicaciones arteriovenosas. En 1984, Hass demostró que los tejidos se debilitan con la edad y favorecen la dilatación de los plexos venosos hemorroidales, la distensión de las anastomosis arteriovenosas, el deterioro y la destrucción de los sistemas de fijación del tejido conjuntivo y, por último, el desplazamiento de los cojinetes vasculares.⁹

En general, no se conoce una causa en especial que desencadene los síntomas de la enfermedad. Lo que popularmente se acepta es que ciertos factores desempeñan una función en las manifestaciones clínicas de cada paciente. La característica más constante es el estreñimiento, que al requerir mayor esfuerzo al momento de la evacuación, produce congestión de los cojinetes hemorroidales. Con el esfuerzo constante se distienden los soportes de dichos *cojinetes* y se produce el prolapso hemorroidal por debajo de la línea anorrectal, hacia afuera del conducto anal. Sin embargo, no todos los pacientes con enfermedad hemorroidal son estreñidos.

Tampoco puede decirse que las hemorroides sean hereditarias, ya que en una misma familia hay miembros con síntomas de la enfermedad y otros sin ellos; pero es común que en el interrogatorio, al indagar los antecedentes clínicos, el paciente refiera que varios miembros de su familia padecen de la enfermedad o que ya han sido intervenidos quirúrgicamente. Probablemente lo que se hereda es la debilidad del tejido conectivo que sostiene y fija las hemorroides.

No hay duda de que algunos alimentos y bebidas fomentan la aparición de los síntomas de esta enfermedad. Los principales son el alcohol, el picante y las comidas muy condimentadas. Las bebidas alcohólicas, entre más grados de alcohol tengan, más pueden di-

latar las hemorroides. La cerveza o el vino ingeridos con moderación parecen no ser tan negativos; pero los grandes consumidores de whisky, tequila o coñac están más expuestos a padecer crisis hemorroidales.

Durante el embarazo, la madre secreta hormonas que aumentan el riego sanguíneo de los órganos pélvicos, para alimentar mejor al feto, principalmente en el tercer trimestre. La mayoría de las embarazadas hace poco ejercicio; eso, aunado a los cambios en la alimentación y al estreñimiento, empeora el estado de sus hemorroides y puede desencadenar síntomas. En la inmensa mayoría de estas mujeres, posteriormente al puerperio y una vez que desaparecen los efectos hormonales y fisiológicos, ceden los síntomas hemorroidales.

Se dice que un trabajo que obliga a estar de pie o sentado por muchas horas, como el caso de los policías, el personal de fábricas, las costureras, los conductores de taxis o autobuses, etc., aunado a una defectuosa alimentación, donde los alimentos suelen ser demasiado condimentados y carentes o excesivos en fibra, son hechos que contribuyen al empeoramiento de las hemorroides, pero esto no tiene sustento científico.

Por lo anterior, el alcohol, las comidas condimentadas, el estreñimiento, la diarrea, el embarazo, el tipo de trabajo, el sedentarismo, etc., deben ser considerados como factores predisponentes, no como factores causales.

CLASIFICACIÓN

Existen hemorroides externas e internas (figura 1); generalmente son mixtas y pocas veces se les encuentra constituidas por un solo tipo.

Para promover la mejor comprensión de la enfermedad hemorroidal, en la Unidad de Coloproctología del servicio de gastroenterología del Hospital General de México se clasifican en externas e internas. Las primeras pueden ser pequeñas, medianas o grandes, y son las que están recubiertas por piel. Las internas, localizadas en el extremo terminal del recto, están recubiertas por mucosa y, desde el punto de vista clínico pueden ser de varios grados: *a)* las de primer grado son las que sangran; *b)* las de segundo grado sangran y se desplazan por el conducto anal, sin exteriorizarse, y se retraen espontáneamente; *c)* las de tercer grado

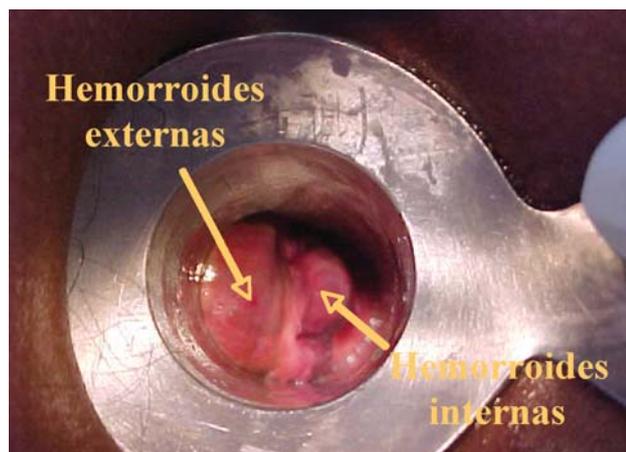


Figura 1. Hemorroides externas e internas.

sangran y se prolapsan más allá del ano al momento de la defecación; se reducen en forma espontánea o requieren reducción manual, y *d*) las de cuarto grado sangran y se prolapsan en forma permanente.^{10,11}

SÍNTOMAS

El cuadro clínico depende de su localización (externas o internas) y de ausencia o presencia de complicaciones. Las hemorroides externas tienen tres síntomas principales: dolor, tumoración y prurito anal.

El dolor es de carácter impreciso; algunos pacientes lo describen como ardor o "irritación", otros como "inflamación". Su intensidad es variable, pero por lo general es leve. Su frecuencia es irregular: en algunos pacientes es diaria, en otros es ocasional, aparece y desaparece en forma espontánea. Algunos lo relacionan con la evacuación, el ejercicio o el estar mucho tiempo sentados.

Con respecto a la tumoración perianal, los pacientes refieren que aparecen principalmente al momento de la evacuación y que, al concluir ésta, disminuyen de tamaño. Las describen como uno o más bultos blandos, de tamaño variable, levemente dolorosos a la palpación.

A algunos pacientes les cuesta trabajo diferenciar entre dolor, ardor y prurito anal. La molestia suele desencadenarse por las evacuaciones, es de intensidad moderada o leve y de corta duración. Otros pacientes manifiestan prurito anal secundario a ano húmedo provocado por el prolapso hemorroidal, que al exteriorizarse arrastra moco y materia fecal, que se adhieren a la piel anal y perianal.

Igual que las hemorroides externas, las internas tienen síntomas propios. Fundamentalmente son dos: hemorragia y prolapso hemorroidal.

La hemorragia es el síntoma más frecuente y constante. La sangre suele ser de color rojo rutilante, expulsada con la materia fecal, pero en ocasiones se manifiesta en forma espontánea y aislada. Puede observarse en el papel higiénico, en forma de estrías en las heces fecales, en gotas o en chorro al final de la evacuación. Su volumen es muy variable y en un mismo enfermo puede variar; puede darse en escasa cantidad o provocar una anemia crónica o ser tan grave que provoque choque hipovolémico.

El prolapso hemorroidal depende del tiempo de evolución. Al principio se reduce en forma espontánea; posteriormente, el paciente lo reduce en forma manual y por último es permanente.

El esfuerzo que se realiza al defecar tiende a proyectar al exterior las hemorroides internas y en ocasiones la mucosa rectal, pero los tejidos que las rodean las sostienen en su sitio, o sólo permiten un moderado desplazamiento, merced a la elasticidad que poseen esos tejidos. Con el transcurso del tiempo y los repetidos esfuerzos, la elasticidad disminuye y ya no sostiene en su sitio a las hemorroides, que se exteriorizan a través del ano; en esta fase, la elasticidad que aún existe basta para regresar las hemorroides a su sitio en cuanto cesa el esfuerzo. Estas condiciones subsisten un tiempo variable y la pérdida de elasticidad continúa, y con ello, la espontaneidad de la reducción de las hemorroides, que permanecen en el exterior después de cada evacuación; esto obliga al enfermo a introducir las con maniobras digitales. En casos avanzados, el prolapso hemorroidal se manifiesta con el mínimo esfuerzo, sin la necesidad de evacuación. En la mayor parte de estos casos, las hemorroides internas, al prolapsarse, arrastran moco y materia fecal con lo que el paciente experimenta la sensación de ano húmedo y prurito anal.

El paciente describe el prolapso como la salida de una o varias tumoraciones, de medio a un centímetro de diámetro, blandas, oprimibles, no dolorosas.

COMPLICACIONES

La trombosis hemorroidal única es una complicación frecuente y no se conoce su causa. Un número im-

portante de pacientes no refiere síntomas previos. En forma clásica el paciente refiere dolor de aparición brusca, acompañado de pequeña tumoración perianal (figura 2).



Figura 2. Trombosis hemorroidal única parcialmente drenada.

La trombosis hemorroidal múltiple o masiva es una complicación poco frecuente. Consiste en la trombosis de dos o más paquetes hemorroidales que se acompaña de dolor intenso, edema y dificultad para evacuar. Según el tiempo de evolución y sus síntomas, puede ser tratada médica o quirúrgicamente (figura 3).¹²

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Si se reúnen los antecedentes clínicos completos, incluyendo la exploración proctológica, es fácil identificar la enfermedad hemorroidal. No obstante, se debe hacer un diagnóstico diferencial con cáncer de recto, cáncer de ano, prolapso rectal completo, prolapso mucoso, colgajos cutáneos, papila anal hipertrófica, pólipo rectal, fisura anal, absceso interesfintérico, endometriosis rectal o perianal y condiloma acuminado, entre otros.

El cáncer del recto es una lesión totalmente diferente a las hemorroides. El tacto rectal y la anuscopia aclaran la duda.



Figura 3. Trombosis hemorroidal múltiple interna y externa con datos de necrosis.

Con respecto al cáncer de ano, por lo general se trata de una lesión ulcerosa, vegetante, que puede parecer una hemorroide externa; se diferencia de ésta en que su consistencia es dura e irregular; a menudo existe infiltración subcutánea de consistencia pétreo, que se extiende a 1 cm o más alrededor de la lesión.

Los colgajos cutáneos son pliegues situados alrededor del ano, de forma sumamente variable; unas veces son muy pequeños, y otras, tan grandes que alcanzan 2 o 3 cm de longitud; en ocasiones son muy numerosos y rodean completamente el ano, que queda oculto entre ellos. Los colgajos cutáneos suelen formarse como secuela de crisis hemorroidales antiguas o como parte de la cicatrización de una hemorroidectomía.

La hemorroide centinela o colgajo cutáneo centinela, que es parte de una fisura anal crónica, es generalmente de consistencia firme y cubierta por piel normal o ligeramente enrojecida o edematosa; es indolora o poco dolorosa y se localiza en alguna de las comisuras anales en casi todos los casos. En la exploración proctológica, al separar con los dedos las paredes de la región perianal, se puede observar el extremo distal de la fisura anal.

El absceso anal en general es de dimensiones mayores y límites menos precisos que una hemorroide. La confusión sólo es factible en caso de trombosis; en ésta el absceso suele rodearse de una zona de infiltración inflamatoria, fácilmente perceptible por la palpación, y con frecuencia se acompaña de fiebre y escalofríos.

La diferencia entre el prolapso hemorroidal y el prolapso rectal completo es que los pliegues de la mucosa en este último son concéntricos, en cambio en el prolapso hemorroidal son radiados hacia el ano. Además, es frecuente observar en la mucosa de los pacientes con prolapso rectal completo, ulceraciones superficiales debidas al traumatismo repetido.

El pólipo rectal de implantación muy baja y con pedículo largo puede exteriorizarse al momento de la defecación, como sucede con las hemorroides internas. La diferencia principal es que el pólipo es de consistencia firme y la hemorroide es blanda; ambos son indoloros. El tacto rectal y la anuscopia como parte de la exploración proctológica precisan el diagnóstico.

TRATAMIENTO

El tratamiento médico debe ser empleado en todos los enfermos con síntomas hemorroidales, y se basa en regularizar el hábito defecatorio. Para ello se debe indicar al paciente el tipo de dieta que debe ingerir, fundamentalmente rica en fibra, libre de irritantes y con adecuada cantidad de líquidos. En casos muy especiales se agregarán agentes hidrofílicos, como las semillas de *Psyllium plantago*, o laxantes suaves como la lactulosa o el polietilenglicol. Las pomadas, cremas o supositorios tienen utilidad muy relativa: son sólo sintomáticos y no resuelven el padecimiento pero, en general, mejoran temporalmente las molestias por sus efectos anestésicos, analgésicos y antiinflamatorios. Además, psicológicamente son útiles al enfermo, por ser aplicados directamente en el lugar en donde se originan los síntomas.

Si aun con el tratamiento descrito persisten los síntomas, se pueden utilizar métodos alternativos no quirúrgicos en enfermos con hemorroides internas grado I y II y excepcionalmente con grado III, como la ligadura hemorroidal con banda elástica,^{13,14} la escleroterapia,¹⁵ la fotocoagulación con rayo infrarrojo,^{16,17}

la coagulación bipolar (Bicap), la corriente galvánica (Ultroid)¹⁸ y la criodestrucción o crioterapia.¹⁹

El tratamiento quirúrgico es el único método realmente curativo de la enfermedad hemorroidal; está indicado en todos los pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento médico o alternativo no quirúrgico; también en aquellos pacientes que tienen síntomas de hemorroides externas, con hemorroides internas grados III y IV y con complicaciones de la enfermedad hemorroidal. Las técnicas quirúrgicas que más se practican son la Ferguson,²⁰ la Milligan y Morgan,²¹ la Parks,²² la PPH (*Procedure for Prolapse and Hemorrhoids*)²³ y la ligadura hemorroidal guiada por Doppler,^{24,25} entre otras.²⁶⁻²⁸

En el cuadro 1 se describe el tratamiento que se emplea en los enfermos atendidos en la Unidad de Coloproctología del servicio de gastroenterología del Hospital General de México.

Cuadro 1. Plan de tratamiento que se practica en la Unidad de Coloproctología del servicio de gastroenterología del Hospital General de México

Clasificación	Tratamiento sugerido
Hemorroides internas de grado I	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta, laxantes suaves. • Fotocoagulación con rayos infrarrojos. • Ligadura hemorroidal con banda elástica. • Escleroterapia.
Hemorroides internas de grado II	<ul style="list-style-type: none"> • Ligadura hemorroidal con banda elástica. • Fotocoagulación con rayos infrarrojos. • Desarterialización guiada por Doppler. • Escleroterapia.
Hemorroides internas de grado III	<ul style="list-style-type: none"> • PPH. • Desarterialización guiada por Doppler. • Operación. • Ligadura hemorroidal con banda elástica (en casos excepcionales).
Hemorroides internas de grado III con síntomas hemorroidales externos	<ul style="list-style-type: none"> • Operación.
Hemorroides internas de grado IV	<ul style="list-style-type: none"> • Operación. • PPH (en casos excepcionales).
Trombosis hemorroidal única	<ul style="list-style-type: none"> • Analgésicos, sedulivos y laxantes. • Trombectomía bajo anestesia local.
Trombosis hemorroidal masiva	<ul style="list-style-type: none"> • Analgésicos, sedulivos y laxantes. • Operación.

CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES

Embarazo

Es común que durante el embarazo y el parto se presenten o se intensifiquen los síntomas de las hemorroides.²⁹ Como ya se mencionó, el aumento de peso, los efectos hormonales, la falta de ejercicio, los cambios en la alimentación y el estreñimiento pueden desencadenar los síntomas. Afortunadamente, en la mayor parte de los casos, las molestias desaparecen pocos días después del parto o la cesárea. La mayor parte de estos problemas puede ser tratada adecuadamente evitando el estreñimiento, aumentando la ingestión de fibra, usando laxantes suaves, eliminando irritantes en la dieta y, en algunos casos, usando sediluvios. En ciertos casos, la rectorragia se trata exitosamente con escleroterapia o fotocoagulación con rayos infrarrojos. La trombosis hemorroidal única debe tratarse en la forma acostumbrada. No hay una respuesta uniforme a la pregunta de qué debe hacerse en el caso de la trombosis hemorroidal masiva y en ciertos casos se practica la hemorroidectomía cuando hay dolor muy intenso o datos de necrosis. Estas pacientes evolucionan satisfactoriamente, sin complicaciones para ellas o sus fetos. En las enfermas que manifiestan síntomas hemorroidales moderados o graves que se agudizan durante el embarazo, la mejor opción es practicar una hemorroidectomía inmediatamente después del parto.

VIH+ o SIDA

La enfermedad hemorroidal es frecuente en los pacientes infectados por el VIH.³⁰ La diarrea es un problema muy común (más de 50% de casos) en personas con SIDA, especialmente en aquellos enfermos en los que el conteo de linfocitos CD4 es menor a 100/mm³. Las manifestaciones clínicas más frecuentemente referidas por estos pacientes son la rectorragia y el dolor anal, por lo que se les debe practicar examen proctológico para determinar la causa y descartar enfermedad anorrectal agregada, como una fisura, un absceso o una fístula anal, así como la posibilidad de que se trate de trastornos tan graves como el cáncer rectal o anal. El tratamiento inicial para estos pacientes seropositivos para el VIH debe ser conservador, basado en una dieta rica en fibra y aplicación de sediluvios y medicamentos

tópicos. En el caso de que existan síntomas hemorroidales de larga evolución, deben de ser sometidos a operación antes de que se deteriore su estado inmunológico y la intervención ya esté contraindicada. Hay buenos resultados con la escleroterapia y la ligadura hemorroidal con banda elástica en pacientes con rectorragia seleccionados. Una vez colocada la ligadura, es conveniente proteger al paciente con antibióticos de amplio espectro como la ciprofloxacina a 500 mg cada 12 horas por cuatro días. En el caso de la trombosis hemorroidal única, se resuelve con resección local. En la trombosis hemorroidal masiva, la conducta dependerá de la fase de la enfermedad y del estado inmunológico del paciente. Una de las características más notables del ano y del recto es su extraordinaria resistencia a la infección, que en estos pacientes se encuentra disminuida, por lo que se debe realizar el menor número posible de procedimientos invasivos.

Hipertensión porta

No existe relación directa de causa-efecto entre las hemorroides y la hipertensión porta. No obstante que los plexos hemorroidales se comunican con el sistema porta, la hemorragia profusa de las hemorroides rara vez constituye un problema en los enfermos cirróticos con hipertensión porta; además, la tensión venosa en estos plexos no es tan alta gracias a que el drenaje se descomprime parcialmente por el sistema venoso hipogástrico.³¹ Esto comprueba por qué la frecuencia de hemorroides es similar en los enfermos con hipertensión porta y en la población en general. Este tipo de pacientes frecuentemente cursa con trastornos de la coagulación y cuando sufren hemorragia masiva puede peligrar su vida. La mayoría de los pacientes tratados en forma conservadora evoluciona satisfactoriamente, con reposo en cama, restitución de líquidos por vía endovenosa, corrección de la coagulopatía con plasma congelado fresco y vitamina K, ablandadores de la materia fecal (*Psyllium plantago* o laxantes suaves como la lactulosa o el polietilenglicol) y transfusiones sanguíneas periódicas si se requieren. En caso de persistir la hemorragia, puede acudir a la escleroterapia y la aplicación de ligadura hemorroidal con banda elástica. En casos más graves, bajo anestesia local, se identifica el vaso sangrante y se sutura con Vicryl o Dexon 000, incluyendo la mucosa, submu-

cosa y el esfínter anal interno. En estos enfermos, el tejido anorrectal está ingurgitado y friable, por lo que el muñón suturado puede necrosarse y esfacelarse varios días después, y provocar una hemorragia secundaria, especialmente si persiste la coagulopatía. En estos casos está indicada una nueva sutura. Algunos pacientes pueden requerir hemorroidectomía, y ésta se debe practicar una vez que se hayan corregido los trastornos de coagulación, generalmente se trata de un solo paquete hemorroidal.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Comprende un grupo de enfermedades caracterizadas por inflamación inespecífica que puede afectar diferentes partes del aparato digestivo. Este trastorno comprende la colitis ulcerosa crónica inespecífica, la enfermedad de Crohn y la colitis indeterminada. Aunque no hay estudios epidemiológicos que lo comprueben, es sabido que en México hay menor incidencia y gravedad de los síntomas de estas enfermedades relacionados con las hemorroides, en comparación con Estados Unidos o Europa. En los pocos reportes bibliográficos,^{32,33} los enfermos de colitis ulcerosa crónica inespecífica que han sido operados de hemorroides tuvieron tasas bajas de complicaciones; no así quienes tienen enfermedad de Crohn, en quienes fueron muy altas; algunos de estos enfermos terminaron en resección abdominoperineal, aparentemente por complicaciones que se originaron a partir de la hemorroidectomía. Estos resultados indican que esta operación es, por lo regular, segura en pacientes con colitis ulcerosa y está contraindicada en pacientes con manifestaciones anorrectales por enfermedad de Crohn.

Leucemia o linfoma

Los enfermos de leucemia o linfoma pueden tener síntomas hemorroidales. En el caso de que no respondan a medidas conservadoras, los riesgos de una operación son altos, además de la posible cicatrización inadecuada o la formación de un absceso.

Los pacientes con trombosis hemorroidal masiva pueden ser candidatos a hemorroidectomía parcial y trombectomía, siempre y cuando se haya corregido cualquier trastorno de la coagulación. Aunque no haya buena y rápida cicatrización, una herida anorrectal

mínima y limpia es menos incómoda y más fácil de tolerar que una hemorroide sangrante o parcialmente drenada.

Se debe descartar que la lesión anorrectal sea manifestación clínica de leucemia o infiltración linfomatosa, ya que una operación practicada erróneamente en estas condiciones es catastrófica para el enfermo.

Operación bariátrica por obesidad

Un problema frecuente en este tipo de operación es la diarrea crónica, que puede incrementar los síntomas de las hemorroides. En la mayor parte de los casos, la corrección de la diarrea ayuda a controlar los síntomas; pero si éstos persisten, su tratamiento es similar al aplicado al resto de la población.

Fisura o fístula anal

Es común que la enfermedad hemorroidal esté relacionada con otro trastorno anorrectal como la fisura o la fístula anal. El tratamiento para ambas se puede practicar en el mismo momento quirúrgico; por ejemplo, hemorroidectomía y fisurectomía o hemorroidectomía y fistulotomía, sin aumento de la morbilidad.

Agradecimientos

A los doctores Octavio Avendaño Espinosa y Marcos Taché Turquie, por sus sugerencias para la elaboración del texto.

REFERENCIAS

1. Goligher J. Cirugía de ano, recto y colon. 2ª ed. Barcelona: Masson, 1998;pp:92-142.
2. Maimonides M. Treatise on hemorrhoids. Medical answers. In: Rosner F, Muntner S, editors. Philadelphia: JM Lippincott; 1969;pp:9.
3. Charúa GL. Enfermedad hemorroidaria. En Murguía DD, editor. Gastroenterología y hepatología práctica. 1ª ed. México: Intersistemas, 1999;pp:153-7.
4. Avendaño EO. Proctología. México: Impresiones Modernas, 1968;pp:44-80.
5. Burkitt DP. Hemorrhoids, varicose veins and deep vein thrombosis: epidemiologic features and suggested causative factors. *Can J Surg* 1975;18:483.
6. Johanson JF, Sonnenberg A. The prevalence of hemorrhoids and chronic constipation. An epidemiologic study. *Gastroenterology* 1990;98:330.
7. Stelzner F, Staubesand J, Machleidt H. Das Caverosum Recti-Die Grundlage der Inneren Hammarrhoiden. *Langenbecks Arch Chir* 1967;299:302.
8. Thomson WHF. The nature of hemorrhoids. *Br J Surg* 1975;62:542.
9. Haas PA, Fox TA, Hass GP. The patogenesis of hemorrhoids.

- Dis Colon Rectum 1984;27:442.
10. Corman ML. Colon & rectal surgery. 4th ed. New York: Lippincott-Raven 1998;147-205.
 11. Goldberg SM, Gordon HP, Nivatvongs S. Fundamentos de cirugía anorrectal. Hemorroides. México: Limusa, 1990;pp:103-21.
 12. Jorgen J, Bach S, Stübinger SH, Bock JU. Excision of thrombosed external hemorrhoid under local anesthesia. Dis Colon Rectum 2003;9:1226-31.
 13. Barron J. Office ligation treatment of hemorrhoids. Dis Colon Rectum 1963;6:109.
 14. Charúa GL, Chirino PAE, Navarrete CT, Osorio HR y col. Manejo alternativo no quirúrgico de la enfermedad hemorroidaria. Rev Gastroenterol Mex 2005;70(3):136-42.
 15. Khoury GA, Lake SP, Lewis MCA, Lewis AA, et al. A randomized trial to compare single with multiple phenol injection treatment for haemorrhoids. Br J Surg 1985;72:741.
 16. Neiger A. Hemorrhoids in everyday practice. Proctology 1979;2:22.
 17. Charúa GL, Avendaño EO, Hernández CF. La fotocoagulación por rayos infrarrojos en el tratamiento de la enfermedad hemorroidaria. Rev Gastroenterol Mex 1998;63:131-4.
 18. Randall GM, Jensen DM, Machicado GA, Hirabayashi K, et al. Prospective randomized comparative study of bipolar versus direct current electrocoagulation for treatment of bleeding internal hemorrhoids. Gastrointestinal Endosc 1994;40:403.
 19. Goligher JC. Cryosurgery for haemorrhoids. Dis Colon Rectum 1976;19:223.
 20. Ferguson JA, Heaton JR. Closed hemorrhoidectomy. Dis Colon Rectum 1959;2:176.
 21. Milligan ETC, Morgan CN, Naunton JLE, Officer R. Surgical anatomy of the anal canal, and the operative treatment of haemorrhoids. Lancet 1937;2:1119.
 22. Parks AG. The surgical treatment of hemorrhoids. Brit J Surg 1956;43:337.
 23. Pernice LM, Bartalucci B, Bencini L, Borri A, et al. Early and late (ten years) experience with circular Stapler hemorrhoidectomy. Dis Colon Rectum 2001;44:836-41.
 24. Morinaga K, Hasuda K, Ikeda T. A novel therapy for internal hemorrhoids: ligation of the hemorrhoidal artery with a newly devised instrument (Moricom) in conjunction with a Doppler flow meter. Am J Surg 1995;90:610-3.
 25. Charúa GL, Fonseca ME, García PNJ, Osorio HRM, y col. Desarterialización hemorroidaria guiada por Doppler. Una alternativa quirúrgica en el manejo de la enfermedad hemorroidaria. Rev Gastroenterol Mex 2004;69:83-7.
 26. Konsten J, Baeten CGMI. Hemorrhoidectomy vs. Lord's method: 17-year follow-up of a prospective, randomized trial. Dis Colon Rectum 2000;43:503-6.
 27. Whitehead W. The surgical treatment of hemorrhoids. BMJ 1882;1:148-50.
 28. Rand AA. The sliding skin-flap graft operation for hemorrhoids: a modification of the Whitehead procedure. Dis Colon Rectum 1969;12:265-76.
 29. Saleeby Jr RG, Rosen L, Stasik JJ, Riether RD, et al. Hemorrhoidectomy during pregnancy: risk or relief? Dis Colon Rectum 1991;34:260-1.
 30. Safadi A, Gottesman L, Dailey HT. Anorectal surgery in the HIV+ patient: Update. Dis Colon Rectum 1991;34:299-304.
 31. Jacobs DM, Bubrick MP, Onstad GR, Hithcock CR. The relationship of hemorrhoids to portal hypertension. Dis Colon Rectum 1980;23:567-9.
 32. Jeffery PJ, Ritchie JK, Parks AG. Treatment of hemorrhoids in patients with inflammatory bowel disease. Lancet 1977;1:1084.
 33. Wolkomir AF, Luchtefeld MA. Surgery for symptomatic hemorrhoids and anal fissures in Croh's disease. Dis Colon Rectum 1993;36:545.

Medicamentos análogos de la insulina

Paul Frenk Baron,* Miguel Escalante-Pulido**

RESUMEN

La mayor parte de los estudios ha demostrado que los pacientes con buen control glucémico disminuyen el padecimiento y la evolución de las retinopatías, nefropatías y neuropatías ocasionadas por la diabetes. La finalidad de los análogos de la insulina es controlar las concentraciones séricas de glucosa (hipoglucemia o hiperglucemia). Estos sustituyen ciertos aminoácidos en las cadenas α y β de la molécula de insulina que les confieren propiedades farmacodinámicas específicas, como: replicar el perfil más fisiológico de la insulina humana, mejorar el control glucémico y la calidad de vida de los pacientes. Esta revisión menciona las alternativas actuales relacionadas con los análogos de la insulina para el tratamiento de la diabetes mellitus.

Palabras clave: diabetes mellitus, análogos de la insulina, farmacocinética, farmacodinámica.

ABSTRACT

Most of studies has demonstrated that patients with good glycemic control reduce retinopathies and its progression, and nephropathies and neuropathies due to diabetes. The aim of insulin analogues is to control hypoglycemic and hyperglycemic levels. These analogues replace certain aminoacids at α and β chains of insulin molecule, which gives it specific pharmacodynamic properties as: replication of most physiological profile of human insulin, and improving of glycemic control and patients quality of life. This revision deals with current alternatives related to insulin analogues on diabetes mellitus treatment.

Key words: diabetes mellitus, insulin analogues, pharmacokinetics, pharmacodynamics.

En el año 1920 se descubrió la insulina; desde entonces su desarrollo y evolución han sido constantes para mejorar la calidad de vida de los pacientes y retrasar las complicaciones producidas por la diabetes tipo 1.¹⁻⁴

Algunos estudios demuestran que los pacientes con buen control glucémico (determinado mediante la HbA_{1c}) disminuyen el padecimiento y la evolución de las retinopatías, nefropatías y neuropatías ocasionadas por la diabetes.^{2,5} El propósito de los tratamientos es controlar las concentraciones séricas de glucosa, en los límites más cercanos a lo normal, con el menor riesgo de producir episodios hipoglucémicos.^{6,7}

ESTRUCTURA Y FARMACOCINÉTICA

Después de sintetizarse en las células de Langerhans, la pre-proinsulina se convierte en proinsulina, un polipéptido de 86 aminoácidos. Los puentes disulfuro que unen a las cadenas α y β se forman en el retículo endoplásmico y el segmento peptídico que conecta dichas cadenas se denomina péptido C. Entre 90 y 97% del producto liberado por las células β es insulina, cantidades equimolares son péptido C y el resto, proinsulina.^{2,8}

La insulina tiene una vida media corta e inicialmente se administró por vía subcutánea antes de cada alimento. Esta desventaja implicó varios estudios para prolongar su tiempo de acción y adicionar otras sustancias a la fórmula original (lecitinas, suspensiones de aceite y, posteriormente, protamina [NPH] y cinc), con el propósito de retrasar su absorción desde el sitio de la inyección.¹

Desde sus inicios, la insulina se extrajo y purificó del páncreas de los cerdos y las vacas. En el año 1979 se obtuvo la insulina humana, con el advenimiento de la ingeniería genética. Primero se agregó el gen humano de la insulina a una cepa especial de

* Médico internista, Hospital Mocel.

** Endocrinólogo, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jalisco.

Correspondencia: Dr. Paul Frenk Baron. Ignacio Esteva núm. 107-204, colonia San Miguel Chapultepec, CP 11850, México, DF.
Recibido: febrero, 2007. Aceptado: mayo, 2007.

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

Escherichia coli; después se sustituyó la treonina por alanina, en la posición 30 terminal de la cadena β de la molécula porcina. Con estos procesos se obtuvieron los nuevos análogos de la insulina, cuya principal característica se relaciona con diversos modos de absorción. Estas insulinas modificadas resultan de cambios en las proteínas originales (sustitución o adición de residuos de aminoácidos o por la unión a otras moléculas) que alteran su velocidad y periodo de acción con mayor selectividad en órganos específicos. Una modalidad de administración de la insulina es la vía inhalada.⁶

Estos nuevos análogos buscan reproducir, lo más exactamente posible, la secreción normal de la insulina por el páncreas, según su modo de acción (cuadro 1).

Cuadro 1. Clasificación de los análogos de la insulina

Tipos	Ejemplos
Acción ultrarrápida	lispro, aspart, glulisina
Acción intermedia	lispro protamina (NPL)
Larga acción	Glargina, Detemir
<i>Pre-mezclas</i>	
Insulina lispro protamina/insulina lispro	75/25, 50/50
Insulina lispro protamina/insulina aspart	70/30

A continuación se mencionan los análogos de insulina aprobados por la FDA:

- Insulina lispro (Humalog®, Eli Lilly)
- Insulina aspart (Novo Nordisk)
- Insulina 75/25 (Humalog®, Eli Lilly)
- Insulina 70/30 (Novo Nordisk)
- Insulina glargina (Sanofi Aventis)
- Insulina detemir (Novo Nordisk)

INSULINAS DE ACCIÓN ULTRARRÁPIDA O ULTRACORTA

Estos análogos tienen periodos de acción rápida y más corta, pues su pico de acción es más alto y potente que la insulina fisiológica. Las insulinas lispro y aspart pertenecen a este grupo; ambas simulan, fisiológicamente, la primera fase de secreción insulínica (en pacientes sanos) en respuesta al alimento.⁶

Insulina lispro (Lys B28, Prol B29)

Esta variante (Humalog, Eli Lilly) invierte la secuencia de los aminoácidos lisina y prolina en la posición 28 y 29 de la cadena β (figura 1). Dicho cambio produce que la insulina se absorba más rápido que la molécula original, por lo que disminuye la hiperglucemia posprandial más rápida y eficazmente, y proporciona mejor control metabólico. La insulina lispro se obtuvo mediante la cepa de *Escherichia coli* no patógena (modificada), por la adición del gen de lispro.⁶

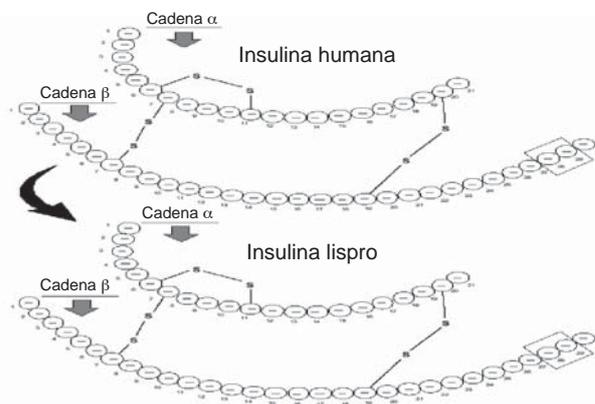


Figura 1. Secuencia y remplazo de aminoácidos de la insulina lispro.

En condiciones fisiológicas normales, la autodisociación de la insulina (en las células β del páncreas) facilita el transporte de la proinsulina, además de la conversión y el almacenamiento intracelular de los microcristales de insulina.

¿Cuáles son las ventajas farmacodinámicas de la insulina lispro, en comparación con la insulina fisiológica? La sustitución de los aminoácidos prolina y lisina, en las posiciones 28 y 29, disminuye la dimerización con menor interacción entre las cadenas β; esto reduce la formación de hexámeros después de inyectarse por vía subcutánea. Cuando lispro y aspart se inyectan en el tejido celular subcutáneo, los hexámeros se disocian instantáneamente en monómeros, en comparación con la insulina fisiológica, que forma nuevos hexámeros (figura 2). El tiempo de acción de la insulina lispro es de 30 a 50 minutos y el de la insulina fisiológica, de dos a cuatro horas.

Farmacocinética

La insulina lispro se absorbe rápidamente y genera un pico más alto y de menor duración. Esta respuesta ele-

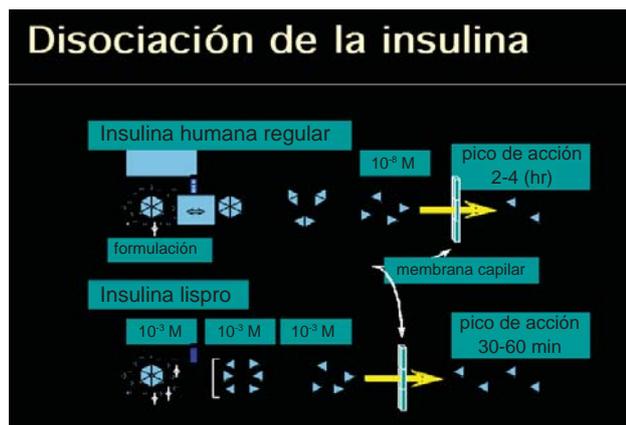


Figura 2. Mecanismo de disociación de la insulina.

va la glucosa después de consumir alimentos y mejora su control posprandial. Después de inyectarse por vía subcutánea, las concentraciones de insulina tienen su pico de acción una hora después y desaparece cuatro horas más tarde. El efecto es similar cuando se inyecta por vía intramuscular; por lo tanto, no se modifica la absorción o el efecto metabólico. Se recomienda inyectarse luego que el paciente ingirió alimentos o incluso después de terminarlos.

Desde el punto de vista farmacodinámico, el análogo lispro y la insulina regular no tienen diferencias cuando se administran por vía intravenosa. La insulina lispro tiene afinidad por el receptor IGF-1 mayor a 50%.^{6,9}

La velocidad de absorción de lispro depende del sitio y la vía de administración. Aún se observa mayor tiempo de acción cuando se inyecta en el deltoides y el área femoral, en comparación con su aplicación en el abdomen.

También está demostrado que la insulina lispro corrige la hipoglucemia y la hiperglucemia incidentales.⁶ Otra ventaja de lispro es su fácil adaptación al estilo de vida de los pacientes, pues la cantidad de unidades que deben administrarse se modifica con la ingestión o el contenido de carbohidratos en la comida.^{10,11}

Inocuidad

Un metanálisis demostró que la inocuidad de lispro fue similar al de la insulina fisiológica. Varios estudios comprobaron que lispro tiene débil inmunogenicidad.^{6,12}

Un caso de resistencia a la insulina humana fisiológica mejoró con la aplicación de lispro.⁶ Los episodios

hipoglucémicos son menores con la administración de este análogo.^{6,13,14} Se recomienda la administración posprandial de lispro en los casos en que sea difícil pronosticar la cantidad y calidad de alimentos que ingiere el paciente. La combinación de lispro con dosis múltiples de protamina (tres dosis) disminuye la hipoglucemia en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Embarazo

La relación entre inocuidad y administración de insulina lispro no tiene diferencias cuando se aplica en las pacientes diabéticas durante el embarazo. Tampoco se han encontrado efectos adversos (vasculares, metabólicos o inmunológicos) en la madre o el feto, o algún indicio en la evolución de las retinopatías.^{6,10,15-18}

Insulina aspart (ASP B 28)

Este análogo reemplaza la prolina por el ácido aspártico, cuya carga es negativa, en la posición 28 de la cadena β insulínica (figura 3).

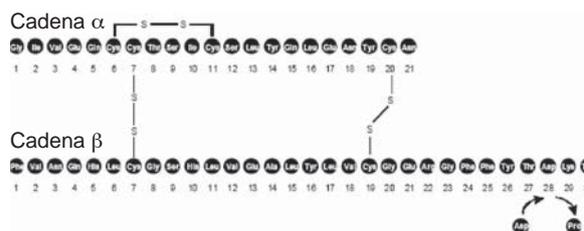


Figura 3. Secuencia y remplazo de aminoácidos de la insulina aspart.

Las propiedades farmacológicas de la insulina aspart son similares a las de lispro: después de su aplicación ocurre una rápida disociación a monómeros y dímeros;^{10,19} su absorción subcutánea es muy eficaz y el perfil fisiológico es semejante a la primera fase de secreción de la insulina.¹⁹⁻²¹

A diferencia de la insulina lispro, este análogo se obtiene del *Sacharomyces cerevisiae*.^{6,22}

Farmacocinética

Varios estudios demuestran que la absorción en pacientes sanos es más rápida (dos a tres veces) que una dosis de insulina humana regular.^{2,23}

Su acción comienza 15 minutos después de inyectarse, el pico máximo es entre los 40 y 50 minutos, y

el periodo de acción dura cuatro a seis horas.^{6,24} En un estudio de 25 pacientes sanos se registró un promedio del pico de concentración insulínica de 52 minutos, en comparación con 145 de la inyección de insulina fisiológica. El promedio de duración de aspart fue de 2.7 horas y el de la insulina humana de 3.5 horas.^{19,21} El tiempo máximo en que disminuyeron las concentraciones de glucosa fue más corto que el de la insulina regular (94 vs. 226 minutos, respectivamente).^{19,25}

La administración de insulina aspart antes de los alimentos, en conjunto con la protamina, durante un mes, mejora el control de la glucosa posprandial en los pacientes con diabetes tipo I.^{19,26,27}

Insulina glulisina (Lys B3, Glu B29)

Este nuevo análogo se designa como insulina de acción ultrarrápida. A diferencia de la insulina humana, reemplaza la asparagina por la lisina en la posición tres, y la lisina con el ácido glutámico en la posición 29 de la cadena β. Este análogo tiene mayor velocidad de acción y duración más corta.^{6,28,29}

Una de las propiedades específicas de este análogo es generar la activación del IRS-2 (sustrato receptor de la insulina) en las células musculares cardiacas y en las del músculo esquelético; su potencial metabólico y mitogénico es similar al de la insulina fisiológica.^{30,31}

Uno de sus hallazgos principales fue demostrar que este análogo estimula la actividad antiapoptótica contra las citocinas y los ácidos grasos de las células β del páncreas, más que las insulinas fisiológicas, aspart y lispro. Los estudios comprobaron que la glulisina tiene propiedades de fosforilación selectiva (IRS-2) en las células INS-1, para determinar la actividad antiapoptótica en las células productoras de insulina. Las insulinas fisiológicas y aspart estimulan una moderada función apoptótica (20%), mientras que AspB10 y lispro tienen función inhibitoria más fuerte (dos veces mayor que la insulina regular) contra las citocinas y los ácidos grasos.³⁰

INSULINA BASAL Y ANÁLOGOS DE ACCIÓN PROLONGADA (LENTA)

Generalidades

Este grupo de análogos comprende a las insulinas glargina y detemir. Uno de los objetivos en el tratamiento

de la diabetes es mantener y lograr el control de la glucemia durante las 24 horas del día.^{19,32} La protamina alcanza su pico de acción después de cuatro a diez horas de aplicación y su periodo de acción es de hasta 20 horas. El tratamiento consiste en dos inyecciones para simular la secreción basal de la insulina y evitar los episodios de hipoglucemia nocturna e hiperglucemia en ayuno.^{19,33,34}

La insulina glargina se administra una vez al día, antes de acostarse; su tratamiento incluye la inyección (preprandial) adicional de insulina humana fisiológica o, preferentemente, análogos de la insulina de acción rápida. En los pacientes pediátricos se aplican dos inyecciones para proporcionar los requerimientos durante las 24 horas del día.

Insulina glargina (HOE901, 30B a-L-Arg-30Bb-L-Arg-human insulin)

Se considera un análogo de acción ultralenta. Resulta de la sustitución de asparagina, en la posición 21 de la cadena α, por glicina más la adición de dos residuos de arginina en la posición 30 de la cadena β (figura 4).

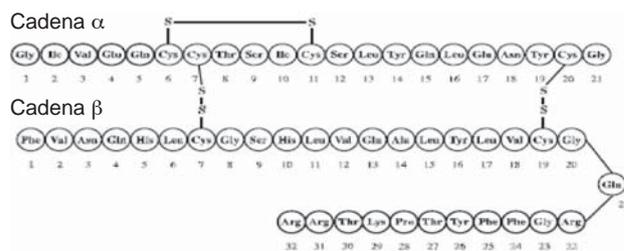


Figura 4. Sustitución de aminoácidos de la insulina glargina.

Farmacocinética

Al adicionar los dos residuos de arginina se produce un cambio en el punto isoeléctrico y se modifica el pH (de 5.4 a 6.7). Esto le confiere menos solubilidad a la molécula (pH del tejido celular subcutáneo) y forma microprecipitados en el lugar de inyección. El proceso causa absorción lenta y las concentraciones de insulina se parecen a las de la insulina interprandial. La sustitución de asparagina por glicina previene la desaminación y dimerización en un ambiente ácido.⁶

En los pacientes sanos, la insulina glargina se absorbe lentamente en el tejido celular subcutáneo del abdomen, pero a una velocidad relativamente

constante, sin pico de acción durante las 24 horas.^{19,33} En contraste, la protamina tiene picos de cuatro a seis horas y restablece sus concentraciones de 14 a 16 horas. La actividad metabólica de la glargina alcanza su efecto máximo después de cuatro horas de la aplicación y permanece constante cerca de 30 horas.^{19,35}

Efectividad en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

La insulina glargina reduce con mayor significación las concentraciones de glucosa plasmática en ayuno y las de HbA_{1c} ($p < 0.0005$, $p = 0.03$). A pesar de la mejoría en el control glucémico, la incidencia de hipoglucemia nocturna es similar y discretamente menor a la de protamina.¹⁹ Un estudio de 16 semanas demostró que su aplicación una vez al día (al acostarse), en conjunto con la insulina lispro preprandial, reduce las concentraciones de glucosa en ayuno, en comparación con la administración de protamina dos veces al día (30 mg/dL, $p < 0.0001$).^{19,36} Los pacientes que recibieron insulina glargina (27%) tuvieron mejor control de la glucosa en ayuno (menor a 120 mg/dL).

Efectividad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Un estudio comparó la administración de glargina una vez al día (antes de acostarse) contra el uso de protamina más insulina fisiológica preprandial una a dos veces al día. Los resultados demostraron la disminución de HbA_{1c} en ambos casos, pero los pacientes tratados con glargina ganaron menos peso y tuvieron menos episodios de hipoglucemia. Otro estudio comprobó que la glargina (antes de acostarse) comparada con la protamina tuvo efectos similares para controlar la glucemia en los pacientes que consumían antihiper-glucemiantes orales.^{19,37}

Debido a su perfil farmacocinético, los pacientes tratados con insulina glargina requieren dosis elevadas de insulina (acción rápida) antes de ingerir alimentos.^{19,38} En comparación con la protamina y la insulina ultralenta, la glargina no debe mezclarse en la misma jeringa con otras insulinas.

Insulina detemir (NN304) B 29 Lys (β -tetradecanoil), desN30 Insulina fisiológica

Es un análogo de acción larga y contiene una cadena de ácidos grasos con carbono 14 (soluble). En esta insulina se sustituye la treonina, en la posición 30 β ,

y el ácido graso miristoil (carbono 14) es acetilado al grupo amino ϵ de la lisina 29 β (figura 5). Después

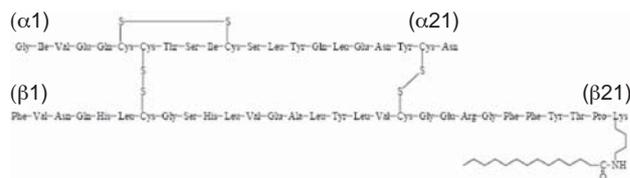


Figura 5. Sustitución del aminoácido y ácido graso de la insulina detemir.

de la inyección subcutánea, detemir se disocia y libera el ácido graso para unirse reversiblemente a la molécula de albúmina. El periodo de acción y la mayor afinidad por la albúmina se deben a la lisina 29 y al tetradecanoil (β 30) de la molécula de insulina. En condiciones estables, la concentración de insulina libre (no unida) es muy reducida y origina el control de la glucosa. En comparación con la protamina y la glargina, la insulina detemir se deposita en forma líquida después de inyectarse; esto le confiere mayor superficie para su absorción. Las sustancias que liberan ácidos grasos libres (heparina y agonistas β) no modifican la unión del análogo con la albúmina; tampoco se afecta su acción con los agentes que desplazan ácidos grasos de sus sitios de unión con la albúmina (sulfonilureas, ácido valproico, etc.).^{39,42} La insulina detemir reduce el peso corporal, quizá por efectos directos e indirectos en el hipotálamo.^{39,43} Otra desventaja implica la administración del doble de sus requerimientos habituales para controlar la glucemia durante 24 horas, ocasionada por su menor potencia y retraso en la disociación de la albúmina antes de ejercer su efecto celular.^{39,40}

La insulina detemir tiene baja afinidad por el receptor de insulina,³⁹ pues su pico de concentración ocurre 90 minutos después de la aplicación.^{6,42} El efecto máximo de detemir aparece luego de seis a siete horas.^{3,7,39,40} Estudios de pinzamiento isoglucémico han demostrado que la acción de detemir dura hasta 20 horas.^{39,44} Este análogo disminuye el riesgo de hipoglucemia, principalmente por la noche, y produce menos variación en la glucosa plasmática en ayuno.^{6,39,45-50}

La prolongación de la actividad insulínica (conocida científicamente como pro-atracción) le confiere una

absorción más lenta, predecible y más estable desde el sitio de la inyección.⁵¹

Indicaciones

Se indica en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o 2 que requieran insulina de duración y acción prolongada (8 y 12 horas) para sustituir su secreción basal.

Posología

La insulina detemir se administra por vía subcutánea, intramuscular, intrabdominal o en la región deltoidea. La dosis debe ajustarse individualmente (una o dos veces al día), según la necesidad del paciente. Cuando se requiera el cambio por otras insulinas de acción intermedia o prolongada deberán ajustarse la dosis y la hora de administración (se recomienda estricto control glucémico durante el cambio y las primeras semanas); en algunos casos se requiere ajustar el tratamiento con otros medicamentos antigluceimiantes (insulinas o fármacos orales).

La insulina detemir se considera de menor potencia hipogluceimiente que la protamina; por lo tanto, deben administrarse altas dosis para producir una potencia hipogluceimiente equivalente.⁵²

Es necesario intensificar el control glucémico y ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática y en ancianos o pacientes que modifican su actividad física y dieta, o durante enfermedad concomitante. Se han realizado pocos estudios en niños menores de seis años de edad, por lo que su administración depende de la experiencia del médico o la gravedad del caso.

Farmacocinética

Su acción inicia una o dos horas después de su administración; el tiempo promedio para alcanzar su concentración máxima es de siete horas y el periodo de acción es de 10 a 18 horas. La variación en la absorción subcutánea es menor con la insulina detemir que con otros preparados de insulina basal (insulina glargina, insulina de acción intermedia o protamina); su eliminación es similar a la de la insulina humana.

Efectos secundarios

Las reacciones adversas dependen, principalmente, de la dosis administrada. La hipogluceimia grave ocurre

en 6% de los pacientes tratados con insulina detemir.⁴ Las reacciones locales (sitio de la inyección) producen eritema, inflamación e irritación (2% de los casos), pero son transitorias y desaparecen al continuar con el tratamiento. Algunos pacientes manifiestan lipodistrofia (0.1 a 1%) en la zona de aplicación, ocasionada por no rotar el punto de administración. También se producen trastornos oculares transitorios (refracción) y, raramente, neuropatía periférica aguda (reversible).⁵³

Contraindicaciones y precauciones

La insulina detemir se contraíndica en los pacientes con hipersensibilidad a la molécula o a alguno de sus excipientes. La dosificación inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, producen hipergluceimia y cetoacidosis diabética, respectivamente. La omisión de una comida y el ejercicio físico intenso no previsto causan hipogluceimia. La insulina detemir no debe administrarse por vía intravenosa, ya que produce hipogluceimia grave; debe evitarse la administración intramuscular. No se recomienda mezclarla con otras insulinas. No se tienen datos clínicos durante el embarazo y la lactancia.⁵⁴

Interacciones

Los medicamentos que aumentan los requerimientos de insulina son: antidiabéticos orales, inhibidores de la monoamino oxidasa, β -bloqueadores no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, salicilatos y alcohol. Los fármacos que reducen sus requerimientos comprenden: tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, β -simpaticomiméticos, hormona del crecimiento y danazol.

Los β -bloqueadores pueden ocultar los síntomas de hipogluceimia y retrasar la recuperación del paciente; el alcohol intensifica o prolonga (o ambos) el efecto hipogluceimiente de la insulina.⁵⁵⁻⁵⁷

PREMEZCLADOS

Las insulinas premezcladas se han vuelto populares para el tratamiento de la diabetes mellitus. Reducen el número de inyecciones diarias y controlan la hipergluceimia posprandial o los requerimientos basales de insulina. Las insulinas de acción rápida

o ultracorta, combinadas con insulinas de acción intermedia, proporcionan los requerimientos necesarios para el control posprandial y de insulina basal durante varias horas. Estas características se parecen a la acción fisiológica de la insulina ante el estímulo de alimentación, por lo que es importante conocer la cinética de estos análogos (inicio, pico máximo y periodo de acción).

Tipos

En el mercado internacional existen varias insulinas premezcladas, especialmente análogos. A continuación se detallan las más importantes en México.

Novo Mix 30®

Es un análogo de acción bifásica, contiene 30% de insulina aspártica de acción rápida o ultracorta y 70% de insulina aspártica y protamina. El perfil de absorción es similar al de la insulina humana de acción intermedia (protamina). Suele aplicarse dos veces al día, en la mañana (antes del desayuno) y la noche (antes de cenar), para controlar la glucemia durante las 24 horas del día. Los estudios actuales señalan ventajas metabólicas cuando se aplica tres veces al día (antes de cada alimento).⁵⁸

Composición

Este análogo sustituye la prolina por el ácido aspártico en la posición 28 β. La fracción no protaminada de las moléculas de insulina aspártica se libera rápidamente, mientras que la fracción de protamina cristalizada tiene liberación más prolongada. Esta característica se relaciona con la acción fisiológica de la insulina basal y posprandial. Dicha mezcla mejora el control glucémico posprandial y reduce las hipoglucemias, en comparación con las mezclas de insulina humana.⁵⁹ Su administración suele ser fácil, evita la confusión de las mezclas manuales o con las plumas de aplicación y los pacientes tienen buen apego al tratamiento.

Duración

El inicio de acción es de cinco a quince minutos posteriores a su aplicación subcutánea; el máximo efecto se produce de una a cuatro horas y la duración es de 12 a 16 horas.

Humalog Mix 75/25®

Esta insulina contiene 25% de insulina lispro (acción rápida o ultracorta) y 75% de insulina lispro protamina de acción intermedia. Su apariencia es uniformemente lechosa después de agitarla.

Humalog (insulina lispro [origen: ADN recombinante]) se produce con una cepa especial (no patógena) de *Escherichia coli* alterada, a la cual se adiciona un gen para producir el análogo de la insulina humana.

Cuando se administra dos veces al día, el componente de acción corta (insulina lispro) proporciona los requerimientos de insulina necesarios para los alimentos de la mañana y la tarde, mientras que el componente de acción intermedia (insulina lispro protamina) satisface los requerimientos de insulina para los alimentos de medio día y aporta las concentraciones basales durante la noche.^{60,61}

Duración

Su acción inicia después de cinco a quince minutos de aplicar la inyección (vía subcutánea); el máximo efecto es a las tres horas y su duración es de 12 a 18 horas.

El periodo de duración es variable en cada persona, pues depende de la dosis, el sitio de inyección, el riego sanguíneo, la temperatura y la actividad física.

Este análogo reduce la hiperglucemia posprandial y al mismo tiempo proporciona una adecuada insulínemia basal. Suele aplicarse en la mañana y en la noche, para tener control aproximado de 24 horas.⁶¹

Farmacología

Estudios *in vitro* han demostrado el intercambio entre la insulina humana (unida a la protamina) y la insulina soluble lispro cuando permanecen combinadas durante semanas o meses. La insulina lispro y la protamina mantienen sus rangos originales de solubilidad cuando se almacenan a largo plazo.

Farmacocinética

Heise y colaboradores determinaron el perfil farmacocinético y farmacodinámico de las tres combinaciones de insulina lispro/protamina: combinación baja [LM] (25% de insulina lispro y 75% de insulina lispro protamina); combinación media [MM] (50% de insulina lispro y 50% de insulina lispro protamina) y combinación alta [HM] (75% de insulina lispro y 25% de

insulina lispro protamina). El estudio demostró que la actividad máxima ocurre después de dos horas, independientemente de la cantidad de insulina lispro en las diferentes combinaciones. También se comprobó que el inicio de acción fue rápido, se mantuvo en las diferentes combinaciones y cada una proporcionó un perfil glucodinámico y farmacocinético distinto.⁶¹⁻⁷⁰

La suspensión de insulina lispro (25%) con insulina lispro protamina (75%) [Mix25] se desarrolló para cubrir los requerimientos de insulina basal de los alimentos (dos inyecciones diarias).

Esta combinación produce un rápido inicio de acción de la insulina lispro y una duración intermedia de la protamina durante la vida media del producto en almacenamiento.

El fármaco Humalog 75/25 disminuyó la glucosa sanguínea posprandial (GPP-2h) y la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) después de dos horas de aplicación.

Insulina lispro protamina

Es una suspensión de cristales producida por la combinación de insulina lispro y sulfato de protamina.

Farmacocinética y glucodinámica de la insulina lispro protamina vs. protamina

Janssen y su grupo hicieron la comparación de la insulina lispro protamina (NPL) con protamina humana (NPH) para el control glucémico nocturno. Doce pacientes con diabetes tipo 1, cuya hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) era menor a 8.5%, recibieron NPL o NPH como insulina nocturna (a las 22:00 pm). Los perfiles plasmáticos nocturnos de insulina y glucosa fueron aparentemente idénticos. Estos datos indicaron que el perfil farmacocinético y farmacodinámico de insulina lispro protamina son similares a los de la protamina humana en los pacientes con dicho padecimiento.⁷¹

Insulina lispro 50/50

La insulina Humalog® Mix50/50™ contiene 50% de insulina lispro protamina y 50% de insulina lispro (origen: ADN recombinante). Es una mezcla del análogo rápido de insulina (insulina lispro) más la adición de otro análogo de acción intermedia (insulina lispro protamina).

Farmacocinética

Absorción: Estudios en pacientes no diabéticos y diabéticos tipo 1 demostraron que el componente de acción rápido se absorbe más rápido que la insulina fisiológica (U-100).

El Humalog® Mix50/50™ tiene dos fases de absorción: una temprana, que se relaciona con la insulina lispro de acción rápida, y una tardía vinculada con la acción prolongada de la insulina lispro protamina. El componente de acción rápida (lispro) proporciona los requerimientos necesarios después de los alimentos, mientras que el componente de acción intermedia (insulina lispro protamina) aporta las necesidades basales de insulina.⁶¹

Farmacodinamia

El tiempo de acción de Humalog® Mix50/50™ varía considerablemente en cada individuo. La velocidad de absorción y actividad pueden afectarse por el sitio de administración, acondicionamiento físico, etc.

El Humalog® Mix50/50™ proporciona buen control glucémico posprandial en los pacientes con elevado consumo de alimentos o cuando las reservas pancreáticas (primera fase de secreción) han disminuido considerablemente. Este análogo aún no se distribuye en México.

Duración

El inicio de acción es de 5 a 15 minutos posteriores a la inyección subcutánea; tiene su efecto máximo a las cuatro horas y su duración es de 12 a 18 horas.⁷²

ANÁLOGOS EN EL EMBARAZO

Es importante el control metabólico en las mujeres con diagnóstico de diabetes gestacional o con diagnóstico preestablecido de diabetes mellitus. La hiperglucemia posprandial se relaciona con macrosomía fetal, traumatismo obstétrico, inmadurez pulmonar, ictericia, hipoglucemia neonatal, entre otros.⁷³

Las sulfonamidas y biguanidas permanecen en estudio para el tratamiento de la diabetes durante el embarazo. En la actualidad el único tratamiento autorizado por las sociedades médicas internacionales es la insulina, pues ha tenido excelente efectividad e inocuidad durante años.^{74,75}

Los análogos de absorción ultrarrápida (insulina lispro e insulina aspart), para regular la insulina y reducir la hiperglucemia posprandial, son excelentes opciones de tratamiento durante el embarazo; su prescripción ha sido limitada pero con buenos resultados. Un estudio comparó la insulina regular contra la insulina lispro; esta última mejoró el control glucémico posprandial y la insulina regular disminuyó las concentraciones de HbA_{1c} (<5.6 vs. <2.8%) ($p = 0.001$).⁷⁶

Otro estudio comprobó que la insulina aspart elevó las concentraciones de insulina y disminuyó las cifras de glucosa posprandial. No se observaron diferencias en el número de cesáreas, preeclampsia y número de fetos o neonatos macrosómicos.⁷⁷

La insulina glargina disminuye las hipoglucemias nocturnas y los neonatos no tienen complicaciones graves o alteraciones morfológicas.⁷⁸

CONCLUSIONES

La administración de insulina se incrementará en los próximos años, pues las recomendaciones internacionales hacen hincapié en alcanzar el control metabólico y disminuir los costos originados por complicaciones crónicas. La insulina es el tratamiento más efectivo para tratar la diabetes mellitus.

REFERENCIAS

- Howard ML. The new designer insulins. *Clin Diabetes* 2000;18:1-13.
- Lee LM, Zinman B. From insulin to insulin analogs: progress in the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes* 1998;6:73-88.
- Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jorgensen K, Hanssen KF, Sandvik L. The response of diabetic retinopathy to 41 months of multiple insulin injections, insulin pumps, and conventional insulin therapy. *Arch Ophthalmol* 1998;106:1242-6.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin, compared with conventional treatment and risk of complications patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
- Gomez-Perez FJ, Rull AJ. Insulin therapy: current alternatives. *Arch Med Res* 2005;36:258-72.
- Rull JA, Garcia-Viveros, Gomez Perez FJ, Valles V, Lozano-Castañeda O. Insulin response to normal diet. Recent advances in endocrinology. *Excerpta Medica, International Congress Series* 1970;238:442-49.
- Zinman B. The Physiologic replacement of insulin. An elusive goal. *N Engl J Med* 1989;321:363-70.
- Slieker LJ, Brooke GS, DiMarchi RD, Flora DB, et al. Modifications in the B10 and B26-30 regions of the B chain of human insulin alter affinity for the human IGF-1 receptor more than for the insulin receptor. *Diabetologia* 1997;40(Suppl 2):S54-S61.
- Bolli GB, DiMarchi RD, Park GD, Pramming S, Koivisto VA. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:1151-67.
- Kotsanos JG, Vignati L, Huster W, Andrejasich C, et al. Health related quality of life results form multinational clinical trials of insulin lispro. *Diabetes Care* 1997;20:948-58.
- Glazer NB, Zalani S, Anderson JH, Bastyr EJ. Safety of insulin lispro: pooled data from clinical trials. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:542-7.
- Heller SR, Amiel SA, Mansell P. Effect of the fast acting insulin analog lispro on the risk of nocturnal hypoglycemia during intensified insulin therapy. U.K. Lispro study Group. *Diabetes Care* 1999;22:1607-11.
- Holleman F, Schmitt H, Rottiers R, Rees A, et al. Reduced frequency of severe hypoglycemia and coma in well controlled IDDM patients treated with insulin lispro. The Benelux-UK Insulin Lispro Study Group. *Diabetes Care* 1997;20:1827-32.
- Bhattacharya A, Brown S, Hughes S, Vice PA. Insulin lispro and regular insulin in pregnancy (abstract). *QMJ* 2001;94(12):255-60.
- Jovanovic L, Ilic S, Pettit DJ. The metabolic and immunological effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1422-27.
- Garg S, Pennington M, Anderson A. Maternal and fetal outcomes between human regular and Humalog insulin treated pregnancies in type 1. *Diabetologia* 1999;48(Suppl 1):A437. (Abstract).
- Kitzmiller JL, Main E, Ward B, Theiss T, Peterson DL. Insulin lispro and the development of proliferative diabetic retinopathy during pregnancy. *Diabetes Care* 1999;22:874-5.
- Gerich JE. Novel insulins: expanding options in diabetes management. *Am J Med* 2002;113:308-16.
- Kang S, Creagh FM, Peters JR, Orange J, et al. Comparison of subcutaneous soluble human insulin and insulin analogues (AspB9; GluB27; AspB10; AspB28) on meal related plasma glucose excursions in type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care* 1991;14:571-7.
- Home PD, Lindholm A, Riis A. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long term blood glucose control in type 1 diabetes mellitus; a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2000;17:262-70.
- Setter SM, Corbett CF, Campbell RK, White JR. Insulin aspart: a new rapid-acting insulin analog. *Ann Pharmacother* 2000;34:1423-31.
- Kang S, Brange J, Burch A, Volund A, Owens D. Subcutaneous insulin absorption explained by insulin's physicochemical properties; evidence from absorption studies of soluble human insulin and insulin analogues in humans. *Diabetes Care* 1991;14:942-8.
- Heinemann L, Kapitza C, Starke AA, Heise T. Time action profile of the insulin analogue B28Asp. *Diabet Med* 1996;13:683-4.

25. Hedman CA, Lindstrom T, Arnqvist HJ. Direct comparison of insulin lispro and aspart shows small differences in plasma insulin profiles after subcutaneous injection in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1120-1.
26. Home PD, Lindholm A, Hylleberg B, Round P. Improved glycaemic control with insulin aspart: a multicenter randomized double blind crossover trial in type 1 diabetic patients. UK Insulin Aspart Study Group. *Diabetes Care* 1998;21:1904-9.
27. Lindholm A, McEwen J, Riis AP. Improved postprandial glycaemic control with insulin aspart. A randomized double-blind crossover trial in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:801-5.
28. Becker R, Frick A, Wessels D, Scholtz H. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of a new, rapidly acting insulin analog, insulin glulisine. *Diabetes* 2003;52(Suppl 1):A110.
29. Dailey G, Rosenstock J, Moses RG, Ways K. Insulin glulisine provides improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2362-8.
30. Rakatzi I, Seipke G, Eckel J. (LysB3, GluB29) insulin: a novel insulin analog with enhanced B-cell protective action. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;310(3):852-9.
31. Rakatzi S, Ramrath D, Ledwig O, Dransfed T, et al. A novel insulin analog with unique properties: LysB28, GluB29 insulin induces prominent activation of IRS-2 but marginal phosphorylation of IRS-1. *Diabetes* 2003;52(9):2227-38.
32. Binder C, Lauritzen T, Faber O, Pramming S. Insulin pharmacokinetics. *Diabetes Care* 1984;7:188-99.
33. Owens DR, Coates PA, Luzio SD, Timbergen JP, Kurtzhals R. Pharmacokinetics of 125 I-labeled insulin glargine (HOE 901) in healthy man: comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites. *Diabetes Care* 2000;23:813-9.
34. White JR, Campbell RK, Hirsch I. Insulin analogues: new agents for improving glycaemic control. *Postgrad Med* 1997;101:58-60,63-65,70.
35. Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, Hompesch B, et al. Time-action profile of the long acting insulin analogue insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care* 2000;23:644-9.
36. Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, Hallé JP, et al. A 16 week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:639-43.
37. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M, HOE 901/3002 Study Group. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1666-71.
38. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, et al. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. study Group of insulin Glargine in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:639-43.
39. Girish C, Manikandan S, Jayanthi M. Newer insulin analogues and inhaled insulin. *Indian J Med Sci* 2006;60:3:117-23.
40. Vazquez-Carrera M, Silvestre JS. Insulin analogues in the management of diabetes. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2004;26:445-61.
41. Heise T, Nosek L, Ronn BB, Endahl L, et al. Lower-within subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1614-20.
42. Kurtzhals P, Havelund S, Jonassen I, Kiehr B, et al. Albumin binding of insulins acylated with fatty acids: characterizations of the ligand protein interaction and correlation between binding affinity and timing of the insulin effect in vivo. *Biochem J* 1995;312:725-31.
43. Home P, Bartley P, Russell-Jones D, Hanaire-Broutin H, et al. Insulin detemir offers improved glycaemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1081-7.
44. Kurtzhals P, Hevelund S, Jonassen I, Kiehr B, et al. Albumin binding and time action of acylated insulins in various species. *J Pharm Sci* 1996;85:304-8.
45. Brunner GA, Sendhofer G, Wutte A, Ellmere M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic properties of long acting insulin analogue NN304 in comparison to NPH insulin in humans. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108:100-5.
46. Hermansen K, Madsbad S, Perrild H, Kristensen A, Axelsen MA. Comparison of the basal insulin analogue, insulin detemir (NN304), with NPH insulin in the management of type 1 diabetic patients. *Diabetes* 2000;49(Suppl 1):446.
47. Hermansen K, Madsbad S, Perrild H, Kristensen A, Axelsen MA. Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin: a randomized open crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal-bolus therapy. *Diabetes Care* 2001;24:296-301.
48. Danne T, Lupke K, Walte K, Von Scueetz W, Gall MA. Insulin detemir is characterized by a consistent pharmacokinetic profile across age-groups in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3087-92.
49. Vague P, Selam JL, Skeie S, DeLeeuw I, et al. Insulin detemir offers improved glycaemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1081-87.
50. Heinemann L, Sinha K, Weyer C, Loftager M, et al. Time-action profile of the soluble, fatty acid acylated, long-acting insulin analog NN304. *Diabet Med* 1999;16:332-38.
51. Vague P, Selam JL, Skeie S, De Leeuw I, et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycaemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 2003;26:590-96.
52. Haak T, Tiengo A, Waldhausl W, Draeger E. Treatment with insulin detemir is associated with predictable fasting blood glucose levels and favorable weight development in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;52(Suppl 1):A120.
53. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000;342:381-89.
54. Levemir [prescribing Information]. Novo Nordisk Inc. Dirección URL: <http://www.levemir-us.com/prescribing_information.pdf> [Consulta: 22 abril 2006].
55. Schmitz O, Gray R, Kristensen A. Dose relationship between insulin detemir and NPH: a multicenter, open, two-period trial in type 2 diabetic patients. Program and abstracts of the 37th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD); September 9-13, 2001; Glasgow, United Kingdom.

56. Raslová K, Bogoev M, Raz I, Leth G, et al. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;66:193-201.
57. Hordern SV, Wright JE, Umpleby AM, Shojaee-Moradie F, et al. Comparison of the effects on glucose and lipid metabolism of equipotent doses of insulin detemir and NPH insulin with a 16-h euglycaemic clamp. *Diabetologia* 2005;48:420-6.
58. Garber A, Wahlen J, Wahl T, Bressler P, et al. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (the 1-2-3 study). *Diabetes Obes Metab* 2006;8:56-66.
59. Janka HU, Plewe G, Riddle MC. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:254-9.
60. Roach P, Yue L, Arora V. Improved postprandial glycemic control during treatment with Humalog Mix25, a novel protamine-based insulin lispro formulation. *Diabetes Care* 1999;22(8):1258-61.
61. Heise T, Weyer C, Serwas A, Heinrichs S, et al. Time-action profiles of novel premixed preparations of insulin lispro and NPL insulin. *Diabetes Care* 1998;21(5):800-3.
62. Rave K, Heinemann L, Puhl L, Gudat U, et al. Premixed formulations of insulin lispro: Activity profiles in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22(3):865-6.
63. Malone JK, Woodworth JR, Arora V, Yang H, et al. Improved postprandial glycemic control with Humalog® Mix75/25™ after a standard test meal in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2000;22(2):222-30.
64. Reviriego J, Herz M, Roach P. Improved glycaemic control without increased risk of hypoglycaemia with 25% insulin/lispro 75% NPL mixture twice daily compared with NPH twice daily in patients with type 2 diabetes. *J Appl Therap Res* 2004;4:3-9.
65. Malone JK, Wolthers T, Sun B. Improvement in HbA_{1c} in patients with type 2 diabetes with Humalog® Mix25 versus basal human insulin: a double-blind study. *J Applied Ther Res* 2004;4:19-25.
66. Herz M, Sun B, Milicevic Z, Ericsson P, et al. Comparative efficacy of preprandial or postprandial Humalog® Mix75/25™ versus glyburide in patients 60 to 80 years of age with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2002;24:73-86.
67. Roach P, Koledova E, Metcalfe S, Hultman C, Milicevic Z. Glycemic control with Humalog® Mix25™ in type 2 diabetes inadequately controlled with glyburide. *Clin Ther* 2001;23(10):1732-44.
68. Milicevic Z, Herz M, Rashwan AR. Comparison of conventional insulin regimen with lispro mixture 25 vs. combined oral treatment in patients failing sulfonylurea monotherapy [abstract]. Presented at American Diabetes Association Meeting in San Francisco, CA, 2002.
69. Milicevic Z, Herz M, Ivanyi T. Sulfonylurea and bedtime NPH insulin vs. Humalog® Mix50™ (Mix25) before dinner in patients failing combined oral treatment [abstract]. *Diabetes* 2002;51(Suppl 2):A475.
70. Holcombe JH, Zagar A, Pinaire JA. Superiority of insulin lispro 75/25 (LM) compared with NPH when used in combination with metformin (MET). *Diabetes* 2005;51:A101.
71. Janssen M, Casteleijn S, Devillé W, Popp-Snijders C, et al. Nighttime insulin kinetics and glycemic control in type 1 diabetes patients following administration of an intermediate-acting lispro preparation. *Diabetes Care* 1997;20(12):1870-3.
72. Roach P, Arora V, Campaigne BN, Mattoo V, Ranwala S. Humalog Mix25 before carbohydrate-rich meals in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005;5:311-6.
73. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2005;115:485-91.
74. Glueck CJ, Goldenberg N, Streicher P, Wang P. The contentious nature of gestational diabetes: diet, insulin, glyburide and metformin. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:1557-68.
75. Glueck CJ, Goldenberg N, Streicher P, Wang P. Metformin and gestational diabetes. *Curr Diab Rep* 2003;3:303-12.
76. Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1422-7.
77. Pettitt DJ, Ospina P, Kolaczynski JW. Comparison of an insulin analog, insulin aspart, and regular human insulin with no insulin in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:183-6.
78. Yogev Y, Langer O. The use of anti-hyperglycaemic and hypoglycaemic agents in pregnancy. *Fetal Matern Med Rev* 2004;15:133-43.

Progresos en la insuficiencia cardiaca

Ángel Julio Romero Cabrera,* José Máximo Carles Zerquera,** Eduardo Basilio Hernández Ortiz**

RESUMEN

La insuficiencia cardiaca predomina en los adultos mayores y es un síndrome de alta prevalencia, alta mortalidad y altos costos. Este artículo discute los principales progresos sobre esta enfermedad, como los nuevos criterios definitorios, los tipos de disfunción, la nueva clasificación por estadios y los progresos en el conocimiento de la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento.

Palabras clave: insuficiencia cardiaca, enfermedades cardiovasculares, anciano.

ABSTRACT

Heart failure has emerged as a high prevalent syndrome, also with high mortality and elevated costs, presenting mainly in the elderly. This article discusses the main advances in this condition as: definitory new criteria, dysfunction classes, new classification by stages and the advances in the knowledge of physiopathology, diagnosis and treatment.

Key words: Heart failure, cardiovascular diseases, elderly.

La insuficiencia cardiaca es un síndrome clínico complejo que constituye la vía final común a la que llega la mayor parte de las enfermedades del corazón. Este síndrome se conoce y se ataca desde épocas remotas.¹

Su prevalencia aumenta con la edad y se duplica en cada década,² por lo que se espera incremento de casos debido al envejecimiento progresivo de la población y el aumento de la expectativa de vida, al modificarse los estilos de vida de las personas y las poblaciones a la vez que disminuyen las muertes prematuras por infarto cardiaco.³

El estudio más consistente sobre la prevalencia es el de Framingham,⁴ que señaló para el grupo de personas entre 50 y 59 años una prevalencia de 0.8%, que se incrementa a 2.3% para aquellas entre 60 y 69

años, 5% para las de 70 a 79 años y 10% para las de 80 años y más.

Abdelafis⁵ planteó que desde los 65 hasta los 75 años de edad, más de 5% de las personas la padecen, y para los mayores de 80 años la cifra estaría entre 10 y 20%. En España, más de 80% de los casos acontecen en mayores de 65 años, su prevalencia alcanza 10% en los mayores de 70 años y es la primera causa de hospitalización en este grupo de edad.^{6,7} El cuadro 1 muestra la incidencia y prevalencia en el Reino Unido, que evidencia cómo esta enfermedad es un problema de ancianos.

Cuadro 1. Incidencia y prevalencia de insuficiencia cardiaca, según edad y sexo

	Edad (años)	Hombres	Mujeres
Incidencia*	< 65	1	0.4
	> 65	11	5
Prevalencia*	< 65	1	1
	> 65	40	30

* Por cada 100 mil habitantes.

En Estados Unidos afecta a más de cinco millones de personas, con una incidencia aproximada de 10 × 1,000 habitantes mayores de 65 años;^{8,9} más de medio millón de nuevos casos se reportan anualmente y es la causa de 20% de los ingresos hospitalarios de las personas ancianas. En la última década, la tasa de hos-

* Especialista de grado II en medicina interna. Especialista de grado II en gerontología y geriatría. Hospital Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos, Cuba.

** Especialista de grado I en medicina interna. Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Camilo Cienfuegos. Sancti Spiritus, Cuba.

Correspondencia: Dr. Ángel Julio Romero Cabrera. Calle 57, edif. MINSAP 2, apto. 13, entre 40 y 42, CP 55100. Cienfuegos, Cuba. E-mail: jromero@gal.sld.cu

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

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

pitalizaciones por esta causa se incrementó en 159%.⁸ La edad de ingreso por este trastorno, y también la de la muerte, se incrementan, lo que sugiere que los tratamientos preventivos retardan el desarrollo de la enfermedad.^{10,11}

Se trata de una enfermedad incapacitante y mortal. Los estudios basados en encuestas comunitarias muestran que de 30 a 40% de los pacientes mueren en el primer año tras establecerse el diagnóstico y entre 60 y 70%, dentro de los cinco años siguientes.^{12,13}

Entre un tercio y la mitad de los pacientes sufren muerte súbita, la mayoría como consecuencia de arritmias ventriculares.^{14,15} Los factores de riesgo de mal pronóstico comprenden a la edad avanzada, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida, la liberación cardiaca y la concentración plasmática de noradrenalina, las concentraciones de péptido atrial natriurético tipo B, el consumo máximo de oxígeno del miocardio y las arritmias ventriculares sintomáticas.¹⁴

Este artículo notifica los progresos alcanzados en los últimos años en los aspectos clínicos y terapéuticos de la insuficiencia cardiaca.

DEFINICIÓN COMO SÍNDROME CLÍNICO

La insuficiencia cardiaca es un síndrome clínico complejo que resulta de cualquier trastorno cardiaco estructural o funcional que deteriore la capacidad del ventrículo para llenarse o para expulsar la sangre. Sus manifestaciones cardinales son la disnea y la fatiga (con limitación de la tolerancia al ejercicio), y la retención de líquido, que puede provocar congestión pulmonar y edema periférico.¹⁶

Las nuevas definiciones de este síndrome, útiles para estudios epidemiológicos, se basan en los siguientes criterios:^{1,17}

- 1) Síntomas y signos de congestión o mala perfusión tisular.
- 2) Prueba objetiva de disfunción cardiaca mediante ecocardiografía u otras pruebas.
- 3) Respuesta al tratamiento dirigido a la disfunción.

El criterio 2 en muchas ocasiones es difícil de obtener, pues casi la mitad de los pacientes con in-

suficiencia cardiaca sintomática tienen preservada la función sistólica del ventrículo izquierdo (VI) con fracción de eyección normal.¹⁸

El criterio 3 tampoco se considera excluyente, pues en estadios avanzados de la enfermedad, o cuando existen otras enfermedades concomitantes, puede haber resistencia al tratamiento.

INSUFICIENCIA CARDIACA SISTÓLICA VS. DIASTÓLICA

Los estudios epidemiológicos señalan que alrededor de 50% de los pacientes con síntomas y signos de este padecimiento tienen preservada la función sistólica del VI con fracción de eyección normal.^{19,20} La fisiopatología y la terminología de esta situación están en controversia, pues en los estudios donde no se mide la función diastólica suele describirse como insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada.²¹ Tras la detallada evaluación, se confirma la disfunción diastólica en la mayoría de estos pacientes, por lo que en su caso resulta adecuado hablar de insuficiencia cardiaca diastólica.²² Las diferencias principales entre la disfunción sistólica y la diastólica se muestran en el cuadro 2.

Cuadro 2. Diferencias entre disfunción sistólica y diastólica

Aspecto	Disfunción sistólica	Disfunción diastólica
Definición	Insuficiencia contráctil	Insuficiencia en la relajación o repleción
Prevalencia	60 a 70%	30 a 40%
Causas	Cardiopatía isquémica Miocardiopatía dilatada	Cardiopatía hipertensiva Miocardiopatía restrictiva
Auscultación	Tercer ruido	Cuarto ruido
Radiografía de tórax	Cardiomegalia	Índice cardiorácico normal
Ecocardiograma	FE disminuida (menor a 40%)	FE normal

Zile estudió la función diastólica en 47 pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática y fracción de eyección del VI normal y demostró anomalías en la relajación activa y rigidez pasiva del VI.²³ Otras anomalías observadas se relacionan con defectos en el control de la relajación de los miocitos, alteraciones en el colágeno, fibrosis y la participación de fuerzas

extrínsecas que dificultan el llenado ventricular, como es el caso de la tensión intratorácica incrementada.²⁴

La disfunción diastólica es muy común en el anciano, aun en ausencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia cardiaca. Retfield reportó una prevalencia de 53% en la población mayor de 75 años para disfunción diastólica ligera, 15% en moderada y 3.4% de grave.²⁵

Los pacientes sintomáticos con función sistólica preservada son, en promedio, más viejos, con mayor proporción de mujeres, más hipertensos, con hipertrofia ventricular izquierda y mayor comorbilidad que los que tienen disfunción sistólica.^{15,26,27}

En la actualidad, continúan vigentes los criterios diagnósticos del Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología para la insuficiencia cardiaca diastólica:²⁸

- 1) Síntomas y signos de insuficiencia cardiaca.
- 2) Función sistólica normal del VI normal (fracción de eyección mayor a 50%).
- 3) Anomalías en la relajación, el llenado o rigidez diastólica del VI.

NUEVA CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA

El *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* emitieron una nueva clasificación de la insuficiencia cardiaca basada en el desarrollo y la progresión de la enfermedad,^{8,16} similar a las que se utilizan en el cáncer para evaluar el pronóstico desde los factores de riesgo, el carcinoma *in situ* asintomático hasta la diseminación metastásica (cuadro 3).

Cuadro 3. Clasificación por estadios (ACC/AHA)

- | |
|--|
| A: Alto riesgo de padecer insuficiencia cardiaca sin alteraciones estructurales aparentes del corazón. |
| B: Anomalías estructurales sin síntomas de insuficiencia cardiaca. |
| C: Anomalías estructurales con síntomas previos o actuales de insuficiencia cardiaca. |
| D: Síntomas de insuficiencia cardiaca rebeldes al tratamiento estándar. |

Los dos primeros estadios (A y B) no son claramente insuficiencia cardiaca, pero representan a la mayoría de los pacientes en riesgo y a los asintomáticos con hipertrofia del VI o afectación de su función, etapas

en las que es más prudente actuar para detener la progresión y mejorar el pronóstico.

El estadio C, de los pacientes sintomáticos, evidentemente comprende a la mayoría de los enfermos con insuficiencia cardiaca, y el estadio D, a los que tienen enfermedad resistente al tratamiento y que actualmente se consideran dependientes de estrategias avanzadas y, finalmente, de cuidados paliativos.^{16,29}

Esta clasificación no deroga a la tradicional, hecha según clases funcionales por la *New York Heart Association* (NYHA), sino más bien la complementa y la amplía.³⁰ La insuficiencia cardiaca puede progresar desde el estadio A hasta el D en un paciente dado, pero sin retroceso, pues del estadio D nunca podrá pasar al C, al B o al A, hágase lo que se hiciera. En contraste, la clasificación de la NYHA se aplicará a los pacientes en estadios C o D y sí puede haber mejoría de la clase funcional con el tratamiento. Así, un paciente dado puede pasar de la clase IV a la III o II con un tratamiento adecuado.

NOVEDADES EN FISIOPATOLOGÍA

Los dos hechos básicos que intervienen en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca son la restructuración ventricular y la activación de varios sistemas neurohormonales que provocan la progresión de la enfermedad y son la causa de la mortalidad a largo plazo.

La sobrecarga de trabajo por exceso de tensión o de carga volumétrica y la pérdida de miocitos por daño isquémico (infarto) o miocardiopatía inducen el proceso de restructuración que altera el tamaño, la forma y la función ventricular.

Se reconocen tres formas de restructuración: *a)* en respuesta a la sobrecarga de tensión, los miocitos se ensanchan y producen hipertrofia ventricular concéntrica, *b)* en la respuesta a la sobrecarga volumétrica ocurre el alargamiento de los miocitos con hipertrofia excéntrica, *c)* la restructuración que ocurre después de un infarto miocárdico, que pudiéramos llamar mixto, en el que alternan zonas hipertróficas con zonas dilatadas. En este proceso de restructuración también intervienen, en cierta medida, la fibrosis por activación de fibroblastos y la apoptosis o muerte celular programada.³¹

Varios estímulos intervienen en la aparición de la restructuración: unos locales, de estiramiento de los miocitos, y otros neurohormonales, como la angiotensina II, la noradrenalina, la aldosterona, las endotelinas, el óxido nítrico, el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y el factor de crecimiento tisular β (TGF- β).²

Desde el punto de vista teórico, para revertir este daño inicial podrían utilizarse diversos agentes farmacológicos, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los bloqueadores adrenérgicos, los antagonistas de la aldosterona, los bloqueadores de los receptores de la endotelina, los agentes antioxidantes y los antagonistas del TNF- α . El tratamiento con antagonistas de la endotelina no produce beneficio clínico y puede relacionarse con la aparición de efectos adversos, sobre todo la hepatotoxicidad.^{32,33} Los antagonistas del TNF- α se consideran actualmente contraindicados, pues aumentan el riesgo de muerte u hospitalización en pacientes con insuficiencia cardíaca.^{32,34}

El proceso de restructuración en los pacientes con insuficiencia cardíaca tiene dos fases. En la primera, los estímulos mecánicos de distensión parietal y la estimulación de los receptores neurohormonales de los miocitos inducen la hipertrofia adecuada a la situación. Si ésta se mantiene crónicamente, la reserva funcional cardíaca se agota, los miocitos exhaustos comienzan a morir, la hipertrofia ya no es suficiente para compensar las demandas y se entra en la segunda fase, la dilatación ventricular.³¹

Con el agotamiento de la reserva funcional aparece la disfunción del ventrículo izquierdo, que disminuye el gasto cardíaco y la tensión arterial sistémica. Como consecuencia, se activan diferentes sistemas neurohormonales compensadores para tratar de aumentar la tensión arterial y la perfusión tisular: el sistema barorreceptor-sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema arginina-vasopresina.

Estos sistemas incrementan la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica, producen vasoconstricción y retención de sal y agua. Al principio, estos mecanismos compensadores mantienen el gasto cardíaco y la tensión arterial, pero a la larga incrementan el trabajo cardíaco y la pérdida de miocitos, lo que ori-

gina un círculo vicioso que perpetúa los mecanismos y provoca la evolución de la enfermedad (cuadro 4).

Cuadro 4. Lo nuevo en fisiopatología

1. Sobrecarga de trabajo
2. Restructuración
3. Disfunción del ventrículo izquierdo
4. Disminución del gasto cardíaco
5. Disminución de la tensión arterial sistémica
6. IECA^a, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II
7. Barorreceptores
8. Centro vasomotor
9. Sistema nervioso simpático
10. Sistema renina
11. Angiotensina
12. Aldosterona
13. Sistema arginina-vasopresina
14. Aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de la contractilidad, vasoconstricción, retención de sal y agua
15. β -bloqueadores

^a Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

El tratamiento farmacológico actual se basa en el bloqueo de estos sistemas neurohormonales con el propósito de interrumpir el progreso y mejorar el pronóstico. Este es el caso de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II) y los antagonistas de la aldosterona (espironolactona y eplerenona) que actúan en el sistema renina-angiotensina-aldosterona y los bloqueadores β -adrenérgicos que bloquean la respuesta simpática. Estos agentes han demostrado en los ensayos clínicos ventajas para mejorar el pronóstico.

PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

Las hormonas natriuréticas (A, B y C) son una familia de péptidos vasoactivos que se sintetizan en el corazón ante situaciones de sobrecarga que provocan la distensión de los miocitos auriculares. Estas sustancias actúan en el riñón induciendo natriuresis para disminuir el volumen circulante y, por retroalimentación, disminuir la distensión auricular.³⁵

Estas sustancias son investigadas en tres sentidos: como factor pronóstico, como marcadores para el diagnóstico y como tratamiento (cuadro 5).

Una revisión sistemática³⁶ señala que el péptido natriurético tipo B (BNP) es un indicador pronósti-

Cuadro 5. Los péptidos natriuréticos

1. Distensión de miocitos auriculares
2. Secreción de ANP^a y BNP^b
3. Riñón (natriuresis)
4. Disminución del volumen

^a Péptido natriurético tipo A. ^b Péptido natriurético tipo B.

co significativo para los pacientes con insuficiencia cardiaca en cualquier estadio de la enfermedad y un mejor indicador de supervivencia que muchos indicadores tradicionales como la clase funcional de la NYHA, la creatinina sérica y la fracción de eyección del VI. El riesgo relativo de muerte se incrementa en 35% por cada 100 pg/mL de elevación del BNP en estos pacientes.

La medición de las concentraciones plasmáticas de péptidos natriuréticos (el BNP y el fragmento N terminal del pro-BNP) puede ayudar en el diagnóstico de la insuficiencia cardiaca, especialmente en salas de urgencias: un paciente con disnea y concentraciones normales de péptidos natriuréticos descarta la insuficiencia cardiaca.³⁷

El nesiritide (BNP humano recombinante) es un medicamento útil en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda, porque produce vasodilatación utilizado en dosis de 2 µg/kg, seguido de infusión de 0.015-0.03 µg/kg/min. El efecto adverso más temible es la hipotensión prolongada.³⁸

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de la insuficiencia cardiaca varían de acuerdo con el terreno donde asienta. En pacientes con buen validismo funcional, suele aparecer con los síntomas y signos típicos: disnea de esfuerzo, ortopnea, disnea paroxística nocturna, reducción de la tolerancia al ejercicio, letargia, fatiga, tos nocturna, hinchazón de las piernas, anorexia, taquicardia, pulso alternante, distensión venosa yugular, latido de la punta desplazado, crepitancia o sibilancia, tercer o cuarto ruidos cardiacos, edema periférico, hepatomegalia sensible o ascitis.

No obstante, cada día es más frecuente que la insuficiencia cardiaca se manifieste en ancianos con polimorbilidad, deterioro funcional o cognitivo y polifarmacia, por lo que la obtención de los antecedentes

clínicos resulta más laboriosa y los síntomas y signos pueden ser atípicos.

Entre las peculiaridades de los antecedentes en el anciano, es un hecho que debemos dedicarle más tiempo y contar con el acompañante para completar y precisar los datos. Hay que tener en cuenta la posible ausencia de síntomas habituales, la mayor frecuencia de manifestaciones inespecíficas y de manifestaciones anterógradas.³⁹

La "atipicidad" puede manifestarse de diferentes maneras: en el anciano inmóvil puede faltar la disnea, la confusión mental puede ser frecuente en los ancianos que tienen de base algún grado de deterioro cognitivo, pueden deteriorarse las actividades de la vida diaria y frecuentemente se manifiesta la neumonía (que es un factor de confusión para el diagnóstico), además de otros síndromes geriátricos como las caídas, la inmovilización y la incontinencia.

En el anciano con insuficiencia cardiaca, la valoración geriátrica integral es una herramienta valiosa para determinar su situación física, mental y social. Esto determina su calidad de vida y sus capacidades para enfrentar la enfermedad, además de precisar las enfermedades relacionadas, el estado nutricional y el tratamiento farmacológico previo, que están muy vinculados con las decisiones terapéuticas futuras y la respuesta al tratamiento.

PROGRESOS EN EL TRATAMIENTO

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca ha cambiado. Como resultado de numerosos ensayos clínicos que han añadido medicamentos útiles para mejorar los síntomas, retrasa la evolución de la enfermedad y disminuye su mortalidad.⁴⁰

Los diuréticos son imprescindibles para el alivio de los síntomas congestivos, prácticamente en todos los pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática.

Los diuréticos bloqueadores de los receptores de aldosterona reducen la mortalidad por insuficiencia cardiaca grave (clases III y IV de la NYHA). El estudio RALES (1999) demostró 30% de reducción de la mortalidad con dosis bajas de espironolactona (25-50 mg diarios) en los pacientes con insuficiencia cardiaca que consumían IECA.⁴¹ Más recientemente, el ensayo Ephesus⁴² utilizó la eplerenona, un bloqueador de

los receptores de aldosterona que no produce ginecomastia en pacientes con infarto del miocardio ni disfunción del VI, con resultados positivos en cuanto a disminución de la mortalidad.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina reducen la producción de angiotensina-II y posiblemente incrementan la producción de bradicinina, para actuar tanto en la restructuración como en la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Los ensayos CONSENSUS,⁴³ SOLVD,⁴⁴ V-HeFT II⁴⁵ y SAVE⁴⁶ demuestran que estos fármacos mejoran los síntomas y reducen la hospitalización y la mortalidad entre 16 y 28%. Actualmente se recomiendan para todos los pacientes con disfunción sistólica, salvo complicaciones como insuficiencia renal grave, hipotensión sintomática, hiperpotasemia, tos intolerante y edema angioneurótico.

Los ARA II bloquean el efecto de la angiotensina-II en el receptor específico AT1. Contrario a lo que cabría esperarse, el estudio ELITE II⁴⁷ no pudo demostrar superioridad de estos fármacos respecto de los IECA en la insuficiencia cardiaca. Los ensayos Val FET⁴⁸ y CHARM⁴⁹ encontraron que la combinación de un ARA-II con un IECA disminuye la tasa de hospitalizaciones respecto de las obtenidas con IECA solos. Aunque los ARA-II son más caros que los IECA, actualmente se recomienda su prescripción como tratamiento alternativo en pacientes con contraindicación de IECA o con intolerancia a los mismos.

Los β -bloqueadores, por mucho tiempo contraindicados en la insuficiencia cardiaca por sus efectos inotrópicos negativos, forman parte indiscutible del tratamiento contra este síndrome. Los ensayos clínicos *US Carvedilol Heart Failure Study*,⁵⁰ CIBIS-2,⁵¹ MERIT-HF⁵² y Copernicus⁵³ prescribieron bisoprolol, metoprolol y carvedilol, con importantes efectos benéficos sobre la calidad de vida, la morbilidad y la supervivencia de los pacientes.

La combinación de un IECA y un β -bloqueador es la piedra angular del tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca por disfunción sistólica del VI.¹⁵

Todo paciente con disfunción sistólica del VI y síntomas leves o moderados (clases II y III de la NYHA) con tratamiento convencional (diuréticos + IECA)

debe ser tratado con β -bloqueadores, siempre y cuando el paciente conserve estabilidad clínica durante un mes y no existan contraindicaciones como asma, EPOC o bloqueo aurículo-ventricular.⁴⁰ Deben administrarse al inicio dosis bajas, que aumentarán progresivamente cada dos semanas.

El ensayo Comet⁵⁴ comparó dos β -bloqueadores: carvedilol y metoprolol. El carvedilol se mostró superior al metoprolol en reducir la mortalidad tras un seguimiento de cinco años.

La digoxina, un medicamento recetado durante décadas por sus propiedades inotrópicas positivas, es de segunda línea después de la publicación, en 1997, de los resultados del ensayo DIG.⁵⁵ Esta investigación estudió a cerca de seis mil pacientes con insuficiencia cardiaca por disfunción sistólica que recibían un IECA y un diurético, los que se asignaron al azar a digoxina o placebo. Después de 37 meses de seguimiento el estudio encontró que no hubo diferencias en la mortalidad en ambos grupos; sin embargo, en el tratado con digoxina hubo menos hospitalizaciones.⁵⁶

Las guías actuales¹⁶ recomiendan la digoxina para los pacientes que tienen síntomas incluso con el uso de diuréticos, IECA y β -bloqueadores (nivel de evidencia: B). Se plantea que la digoxina tiene una función limitada en los pacientes con ritmo sinusal¹⁵ y que su indicación más justa es en aquellos que tienen fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida.

Los vasodilatadores del tipo de los nitratos y la hidralazina son menos efectivos que los IECA para mejorar la supervivencia,⁵⁷ se recomiendan como alternativos para los pacientes con síntomas de insuficiencia cardiaca por disfunción sistólica del VI que son intolerantes a los IECA y a los ARA-II (nivel de evidencia: C; 16).

Los estudios con antagonistas de la endotelina (tezosentán, bosentán)⁵⁸ y con antagonistas del TNF- α (etanercept, infliximab)⁵⁹ han fracasado. Los primeros producen hepatotoxicidad y no disminuyen la mortalidad, mientras que los segundos están actualmente contraindicados pues incrementan el riesgo de muerte y hospitalización.

El levosimendán, un nuevo agente inotrópico con acción inhibidora de la fosfodiesterasa y sensibilizador del calcio, se prescribe en bolos e infusión intravenosa continua en los pacientes con insuficiencia cardiaca

avanzada y resistente al tratamiento, ya que mejora la supervivencia a los 180 días.^{38,40}

Los anticálcicos de primera generación (nifedipina, verapamilo y diltiazem) no se recomiendan en los pacientes con insuficiencia cardiaca por disfunción sistólica, ya que tienen efectos inotropos negativos e inducen taquicardia refleja, lo que agrava el cuadro clínico.⁴⁰

OTROS TRATAMIENTOS

Revisiones sistemáticas han encontrado que el ejercicio disminuye la mortalidad y mejora el desempeño de los pacientes con insuficiencia cardiaca.⁶⁰ Los individuos estudiados son pocos, altamente seleccionados y con buenos recursos en centros académicos, por lo que es difícil extrapolar estos resultados a la población general.

Los programas multidisciplinarios reducen las causas de mortalidad y las hospitalizaciones, lo mismo por insuficiencia cardiaca que por cualquier causa.⁶⁰

El trasplante cardiaco es una opción terapéutica que mejora considerablemente el pronóstico en los pacientes con insuficiencia cardiaca resistente al tratamiento sin enfermedades concomitantes que contraindiquen el trasplante, que no se hayan realizado previamente procedimientos quirúrgicos de reparación, que la fracción de eyección sea mayor a 20%, la VO₂ máxima mayor a 14 mL/kg/min y que en las pruebas de cateterismo cardiaco no exista hipertensión pulmonar irreversible.⁴⁰ Los trasplantados tienen supervivencia de 80% al año y de 66% a los 10 años.³² Sin embargo, la escasez de donantes y, obviamente, el número de casos (ancianos polimórbidos) que no cumplen los criterios de inclusión hacen que no sea la solución para la mayoría de los pacientes afectados.

Casi 50% de los pacientes con insuficiencia cardiaca tiene muerte súbita por trastornos del ritmo. Para estos pacientes existen dos opciones: la colocación de un desfibrilador automático o el uso de amiodarona en aquellos que no sean candidatos al implante, que, por lo demás, son altamente costosos.

Los trastornos de la conducción intraventricular, en particular el bloqueo de la rama izquierda, son frecuentes en pacientes con insuficiencia cardiaca. Estos trastornos provocan asincronía en la contrac-

ción ventricular que disminuye el rendimiento. La resincronización cardiaca se consigue estimulando simultáneamente ambos ventrículos mediante electrodos introducidos a través del seno coronario. Este tratamiento mejora la fracción de eyección y el gasto cardiaco; reduce las hospitalizaciones, pero no la mortalidad.⁶¹

Un tratamiento prometedor es el trasplante de mioblastos autólogos o células madre de la médula ósea en zonas infartadas, junto con operación de revascularización coronaria. Todavía no existen datos de que este tratamiento sea efectivo, debido al bajo número de casos en los que se ha practicado.

CONCLUSIONES

A pesar de los progresos en el conocimiento de la fisiopatología y la adquisición de nuevas modalidades terapéuticas, la insuficiencia cardiaca aún es un gran reto para la medicina. Este síndrome será cada día más frecuente y constituirá una forma común de mortalidad, en una población mundial que envejece; por lo tanto, debe alertar la conciencia médica para no cejar en las investigaciones en este campo.

REFERENCIAS

1. Davies RC, Hobbs FDR, Lip GYH. ABC of heart failure. History and epidemiology. *BMJ* 2000;320:39-42.
2. Aldama López G, Piñeiro Portela M, Campo Pérez Esteban P. Insuficiencia cardiaca: concepto, epidemiología, clasificación, etiología y fisiopatología. *Medicine* 2005;9(35):2279-90.
3. Romero Cabrera AJ. Insuficiencia cardiaca en el anciano. *Geriatrionet.com. Revista Electrónica de Geriatría* 2002; 4(1): 1-30. URL disponible en http://www.geriatrionet.com/numero6/privado6/geriatriaarticulo_2002_1.html.
4. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:6A-13.
5. Abdelhafis AH. Heart failure in older people: causes, diagnosis and treatment. *Age Ageing* 2000;31:29-36.
6. Rodríguez Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar Castellón P. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:163-70.
7. Manzano L, Sánchez Mateo D, Rodríguez González P. La insuficiencia cardiaca en la práctica asistencial del internista. *Rev Clin Esp* 2005;205(7):305-6.
8. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003;348(20):2007-18.
9. Basile JN. Heart failure: a three-article symposium. *Postgrad Med* 2003;113(3):50.
10. Cowie MR, Fox KF, Wood DA. Hospitalization of patients

- with heart failure: a population-based study. *Eur Heart J* 2002;23:877-85.
11. Lee DS, Mamdani MM, Austin PC. Trends in heart failure outcomes and pharmacotherapy: 1992 to 2000. *Am J Med* 2004;116:581-89.
 12. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. *Eur Heart J* 2004;25:1614-19.
 13. Roger VL, Weston SA, Redfield MM. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;292:344-50.
 14. Osca Asensi J, Cuéllar de León AJ. Factores pronósticos en la insuficiencia cardiaca. *SEMERGEN* 2004;30(9):437-43.
 15. McMurray JJV, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet* 2005;365:1877-89.
 16. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, et al. ACA/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult—summary article. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1116-43.
 17. Negrín JE, Cordiés L, Roselló N, Sánchez J, Negrín JA. Insuficiencia cardiaca crónica. *Rev Cubana Med* 2001;40(3):195-211.
 18. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:317-27.
 19. Kitzman DW, Little WC, Burbaker PH, Anderson RT, et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA* 2002;288:2144-50.
 20. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, et al. The Euro Heart Failure Survey Program—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patients characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003;24:442-63.
 21. McMurray JJV, Pfeffer MA. The year in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2398-405.
 22. Zile MR. Heart failure with preserved ejection fraction: is this diastolic failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1519-22.
 23. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure—abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004;350:1953-9.
 24. Kass DA, Bronzwaer JGF, Paulus WJ. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure. *Circulation Res* 2004;94:1533-43.
 25. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194-202.
 26. Lenzen MJ, Scholte OP, Reimer WJ, Boersma E, et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the Euro Heart Failure Survey. *Eur Heart J* 2004;25(14):1214-20.
 27. Masoudi FA, Hawaneek EP, Smith G, Fish RH, et al. Gender, age and heart failure with preserved ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:217-23.
 28. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:990-1003.
 29. Pantilat SZ, Steimle AE. Palliative care for patients with heart failure. *JAMA* 2004;291:2476-82.
 30. Gibelin P. An evaluation of symptom classification systems used for the assessment of patients with heart failure in France. *Eur J Heart Fail* 2001;3:739-46.
 31. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodelling. *Lancet* 2006;367:356-67.
 32. Pérez Villa F. Avances en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. *Med Clin (Barc)* 2004;123(4):149-53.
 33. Kaluski E, Kobrin I, Zimlichman R, Marmor A, et al. RITZ-5: randomized intravenous TeZosentan (an endothelin-A/B antagonist) for the treatment of pulmonary edema: a prospective, multicenter, double blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:204-10.
 34. Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart. Past, present, and the foreseeable future. *Circ Res* 2002;91:988-98.
 35. Goetze JP, Kastrup J, Rehfeld JF. The paradox of increased natriuretic hormones in congestive heart failure patients: Does the endocrine heart also fail in heart failure? *Eur Heart J* 2003;24:1471-2.
 36. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ* 2005;330:625-33.
 37. De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316-22.
 38. Muñoz Rivas N. Manejo del paciente con insuficiencia cardiaca aguda e insuficiencia cardiaca refractaria al tratamiento convencional. *JANO* 2005;21(1580):49-55.
 39. Ribera Casado JM. Protocolo de evaluación y tratamiento de la insuficiencia cardiaca en el paciente anciano. *Medicine* 2003;8(109):5857-9.
 40. Garrido Bravo JP, Rodríguez Fernández JA, García de Lara J, Castro Beiras A. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica. *Medicine* 2005;9(35):2318-26.
 41. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
 42. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
 43. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316(23):1429-35.
 44. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325(5):293-302.
 45. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325(5):303-10.
 46. Pfeiffer MA, Braunwald E, Moye LA. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327(10):669-77.
 47. Pitt B, Poole-Wilson P, Segal R, Martinez FA, et al. Effects of losartan vs captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: rationale, design, and baseline characteristics of

- patients in the Losartan Heart Failure Survival Study–ELITE II. *J Card Fail* 1999;5(2):146-54.
48. Krum H, Carson P, Fassang C. Effect of valsartan added to background ACE inhibitor therapy in patients with heart failure: result from Val-HeFT. *Eur J Heart Fail* 2004;6:937-45.
 49. Mc Murray JJ, Ostergreen J, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-71.
 50. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334(21):1349-55.
 51. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. CIBIS-II Investigators and Committee. *Lancet* 1999;353(9146):9-13.
 52. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353(9169):2001-7.
 53. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJS, et al. Effect of carvedilol on the mortality patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (Copernicus) Study. *Circulation* 2002;106:2194-99.
 54. Poole-Wilson P, Swedberg K, Cleland J, Lenarda A, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
 55. Ahmed A. Role of digoxin in heart failure in older adults. *Geriatrics and Aging* 2002;5(7):48-52.
 56. Garg R, Gorlin R, Smith T, Yusuf S. The effect of digoxin on mortality in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group (DIG). *N Engl J Med* 1997;336:525-33.
 57. Cohn JN, Jhonson G, Ziesche S. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-10.
 58. Kaluski E, Kobrin I, Zimlichman R, Marmor A, et al. RITZ-5: randomized intravenous TeZosentan (an endothelin-A/B antagonist) for the treatment of pulmonary edema: a prospective, multicenter, double blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:204-10.
 59. Mann D. Inflammatory mediators and the failing heart. Past, present, and the foreseeable future. *Circ Res* 2002;91:988-98.
 60. Mc Kelvie R. Cardiovascular disorders: heart failure. Interventions. Clinical Evidence. BMJ Publishing Group Limited 2006. URL disponible en: <http://www.clinicalevidence.com>. Web publication date: 01/04/2006.
 61. Bradley D, Bradley E, Baughman K, Berger R, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003;289:730-40.



Circulación esplácnica y choque séptico. Un acercamiento fisiopatológico

Jesús Duarte Mote,* Salvador Díaz Meza,** Víctor Lee Eng Castro,*** Verónica Velásquez Díaz,**** Marco Antonio Ordóñez López¹

RESUMEN

A pesar de los importantes progresos en el manejo de pacientes con sepsis grave, muchos de ellos padecen insuficiencia orgánica múltiple y mueren por esta causa.

Los traumatismos, las infecciones, las quemaduras, las intervenciones quirúrgicas o el daño al corazón pueden incrementar la tasa metabólica hasta en 20%, lo que origina un consumo mayor de oxígeno. Las lesiones intestinales pueden provocar la liberación de mediadores inflamatorios adicionales. Los daños tisulares en la sepsis son consecuencia de la muerte celular progresiva producida por mediadores directos citotóxicos que favorecen la apoptosis; o bien, son producto de la hipoxia celular que resulta de un desequilibrio entre la demanda y el consumo de oxígeno.

Se sugiere que una perfusión esplácnica inadecuada conduce a la isquemia de la mucosa gastrointestinal, que aumentará la permeabilidad y favorecerá la traslocación bacteriana o de sus endotoxinas. Esta traslocación tiene como consecuencia final la insuficiencia multiorgánica. La perfusión adecuada de la mucosa gastrointestinal mantiene la función de barrera del tracto gastrointestinal. La pérdida de esta barrera permite la traslocación bacteriana desde el lumen intestinal hacia la circulación sistémica, con lo que inicia o prosigue la cadena de daños sistémicos de la sepsis.

Palabras clave: perfusión esplácnica, entrega y consumo anormales de oxígeno, traslocación bacteriana y de endotoxinas, insuficiencia orgánica múltiple

ABSTRACT

Despite major improvements in patients' management with severe sepsis, many of them will develop multiple organ failure and will subsequently die.

Infection, trauma, burns, surgery and cardiac compromise may increase the metabolic rate by 20%, resulting in higher oxygen utilization. Injury to the gut can also cause an additional release of inflammatory mediators. Tissue injury in sepsis is a consequence of progressive cellular death as a result of direct cytotoxic mediators that trigger apoptosis, or of cellular hypoxia developed as a result of abnormal oxygen delivery and utilization.

It has been suggested that inadequate splanchnic perfusion leads to gastrointestinal mucosal ischemia, which in turn leads increased permeability and bacterial/endotoxin translocation. It is postulated that this bacterial/endotoxin translocation may ultimately lead to multiple organ dysfunction. Adequate mucosal perfusion maintains the barrier function of the gastrointestinal tract. Loss of this barrier may allow bacteria and bacterial toxins to pass from the lumen of the gut into the systemic circulation, initiating or perpetuating septic events.

Key words: Splanchnic perfusion, abnormal oxygen delivery and utilization, bacterial/endotoxin translocation, multiple organ failure.

* Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva.

** Jefe de la División de Medicina Interna.

*** Médico residente de cuarto año de la especialidad en medicina interna.

**** Médico residente de segundo año de la especialidad en medicina interna.

Hospital General Dr. Nicolás San Juan, ISEM, Toluca, Estado de México.

¹ Médico interno de pregrado.

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México.

Correspondencia: Dr. Jesús Duarte Mote. Av. Venustiano Carranza 1607, colonia Federal, Toluca, Estado de México, México. Tel.: (01 722) 212-6210. E-mail: jesusdm3@hotmail.com

Recibido: febrero, 2007. Aceptado: mayo, 2007.

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

El choque séptico implica mayores alteraciones funcionales de la microcirculación y mayor daño endotelial que otros tipos de choque.¹

Las alteraciones microcirculatorias definen el patrón hemodinámico característico del choque séptico. Las irregularidades del gasto cardíaco y de la tensión arterial, con la disminución marcada de las resistencias periféricas (traducida como disminución importante de la tensión diastólica con incremento de la tensión diferencial), se acompañan de alteraciones perfusorias regionales y en la vasorregulación microvascular. Esto último por la participación de diversas citocinas.

Las alteraciones microvasculares originan territorios hipoperfundidos; entre ellos, el esplácnico es de los más afectados.¹⁻³

El tratamiento de pacientes con choque séptico, y en general de todos los tipos de choque, se basa en mejorar y asegurar el aporte y consumo de oxígeno. Según la rapidez con que se logren estas metas, mejorará la supervivencia.

A pesar de la cada vez mejor sistematización del tratamiento y la vigilancia de los pacientes en estado de choque séptico, la mortalidad sigue siendo elevada, lo que obliga a replantear los procesos y métodos para la reanimación de este tipo de pacientes.

La región esplácnica es el primer territorio vascular sacrificado en los diferentes estados de choque, y es el último en restablecerse. A veces, esto último no se consigue de forma completa y constituye un factor para padecer insuficiencia multiorgánica.^{2,4-6}

Los procedimientos que se aplican a pacientes en estado de choque no aseguran una reanimación exitosa, sobre todo en el caso del choque séptico. Tener las cifras de tensión arterial media normales, el gasto urinario adecuado y una función neurológica conservada no garantiza que se haya restablecido completamente la hemodinamia de un paciente en estado de choque. Los que a pesar de los datos clínicos antes mencionados, muestran déficit de bases y concentraciones anormales de lactato, seguramente tienen alteraciones perfusorias espláncicas.

La hipoperfusión y la isquemia intestinales durante los diferentes tipos de choque, junto con el ayuno al cual se somete invariablemente al paciente, conducen a diferentes alteraciones no sólo fisiológicas sino anatómicas en el epitelio intestinal, lo que favorece la traslocación bacteriana y la generación de radicales libres oxigenados en forma masiva (explosión oxidativa). Si no se corrige la perfusión esplácnica, se desarrollará el síndrome de insuficiencia multiorgánica.^{1,4,6}

ESTADO DE CHOQUE Y CIRCULACIÓN ESPLÁCNICA

John Collins Warren describió en 1895 al estado de choque como "una pausa momentánea en el acto de la muerte". Aún hoy, este síndrome se caracteriza por su gravedad y mortalidad.^{7,8}

A cada tipo de choque lo definen la hipoperfusión y la consecuente alteración en el aporte y consumo de oxígeno.⁸⁻¹¹

Cuando el estado de choque se prolonga, los diferentes mecanismos compensadores se ven rebasados y, finalmente, provocan aún más alteraciones circulatorias de las que pueden compensar.

En estos mecanismos, la circulación esplácnica es decisiva. Este territorio vascular se considera un sistema de alto flujo y baja resistencia, con muy alta capacidad.¹²⁻¹⁴

La circulación esplácnica es un reservorio sanguíneo muy importante; contiene, en promedio, 25% del volumen total sanguíneo. Cerca de dos tercios de esa sangre puede ser autotransfundida en situaciones de emergencia, en sólo algunos segundos. En los seres humanos, el hígado y los intestinos aportan alrededor de 300 y 400 mL, respectivamente. El bazo sólo contribuye con 100 mL, pero su sangre tiene un hematócrito de 75%, aproximadamente.^{8,11-13}

Luego de la redistribución sanguínea ocurrida en las primeras fases del estado de choque, el tratamiento debe buscar la recuperación del volumen. Las aminas vasoactivas serán útiles en la medida en que la volemia sea restaurada; eso dependerá de la regularización del gasto cardíaco y las resistencias periféricas.

Las aminas vasoactivas también participan en la circulación esplácnica. La respuesta orgánica dependerá del tipo de receptor que predominantemente se estimule.¹²⁻¹⁵

La liberación de catecolaminas ocurrida durante el estado de choque estimula sobre todo los receptores α adrenérgicos de la vasculatura esplácnica, lo que provoca una vasoconstricción sostenida y una especie de autotransfusión que redistribuye la sangre almacenada en este lecho vascular. Algunos estudios experimentales demuestran que en hemorragias moderadas (con un déficit de volumen entre 8 y 9 mL/kg) la circulación esplácnica redistribuye un volumen cercano a 5 mL/kg; es decir, que compensa aproximadamente 60% de la pérdida sanguínea. Se sabe también que la máxima vasoconstricción en el lecho esplácnico se obtiene a los 12 o 15 segundos; el volumen alcanzado es de casi 15 mL/kg en algunos modelos de experimentación.¹²⁻¹⁵

Lo anterior nos ilustra sobre la rapidez con la cual actúa este mecanismo de compensación y la efectividad inicial de dicho proceso.

El gasto cardiaco depende de la contractilidad miocárdica, la frecuencia cardiaca, la poscarga y, en forma muy importante, de la precarga. La capacidad de las catecolaminas de mejorar el gasto cardiaco se basa en mejorar la precarga, y ésta, a su vez, depende de la entrada de la sangre almacenada en la circulación esplácnica a la circulación general. Este trabajo se lleva a cabo mediante el estímulo de receptores α y β -2 adrenérgicos.

Los efectos hemodinámicos obtenidos con la administración de catecolaminas dependen básicamente del volumen hallado en ese momento en el lecho esplácnico. Una vez que se logra la redistribución sanguínea, las catecolaminas pueden aumentar la vasoconstricción local y con ello el flujo sanguíneo para mejorar la precarga, lo cual beneficia la perfusión del corazón y el cerebro. Sin embargo, esto origina una importante hipoperfusión esplácnica que, si no se corrige, permitirá la traslocación bacteriana, un aumento en la génesis de radicales libres y, finalmente, la insuficiencia multiorgánica.^{8,12-15}

Al estimular los receptores α adrenérgicos, dependiendo del volumen sanguíneo circulante que se tenga, puede haber distintas respuestas. El estímulo de los receptores β -2 invariablemente mejora el retorno venoso; el estímulo de los receptores α es más complejo. Cuando existe un volumen sanguíneo cercano al normal, habitualmente se incrementa el retorno venoso, que favorece la redistribución del volumen almacenado; pero si el lecho sanguíneo está disminuido, la vasoconstricción sistémica que provoca el estímulo α adrenérgico disminuirá el retorno venoso al impedir la circulación adecuada.^{7, 8,10}

Las catecolaminas existentes tienen distinta afinidad farmacológica con cada tipo de receptor de la circulación esplácnica. Por ejemplo, la epinefrina tiene una afinidad muy importante con los receptores α -1 y β -2; la norepinefrina tiene efectos prominentes con receptores α -1 y 2 pero muy bajos con receptores β -2.^{7, 8, 10, 11, 13}

Los efectos de la dopamina son diversos. Con dosis bajas predomina el estímulo a los receptores dopa, que incrementan la circulación en el lecho esplácnico. Sin

embargo, las respuestas obtenidas experimentalmente con este fármaco no son constantes. El flujo sanguíneo arterial hepático puede disminuir, aumentar o permanecer sin cambio tras la aplicación de diferentes dosis de dopamina. Además, en dosis altas, puede afectar gravemente la circulación intestinal.^{7,8,10,11,13-15}

ALTERACIONES EN LA MICROCIRCULACIÓN

El choque séptico es de gran complejidad hemodinámica por las alteraciones microcirculatorias y del consumo de oxígeno que provoca.¹⁻³ La sepsis es un trastorno de la microcirculación. Las propiedades y funciones de las células inmunitarias, los glóbulos rojos, las células endoteliales y las estructuras subcelulares, como las mitocondrias o las membranas celulares, cambian bajo la influencia de la hipoxia y la inflamación que se observan en la sepsis. Por eso, el choque séptico podría considerarse un síndrome de tensión microcirculatoria y mitocondrial.¹⁻⁵

Este fenómeno afecta los mecanismos de autorregulación de la microcirculación y las propiedades de los eritrocitos.^{1,2} Se observa una distribución heterogénea de la perfusión sistémica,³ con zonas de tejido hipóxicas y alteraciones en el aporte y consumo de oxígeno, lo cual perjudica el funcionamiento celular y subcelular.^{16,17}

Se discute sobre la función del óxido nítrico en la microcirculación intestinal. Existen pruebas de su importancia para mantener un adecuado riego sanguíneo esplácnico; sin embargo, también se ha observado que una vez que se estimula la enzima sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS), la sobreproducción de óxido nítrico es perjudicial para la mucosa intestinal, inhibe ciertas funciones autocrinas y paracrinas de la mucosa, inhibe la respiración celular, altera la perfusión intestinal, incrementa la permeabilidad intestinal; finalmente favorece, junto con los radicales libres, la formación de peroxinitrilo y lesiones por reperfusión.^{18,19}

En estudios hechos por Nakajima se encontró mejoría al usar L-arginina en modelos de experimentación. Se concluyó que la restauración de la tensión arterial media con vasopresores no garantiza una perfusión intestinal adecuada. Esto cambia si se agrega L-arginina. Aunque no se descarta una acción directa de la droga sobre el endotelio, se sugiere que esta

sustancia mejora la microcirculación enteral. Levy y colaboradores²⁰ y Nakajima y su equipo²¹ demostraron que la normalización de la tensión arterial media no garantiza una perfusión esplácnica adecuada. Incluso, concluyeron en sus trabajos que, una vez que la tensión de perfusión se normaliza mediante la administración de norepinefrina o bien con vasopresina, ninguna de estas drogas mejora la perfusión de la mucosa intestinal.^{22,23}

Nakajima y colaboradores²¹ encontraron que la administración de L-arginina previene las alteraciones de la microcirculación en el choque séptico, a pesar de su nulo efecto en la tensión arterial media. La aplicación endovenosa de L-arginina junto con vasopresores mejora la microcirculación intestinal en mayor medida que cuando se usan sólo estos últimos.

Como la L-arginina es un precursor del óxido nítrico, es posible que las alteraciones perfusorias espláncicas ocurridas durante la sepsis incluyan zonas hiperperfundidas (por sobreexpresión de la enzima sintasa del óxido nítrico inducible), sobre todo en zonas periféricas, lo que disminuiría las resistencias y favorecería la isquemia en otras zonas, por falta de producción local de óxido nítrico. El mejoramiento de la perfusión de la mucosa intestinal puede explicarse con la combinación de L-arginina y aminos vasoactivos, al restablecerse la síntesis de óxido nítrico mediante la administración de L-arginina y producirse la inhibición de la enzima óxido nítrico sintetasa inducible; pero esto aún no está suficientemente demostrado.²⁴⁻²⁷

La hiperperfusión de la mucosa intestinal, persistente a pesar de haberse logrado una tensión arterial media adecuada con vasopresores, puede explicarse por el efecto de diversos vasoconstrictores locales o mecanismos dependientes de leucocitos y plaquetas, relacionados con la sepsis, cuya función es inhibir la producción local de óxido nítrico. La explicación fisiológica radica principalmente en la redistribución de la volemia a órganos más importantes. Esto significa que los parámetros perfusorios periféricos obtenidos mediante la reanimación no concuerdan con la circulación esplácnica, y que este lecho continúa "sacrificado" para mantener la perfusión en otros territorios.²⁷⁻²⁹

Nakajima y colaboradores hallaron que en la primera hora de restauración de la tensión arterial media mediante vasopresores no se notaba la misma

mejoría en la circulación de la mucosa intestinal, pero al administrarse L-arginina este segundo parámetro mejoraba de manera evidente.²¹

Es posible que el endotelio, mediante la generación de óxido nítrico, tenga una función importante, por lo que ciertos fármacos vasodilatadores pueden ser útiles para mejorar la microcirculación esplácnica si son administrados una vez que los parámetros básicos de reanimación se han cumplido en un paciente en estado de choque séptico.²⁹⁻³²

Es muy probable que la ingestión de alimentos limite las alteraciones, favorezca una circulación homogénea y, sobre todo, regule la formación de óxido nítrico y evite los problemas en el equilibrio de la microcirculación enteral. La isquemia intestinal provoca lesiones locales mediante la estimulación de la xantina-oxidasa, que junto con la reperfusión, genera radicales libres en forma masiva y ocasiona un estado de óxido-reducción desfavorable que culmina en un proceso inflamatorio local y sistémico con traslocación bacteriana.²⁸⁻³¹

TRASLOCACIÓN BACTERIANA

Las alteraciones de la perfusión esplácnica convierten al intestino en un órgano proinflamatorio. Las lesiones por isquemia y reperfusión producen la respuesta inflamatoria sistémica, que provoca lesiones en diversos órganos (principalmente los pulmones), lo que acelera el desarrollo del síndrome de insuficiencia multiorgánica.³²⁻³⁴

Cuando inicia la redistribución de la sangre durante el estado de choque, comienzan los problemas perfusorios espláncicos; se desarrollan las lesiones por isquemia en el endotelio y la mucosa, la propiedad de barrera intestinal se pierde y las bacterias y endotoxinas ganan acceso, en primer lugar al tejido linfóide mesentérico y posteriormente a todo el sistema. Esta invasión tisular constituye la traslocación bacteriana.^{32,35,36}

Cuando las bacterias ingresan al torrente sanguíneo y no son controladas por el tejido linfóide mesentérico, literalmente "se saltan" la función de las células locales presentadoras de antígeno. Provocan un estímulo antigénico directo, sin la regulación de dicha respuesta mediante el proceso de presentación de

antígeno, y ocasionan una respuesta inmunológica exagerada y poco específica. Se produce entonces una explosión oxidativa local y a la postre generalizada, que mantiene y multiplica el proceso inflamatorio sistémico.³⁷⁻⁴¹

La traslocación bacteriana es un proceso continuo que consta de varias etapas. Primero, la bacteria se adhiere sobre el epitelio intestinal o sobre áreas ulceradas; después, atraviesa el epitelio y llega a la lámina propia; una vez en este sitio, se considera lograda la traslocación bacteriana. Sin embargo, no se considera a este fenómeno como importante hasta que la bacteria logra acceso sistémico.

Al menos uno de los siguientes factores debe existir para determinar la traslocación:

- 1) Disrupción de la flora normal, con sobrecrecimiento de enterobacterias gramnegativas.
- 2) Alteración física o funcional de la barrera mucosa intestinal.
- 3) Deterioro de la inmunocompetencia del huésped.

Estos factores a menudo se observan en pacientes críticamente enfermos, sobre todo en los que padecen choque séptico. Además, el uso de vasoactivos mantiene una afección crítica en la perfusión intestinal.³⁸⁻⁴⁸

La traslocación bacteriana también depende del estado inmunitario del huésped y de la integridad del epitelio; sin embargo, el factor fundamental para combatir este fenómeno es la integridad de la mucosa intestinal.^{40-42,45}

La especialización circulatoria de las vellosidades intestinales para asegurar la absorción adecuada de nutrientes constituye también una limitación al enfrentar episodios de hipoperfusión, pues es un tejido muy susceptible de sufrir isquemia.^{34,38,42}

En cada vellosidad intestinal existe un mecanismo de circulación de contracorriente que facilita y asegura la adecuada absorción de nutrientes. Esta vía se constituye por una arterial central con dos sistemas venosos por cada vellosidad. Esa especialización explica la susceptibilidad a la isquemia e hipoxia local y la poca capacidad de mejorar la perfusión de las vellosidades intestinales durante los diferentes estados de choque.^{34,36,37,40,41}

La hipoperfusión esplácnica es uno de los principales estímulos que facilitan la traslocación bacteriana. No sólo los problemas perfusorios favorecen ese fenómeno, pues la falta de nutrientes intraluminales, sobre todo de glucosa y glutamina, provoca alteraciones microanatómicas del epitelio intestinal que ayudan a la traslocación bacteriana.

La generación de radicales libres, las alteraciones en la producción de óxido nítrico y las alteraciones en la síntesis de prostaglandinas locales también facilitan la traslocación bacteriana. Por lo anterior, se justifica la administración de pentoxifilina endovenosa para limitar la generación de radicales libres (por estimulación de la xantino-oxidasa).^{28,38,42}

El déficit nutricional enteral altera la homeostasis inmunológica local. La relación entre células cooperatoras y células supresoras (CD4:CD8) normal es de 2:1 o 3:1. Cuando no existe complemento enteral con glutamina (incluso es útil el aporte parenteral), la relación disminuye hasta 1:1. La función inmunitaria de los linfocitos Th1 y Th2 se altera. Las células encargadas de la respuesta Th2 estimulan a las células B para producir anticuerpos IgA, lo cual es contra-regulado por las células encargadas de la respuesta Th1, sobre todo por la producción de interferón γ . La administración de glutamina, incluso como complemento de la nutrición parenteral total (al menos de 2%), limita esos cambios y favorece la producción de IgA secretora al mantener la relación normal CD4:CD8.⁴⁴⁻⁴⁶

La dieta enteral, además de mantener un epitelio y una mucosa intestinal saludables, también limita el estado catabólico al obstruir la liberación de hormonas contrarreguladoras; además, mejora la respuesta inmunitaria y favorece un mejor equilibrio nitrogenado, y mantiene una perfusión esplácnica adecuada.⁴⁷⁻⁵⁰

Las alteraciones epiteliales de la mucosa intestinal aumentan su permeabilidad; este aumento está en relación directa con la gravedad del estado de choque. Los pacientes con cuadros infecciosos o quemaduras graves tienen los incrementos más altos en la permeabilidad epitelial intestinal. Esta permeabilidad depende de las lesiones recibidas y determina la susceptibilidad a procesos infecciosos, sobre todo en los pacientes quemados; de aquí la

importancia de mantener un estado hemodinámico estable y constante.

La vía de diseminación tanto de bacterias como de endotoxinas es básicamente los nódulos mesentéricos del intestino, mediante los cuales alcanzan la vena subclavia y el conducto torácico y provocan lesiones organosistémicas. Esto explica dos situaciones:⁴⁶⁻⁵¹

1) La ausencia de bacterias recuperadas de la sangre portal, principalmente en pacientes con traumatismos graves.

2) La afección pulmonar como órgano inicialmente afectado en los procesos inflamatorios sistémicos. Esto explica la asociación entre la isquemia intestinal y el grado de lesión pulmonar encontrado. Además, también tiene relación con el grado de mielosupresión y disfunción miocárdica.

Pero las afecciones intestinales (y finalmente organosistémicas) no se limitan a los periodos de hipoperfusión y traslocación bacteriana. Una vez iniciada la reperfusión intestinal, empieza la generación de radicales libres (además de la liberación importante de citocinas), que promueven la atracción y activación leucocitarias, para constituir las lesiones de reperfusión. La liberación de mediadores inflamatorios activa a los leucocitos; éstos sufren el fenómeno de marginamiento en la pared vascular, lo cual ocasiona estasis sanguínea y lesión endotelial, y con ello mayor lesión local, liberación de citocinas y radicales libres. Se incrementa la posibilidad de afección de órganos distantes, sobre todo los pulmones.^{50,51} Existen signos de que el uso de soluciones hipertónicas, albúmina y pentoxifilina endovenosa puede limitar el grado de la lesión (cuadro 1).

VIGILANCIA DE LA PERFUSIÓN ESPLÁCNICA-EVIDENCIA DE MEJORÍA

El choque séptico se caracteriza por disminución de las resistencias periféricas, deterioro en la distribución de la microcirculación y alteraciones en la capacidad de extracción de oxígeno.

La mucosa intestinal es uno de los primeros órganos que se lesionan en el curso del choque séptico. La redistribución del gasto cardíaco provoca hipoperfusión

Cuadro 1. Estado esplénico durante el choque séptico

Afecciones de la barrera intestinal:

1. Alteración del equilibrio ecológico local normal, con sobrecrecimiento de enterobacterias gramnegativas.
2. Deterioro de las defensas del huésped.
3. Alteración física de la mucosa intestinal.

Ventajas de una alimentación enteral temprana:

1. Protege la integridad de la mucosa intestinal.
2. Estimula la proliferación epitelial.
3. Mantiene sanas las vellosidades intestinales.
4. Promueve la síntesis de enzimas en el borde de cepillo.

La integridad de la mucosa intestinal se basa en:

1. Mantener las uniones estrechas intercelulares.
2. Estimular el flujo sanguíneo enteral.
3. Favorecer la síntesis y la liberación de diferentes agentes como la colecistoquinina, las bradikininas, la bombensina y las sales biliares, que tienen una función trófica en el epitelio intestinal.

esplácnica, para mejorar la perfusión del corazón y el cerebro. Es evidente la relación directa entre la hipoxia de la mucosa intestinal y la aparición de insuficiencia orgánica múltiple.^{1,2} La respuesta de redistribución sanguínea durante el estado de choque altera la circulación enteral, lo que provoca alteraciones estructurales en la mucosa intestinal, traslocación bacteriana y liberación de sustancias proinflamatorias.

Las dosis altas de norepinefrina con el propósito de mejorar la tensión arterial media y la entrega de oxígeno deterioran aún más la perfusión intestinal.⁵²⁻⁵⁸

Lograr una adecuada perfusión a ciertos órganos como el corazón, riñón y cerebro no necesariamente indica que está resuelto el problema sistémico.⁵⁻⁴⁸ Muchos pacientes con traumatismo grave evolucionan a insuficiencia orgánica múltiple a pesar de una reanimación en teoría adecuada.^{3,42-44,51} Esta insuficiencia es resultado de una disfunción celular prolongada y no corregida, debida a resucitación incorrecta o inadecuada.⁵³

Los índices típicos para determinar la hipoperfusión, como la frecuencia cardíaca, la tensión arterial, la frecuencia respiratoria y el gasto urinario, están sujetos a múltiples factores y en general no son rápidos para traducir cambios agudos en la perfusión. Cuando estos parámetros se alteran, reflejan etapas tardías del problema; esto mismo se observa en métodos invasivos de vigilancia como la medición de la tensión en cuña.⁵⁶⁻⁵⁹

El pH sérico, el déficit de bases y las concentraciones de lactato sérico no son sensibles para descubrir problemas perfusorios regionales y ocultos. Estos parámetros pueden ser normales en problemas de perfusión esplácnica.^{6,7}

Las razones por las cuales debe vigilarse la perfusión gastrointestinal más que la de otros territorios se fundamentan en lo siguiente:

1) Cuando la perfusión general está alterada, el flujo sanguíneo hacia las vísceras esplánicas disminuye más de lo que lo hace el cuerpo en general.^{56,57}

2) En modelos experimentales, la acidosis de la mucosa intestinal, ya sea por perfusión inadecuada o por otros factores, se ha relacionado con un aumento de la permeabilidad de solutos hidrofílicos. Por ello el intestino ha sido denominado como "el motor de insuficiencia orgánica múltiple".^{57,58}

Por lo tanto, mejorar la perfusión esplácnica puede minimizar los daños a la función de barrera del intestino y mejorar la evolución de los pacientes en estado de choque.

La liberación de citocinas facilita el hipermetabolismo, caracterizado por el catabolismo proteico intenso con degradación de aminoácidos de cadena ramificada. Se incrementa también el catabolismo de la glutamina y alanina para favorecer la gluconeogénesis.⁵⁸⁻⁶¹

VIGILANCIA

La persistencia de las alteraciones en la microcirculación durante el tratamiento del choque séptico (y en general de cualquier tipo de choque) se relaciona de forma directamente proporcional con la supervivencia del paciente y la evolución de insuficiencia orgánica múltiple. El pronóstico mejora de forma importante si la microcirculación se restablece en las primeras 24 horas del tratamiento del choque séptico.

El estudio realizado por Yasser Sakr y colaboradores demostró que:³¹

a) La perfusión capilar permanece deprimida en los no supervivientes, mientras que en los supervivien-

tes la microcirculación se restablece a las 24 horas de iniciado el tratamiento.

b) Las variables hemodinámicas y de entrega y consumo de oxígeno, así como el tipo y la dosis de drogas usadas no discrimina entre supervivientes y no supervivientes.

c) La persistencia en la pérdida de la perfusión capilar fue más sensible y específica como predictor hemodinámico de supervivencia del paciente con choque séptico, que las otras variables utilizadas, excepto el lactato.

Como ya se mencionó, el territorio vascular esplácnico es el primero que se sacrifica durante el intento de compensación de los diferentes estados de choque, y el último en recuperarse. Esto nos brinda la oportunidad de relacionar los problemas perfusorios esplánicos con la objetividad de una reanimación correcta y segura de los pacientes en estado de choque.

Sin embargo, es muy difícil medir la perfusión enteral de forma directa, por lo cual se realiza mediante la tonometría gástrica o con la medición del CO₂ de la mucosa sublingual.⁶²⁻⁷⁰

Un incremento de la diferencia entre la tensión parcial de dióxido carbónico (PCO₂) tisular y la del medio ambiente (PCO₂ gap) significa un flujo sanguíneo disminuido, aunque no necesariamente de forma crítica.^{68,69} Por lo tanto, se asume que los cambios en la PCO₂ gap indican hipoperfusión mesentérica.^{69,70} Schlichtig y Bowles⁷¹ encontraron que la anaerobiosis intestinal inicia sólo cuando el gradiente de PCO₂ (PCO₂ gap) supera los 40 mmHg.

El incremento de la tensión parcial del CO₂ tisular representa la disminución de la accesibilidad al oxígeno local y su uso celular. Debido a su alta solubilidad en los tejidos, es posible medirlo en las superficies tisulares. Esta cuantificación se realizaba con tonometría gástrica y se inferían las alteraciones circulatorias esplánicas; sin embargo, la necesidad de colocar una sonda nasogástrica especial y la imposibilidad de mediciones continuas, además del tiempo que requiere la medición (entre 30 y 60 minutos), ocasionaron la búsqueda de métodos y sitios más accesibles.⁷²⁻⁷⁸

No obstante, la trascendencia del pHi (intramuscular) gástrico como herramienta de monitoreo y pronóstica está demostrada en diferentes estudios

(Doglio,⁸⁰ Chang y colaboradores⁸¹). En pacientes con cifras bajas de pHi gástrico la mortalidad es mayor. Las alteraciones perfusorias espláncnicas (isquemia gástrica) se relacionan con la aparición del síndrome de insuficiencia orgánica múltiple y la consecuente muerte de los pacientes.⁷⁹⁻⁸³

A raíz del estudio de Gutiérrez y colaboradores,⁸⁴ inició el tratamiento basado en cifras de tonometría gástrica para alcanzar lo antes posible cifras normales de pHi gástrico.

El tratamiento para obtener concentraciones supra-fisiológicas de aporte de oxígeno puede incrementar la mortalidad, debido a las alteraciones de la micro-circulación ya mencionadas. El aporte de oxígeno mejorará en lechos con una vasorregulación adecuada y se mantendrán hipóxicos aquéllos con pobre vasorregulación, como el lecho esplácnico.⁸⁴⁻⁸⁷

En la sepsis existe una redistribución del flujo sanguíneo lejos de la mucosa, hacia la serosa y la capa muscular, que ocasiona hipoxia en la mucosa. Cualquier reducción del flujo esplácnico agregado tendrá un profundo efecto en la oxigenación de la mucosa intestinal. Además, el mecanismo de contracorriente del epitelio intestinal predispone aún más a la isquemia,^{19,26} sobre todo en la parte distal de las vellosidades. Durante la sepsis existe vasoconstricción en la mucosa intestinal, además de disminución de la densidad capilar en las vellosidades intestinales. Una vez establecida la isquemia, se favorece la traslocación bacteriana y la síntesis de citocinas.^{45,47,48}

Para estimar la gravedad del estado de choque, está demostrado que la cantidad de CO₂ encontrada en la pared esofágica y la mucosa sublingual es comparable con la encontrada en la pared gástrica. La cantidad de CO₂ sublingual se relaciona con la cantidad de CO₂ gástrico durante el periodo de descompensación de diferentes tipos de choque como el séptico, hipovolémico o cardiogénico.

La disminución del lactato sérico como prueba de reanimación exitosa es cuestionable, con base en que se requieren hasta 16 h para su degradación.⁸⁸⁻⁹⁰

El periodo de equilibrio entre el CO₂ de la mucosa y del medio ambiente, que en la tonometría gástrica es de 30 a 60 minutos, se reduce hasta un minuto en la medición sublingual. Con estas ventajas, se proponen

la mucosa oral o sublingual como sitios apropiados y confiables para la medición tisular.⁹¹⁻⁹⁴

Existe una relación directa entre la acidosis de la mucosa gástrica, determinada al medir el gradiente de PCO₂ y las concentraciones de citocinas en pacientes con choque séptico. Esto lleva a tratar de mejorar la perfusión en órganos clave que padecen una inflamación grave por procesos de isquemia y reperfusión, como el intestino o hígado.^{88,90,92,95-100}

Ivatury y colaboradores¹⁰¹ demostraron que los pacientes en estado de choque, reanimados para alcanzar un pHi gástrico de al menos 7.30, tenían supervivencia similar a la alcanzada por pacientes con metas de reanimación más complejas, con índices de entrega de oxígeno de 600 mL/min/m² y consumo de oxígeno de 150 mL/min/m². También comprobaron que la mortalidad se incrementa de forma importante cuando el pHi no se compensa en las primeras 24 horas (la mortalidad alcanza hasta 54%).¹⁰²⁻¹⁰⁸

Aunque la medición del pHi gástrico tiene sus limitaciones, como el tiempo de equilibrio prolongado y la interferencia con la producción de ácido clorhídrico, hasta la fecha ha demostrado mucha utilidad.

Weil y colaboradores¹⁰⁹ utilizaron en su trabajo la medición del CO₂ intramucoso sublingual. Encontraron que los pacientes que padecían un estado de choque descompensado mostraban un CO₂ sublingual de alrededor de 81 mmHg, contra 53 mmHg de los que no tenían problemas hemodinámicos en ese momento ($p < 0.001$). Esto demostró la relación entre la cifra de CO₂ sublingual y el incremento de lactato sérico.^{76,101-110}

Baron y colaboradores¹⁰⁰ analizaron la utilidad de la medición del CO₂ en la mucosa sublingual de pacientes politraumatizados. Demostraron una adecuada relación entre esta medición y la de la mucosa gástrica. Además, encontraron que la elevación del CO₂ de la mucosa sublingual predecía la aparición de hemorragias "ocultas". Observaron, inclusive, que el aumento del CO₂ de la mucosa sublingual ocurría a los 10 minutos de iniciada la hemorragia; por lo tanto, también puede predecir la necesidad de sangre en el paciente politraumatizado. Lamentablemente, su estudio no incluyó a pacientes neumópatas, por lo que la utilidad de esta prueba se limitaría a este grupo de pacientes.¹¹¹⁻¹²²

GUÍAS DE TRATAMIENTO

Bases

La resucitación es completa cuando la deuda de oxígeno ha sido cubierta, la acidosis tisular eliminada y el metabolismo aeróbico restaurado en todos los lechos vasculares. Con base en los signos vitales, muchos pacientes parecen estar bien reanimados; sin embargo, pueden tener hipoperfusión oculta y mantener acidosis en algunos tejidos (choque compensado), lo cual lleva a insuficiencia multiorgánica y muerte.

Los puntos básicos de reanimación pueden clasificarse en dos grupos.

1) Aporte global de oxígeno: entrega adecuada de oxígeno en toda la economía, manteniendo una saturación normal de oxígeno en la sangre venosa mixta.

2) Aporte regional: evalúa parámetros de perfusión intestinal. La isquemia gástrica puede medirse por tonometría. Medición del CO₂ en mucosa sublingual (CO₂ gap).¹²³⁻¹²⁷

Bases prácticas

1) Los parámetros hemodinámicos estándar no cuantifican de forma confiable el daño fisiológico de pacientes en estado de choque. Además de estos parámetros, se debe tomar en cuenta el déficit de bases inicial, la concentración de lactato, el pHi gástrico o el CO₂ gap en mucosa sublingual, para poder estratificar a los pacientes respecto de sus necesidades de fluidos para su resucitación, incluyendo paquetes globulares y otros productos sanguíneos, además de tomar en cuenta el riesgo de insuficiencia orgánica múltiple y muerte.

2) La normalización de bases, de concentraciones de lactato, del pHi gástrico o del CO₂ gap en mucosa sublingual sugiere supervivencia. La existencia de al menos uno de estos parámetros puede usarse como pronóstico.

3) Un elevado déficit de bases, un bajo pHi gástrico o bajo CO₂ gap en la mucosa sublingual, o ambos parámetros al mismo tiempo, pueden ser indicadores tempranos de complicaciones como hemorragias o síndrome de compartimentación abdominal. Que deben atenderse de inmediato.

4) Los parámetros de entrega de oxígeno se deben adecuar al tipo de paciente y tipo de choque que haya padecido. En aquellos con traumatismo grave no tiene caso intentar concentraciones supranormales de entrega de oxígeno.

5) El volumen diastólico final del ventrículo derecho debe utilizarse como el mejor indicador de una resucitación adecuada (precarga), en lugar de la tensión venosa central o la tensión en muñeca.

6) La concentración de oxígeno tisular (subcutánea o en el músculo) o las concentraciones de CO₂ pueden usarse para identificar a los pacientes que tienen un mayor riesgo de insuficiencia orgánica múltiple y muerte.

7) Cuando se usa el déficit de bases como un punto final de resucitación, deben tomarse en cuenta los efectos de la intoxicación con etanol, las crisis convulsivas, la sepsis, la acidosis metabólica hiperclorémica o bien una acidosis metabólica existente, así como la administración de bicarbonato para cubrir el déficit.

8) Las concentraciones de bicarbonato deben sustituirse por el déficit de bases para adecuar el tratamiento.

El paciente que logra restablecer el equilibrio entre la entrega y el consumo de oxígeno, evaluado por la medición local de perfusión, tiene mayor oportunidad de sobrevivir que un paciente que no logre estas metas.¹²⁸⁻¹³⁵ El déficit de bases como prueba aislada de hipoperfusión es muy útil.

Davis y colaboradores¹³⁶ encontraron que un déficit de bases mayor a 6 mmol/L es un marcador de lesión grave. Kincaid y colaboradores¹³⁷ encontraron, en un estudio de pacientes con traumatismo grave, que aquellos que lograron normalizar sus concentraciones de lactato pero que mantenían un déficit alto de bases en forma persistente tuvieron un riesgo mucho más alto de insuficiencia orgánica múltiple y de muerte que el grupo de pacientes con déficit bajo de bases.

Mediante un análisis multivariado, Siegel y colaboradores¹³⁸ encontraron que el déficit de base y los requerimientos de transfusión en las primeras 24 horas fueron factores predictivos de mortalidad, mientras que las concentraciones de lactato no. En su estudio, la combinación de la escala de coma de Glasgow y el déficit de bases produjeron el mejor modelo predictivo.¹³⁷⁻¹⁴¹

El déficit de bases no sólo predice la mortalidad, sino también complicaciones, como la necesidad de transfusiones e insuficiencia orgánica; particularmente, anuncia la posible aparición del síndrome de dificultad respiratoria del adulto.¹⁴²⁻¹⁴⁶

En un grupo de 59 pacientes de una unidad quirúrgica de cuidados intensivos, Gys y colaboradores¹⁴⁷ encontraron que el pHi gástrico se relacionaba con la gravedad de la sepsis. Los pacientes con pHi gástrico menor a 7.32 presentaban una mortalidad de 37%, mientras que los que mostraron un pH mayor supervivían. Doglio y su equipo⁸⁰ mostraron que un pHi gástrico bajo se relacionaba con el desarrollo de insuficiencia orgánica múltiple e incremento de la mortalidad. El hallazgo de un déficit de base mayor a -4.65 mostró 77% de sensibilidad y 96% de especificidad para predecir un pHi gástrico menor a 7.32.

Sin embargo, si la saturación venosa (SvO₂) permanece baja, a pesar de que otros puntos de resucitación hayan sido corregidos, sugiere un índice de extracción de oxígeno alto, y por lo tanto una reanimación incompleta.¹⁴⁶⁻¹⁴⁸

la circulación esplácnica se determina por numerosos factores, incluidos:

- 1) La densidad de los receptores α -1 y 2, además de los β -2, en la vasculatura esplácnica.
- 2) La afinidad que presente la catecolamina por cada subtipo de receptor.
- 3) La concentración plasmática de la catecolamina.
- 4) El tono preexistente de los vasos espláncnicos.
- 5) El volumen encontrado en la vasculatura esplácnica.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰

El tratamiento vasoactivo incluye agentes tipo catecolamina, no catecolaminas, vasopresores, inotropos y agentes vasodilatadores. Todos ellos ayudan a restaurar la perfusión y normalizar el consumo de oxígeno (cuadro 2).

Norepinefrina

Su uso con inotropos puede preservar el flujo esplácnico. En pacientes con choque séptico tratados

Cuadro 2. Actividad de los agentes (adaptado)²

Agente	α -1	α -2	β -1	β -2	Dopaminérgico
Dobutamina	+	+	++++	++	0
Dopamina	++/+++	?	++++	++	++++
Epinefrina	++++	++++	++++	+++	0
Norepinefrina	+++	+++	+++	+ / ++	0
Fenilefrina	++/+++	+	?	0	0

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Aminas vasoactivas

La utilidad de las catecolaminas en los diferentes estados de choque es favorecer el transporte sanguíneo del lecho esplácnico a la circulación sistémica, para mejorar el gasto cardiaco. No obstante, al prolongarse su acción durante la evolución del estado de choque, pueden ser perjudiciales al acentuar el daño isquémico local.

Datos experimentales confirman que la movilización del volumen sanguíneo esplácnico depende casi totalmente de los receptores β -2 y α -1.

La capacidad de cualquier catecolamina para modificar la circulación sistémica mediante alteraciones en

con norepinefrina se observó un aumento en el pHi gástrico. Se ha observado también disminución en las cifras de lactato sérico como prueba indirecta de mejoramiento de la perfusión organosistémica (Martin y colaboradores). En términos generales, la norepinefrina mejora la perfusión sistémica en pacientes con una resucitación adecuada con cristaloides. Puede incluso considerarse como un agente de primera línea.^{1,2,5,8,150}

Dopamina

Aumenta la tensión arterial media mediante el incremento del gasto cardiaco y las resistencias periféricas. Su acción en la circulación esplácnica es muy discutida aún. Algunos estudios mencionan efectos benéficos,

pues favorece el incremento en el aporte de oxígeno sin aumentar su consumo. Sin embargo, en otros trabajos se ha observado una disminución importante en el pH gástrico con el uso de la dopamina, lo que invariablemente produce un incremento en el consumo de oxígeno con reducción en su aporte. Por lo tanto, la dopamina puede desviar la sangre lejos de la mucosa esplácnica y predisponer a la isquemia.^{16,151-155}

Epinefrina

Es un agonista no específico de receptores α y β , mejora la tensión arterial media en los estados de choque vasodilatado. Favorece la entrega de oxígeno en un grado similar a lo que lo hacen la dopamina y la norepinefrina. Sin embargo, la taquicardia que provoca, el incremento en el consumo de oxígeno y el deterioro que ocasiona en la circulación esplácnica limitan mucho su uso.^{1-3,9,156}

Dobutamina

Activa los receptores β , favorece el inotropismo cardiaco y el efecto cronotrópico. Mejora el índice cardiaco, la tensión arterial sistémica y reduce los volúmenes al final de la diástole. En los periodos donde el consumo de oxígeno es dependiente del aporte (por ejemplo, en periodos de hipotensión relacionada con bajo gasto cardiaco), la dobutamina mejora la tensión arterial y la perfusión sistémica. En varios estudios se ha observado que la adición de dobutamina a la norepinefrina mejora la perfusión gástrica. En algunos estudios, la dobutamina sola o en combinación con fluidoterapia ha demostrado que incrementa la perfusión de la mucosa intestinal; aunque también existen reportes que no muestran mejoría en la perfusión intestinal. Se sugiere que la dobutamina actúa a través de un mecanismo vasodilatador, o bien al aumentar el gasto cardiaco, lo cual mejora la entrega de oxígeno tisular. La utilidad de la dobutamina para mejorar la perfusión intestinal depende del volumen sanguíneo, pero también de la presencia y el grado de obstrucción en la arteria mesentérica superior.^{9-12, 17, 156}

Dopexamina

Es un agente catecolamínico sintético que estimula los receptores β -2 y D1-2, restaurando la circulación

esplácnica; además, mejora la perfusión hepática. Sin embargo, produce taquicardia e hipotensión arterial.¹⁵⁷

Nitroglicerina

En un trabajo realizado por Spronk y colaboradores, se aplicó infusión de nitroglicerina a un grupo de pacientes con choque séptico reanimados con cristaloides. Se observó mejoría de los índices de perfusión, sobre todo en el área esplácnica. Su uso, evidentemente, se limita a pacientes con un estado hemodinámico estable.¹⁵⁸

Fenoldopam

Es un agonista postsináptico de los receptores D1 de dopamina que mejora la perfusión intestinal e incluso distribuye mejor la circulación a favor de la mucosa intestinal. Morelli y colaboradores encontraron mejoría evidente en los índices de perfusión esplácnica al aplicar esta droga, para una misma tensión arterial media obtenida con norepinefrina y dobutamina. La combinación de efectos entre el estímulo de los receptores D1 ejercidos por el fenoldopam y de los receptores β logrado por la dobutamina, ayuda a superar los problemas en la distribución de la perfusión intestinal y mejora la circulación sanguínea de la mucosa intestinal.¹⁵⁹⁻¹⁶⁰

Azul de metileno

En algunos trabajos ha mejorado la tensión arterial media y el gasto cardiaco, favoreciendo el retiro de las amins. Incrementa la vasoconstricción esplácnica al inhibir la vasodilatación ocasionada por el óxido nítrico. Por lo tanto, la mejoría inicial hemodinámica se contrarresta con el incremento importante en la isquemia esplácnica.¹⁵⁷⁻¹⁵⁸

REFERENCIAS

1. Beale RJ. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence based review. *Crit Care Med* 2004;32(Suppl.): S455-65.
2. Gelman S, Mushlin PS. Catecholamine-induced changes in the splanchnic circulation affecting systemic hemodynamics. *Anesthesiology* 2004;100:434-9.
3. Chang PI, Rutlen DL. Effects of beta-adrenergic agonists on splanchnic vascular volume and cardiac output. *Am J Physiol* 1991;261:H1499-507.
4. Lauth WW. Intrinsic regulation of hepatic blood flow. *Can J Physiol Pharmacol* 1996;74:223-33.

5. Greenway CV, Lautt WW. Blood volume, the venous system, preload, and cardiac output. *Can J Physiol Pharmacol* 1986;64:383-7.
6. Rutlen DL, Supple EW, Powell WJ. The role of the liver in the adrenergic regulation of blood flow from the splanchnic to the central circulation. *Yale J Biol Med* 1979;52:99-106.
7. Greenway C, Lautt W. Hepatic circulation. In: Bethesda WJ, editor. *Handbook of Physiology. The gastrointestinal system, motility and circulation*. American Physiology Society, 1989;pp:1519-64.
8. Greenway CV. Role of splanchnic venous system in overall cardiovascular homeostasis. *Fed Proc* 1983;42:1678-84.
9. Donald D. Splanchnic circulation. In: Abboud SJ, Betsheda AF, editors. *Handbook of Physiology, section 2*. American Physiological Society, 1983;pp:219-40.
10. Brooksby GA, Donald DE. Dynamic changes in splanchnic blood flow and blood volume in dogs during activation of sympathetic nerves. *Circ Res* 1971;29:227-38.
11. Richardson PD, Withrington PG. Responses of the canine hepatic arterial and portal venous vascular beds to dopamine. *Eur J Pharmacol* 1978;48:337-49.
12. Kato M, Nimura Y, Miyachi M, Kitagawa Y, et al. Intravenous catecholamines alter hepatic blood flow in conscious dogs with experimental hepatic denervation. *J Surg Res* 1996;66:179-84.
13. Scott-Douglas NW, Robinson VJ, Smiseth OA, Wright CI, et al. Effects of acute volume loading and hemorrhage on intestinal vascular capacitance: a mechanism whereby capacitance modulates cardiac output. *Can J Cardiol* 2002;18:515-22.
14. Rothe CF. Control of capacitance vessels. In: Shepherd AP, Granger DN, editors. *Physiology of the intestinal circulation*. New York: Raven, 1984;pp:73.
15. Levy B, Vallee C, Lauzier F. Comparative effects of vasopressin, norepinephrine, and L-canavanine, a selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase, in endotoxic shock. *Am J Physiol* 2004;287:H209-15.
16. Roytblat L, Gelman S, Bradley EL, Henderson T, Parks D. Dopamine and hepatic oxygen supply-demand relationship. *Can J Physiol Pharmacol* 1990;68:1165-9.
17. Kato M, Nimura Y, Miyachi M, Kitagawa Y, et al. Intravenous catecholamines alter hepatic blood flow in conscious dogs with experimental hepatic denervation. *J Surg Res* 1996;66:179-84.
18. Greenway CV. Role of splanchnic venous system in overall cardiovascular homeostasis. *Fed Proc* 1983;42:1678-84.
19. Donald D. Splanchnic circulation. In: Shepherd J, Abboud F, editors. *Handbook of Physiology, section 2*. American Physiological Society, 1983;pp:219-40.
20. Levy B, Vallee C, Lauzier F. Comparative effects of vasopressin, norepinephrine, and L-canavanine, a selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase, in endotoxic shock. *Am J Physiol* 2004;287:H209-15.
21. Nakajima Y, Baudry N, Vicaut E. The microcirculation in intestinal villi: a comparison between hemorrhagic shock and endotoxin shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1526-30.
22. Vallet B, Lund N, Curtis SE. Gut and muscle tissue PO₂ in endotoxemic dogs during shock and resuscitation. *J Appl Physiol* 1994;76:793-800.
23. Buwalda M, Ince C. Opening the microcirculation: can vasodilators be useful in sepsis? *Intensive Care Med* 2002;28:1208-17.
24. Ince C, Sinaasappel M. Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med* 1999;27:1369-77.
25. Whitworth PW, Cryer HM, Garrison RN. Hypoperfusion of the intestinal microcirculation without decreasing cardiac output during live *Escherichia coli* sepsis in rats. *Cir Shock* 1989;27:111-8.
26. Theuer CJ, Wilson MA, Steeb GD. Microvascular vasoconstriction and mucosal hypoperfusion of the rat small intestine during bacteremia. *Circ Shock* 1993;40:61-68.
27. Salzman AL. Nitric oxide in the gut. *Crit Care Med* 1995;3:33-35.
28. Steeb GD. Pentoxifilina preserves small intestine microvascular blood flow during bacteremia. *Surgery* 1992;112:756-64.
29. Westphal M, Freise H, Kehrel BE. Arginine vasopressin compromises gut mucosal microcirculation in septic rats. *Crit Care Med* 2004;32:194-200.
30. Prins HA, Houdijk APJ, Wiezer MJ. The effect of mild endotoxemia during low arginine plasma levels on organ blood flow in rats. *Crit Care Med* 2000;28:1991-199.
31. Sakr Y, Dubois M-J. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;2:1825-31.
32. Sigalet DL. Enteral nutrition and mucosal immunity: implications for feeding strategies in surgery and trauma. *Can J Surg* 2004;47(2):223-25.
33. Nakajima Y, Baudry N, Duranteau J, Vicaut E. Effects of vasopressin, norepinephrine, and L-arginine on intestinal microcirculation in endotoxemia. *Crit Care Med* 2006;34:1752-7.
34. Westphal M, Freise H, Kehrel BE. Arginine vasopressin compromises gut mucosal microcirculation in septic rats. *Crit Care Med* 2004;32:194-200.
35. Prins HA, Houdijk APJ, Wiezer MJ. The effect of mild endotoxemia during low arginine plasma levels on organ blood flow in rats. *Crit Care Med* 2000;28:1991-7.
36. Angele MK, Fitzal F, Smail N. L-arginine attenuates trauma-hemorrhage induced liver injury. *Crit Care Med* 2000;28:3242-8.
37. Schmidt HH, Baeblich SE, Zernikow BC. L-arginine and arginine analogues: effects on isolated blood vessels and cultured endothelial cells. *Br J Pharmacol* 1990;101:145-51.
38. Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H. Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 2003;107:2313-9.
39. Magnotti LJ, Deitch EA, Burns MD. Bacterial translocation, gut barrier function, and failure. *J Burn Care Rehabil* 2005;26:383-91.
40. Lemaire LC. Bacterial translocation in multiple organ failure cause or epiphenomenon still unproven. *Br J Surgery*, 1997;84:1340-50.
41. Berg RD, Garlington AW. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infect Immun* 1979;23:403-11.
42. Deitch EA, Maejima K, Berg RD. Effect of oral antibiotics and bacterial overgrowth on the translocation of the GI-tract microflora in burned rats. *J Trauma* 1985;25:385-92.
43. Deitch EA, Berg RD. Endotoxin but not malnutrition promotes bacterial translocation of the gut flora in burned mice. *J Trauma* 1987;27:161-6.

44. Li M, Specian RD, Berg RD, Deitch EA. Effects of protein malnutrition and endotoxin on the intestinal mucosal barrier to the translocation of indigenous flora in mice. *J Parenter Enteral Nutr* 1989;13:572-8.
45. Maddaus MA, Wells CL, Platt JL. Effect of T cell modulation on the translocation of bacteria from the gut and mesenteric lymph node. *Ann Surg* 1988;207:387-98.
46. Laszlo F, Whittle BJR, Moncada S. Time dependent enhancement or inhibition of endotoxin-induced vascular injury in rat intestine by nitric oxide synthase inhibitors. *Br J Pharmacol* 1994;111:1309-15.
47. Deitch EA, Taylor M, Grisham M, Ma L, et al. Endotoxin induces bacterial translocation and increases xanthine oxidase activity. *J Trauma* 1989;29:1679-83.
48. Sorrells DL, Friend C, Koltuksuz U. Inhibition of nitric oxide with aminoguanidine reduces bacterial translocation after endotoxin challenge in vivo. *Arch Surg* 1996;131:1155-63.
49. Mishima S, Xu DZ, Lu Q. Bacterial translocation is inhibited in inducible nitric oxide synthase knockout mice after endotoxin challenge but not in a model of bacterial overgrowth. *Arch Surg* 1997;132:1190-5.
50. Coffey JA, Milhoan RA, Abdula A. Bombesin inhibits bacterial translocation from the gut in burned rats. *Surg Forum* 1988;39:109-10.
51. Deitch EA. Nutrition and the gut mucosal barrier. *Curr Opin Gen Surg* 1993;85-91.
52. Ordóñez Carlos. Dosis de trauma vs. "segundo golpe". *Cuidados intensivos y trauma*. 1ª ed. Ed. Distribuna;pp:45-74.
53. Martin C, Viviand X, Leone M. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:2758-65.
54. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:2729-32.
55. McDonald WS, Sharp CW, Deitch EA. Immediate enteral feeding in burn patients is safe and effective. *Ann Surg* 1991;213:177-83.
56. Saito H, Trocki O, Alexander JW. The effect of route of nutrient administration on the nutritional state, catabolic hormone secretion and gut mucosal integrity after burn injury. *JPEN* 1987;11:1-7.
57. LeVoyer T, Cioffi WG, Pratt L. Alterations in intestinal permeability after severe thermal injury. *Arch Surg* 1992;127:26-9.
58. Deitch EA. Simple intestinal obstruction causes bacterial translocation in man. *Arch Surg* 1989;124:699-701.
59. Ambrose NS, Johnson M, Burdon DW. Incidence of pathogenic bacteria from mesenteric lymph nodes and ileal serosa during Crohn's disease surgery. *Br J Surg* 1984;71:624-5.
60. Ljungdal M, Lundholm M, Katouli M, Rasmussen I, et al. Bacterial translocation in experimental shock is dependent on the strains in the intestinal flora. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:389-97.
61. Bone RC. Toward an epidemiology and natural history of SIRS. *JAMA* 1992;268:3452-5.
62. Kaplan LJ, Kellum JA. Initial pH, base deficit, lactate, anion gap, strong ion difference, and strong ion gap predict outcome from major vascular injury. *Crit Care Med* 2004;32:1120-24.
63. Ince C. Microcirculation in distress: a new resuscitation end point? *Crit Care Med* 2004;32(9)201-12.
64. Vallet B, Lund N, Curtis SE, Kelly D, Cain SM. Gut and muscle tissue PO₂ in endotoxemic dogs during shock and resuscitation. *J Appl Physiol* 1994;76:793-800.
65. MacFie J, O'Boyle C, Mitchell CJ, Buckley PM, et al. Gut origin sepsis: a prospective study investigating associations between bacterial translocation, gastric microflora and septic morbidity. *Gut* 1999;45:223-8.
66. Desai MH, Herndon DN, Rutan RL, Abston S, Linares HA. Ischemic intestinal complications in patients with burns. *Surg Gynecol Obstet* 1991;172:257-61.
67. Moore FA, Moore EE, Poggetti R. Gut bacterial translocation via the portal vein: a clinical perspective with major torso trauma. *J Trauma* 1991;31:629-38.
68. Deitch EA. The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure. *Arch Surg* 1990;125:403-4.
69. Deitch EA, Forsythe R, Anjaria D. The role of lymphfactors in lung injury, bone marrow suppression, and endothelial cell dysfunction in a primate model of trauma-hemorrhagic shock. *Shock* 2004;22:221-8.
70. Magnotti LJ, Upperman JS, Xu DZ. Gut-derived mesenteric lymph but not portal blood increases endothelial cell permeability and promotes lung injury after hemorrhagic shock. *Ann Surg* 1998;228:518-27.
71. Magnotti LJ, Xu DZ, Lu Q. Gut-derived mesenteric lymph: a link between burn and lung injury. *Arch Surg* 1999;143:1333-41.
72. Schlichtig R, Bowles SA. Distinguishing between aerobic and anaerobic appearance of dissolved CO₂ in intestine during low flow. *J Appl Physiol* 1994;76:2443-51.
73. Anjaria DJ, Rameshwar P, Deitch EA. Hematopoietic failure after hemorrhagic shock is mediated partially through mesenteric lymph. *Crit Care Med* 2001;29:1780-5.
74. Sambol JT, White J, Horton JW, Deitch EA. Burn-induced impairment of cardiac contractile function is due to gut-derived factors transported in mesenteric lymph. *Shock* 2002;18:272-6.
75. Deitch EA, Shi HP, Lu Q, Feketeova E, et al. Mesenteric lymph from burned rats induces endothelial cell injury and activates neutrophils. *Crit Care Med* 2004;32:533-8.
76. Adams JM, Hauser CJ, Adams CA, Xu Dz, et al. Entry of gut lymph into the circulation primes rat neutrophil respiratory burst in hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 2001;29:2194-8.
77. Zaets SB, Berezina TL, Caruso J, Xu da Z, et al. Mesenteric lymph duct ligation prevents shock-induced RBC deformability and shape changes. *J Surg Res* 2003;109:51-6.
78. Xu DZ, Lu Q, Adams CA, Issekutz AC, Deitch EA. Trauma-hemorrhagic shock-induced up-regulation of endothelial cell adhesion molecules is blunted by mesenteric lymph duct ligation. *Crit Care Med* 2004;32:760-5.
79. Tamion F. Gastric mucosal acidosis and cytokine release in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2003;31:2137-43.
80. Doglio GR, Pusajo JF, Egurrola MA, Bonfigli GC, et al. Gastric mucosal pH as a prognostic index of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 1991;19:1037-40.
81. Chang MC, Cheatham ML, Nelson LD, Rutherford EJ, Morris JA. Gastric tonometry supplements information provided

- by systemic indicators of oxygen transport. *J Trauma* 1994;37:488-94.
82. Hynninen M, Valtonen M, Markkanen H. Intramucosal pH and endotoxin and cytokine release in severe acute pancreatitis. *Shock* 2000;13:79-82.
 83. Beale R, Bihari D. Multiple organ failure: the pilgrim's progress. *Crit Care Med* 1993;21:S1-S3.
 84. Gutierrez G, Palizas F, Doglio G. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet* 1992;339:195-99.
 85. Hamilton-Davies C, Mythen MG, Salmon JB. Comparison of commonly used clinical indicators of hypovolaemia with gastrointestinal tonometry. *Intensive Care Med* 1997;23:276-81.
 86. Parks DA, Bulkley GB, Granger DN. Ischemic injury in the cat small intestine: role of superoxide radicals. *Gastroenterology* 1982;82:9-15.
 87. Haglund U, Gerdin B. Oxygen-free radicals (OFR) and circulatory shock. *Circ Shock* 1991;34:405-411.
 88. Tamion F, Richard V, Bonmarchand G. Reduced synthesis of inflammatory cytokines by a free radical scavenger after hemorrhagic shock in rats. *Crit Care Med* 2000;28:2522-7.
 89. Kirton OC, Windsor J, Wedderburn R, Hudson-Civetta J, et al. Failure of splanchnic resuscitation in acutely injured trauma patient correlates with multiple organ system failure and length of stay in the ICU. *Chest* 1998;113:1064-9.
 90. Guzman JA, Lacombe FJ, Kruse JA. Relationship between systemic oxygen supply dependency and gastric intramucosal PCO₂ during progressive hemorrhage. *J Trauma* 1998;44:696-700.
 91. Khanna A, Rossman JE, Fung HL, Caty MG. Intestinal and hemodynamic impairment following mesenteric ischemia/reperfusion. *J Surg Res* 2001;99:114-9.
 92. Grotz MR, Ding J, Guo W, Huang O, Deitch EA. Comparison of plasma cytokine levels in rats subjected to superior mesenteric artery occlusion or hemorrhagic shock. *Shock* 1995;3:362-8.
 93. Toung T, Reilly PM, Fuh KC, Ferris R, Bulkley GB. Mesenteric vasoconstriction in response to hemorrhagic shock. *Shock* 2000;13:267-73.
 94. Davis JW. The relationship of base deficit to lactate in porcine hemorrhagic shock and resuscitation. *J Trauma* 1994;36:168-72.
 95. Dunham CM, Siegel JH, Weireter L. Oxygen debt and metabolic acidemia as quantitative predictors of mortality and the severity of the ischemic insult in hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 1991;19:231-43.
 96. Montgomery A, Hartmann M, Jonsson K, Haglund U. Intramucosal pH measurement with tonometers for detecting gastrointestinal ischemia in porcine hemorrhagic shock. *Circ Shock* 1989;29:319-27.
 97. Oud L, Kruse JA. Progressive gastric intramucosal acidosis follows resuscitation from hemorrhagic shock. *Shock* 1996;6:61-65.
 98. Sato Y, Weil MH, Tang W. Esophageal PCO₂ as a monitor of perfusion failure during hemorrhagic shock. *J Appl Physiol* 1997;82:558-62.
 99. Marik PE. Sublingual capnography, a clinical validation study. *Chest* 2001;120:923-7.
 100. Baron BJ. Diagnostic utility of sublingual PCO₂ for detecting hemorrhage in penetrating trauma patients. *J Trauma* 2004;57:69-74.
 101. Ivatury RR, Simon RJ, Islam S, Fueg A, et al. A prospective randomized study of end points of resuscitation after major trauma: global oxygen transport indices versus organ-specific gastric mucosal pH. *J Am Coll Surg* 1996;183:145-54.
 102. Johnson BA, Weil MH. Redefining ischemia due to circulatory failure as dual defects of oxygen deficits and of carbon dioxide excesses. *Crit Care Med* 1991;19:1432-8.
 103. Jin X, Weil MH, Sun SJ, Tang W, et al. Decreases in blood flows associated with increases in sublingual PCO₂ during hemorrhagic shock. *J Appl Physiol* 1998;85:2360-4.
 104. Hale SLK, Alker J, Kloner RA. Evaluation of nonradioactive, colored microspheres for measurements of regional blood flow in dogs. *Circulation* 1988;78:428-34.
 105. Povoas HP, Weil MH, Tang W, Sun S, et al. Decreases in mesenteric blood flow associated with increases in sublingual PCO₂ during hemorrhagic shock. *Shock* 2001;15:398-402.
 106. Fiddian-Green RG, Baker S. Predictive value of the stomach wall pH for complications after cardiac operations: comparison with other monitoring. *Crit Care Med* 1987;15:153-6.
 107. Almenoff PL, Leavy J, Weil MH, Goldberg NB, et al. Prolongation of the half-life of lactate after maximal exercise in patients with hepatic dysfunction. *Crit Care Med* 1989;17:870-3.
 108. Friedman G, Berlot G, Kahn RJ, Vincent JL. Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 1995;23:1184-93.
 109. Weil MH, Nakagawa Y, Tang W. Sublingual capnometry: a new noninvasive measurement for diagnosis and quantitation of severity of circulatory shock. *Crit Care Med* 1999;27:1225-9.
 110. Marik PE, Bankov A. Sublingual capnometry versus traditional markers of tissue oxygenation in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003;31:818-22.
 111. Dantzker DR. Monitoring tissue oxygenation: the quest continues. *Chest* 2001;120:701-2.
 112. Pellis T. Increases in both buccal and sublingual partial pressure of carbon dioxide reflect decreases of tissue blood flows in a porcine model during hemorrhagic shock. *J Trauma* 2005;58:817-24.
 113. Ivatury RR, Simon RJ, Havriliak D, Garcia C, et al. Gastric mucosal pH and oxygen delivery and oxygen consumption indices in the assessment of adequacy of resuscitation after trauma: a prospective, randomized study. *J Trauma* 1995;39:128-36.
 114. Weil MH. Tissue PCO₂ as universal marker of tissue hypoxia. *Minerva Anesthesiol* 2000;66:343-7.
 115. Weil MH, Nakagawa Y, Tang W. Sublingual capnometry: a new noninvasive measurement for diagnosis and quantitation of severity of circulatory shock. *Crit Care Med* 1999;27:1225-9.
 116. Fiddian-Green RG, Baker S. Predictive value of the stomach wall pH for complications after cardiac operations: comparison with other monitoring. *Crit Care Med* 1987;15:153-6.
 117. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients: SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1025-32.
 118. Zinner MJ, Gurli NJ, Reynolds DG. The effect of hemorrhagic shock and resuscitation on regional blood flow in cynomolgus monkeys. *Circ Shock* 1977;4:291-6.
 119. Marshall JC, Christou NV, Meakins JL. The gastrointestinal tract: the "undrained abscess" of multiple organ failure. *Ann Surg* 1993;218:111-9.

120. Dantzker DR. The gastrointestinal tract: the canary of the body? *JAMA* 1993;270:1247-8.
121. Carrico CJ, Meakins JL, Marshall JC, Fry D, Maier RV. Multiple-organ-failure syndrome. *Arch Surg* 1986;121:196-208.
122. Clavijo-Alvarez JA. Bladder mucosa pH and PCO₂ as a minimally invasive monitor of hemorrhagic shock and resuscitation. *J Trauma* 2004;57:1199-210.
123. Hameed M. Gastric tonometry: the role of mucosal pH measurement in the management of trauma. *Chest* 2003;123:475S-481S.
124. Nygren A. Vasopressors and intestinal mucosal perfusion after cardiac surgery: norepinephrine vs. phenylephrine. *Crit Care Med* 2006;34:722-9.
125. Marik PE, Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA* 1994;272:1354-7.
126. Broome M. Splanchnic vasoconstriction by angiotensin II is arterial pressure dependent. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:57-63.
127. Marshall JC. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2001;29(Suppl.):S99-106.
128. Reilly PM, MacGowan S, Miyachi M, Schiller HJ, et al. Mesenteric vasoconstriction in cardiogenic shock in pigs. *Gastroenterology* 1992;102:1968-79.
129. Dabrowski GP, Steinberg SM, Ferrara JJ, Flint LM. A critical assessment of endpoints of shock resuscitation. *Surg Clin North Am* 2000;80:825-44.
130. Velanovich V. Crystalloid versus colloid fluid resuscitation: a meta-analysis of mortality. *Surgery* 1989;105:65-71.
131. Cryer HG, Leong K, McArthur DL. Multiple organ failure: by the time you predict it, it's already there. *J Trauma* 1999;46:597-606.
132. Cerra FB. Multiple organ failure syndrome. *Dis Mon* 1992;38:843-947.
133. Dantzker DR. Adequacy of tissue oxygenation. *Crit Care Med* 1993;21(Suppl):S40-43.
134. Fiddian-Green RG. Splanchnic ischaemia and multiple organ failure in the critically ill. *Ann R Coll Surg Engl* 1988;70:128-34.
135. Chiara O, Pelosi P, Segala M. Mesenteric and renal oxygen transport during hemorrhage and reperfusion: evaluation of optimal goals for resuscitation. *J Trauma* 2001;51:356-62.
136. Davis JW, Mackersie RC, Holbrook TL, Hoyt DB. Base deficit as an indicator of significant abdominal injury. *Ann Emerg Med* 1991;20:842-44.
137. Kincaid EH, Miller PR, Meredith JW, Rahman N, Chang MC. Elevated arterial base deficit in trauma patients: a marker of impaired oxygen utilization. *J Am Coll Surg* 1998;187:384-92.
138. Siegel JH, Rivkind AI, Dalal S, Goodarzi S. Early physiologic predictors of injury severity and death in blunt multiple trauma. *Arch Surg* 1990;125:498-508.
139. Ivatury RR, Simon RJ, Islam S, Fueg A, et al. A prospective randomized study of end points of resuscitation after major trauma: global oxygen transport indices versus organ-specific gastric mucosal pH. *J Am Coll Surg*. 1996;183:145-4.
140. Spronk PE, Ince C, Gardien MJ. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. *Lancet* 2002;360:1395-6.
141. Shi HP, Deitch EA, Da Xu Z, Lu Q, Hauser CJ. Hypertonic saline improves intestinal mucosa barrier function and lung injury after trauma-hemorrhagic shock. *Shock* 2002;17:496-501.
142. Osband AJ, Deitch EA, Hauser CJ. Albumin protects against gut-induced lung injury in vitro and in vivo. *Ann Surg* 2004;240:331-9.
143. Deitch EA, Shi HP, Feketeova E, Xu DZ. Serine proteases are involved in the pathogenesis of trauma-hemorrhagic shock-induced gut and lung injury. *Shock* 2003;19:452-6.
144. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: A prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1997;23:282-7.
145. Vincent JL. Hemodynamic support in septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27(Suppl 1):S80-S92.
146. Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Vanhaeverbeek M. Red blood cell rheology in sepsis. *Intensive Care Med* 2003;29:1052-61.
147. Gys T, Hubens A, Neels H, Lauwers LF, Peeters R. The prognostic value of gastric intramural pH in surgical intensive care patients. *Crit Care Med* 1988;16:1222-4.
148. Groeneveld AB, van Lambalgen AA, van den Bos GC. Maldistribution of heterogeneous coronary blood flow during canine endotoxin shock. *Cardiovas Res* 1991;25:80-88.
149. Tisherman SA. Clinical practice guideline: endpoints of resuscitation. *J Trauma* 2004;57:898-912.
150. Martijn P. Monitoring global volume-related hemodynamic or regional variables after initial resuscitation: what is a better predictor of outcome in critically ill septic patients? *Crit Care Med* 2005;33:2494-500.
151. Guzman JA, Rosado AE, Kruse JA. Dopamine-1 receptor stimulation attenuates the vasoconstrictive response to gut ischemia. *J Appl Physiol* 2001;91:596-602.
152. Giraud GD, MacCannell KL. Decreased nutrient blood flow during dopamine and epinephrine-induced intestinal vasodilatation. *J Pharmacol Exp Ther* 1984;230:214-20.
153. Segal JM, Phang PT, Walley KR. Low-dose dopamine hastens onset of gut ischemia in a porcine model of hemorrhagic shock. *J Appl Physiol* 1992;73:1159-64.
154. Jakob SM, Ruokonen E, Takala J. Effects of dopamine on systemic and regional blood flow and metabolism in septic and cardiac surgery patients. *Shock* 2002;18:8-13.
155. Maynard ND, Bihari DJ, Dalton RN, Smithies MN, Mason RC. Increasing splanchnic blood flow in the critically ill. *Chest* 1995;108:1648-54.
156. Murphy MB, Murray C, Shorten GD. Fenoldopam: a selective peripheral dopamine-receptor agonist for the treatment of severe hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:1548-57.
157. Morelli A, Rocco M. Effects of short-term fenoldopam infusion on gastric mucosal blood flow in septic shock. *Anesthesiology* 2004;101:576-82.
158. Rivers E, Nguyen B, Havstad S. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
159. De Backer D, Creteur J, Preiser JC. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:98-104.
160. Sair M, Etherington PJ, Peter WC. Tissue oxygenation and perfusion in patients with systemic sepsis. *Crit Care Med* 2001;29:1343-9.



Dasatinib, una nueva molécula contra la leucemia

Guillermo J. Ruiz-Delgado,* Guillermo J. Ruiz-Argüelles,** Guillermo Ruiz-Reyes***

RESUMEN

El dasatinib (BMS-354825) es un inhibidor de la cinasa de tirosina BCR-ABL, cinasas SRC y otras cinasas oncogénicas. Es capaz de inhibir a 18 de 19 mutaciones BCR/ABL de las cinasas resistentes a su predecesor, el mesilato de imatinib. Impide la superproducción de las células cancerosas en la médula de los pacientes con leucemia granulocítica crónica o leucemia aguda linfoblástica con cromosoma Philadelphia+ que hayan mostrado resistencia o intolerancia a tratamientos anteriores con mesilato de imatinib (STI571) o nilotinib (AMN107).

Palabras clave: dasatinib, leucemia granulocítica crónica, leucemia aguda linfoblástica, cromosoma Philadelphia.

ABSTRACT

Dasatinib (BMS-354825) is an inhibitor of tyrosin kinases (BCR-ABL), SRC kinases and other oncogenic kinases. Is able to inhibit 18 of 19 BCR/ABL mutations of kinases resistant to its predecessor, imatinib. It prevents the overproduction of the cancerous cells in the marrow of the patients with chronic granulocytic leukemia or linfoblastic acute leukemia with Philadelphia+ chromosome who had shown resistance or intolerance to previous treatments with imatinib or nilotinib.

Key words: Dasatinib, chronic granulocytic leukemia, linfoblastic acute leukemia, Philadelphia chromosome.

La leucemia granulocítica crónica (LGC) es un síndrome mieloproliferativo maligno, relacionado con la traslocación cromosómica t(9q+;22q-), que produce el cromosoma Philadelphia (Ph1).¹ Este gen de fusión codifica la síntesis de una proteína quimérica (BCR-ABL) que se encuentra relacionada con la actividad descontrolada de la cinasa de tirosina,² característica de esta enfermedad. El mesilato de imatinib es un inhibidor de la cinasa de tirosina que se administra por vía oral y produce remisiones hematológicas y citogenéticas en todas las fases de la LGC y en la leucemia aguda linfoblástica (LAL) con cromosoma Philadelphia.^{3,4}

El mesilato de imatinib inició la era del tratamiento molecular contra el cáncer y forma parte del

tratamiento de primera línea para la LGC de reciente diagnóstico.⁵⁻⁷ Sin embargo, se han descrito varios mecanismos por los cuales se origina la resistencia a este fármaco, como las mutaciones puntuales en los módulos (*domains*) de la cinasa de BCR-ABL que producen incapacidad del imatinib para inhibir la actividad de las cinasas. Casi todos los pacientes en fase crónica de leucemia granulocítica crónica tratados con mesilato de imatinib tienen persistencia del transcrito BCR-ABL, determinado por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), lo cual indica la existencia de células residuales leucémicas que podrían ser fuente de recaídas.⁸⁻¹⁰ Estas últimas son causadas casi siempre por las mutaciones en la cinasa del BCR-ABL que interfieren en la unión con el imatinib.¹¹⁻¹³

El dasatinib, también llamado BMS-354825, inhibe la actividad de las cinasas BCR-ABL, la de la familia SRC y otras cinasas oncogénicas específicas como la c-KIT, las cinasas del receptor *ephrin* (EPH) y del receptor del PDGF- β . Es un inhibidor potente y se une no sólo a la conformación inactiva de la enzima BCR-ABL, sino también a la activa.¹⁴⁻¹⁶ También inhibe a varias cinasas que coinciden con el grupo inhibido por el mesilato de imatinib.¹⁷ Dado que se une más fácilmente que el imatinib, el dasatinib actúa en contra de algunas de las mutaciones BCR-ABL de las cinasas resistentes al

* Hospital Universitario. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Nuevo León.

** Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla.

*** Laboratorios Clínicos de Puebla.

Correspondencia: Dr. Guillermo J. Ruiz-Delgado. Hospital Universitario, Departamento de Hematología, Universidad Autónoma de Nuevo León. Avenida Madero y Gonzalitos s/n, colonia Mitras, CP 64460, Monterrey, NL, México. Tel.: (555) 588-4106. E-mail: grui2@clinicaruiz.com

Recibido: febrero, 2007. Aceptado: mayo, 2007.

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

mesilato de imatinib. En modelos celulares, el dasatinib es capaz de inhibir a 18 de 19 mutaciones BCR-ABL de las cinasas resistentes al imatinib, en un rango de concentraciones similar al que se requiere para bloquear el tipo no mutado del BCR-ABL.^{14,18} La única excepción es una mutación dentro del reservorio de unión con el ATP de la cinasa de tirosina del ABL: la mutación T315I, que tiene alta resistencia al imatinib, el dasatinib y el análogo del imatinib: nilotinib (también llamado AMN-107),¹⁹ probablemente como resultado de una barrera causada por el remplazo de treonina por el residuo de isoleucina. La figura 1 muestra la conformación molecular del imatinib, dasatinib y nilotinib.

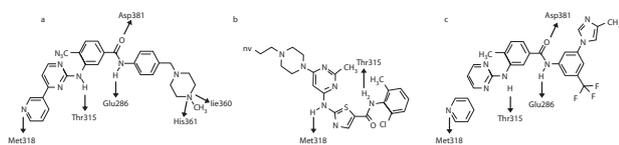


Figura 1. a) Imatinib, b) dasatinib, y c) nilotinib.

El dasatinib se prescribe a los pacientes con leucemia granulocítica crónica Ph1+ o leucemia aguda linfoblástica+, resistentes o intolerantes al tratamiento con mesilato de imatinib. La dosis recomendada para adultos es de 70 mg dos veces al día, por vía oral en la mañana y la noche, con o sin alimentos. La duración del tratamiento no se conoce en detalle: en algunos estudios clínicos se continuó hasta la evolución de la enfermedad o hasta que ya no fuera tolerado por el paciente. No se ha investigado el efecto de la suspensión del tratamiento después de conseguirse la respuesta citogenética completa. En estudios clínicos de pacientes adultos con leucemia granulocítica crónica o leucemia aguda linfoblástica Ph1+,¹⁴⁻²³ se pudo aumentar la dosis hasta 90 mg dos veces al día (LGC en fase crónica) o 100 mg dos veces al día (LGC en fase acelerada, blástica o LAL Ph1+) en pacientes que no alcanzaron la respuesta hematológica o citogenética. El ajuste de la dosis por efectos indeseables o por mielosupresión se hizo con interrupción o reducción y se transfundieron plaquetas y glóbulos rojos a los pacientes que lo requirieron; además, se administraron factores de crecimiento hematopoyético a los pacientes con mielosupresión resistente.

Se han tratado más de 1,500 pacientes en estudios clínicos con dasatinib.¹⁴⁻²³ La mayoría experimentó

reacciones adversas en algún momento, pero casi todas fueron de grado leve a moderado. El tratamiento se suspendió por reacciones adversas en 6% de los pacientes con leucemia granulocítica crónica en fase crónica, 5% en fase acelerada, 11% en fase blástica mieloide y 6% en fase blástica linfocítica o en leucemia aguda linfoblástica Ph+. La mayoría de los pacientes intolerantes al imatinib con LGC en fase crónica toleraró el tratamiento con dasatinib. Casi 30% de los pacientes manifestó la misma toxicidad que con imatinib (13% padeció toxicidad no-hematológica similar al tratamiento anterior de imatinib), aunque la reacción fue de menor gravedad y no obligó a la interrupción del tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes fueron retención de líquidos (incluyendo derrame pleural), diarrea, erupción cutánea, cefalea, hemorragias, fatiga, náuseas y disnea. En 4% de los pacientes se detectó neutropenia febril relacionada con el tratamiento. Las reacciones adversas como: derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y derrame pericárdico con o sin edema superficial pueden describirse colectivamente como *retención de líquidos*. La prescripción de dasatinib se relaciona con casos graves de retención de líquidos en 7% de los pacientes; derrames pleurales y pericárdicos graves en 4% y menos de 1% de los pacientes, respectivamente. La ascitis grave y el edema generalizado se observaron, en cada caso, en menos de 1%. Menos de 1% de los pacientes manifestó edema pulmonar no cardiogénico grave. Los casos de retención de líquidos se trataron con diuréticos o corticoesteroides. Se observaron también hemorragias, desde petequias y epistaxis hasta hemorragias graves digestivas y del sistema nervioso central. Se produjeron hemorragias graves del SNC en menos de 1% de los pacientes; tres casos fueron mortales y dos concomitantes a trombocitopenia grado 4. Se han informado hemorragias digestivas graves en 5% de los pacientes, quienes requirieron interrupción del tratamiento y transfusiones; se produjeron otras hemorragias graves en 2% de los pacientes. La mayor parte de los episodios hemorrágicos ocurrió en pacientes con trombocitopenia grave. En varios estudios clínicos se recomienda que el tratamiento con imatinib se suspenda al menos siete días antes de comenzar el tratamiento con dasatinib.

Algunos estudios clínicos

Fase blástica de LGC

En esta etapa se han hecho estudios fase II: 74 pacientes en fase mieloblástica (FMB) y 42 en fase blástica linfoblástica (FLB). A los ocho meses de seguimiento, el dasatinib indujo respuestas hematológicas en 34 y 31% de los pacientes en FMB y FLB, y respuestas citogenéticas mayores en 31 y 50% de estos pacientes, respectivamente. Las respuestas fueron rápidas y duraderas: 88 y 46% de FMB y FLB alcanzaron una respuesta hematológica mayor, que no progresó tras ocho meses de seguimiento.²⁰

Fase acelerada de LGC

También se hicieron estudios fase II: 107 pacientes en fase acelerada con resistencia o intolerancia al imatinib. A los ocho meses de seguimiento, 81, 64 y 39% de los pacientes alcanzaron respuestas totales, mayores y completas hematológicas, respectivamente, mientras 33 y 24% lograron remisiones completas citogenéticas. De los 69 pacientes que lograron respuestas completas y hematológicas, siete progresaron. Tras 10 meses, 76% de los pacientes supervivía sin evolución de la enfermedad.

Fase crónica de LGC

En esta etapa se realizaron estudios fase II para establecer la eficacia e inocuidad del dasatinib en dosis de 70 mg cada 12 h. A los ocho meses de seguimiento, el dasatinib produjo reacciones notables, pues 52 y 90% de los pacientes logró respuestas completas citogenéticas y hematológicas, respectivamente. Las respuestas fueron duraderas y sólo 2% de los pacientes que lograron respuestas citogenéticas progresó o murió. El dasatinib también estimuló respuestas moleculares, disminuyendo los transcritos BCR-ABL, de 66 a 2.6% a los nueve meses.²²

Pacientes con LGC resistente al imatinib

Los pacientes con leucemia granulocítica crónica resistente al tratamiento con imatinib y nilotinib tuvieron resultados alentadores con dasatinib. En un estudio de 23 pacientes con LGC (19 de ellos en fases acelerada o blástica), se administró dasatinib posterior a la falla del tratamiento con imatinib o nilotinib. Del total, 57% respondió al dasatinib; 43% tuvo respuesta hematológica completa, incluyendo a 30% que logró

respuestas citogenéticas (dos completas, cuatro parciales y una menor).²³

Pacientes con LGC intolerantes a imatinib

En los pacientes con leucemia granulocítica crónica en fase crónica resistente al tratamiento o que no toleraron el imatinib, se realizaron algunos estudios en fase I. En un estudio en que se administró dasatinib (15 a 240 mg al día) vía oral en ciclos semanales, una o dos veces por día, se obtuvo la respuesta completa hematológica en 37 de 40 pacientes en fase crónica, y respuestas hematológicas mayores en 31 de 44 pacientes en fase acelerada, blástica o leucemia aguda linfoblástica Ph1+. En estas dos fases, los rangos de respuestas citogenéticas mayores fueron de 45 y 25%, respectivamente. Las respuestas fueron sostenidas en 95% de los pacientes en fase crónica y 82% en pacientes en fase acelerada, con una mediana de seguimiento de más de 12 y 5 meses, respectivamente. Casi todos los pacientes con crisis blástica linfóide y LAL Ph1+ tuvieron una recaída en seis meses. Las respuestas se detectaron en los genotipos BCR-ABL, con excepción de la mutación T315I, que confiere resistencia *in vitro* al dasatinib, al imatinib y al nilotinib.²⁴

Experiencia en México

Desde hace varios años se han tratado pacientes con LGC y LAL Ph1+ con mesilato de imatinib y los resultados han sido similares a los informados en la bibliografía mundial. Un problema que no puede soslayarse con la administración de este medicamento es su costo elevado. Se calcula que, con la dosis mínima diaria recomendada de mesilato de imatinib (400 mg/día), un paciente gasta mil pesos diarios, sólo en el medicamento. Por ello, el trasplante de médula ósea alogénica en pacientes con LGC se ha popularizado en países en desarrollo; se calcula que con el costo de 200 días de tratamiento con mesilato de imatinib se puede efectuar en América Latina un trasplante de médula ósea alogénica.²⁵ La creación de instituciones o grupos de apoyo a pacientes que precisan de este fármaco ha sido decisiva en países en desarrollo y ha permitido tratar y beneficiar a muchos pacientes.

En México se han tratado algunos pacientes con dasatinib por medio del "uso compasivo" y no se conoce aún cuál será su costo.

CONCLUSIONES

El tratamiento molecular dirigido contra el cáncer es una realidad. La prescripción del mesilato de imatinib puede considerarse como el inicio de esta época. El desarrollo de nuevas moléculas con mayores ventajas se ejemplifica con el desarrollo y empleo del dasatinib. Es claro que de la mejor comprensión de la biología molecular del cáncer y otras enfermedades se derivarán tratamientos cada vez más efectivos y específicos, con el propósito de beneficiar a los pacientes.

REFERENCIAS

1. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;340:1330-40.
2. Daley GQ, Van Etten RA, Baltimore D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science* 1990;247:824-30.
3. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344:1031-7.
4. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002; 346:645-52.
5. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathman I, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:994-1004.
6. Silver RT, Talpaz M, Sawyers CL. Four years follow-up of 1027 patients with late chronic phase (L-CP), accelerated phase (AP), or blast crisis (BC) chronic myeloid leukemia (CML) treated with imatinib in three large phase II trials. *Blood* 2004; 104:11(Abstract 23).
7. Guilhot F. Sustained durability of responses plus high rates of cytogenetic responses result in long-term benefit for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) treated with imatinib (IM) therapy: update from the IRIS Study. *Blood* 2004;104:10(Abstract 21).
8. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;349:1423-32.
9. Graham SM, Jorgensen HG, Allan E, Pearson C, et al. Primitive, quiescent, Philadelphia-positive stem cells from patients with chronic myeloid leukemia are insensitive to STI571 in vitro. *Blood* 2002;99:319-25.
10. Bhatia R, Holtz M, Niu N, Gray R, et al. Persistence of malignant hematopoietic progenitors in chronic myelogenous leukemia patients in complete cytogenetic remission following imatinib mesylate treatment. *Blood* 2003;101:4701-7.
11. Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K, Hsu N, et al. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science* 2001;293:876-80.
12. Shah NP, Nicoll JM, Nagar B, Gorre ME, et al. Multiple BCR-ABL kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) in chronic phase and blast crisis chronic myeloid leukemia. *Cancer Cell* 2002;2:117-25.
13. Branford S, Rudzki Z, Walsh S, Grigg A, et al. High frequency of point mutations clustered within the adenosine triphosphate-binding region of BCR/ABL in patients with chronic myeloid leukemia or Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who develop imatinib (STI571) resistance. *Blood* 2002;99:3472-5.
14. Shah NP, Tran C, Lee FY, Chen P, et al. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science* 2004;305:399-401.
15. Lombardo IJ, Lee FY, Chen P, Norris D, et al. Discovery of N-(2-chloro-6-methyl-phenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-amino)thiazole-5-carboxamide (BMS-354825), a dual Src/Abl kinase inhibitor with potent antitumor activity in preclinical assays. *J Med Chem* 2004;47:6658-61.
16. Tokarski J, Newitt J, Lee F, Lombardo L, et al. The crystal structure of Abl kinase with BMS-354825, a dual SRC/ABL kinase inhibitor. *Blood* 2004;104:553(Abstract).
17. Carter TA, Wodicka LM, Shah NP. Inhibition of drug resistant mutants of ABL, KIT, and EGF receptor kinases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:11011-6.
18. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, Jia T, et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res* 2005;65:4500-5.
19. Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, Brügger J, et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell* 2005;7:129-41.
20. Cortes J, Rousselot P, Kim DW, Ritchie E, et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood*. 2007;109(8):3207-3213.
21. Guilhot F, Apperley J, Kim D-W, Bullorsky EO, et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukaemia in accelerated phase. *Blood* 2007;109(10):4143-50.
22. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, Lipton JH, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007;109(6):2303-9.
23. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, Nicaise C, et al. Dasatinib (BMS-354825) is active in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia after imatinib and nilotinib (AMN107) therapy failure. *Blood* 2007;109(2):497-9.
24. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2006 Jun 15;354(24):2531-41
25. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Morales-Toquero A, Gutiérrez-Aguirre CH, et al (Latin American Cooperative Oncohematology Group). The early referral for reduced-intensity stem cell transplantation in patients with Ph1 (+) chronic myelogenous leukemia in chronic phase in the imatinib era: results of the Latin American Cooperative Oncohematology Group (LACOHG) prospective, multicenter study. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:1043-7.



Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos catastrófico. Reporte de un caso

Silvia Méndez Flores,* María del Pilar Cruz Domínguez,** Olga Lidia Vera Lastra***

RESUMEN

El síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos catastrófico es una enfermedad rara, pues representa 0.8% de los casos con este padecimiento. Para establecer su diagnóstico definitivo deben considerarse los siguientes criterios preliminares: 1) afección de tres o más órganos, sistemas o tejidos; 2) manifestaciones simultáneas en menos de una semana; 3) confirmación histopatológica de oclusión de los vasos pequeños de, al menos, un órgano o tejido, y 4) confirmación por laboratorio de anticuerpos antifosfolipídicos (anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipínicos).

Caso clínico: hombre de 35 años de edad con antecedentes de úlceras recidivantes en los maléolos. El paciente ingresó con insuficiencia arterial en el miembro torácico derecho, 24 horas después tuvo daño neurológico, pérdida del estado de alerta e insuficiencia respiratoria que ameritó ventilación mecánica; se agregó insuficiencia arterial en la extremidad inferior izquierda; ausencia de los reflejos del tallo y muerte cerebral. El paciente tuvo insuficiencia renal aguda e infarto agudo del miocardio. La determinación de anticuerpos anticardiolipínicos resultó con IgG de 20 UI/mL y el anticoagulante lúpico fue mayor de 12. En la tomografía del cráneo se detectó un infarto parietal izquierdo con extensión en la región frontal y occipital izquierda y derecha. En la biopsia de piel (úlceras) de la pierna izquierda se detectaron trombos de fibrina en los capilares de la dermis papilar. El diagnóstico de este estudio se realizó en forma tardía y la evolución del paciente, a muerte cerebral, hizo imposible administrar el tratamiento adecuado.

Palabras clave: síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos catastrófico, angiopatías.

ABSTRACT

Catastrophic antiphospholipid syndrome is an entity with a high mortality that represents 0.8% of the cases of antiphospholipid antibodies syndrome. The preliminary criteria for classification are as follows: involvement of three or more organs, systems and/or tissues, development of simultaneous manifestation in less than one week, histopathology corroboration of occlusion of small vessels in at least one organ or tissue, and laboratory confirmation of the presence of antiphospholipid antibodies (lupus anticoagulant and/or anticardiolipins antibodies). When the four criteria are fulfilled, then a definitive diagnosis is made.

Case: Men of 35 year old, whit history of recidivant ulcers of the malleoli of 6 years evolution. He was admitted with arterial insufficiency of right upper extremity, neurological impairment, loss of consciousness, respiratory insufficiency which needs mechanical ventilatory support. Later, arterial insufficiency of the left lower extremity is added to this picture. The patient presents loss of brain reflexes and brain death. He showed acute renal failure and acute myocardial infarction. Anticardiolipins IgG had value of: 20 IU/mL, lupic anticoagulant was higher than 12. Brain scan tomography showed left parietal infarction with extensión to left frontal, and occipital and right occipital regions. Skin biopsy from ulcer in left leg: Show fibrin trombo in capillary of the papillary dermis. The present case fulfills the criteria for syndrome (whit arterial thromboses of lower extremities and central nervous system, and with findings of renal and skin microangiopathy). The diagnosis of this study was made in delayed form and the evolution of the patient, until cerebral death, did impossible to administer the suitable treatment.

Key words: Catastrophic antiphospholipid syndrome, angiopathy.

* Residente de medicina interna de tercer año, Departamento de Medicina Interna.

** Médico adscrito al Departamento de Medicina Interna.

*** Jefa del Departamento de Medicina Interna.
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza,
Antonio Fraga Mouret.

Correspondencia: Dra. Olga L. Vera Lastra. Medicina Interna, 7° piso, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza Antonio Fraga Mouret, calle Seris y Zachila s/n, colonia La Raza, México, DF.

Recibido: enero, 2007. Aceptado: abril, 2007.

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

El síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos es una trombofilia autoinmunitaria adquirida, que se distingue por trombosis arterial o venosa (o ambas) y abortos recurrentes. En algunos casos se clasifica como catastrófico, ya que implica microangiopatías graves y mortalidad mayor a 50%.¹ Este síndrome afecta tres o más órganos o sistemas en forma simultánea en menos de una semana. Los hallazgos histopatológicos y sanguíneos resultan con elevada concentración de anticuerpos antifosfolipídicos.^{1,2} Se comunica el caso de un pa-

ciente con síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos catastrófico, trombosis arterial, accidentes cerebrovasculares, infarto del miocardio e insuficiencia orgánica múltiple.

CASO CLÍNICO

Hombre de 35 años de edad, originario y residente del Distrito Federal, obrero (empresa de hule); antecedentes heredofamiliares o personales sin importancia. Seis años atrás aparecieron ulceraciones en los maléolos, recidivantes y de difícil cicatrización; el diagnóstico fue insuficiencia venosa periférica y se trató con pentoxifilina. El padecimiento actual lo inició el 11 de abril del año 2006; el paciente manifestaba disestesia del miembro torácico derecho, dolor y cianosis, por lo que se consideraron los datos de insuficiencia arterial. En las próximas 24 horas tuvo daño neurológico (desorientación y pérdida del estado de alerta) y dificultad respiratoria; requirió ventilación mecánica. Posteriormente se observaron cambios en la coloración, disminución del pulso y llenado capilar en el miembro torácico contralateral y pélvico izquierdo. En la exploración física se determinó tensión arterial de 110/70 mmHg, frecuencia cardiaca de 70X y temperatura corporal de 36.5°C; requirió ventilación mecánica controlada sin esfuerzo respiratorio; la escala de Glasgow fue de tres, hubo ausencia de los reflejos del tallo; mucosa oral íntegra, sin lesiones; cuello sin alteraciones; campos pulmonares bien ventilados, sin agregados; ruidos cardiacos rítmicos; sin fenómenos agregados. No se identificaron alteraciones en el abdomen. La extremidad superior derecha tuvo ausencia de pulso, palidez y llenado capilar lento; la izquierda con cianosis distal, pulso radial disminuido, cianosis y llenado capilar lento; en las extremidades inferiores se apreciaron úlceras bimaleolares (figura 1), de fondo seco, bordes gruesos e irregulares, sin secreción o infección. En la pierna derecha hubo pulsos palpables y trofismo conservado; la pierna izquierda tenía apariencia pálida, sin llenado capilar y pulso ausente.

El resultado del examen de laboratorio e inmunológico se muestra en los cuadros 1 y 2.

El ultrasonido arterial del tórax (lado derecho) indicó flujo disminuido en la arteria braquial (hasta el tercio medio) y no se detectaron placas ateromatosas.



Figura 1. Úlceras del maléolo interno.

En la bifurcación se apreció mayor disminución del flujo radial y cubital.

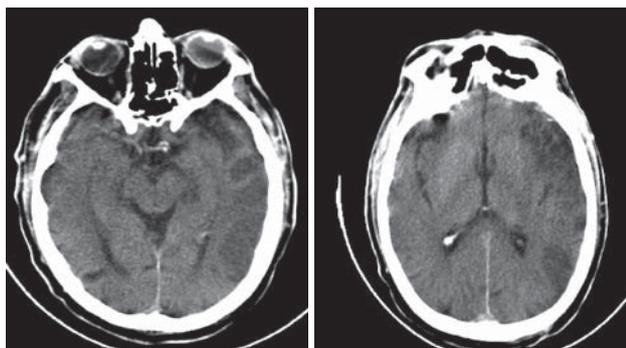
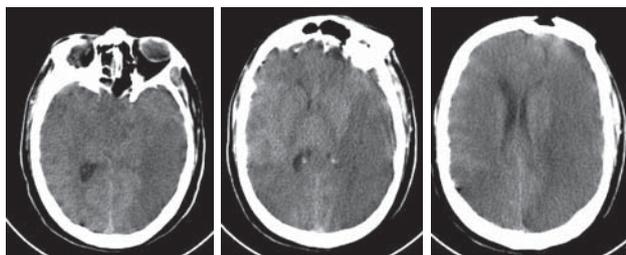
La tomografía del cráneo en fase simple (12/04/09) mostró una imagen hipodensa en el lóbulo parietal izquierdo (figura 2). La tomografía del cráneo en fase simple (13/04/06) mostró una imagen hipodensa en el hemisferio izquierdo (abarcaba los lóbulos frontal, parietal y occipital) y en la región occipital derecha, con edema cerebral, colapso del sistema ventricular y desplazamiento de la línea media (figura 3).

El electroencefalograma demostró signos de muerte cerebral (13/04/06).

En la biopsia de piel (úlceras de la pierna izquierda) se encontraron trombos de fibrina, localizados en los capilares de la dermis superficial, sin vasculitis; necrosis de la epidermis, capilares congestionados en

Cuadro 1. Resultados del examen general de laboratorio

Examen	11/04/2006	13/04/2006	Examen	11/04/2006	12/04/2006
Hemoglobina	14.7	12.8	Gasometría arterial	100%	100%
Hematocrito	42.4	41.4	FIO ₂		
Leucocitos	11,500	5,200	pH	7.45	7.34
Plaquetas	237,000	119,000	pO ₂	65	58
Glucosa	86	199	pCO ₂	20.9	50.2
Creatinina	1.58	8.78	HCO ₃		27.5
Urea	78.5	183	dEB	-6.4	1.5
CPK	475	5559/MB 142	Saturación	94%	87.90%
LDH	291	672	Examen general de orina		
TGO	17	175	pH	6	6
TGP	17	101	Densidad	1025	1025
Bilirrubina total	1.03	0.69	Proteinuria	Negativo	++
Sodio	140	161	Glucosuria	Negativo	Negativo
Potasio	4.4	6.2	Bacterias	Negativo	Negativo
Cloro	128		Hemoglobina	+++	+++
TP	14.1	20.5	Leucocitos	20-25/c	20-25/c
TTP	30.2	23.2	Eritrocitos	Negativo	Abundantes
			Células epiteliales	+	+

**Figura 2.** Tomografía en fase simple (12/04/06). Imagen hipodensa del lóbulo parietal izquierdo con de edema cerebral.**Figura 3.** Tomografía del cráneo en fase simple (13/04/06). Imagen hipodensa en el hemisferio izquierdo (abarca el lóbulo frontal, parietal y occipital, y la región occipital derecha con edema cerebral, colapso del sistema ventricular y desplazamiento de la línea media).

la dermis papilar y macrófagos con hemosiderina. En toda la dermis se observaron vasos de pared gruesa con fibrohiperplasia de la dermis reticular y del tejido subcutáneo (figura 4).

DISCUSIÓN

El síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos catastrófico es una enfermedad rara, pues representa 0.8% de los casos con este padecimiento.¹ Asherson y colaboradores lo definieron como un proceso tromboclusivo de los grandes y pequeños vasos, cuya afección implica, por lo menos, tres órganos y produce elevadas concentraciones de anticuerpos anticardiolipina o anticoagulante lúpico (o ambos).³ Esta enfermedad suele aparecer a los 37 años de edad y la relación entre mujeres y hombres es de 3:1.⁴ En 40% de los pacientes inicia como síndrome primario y en 20% se reconoce un factor causal. Los factores predisponentes incluyen: infecciones (*E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Streptococcus* y *Staphylococcus*); algunos microorganismos estimulan la producción de anticuerpos antifosfolipídicos y anticuerpos contra la β -2-GPI;^{5,6} traumatismos, embarazo, neoplasias, suspensión de anticoagulantes, fármacos

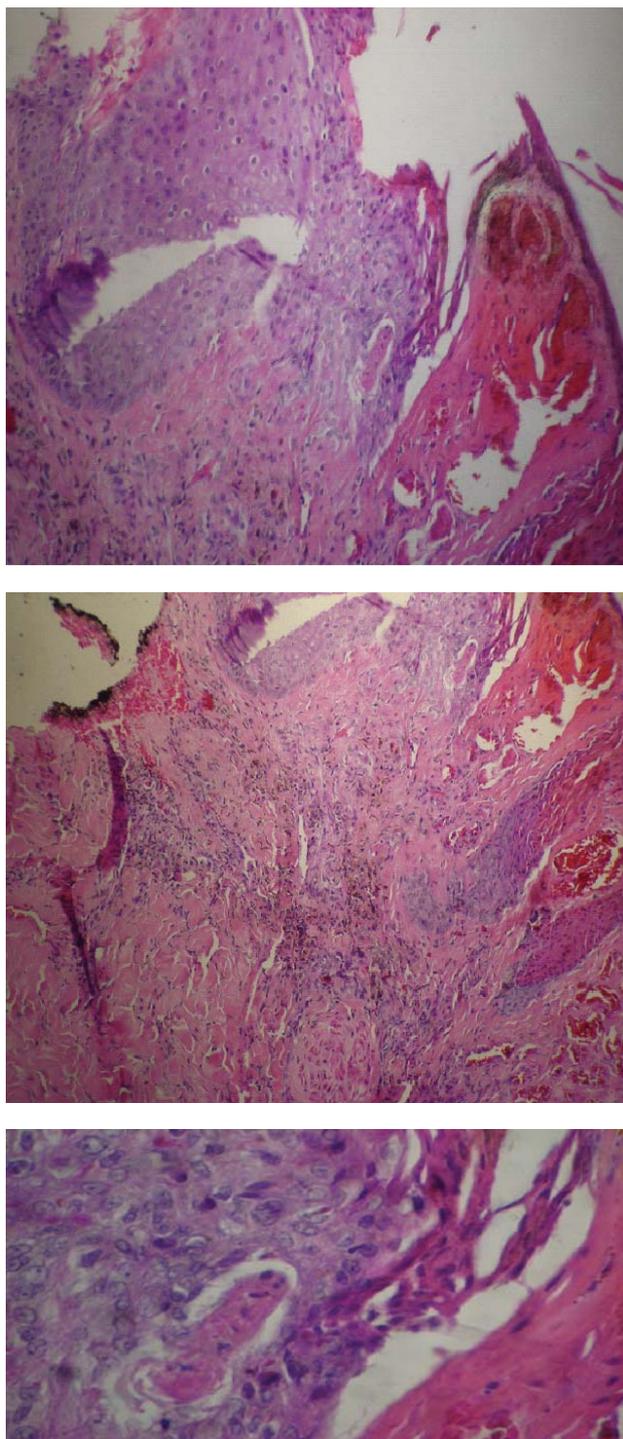


Figura 4. Biopsia de la piel. Úlcera: trombos de fibrina en capilares de la dermis superficial, sin vasculitis, necrosis de la epidermis, capilares congestivos en dermis papilar; macrófagos con hemosiderina. En toda la dermis vasos de pared gruesa con fibrohiperplasia de dermis reticular y tejido subcutáneo.

Cuadro 2. Resultados del análisis inmunológico

Examen	Resultados	Valores de referencia
IgG	1320	700-1800
IgA	392	100-480
IgM	97	60-250
C3	165	80-200
C4	37	10-50
Anticuerpos antinucleares	Negativo	
Anti-ADN	Negativo	
Anticuerpos anticardiolipínicos: IgG	20 UI/mL Negativo	< 10 UI/mL
Anticuerpos anticardiolipínicos: IgM	> 12 UI/mL	
Anticoagulante lúpico	alto	

que afectan el metabolismo de la warfarina; tiazidas, captopril y estrógenos.^{4,7} En el paciente de este estudio no se identificó algún factor predisponente.

La fisiopatología se relaciona con trastornos de la coagulación (trombosis diseminada en la microcirculación) y los anticuerpos antifosfolipídicos se fijan a las proteínas plasmáticas ($\beta 2$ glicoproteína), protrombina, anexina y cininógeno de alto y bajo peso molecular.^{8,9} Los anticuerpos se fijan a la superficie de las plaquetas, monocitos y células endoteliales para estimular su activación y producir un estado procoagulante. Los anticuerpos antifosfolipídicos también inducen la trombosis, inhiben la expresión de los factores V y VIII, y aumentan la producción de trombina;^{10,11} además, se ha observado que disminuyen la antitrombina III, proteína S y proteína C. La trombosis microvascular diseminada, concomitante al síndrome de anticuerpos antifosfolipídico catastrófico, causa necrosis e isquemia, cuyo resultado es un cuadro clínico similar al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica,¹⁰ probablemente ocasionado por la acción que ejerce en las células endoteliales; los anticuerpos antifosfolipídicos, solos o como componentes del complejo antígeno-anticuerpo, pueden inducir un cuadro similar al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.¹⁰

Las manifestaciones clínicas del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos catastrófico inclu-

ye, principalmente, la afección del riñón (78%),^{3,12} ocasionada por la microangiopatía de los capilares glomerulares y de los vasos renales, con subsiguiente insuficiencia renal aguda. La mayoría de los pacientes sufre hipertensión sistémica y suele evolucionar a hipertensión maligna.^{4,7} El examen de orina revela hematuria, proteinuria y cilindros hialinos o granulados. Dichas características las tuvo el paciente de este caso.

En 66% de los pacientes ocurren infartos pulmonares, hipertensión, trombosis arterial y hemorragia alveolar.¹³ El paciente de este estudio tuvo datos gasométricos de hipoxemia persistente, a pesar del aumento en FiO_2 , con ventilación mecánica. Aunque no se hicieron estudios de gammagrafía pulmonar, se sospecha que el paciente sufrió tromboembolia pulmonar.

La afección del sistema nervioso central se observa en 56% de los casos (microtrombos [26%] e infartos cerebrales [13%]), como ocurrió en este paciente.^{6,7}

El 50% de los casos sufre afección de la piel y el corazón. El paciente tuvo un infarto agudo del miocárdico.

Las úlceras crónicas en las extremidades son manifestaciones cutáneas típicas del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos. El paciente de este estudio tuvo antecedentes de dichas manifestaciones, además de trombos en la biopsia de piel.

Las manifestaciones adicionales comprenden afección del páncreas, bazo, la glándula tiroidea, los músculos, nervios periféricos y alteraciones gastrointestinales (38%).

El síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos catastrófico incluye criterios preliminares¹⁴ para clasificar la enfermedad:

- 1) Datos de afección de tres o más órganos, sistemas o tejidos.
- 2) Manifestaciones simultáneas en menos de una semana.
- 3) Confirmación histopatológica de oclusión de los vasos pequeños (al menos un órgano o tejido).
- 4) Confirmación por laboratorio de anticuerpos antifosfolipídicos (anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipínicos)

El diagnóstico definitivo debe cumplir con los cuatro criterios. El diagnóstico probable comprende alguno de los siguientes puntos:

- a) Cuatro criterios y afección de un órgano, sistema o tejido.
- b) Cuatro criterios sin la confirmación por laboratorio (al menos dentro de seis semanas). En este caso, ocasionado por la muerte del paciente; sin efectuar las pruebas de anticuerpos antifosfolipídicos antes de diagnosticar el síndrome.
- c) Criterios 1, 2 y 4.
- d) Criterios 1, 3 y 4 más la tríada de episodios ocurridos (una semana a un mes) después de aparecer las manifestaciones clínicas, a pesar de la anticoagulación.

Estos criterios tienen sensibilidad de 90.3%, especificidad de 99.4%, valor pronóstico positivo de 99.4% y valor pronóstico negativo de 91.1%.¹⁴

El paciente de este estudio cumplió los cuatro criterios preliminares para establecer el diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos catastrófico.

El tratamiento de la enfermedad es parecido al de la insuficiencia multiorgánica, trombosis diseminada o el cuadro autoinmunitario. Algunos tratamientos incluyen plasmaféresis, gammaglobulina intravenosa, anticoagulantes, inmunodepresores (ciclofosfamida), agentes fibrinolíticos, prostaciclina, danazol, ciclosporina A y defibrotide en combinación.¹⁵ La plasmaféresis y gammaglobulina intravenosa son buenas opciones, pero aún no existen estudios controlados. Los anticoagulantes son el tratamiento de elección, pues han reducido la mortalidad en 38 a 75% de los casos. Otra opción incluye los corticosteroides, la inmunoglobulina IV y plasmaferesis.¹⁶⁻¹⁹ El tratamiento con rituximab ha sido satisfactorio para dicho padecimiento.²⁰ El paciente de este estudio se trató con heparina de bajo peso molecular, ya que los anticoagulantes no fueron efectivos debido al grado de la enfermedad cerebrovascular (alto riesgo de transformación hemorrágica), la rápida evolución del cuadro, el tamaño del infarto cerebral con el que se recibió y el diagnóstico confirmatorio de muerte cerebral.

CONCLUSIÓN

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos catastrófico es una enfermedad muy grave que ocasiona elevada mortalidad. Las manifestaciones clínicas son diversas e implican elevada sospecha para realizar el diagnóstico definitivo. El tratamiento de elección comprende anticoagulantes, plasmaféresis o gammaglobulina intravenosa e inmunodepresivos. El diagnóstico de este estudio se realizó en forma tardía y la evolución del paciente, a muerte cerebral, hizo imposible administrar el tratamiento adecuado.

REFERENCIAS

1. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:1019-27.
2. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12:530-4
3. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992;19(4):508-12.
4. Asherson RA, Cervera R, Piette J. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:335-77.
5. Gharavi AE, Pierangeli SS. Origin of antiphospholipid antibodies: induction of a aPL by viral peptides. *Lupus* 1998;7(Suppl 2):S52-4.
6. Graffin B, Goutorbe P, Poyet R, Raymond A, et al. Multi-organ failures during septic shock from *Escherichia coli* urinary tract infection: catastrophic antiphospholipid syndrome? *Rev Med Interne* 2006;28:52-55.
7. Asherson RA, Cervera R, Piette J, Font J, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine* 1998;77:195-207.
8. Triplett DA, Asherson RA. Pathophysiology of the catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS). *Am J Hematol* 2000;65:154-9.
9. Abinader A, Hanly AJ, Lozada CJ. Catastrophic antiphospholipid syndrome associated with anti-beta2-glycoprotein I IgA. *Rheumatology* 1999;38:84-85.
10. Asherson RA, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Hematol* 2000; 7:325-9.
11. Oosting JD, Derksen RH, Bobbink IW, Hackeng TM, et al. Antiphospholipid antibodies directed against a combination of phospholipids with prothrombin, protein C, or protein S: an explanation for their pathogenic mechanism? *Blood* 1993;81:2618-25.
12. Nochy D, Daugas E, Droz D, Beauflis R. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:507-18.
13. Asherson RA, Cervera R. Review: antiphospholipid antibodies and the lung. *J Rheumatol* 1995;22:62-66.
14. Cervera R, Font J, Gomez-Puerta JA, Espinosa G, et al. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005;1205-9.
15. Westney GE, Harris NE. Catastrophic antiphospholipid syndrome in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2002;18:805-17.
16. Cervera R, Asherson RA, Font J. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32:575-90.
17. Erkan D, Lockshin MD. New treatments for antiphospholipid syndrome *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32:129-48.
18. Erkan D. Therapeutic and prognostic considerations in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2006;6:98-103.
19. Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, Font J, Carles Reverter J. Catastrophic antiphospholipid syndrome: proposed guidelines for diagnosis and treatment. *J Clin Rheumatol* 2002;8:157-65.
20. Rubenstein E, Arkfeld DG, Metyas S, Shinada S, et al. Rituximab treatment for resistant antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 2006 ;33:355-7.



Carcinoma epidermoide de vejiga: manifestación clínica atípica

Socorro Adriana Cabello Ponce de León,* Mario Rojas Días,* Héctor Fernando Sánchez Martínez,** Juan Carlos Hernández Chavolla,*** Víctor Mora Santiago,*** Alicia Graef,*** Jesús Iván Landeros,**** Claudia Pérez Durán¹

RESUMEN

Se comunica el caso de un hombre de 80 años de edad con carcinoma epidermoide de vejiga y antecedentes de tabaquismo desde la juventud. El paciente manifestaba dolor abdominal en la fosa iliaca derecha (tipo cólico), disuria, tenesmo vesical y nicturia. El ultrasonido reportó hidronefrosis del lado derecho y una lesión intramural pediculada en el piso de la vejiga. El resultado de la biopsia fue carcinoma epidermoide atípico.

Palabras clave: carcinoma epidermoide de vejiga.

ABSTRACT

A case of epidermoid carcinoma of the bladder is reported in an 80 year-old masculine patient, with tabaquism antecedent since youth and clinical manifestation of abdominal pain in right lower quadrant of colic type, dysuria, vesical tenesmus and nicturia. Ultrasound results shows right hydronephrosis, and an intramural pediculated lesion in the floor of the bladder. Biopsy result was epidermoid carcinoma, very unusual.

Key words: Epidermoid carcinoma of the bladder.

El cáncer de vejiga es padecimiento con elevada incidencia durante las últimas décadas de la vida. Es la segunda neoplasia con mayor frecuencia entre los tumores genitourinarios, seguida del cáncer de próstata. La mayor parte es de estirpe epitelial (transicional): 90% es urotelial; 6%, de células escamosas, y 2%, de adenocarcinomas. Su localización es vesical (90%), aunque aparecen en todo el conducto urinario (5% en el conducto urinario superior y 1% en la uretra). Los tumores vesicales atípicos son aquellos con morfología diferente al transicional y

constituyen menos de 5% de los tumores malignos de la vejiga. Las variedades más frecuentes son el carcinoma epidermoide, adenocarcinoma y sarcoma primario.¹

CASO CLÍNICO

Hombre de 80 años de edad, originario de Tlaxcala y residente en el DF, con antecedentes de tabaquismo (20 cigarros al día, hasta hoy) y consumo de bebidas alcohólicas desde la juventud. El estudio COMBE resultó negativo. El padecimiento actual inició 15 días antes de ingresar al servicio de urgencias, Hospital de Especialidades Belisario Domínguez. Las manifestaciones eran dolor abdominal en la fosa iliaca derecha (tipo cólico), náusea y vómito con contenido gástrico, intolerancia por vía oral, disuria, tenesmo vesical y nicturia. El paciente acudió anteriormente con el médico facultativo, quien prescribió butilhioscina, naproxeno y amoxicilina; sin embargo, no tuvo mejoría y perdió peso corporal (6 kg).

En la exploración física se observó el cuello sin adenomegalias; examen cardiopulmonar sin alteraciones; abdomen blando, depresible, no doloroso a la palpación superficial; puntos ureterales superiores y medios positivos; signo de Giordano negativo, sin

* Servicio de medicina interna y geriatría.

** Servicio de patología.

*** Servicio de radiología e imagen.

**** Servicio de urología.

¹ Servicio de medicina interna y nefrología.
Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez

Correspondencia: Dra. Socorro Adriana Cabello Ponce de León. Servicio de medicina interna-geriatría, Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez. Av. Tláhuac núm. 4866, col. San Lorenzo Tezonco, del. Iztapalapa, CP 09790, México, DF.
E-mail: adrianacabello@msn.com, interno4@prodigy.net.mx, mrojasdiaz@terra.com.mx
Recibido: marzo, 2007. Aceptado: julio, 2007.

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

visceromegalias o tumoraciones, y peristalsis normal. El examen general de orina reportó pH de 5.0, turbio, color amarillo, densidad de 1.015, leucocitos (20 a 30 por campo), eritrocitos (5 a 10 por campo), células epiteliales (0 a 1 por campo) y bacterias (+). En el ultrasonido se detectó hidronefrosis moderada y dilatación del uréter derecho en la unión ureterovesical (figuras 1 y 2). En la vejiga se observó una lesión intramural sólida y pediculada del piso vesical (figuras 3 y 4). Con la tomografía axial abdominopélvica se confirmaron los hallazgos ultrasonográficos y se descartó la extensión tumoral.

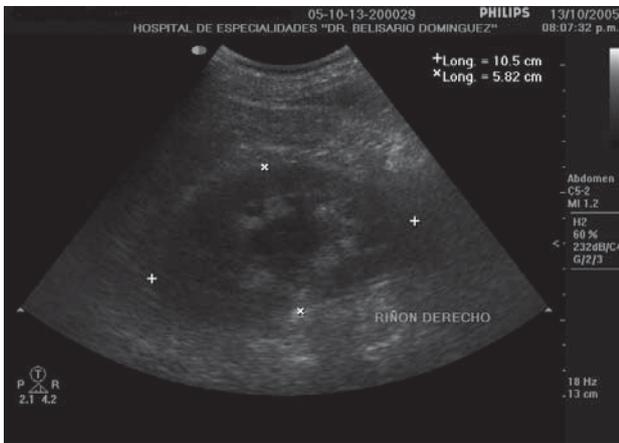


Figura 1. Hidronefrosis derecha.

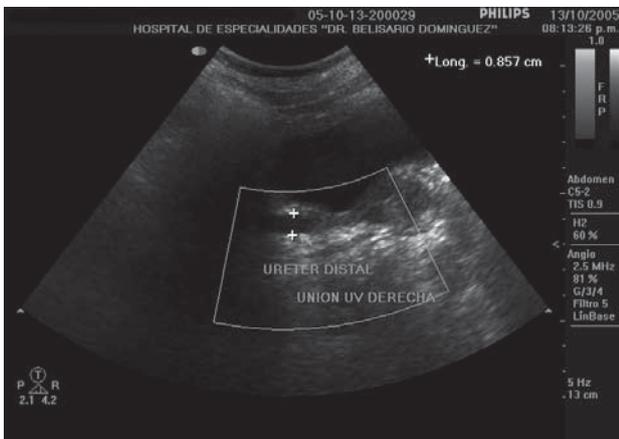


Figura 2. Dilatación del uréter derecho en la unión ureterovesical.

La cistoscopia polipovesicoureteral, cistoscopia transuretral, meatomía, resección transuretral de la vejiga y la biopsia reportaron carcinoma epidermoide del



Figura 3. Lesión intramural sólida pediculada del piso vesical.



Figura 4. Lesión polipoide del piso vesical.

urotelio, moderadamente diferenciado, con invasión en la mucosa (figuras 5 y 6). El paciente se programó para cistectomía y tratamiento complementario con quimio y radioterapia.

DISCUSIÓN

El carcinoma epidermoide de vejiga representa 5 a 8% de los tumores vesicales; tiene alta incidencia en el Medio Este y Este de África, y se relaciona con la infección ocasionada por *Schistosoma haematobium*, debido al mecanismo y la irritación química que produce.¹⁻³ Otros factores que producen dichas alteraciones incluyen sondas permanentes, litiasis, retención crónica de orina y tabaquismo. Este último fue factor de riesgo en el paciente del estudio. El carcinoma epidermoide

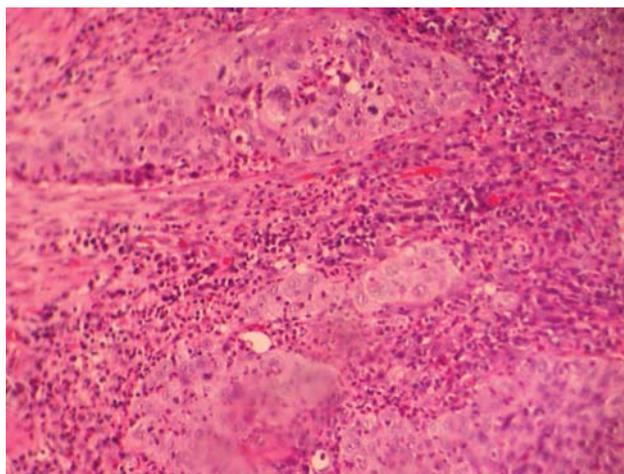


Figura 5. Tinción Hematoxilina-eosina. Nódulos de células epidermoides.

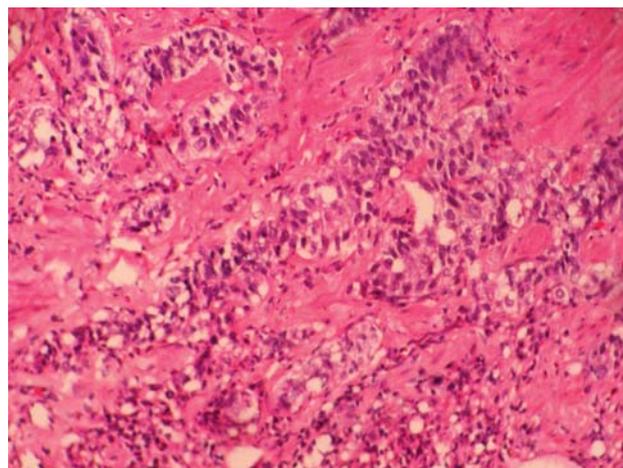


Figura 6. Biopsia de la vejiga teñida con hematoxilina-eosina; se observa invasión en la capa muscular.

de vejiga es más frecuente en los varones y aparece entre los 60 y 70 años de edad (edad promedio de 67 años). Es poco frecuente que ocurra afección linfática o metástasis a distancia (cuadro 1).^{4,5}

Queipo y su grupo reportaron 21 casos, desde 1988 hasta 2003, con diferentes variedades anatomopatológicas del tumor (13 carcinomas epidermoides, 7 adenocarcinomas y 1 sarcoma). La edad promedio en que apareció el carcinoma epidermoide fue a los 50.3

± 8.1 años. Debbagh reportó una serie de 14 casos en un periodo de 20 años, cuyo antecedente de mayor importancia fue el tabaquismo.⁶ Uno de los principales síntomas es la hematuria.⁷ El paciente de este estudio tenía 80 años de edad y su motivo de consulta fue dolor en la fosa iliaca derecha. La localización del cáncer epidermoide es en el trigono y retrotrigono (85%) de la base vesical, lo que indica que 62% de los pacientes sufre ureterohidronefrosis uni o bilateral en distintos

Cuadro 1. Comparación entre carcinoma epidermoide de vejiga y esquistosomiasis

Características	Sin esquistosomiasis	Esquistosomiasis
Distribución geográfica	Occidente	Este de África, Sureste de Asia, Sur de América
Porcentaje de los tumores de vejiga	1.2 a 4.5%	59%
Edad	50 años	70 años
Relación Mujeres:Hombres	Discreto predominio en hombres	1:5
Principales factores predisponentes	Cateterización prolongada	Infecciones bacterianas y virales asociadas con infección por esquistosoma
Síntomas principales	Hematuria	Irritación en la vejiga
Localización	Hemisferio bajo de la vejiga	Hemisferio superior de la vejiga
Forma	Ulcerativo	Nodular
Estadio	Avanzado	Avanzado
Grado	Alto	Moderado-alto
Metástasis en los nódulos linfáticos	8 a 10%	18.7%
Tratamiento	Cistectomía radical	Cistectomía radical
Pronóstico	Pobre	Bueno
Prevención	Evitar el uso de sonda por tiempo prolongado	Eliminación y tratamiento de la esquistosomiasis y detección oportuna

Fuente: Shokeir AA.³

grados,¹ como ocurrió en el paciente del estudio. El carcinoma epidermoide se divide en dos grupos: tumores epidermoides puros y tumores epidermoides mixtos. Los pacientes con tumor epidermoide puro tienen la peor evolución clínica, en comparación con los que sufren carcinoma transicional con focos de diferenciación escamosa. El promedio de supervivencia en los pacientes con tumores epidermoides puros es de 12.5 meses y en los pacientes con tumores mixtos de 26.55 meses;^{2,8} sin embargo, 12.5% de los casos logra supervivir dos años.

Desde el punto de vista histopatológico, el tumor epidermoide está formado por nódulos de células malignas con grado variable de queratinización. Los genes relacionados con esta neoplasia son el p53, bcl-2, HER2/neu y MIB-1.^{5,9-11} La característica inmunohistoquímica más frecuente es la coexistencia de citoqueratinas de alto peso molecular (las de bajo peso molecular aparecen en el carcinoma transicional).¹² El antígeno carcinoembrionario es negativo en los tumores epidermoides, pero en los carcinomas uroteliales muestra tinción débil. El cáncer de vejiga tiene inicio silencioso y su diagnóstico se establece por la hematuria macroscópica como síntoma particular (10% de los casos). En otras ocasiones puede haber hematuria microscópica y síntomas de irritación (disuria, urgencia miccional y polaquiuria).¹³

El tratamiento de elección es la cistectomía radical. Algunos estudios han reportado supervivencia a cinco años en 48 a 64% de los pacientes. Los tratamientos adicionales comprenden quimioterapia y radioterapia (en combinación), tratamientos farmacológicos y terapias complementarias.^{4,13-16}

REFERENCIAS

1. Queipo Zaragoza JA, Chicote Perez F, Borell Palanca A, Beltran Meseguer JF, et al. Unusual bladder tumors: primary epidermoid carcinoma, adenocarcinoma, and sarcoma. Clinical behavior. Our experience. *Actas Urol Esp* 2003;27(2):123-31.
2. Budia Alba A, Queipo Zaragoza JA, Perez Ebri ML, Fuster Escrivá A, et al. Comparative study epidermoid carcinoma of the bladder and transitional cell carcinoma with squamous or mixed differentiated foci. *Actas Urol Esp* 1999;23(2):111-8.
3. Shokeir AA. Squamous cell carcinoma of the bladder: pathology, diagnosis and treatment. *BJU Int* 2004;93(2):216-20.
4. Desgrippes A, Meria P, Cortesse A, Cochand-Priolleet B, Cariou G. Epidermoid carcinoma of the bladder. *Prog Urol* 1998;8(3):321-9.
5. El-Sebaie M, Zaghoul MS, Howard G, Mokhtar A. Squamous cell carcinoma of the bilharzial and no-bilharzial urinary bladder: a review of etiological features, natural history, and management. *Int J Clin Oncol* 2005;10(1):20-25.
6. Debbagh A, Bennani S, Hafiani M, el Mrini M, Benjelloun S. Epidermoid carcinoma of the bladder. Apropos of 14 cases. *Ann Urol* 1997;31(4):199-203.
7. Manunta A, Vincendeau S, Kiriakou G, Lobel B, Guillé F. Non-transitional cell bladder carcinomas. *BJU Int* 1995;497-502.
8. Bussani R, Silvestri F, Giarelli L. Pure squamous cell and mixed transitional and squamous carcinoma of the bladder. A clinico-histopathological comparative study. *Minerva Urol Nefrol* 1989;41(3):177-81.
9. Blaveri E, Simko JP, Korkola JE, Brewer JL, et al. Bladder cancer outcome and subtype classification by gene expression. *Clin Cancer Res* 2005;11(11):4044-55.
10. Badr KM, Nolen JD, Desore PB, Cohen C. Muscle invasive schistosomal squamous cell carcinoma of the urinary bladder: frequency and prognostic significance of p53, BCL-2, HER2/neu and proliferation (MIB-1). *Hum Pathol* 2004;35(2):184-9.
11. Swellam M, Abd-Elmaksoud N, Halim MH, Khatab H, Khiry H. Incidence of Bcl-2 expression in bladder cancer: relation to schistosomiasis. *Clin Biochem* 2004;37(9):798-802.
12. Gee JR, Montoya RG, Khaled HM, Sabichi AL, Grossman HB. Cytokeratin 20, AN43, PGDH, and COX-2 expression in transitional and squamous cell carcinoma of the bladder. *Urol Oncol* 2003;21(4):266-70.
13. Benson RC. Endoscopic management of bladder cancer with Hematoporphyrin derivative phototherapy. *Urol Clin North Am* 1984;120:637-16.
14. Durdux C, Housset M. Facteurs pronostiques des tumeurs infiltrantes de vessie. *Cancer Radiother* 1998;2(5):491-8.
15. Cooke PW, James ND, Ganesan R, Burton A, et al. Bcl-2 expression identifies patients with advance bladder cancer treated by radiotherapy who benefit from neoadjuvant chemotherapy. *BJM Int* 2000;85:829-35.
16. Goffin JR, Rajan R, Souhami L. Tolerance of radiotherapy and chemotherapy in elderly patients with bladder cancer. *Am J Clin Oncol* 2004;27:172-7.

En un número anterior de esta revista se publicó el artículo titulado "La mutación 677 C>T en la 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa y el aumento de homocisteína en pacientes mexicanos con un estado de trombofilia",¹ donde se muestra, en 70 pacientes que padecieron un evento de trombosis, que la mutación 677 C>T en la 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa mutación (677 MTHFR) y el aumento en la concentración plasmática de homocisteína no tienen relación; se concluye que seguramente existe otro mecanismo implicado en dicho incremento y que puede ser inducido por otras alteraciones en las diferentes proteínas que intervienen en el metabolismo.

Por lo cual, agregamos los siguientes comentarios:

a) Se publicó recientemente un estudio que incluyó a 4,375 pacientes con un estado de trombosis primaria y 4,856 individuos control. Los resultados indican que no existe una relación estadísticamente significativa entre la mutación 677 MTHFR y la trombosis.² Esta información se suma a un gran número de publicaciones científicas que evidencian nula asociación entre dicha mutación y un evento trombótico.²

b) Se han descrito ampliamente los mecanismos por los cuales el aumento plasmático de la homocisteína induce un episodio trombótico; sin embargo, conviene destacar los más importantes: el daño endotelial y la activación plaquetaria. Los resultados de varios estudios en diferentes partes del mundo señalan que la mutación 677 MTHFR no confiere un aumento en la concentración plasmática de homocisteína y que su sola presencia no tiene relación con un evento trombótico; sin embargo, las deficiencias de las vitaminas B₆ y B₁₂ y del ácido fólico tienen relación con el aumento de la concentración de homocisteína y, por tanto, favorecen más aún las trombosis, exista o no la mutación 677 MTHFR.^{1,3,4}

c) Sobre la mutación 677 MTHFR y su asociación con la trombosis hay diversas opiniones.¹⁻⁷ Es muy frecuente en la población mexicana; existen informes que mencionan hasta 78% en esta población.⁵⁻⁷ Parece

cada vez más evidente que la sola presencia de esta mutación no es suficiente para explicar un evento trombótico, a menos que se relacione con otros factores de trombofilia.⁶ En diversas ocasiones, el doctor Ruiz-Argüelles y colaboradores⁵⁻⁷ han descrito que el origen de las trombofilias en pacientes mexicanos es multifactorial y que es indispensable buscar más alteraciones que lleven a comprender un evento trombótico.⁷

d) Es necesario que a todo paciente con trombofilia se le investigue, además de la presencia de la mutación 677 MTHFR y la concentración plasmática de homocisteína, la presencia de los siguientes marcadores: la existencia de plaquetas "pegajosas"; el fenotipo de resistencia a la proteína C activada; las mutaciones del factor V: Leiden, Cambridge, Hong Kong, Liverpool y el haplotipo HR2; el polimorfismo G20210A del gen de la protrombina, las proteínas C y S de la coagulación, la antitrombina III; el anticoagulante lúcido, y los anticuerpos anticardiolipina.

Israel Parra-Ortega

Briceida López-Martínez

Laboratorio clínico

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. Márquez 162, colonia Doctores,

Del. Cuauhtémoc,

México DF, CP 06720.

Tel.: (55)52 28 99 17, ext. 1305.

i_parra29@hotmail.com

REFERENCIAS

1. Parra OI, Estrada GRA, Guzmán GMO. La mutación 677 C>T en la 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa y el aumento de homocisteína en pacientes mexicanos con un estado de trombofilia. *Med Int Mex* 2007;23:15-18.
2. Irene D, Bezemer ID, Doggen JM, Vos HL, Rosendaal FR. No association between the common MTHFR 677C>T polymorphism and venous thrombosis. Results from the MEGA Study. *Arch Intern Med* 2007;167:497-501.
3. Gueant-Rodríguez RM, Gueant JL, Debard R, Thirion S, et al. Prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase 677T and 1298C alleles and folate status: a comparative study in Mexican, West African, and European populations. *Am J Clin Nutr* 2006;83:701-7.

4. Den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost* 2005;3:292-9.
5. Ruiz-Argüelles GJ, Garces-Eisele J, Reyes-Nuñez V, Ramirez-Cisneros F. Primary thrombophilia in Mexico II: factor V G1691A (Leiden), prothrombin G20210A and methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in thrombophilic Mexican mestizos. *Am J Hematol* 2001;66:28-31.
6. Ruiz-Argüelles GJ, Lopez-Martinez B, Valdes-Tapia P, Gomez-Rangel JD, et al. Primary thrombophilia in México V: A comprehensive prospective study indicates that most cases are multifactorial. *Am J Hematol* 2005;78:21-26
7. Ruiz AGJ, González CML, Estrada GRA, Valdés TP, et al. Trombofilia primaria en México. Parte VI: falta de asociación estadística entre las condiciones trombofílicas heredadas. *Gac Med Mex* 2007 (en prensa).



En relación con la carta al editor del Dr. Guillermo J. Ruiz-Argüelles (aparecida en el número 3, volumen 27, página 261 de *Medicina Interna de México*), parece ser que el uso de la palabra 'bisfosfonatos' en lugar de 'bifosfonatos', no es cuestión de mayoría. La palabra 'bisfosfonatos' es la de la nomenclatura oficial de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (UIQPA).

Transcribo el correo electrónico que me envió al respecto la traductora Cristina Márquez Arroyo de Camihort: "*Bisfosfonatos* es la nomenclatura oficial de la UIQPA. Además, en su *Diccionario crítico de dudas de medicina*, Fernando Navarro ofrece una excelente explicación sobre esta palabra."

Cristina Márquez Arroyo de Camihort. Eng-Sp Technical-Scientific Translator. NYS and TTIG Certified. 86 Balmville Rd., Newburgh, NY 12550. Tel.: 01-845-565-0659, fax: 01-845-565-0242. E-mail: carroyo@attglobal.net. Sitio web: <http://www.trans-ar.com>

Guillermo Murillo-Godinez

E-mail: gmg@cablecomqro.com.mx



Estimado Dr. Ramiro:

Respetuosamente me dirijo a usted para efectuar algunas aclaraciones en relación con el artículo "MEXI-VIR 2: Eficacia de esquemas antirretrovirales con nelfinavir más dos inhibidores de transcriptasa reversa nucleósidos en pacientes mexicanos con infección por VIH" publicado en el Vol. 23, Núm. 2, marzo-abril, 2007, pp: 113-119 de la revista a su digno cargo.

Si bien participé en el estudio multicéntrico mencionado, al revisar el artículo previo a su envío a publicación hice al coordinador del mismo una serie de observaciones conceptuales, metodológicas y de redacción que no fueron consideradas en el artículo enviado a la Revista de Medicina Interna de México, que van desde discordancia en el número de pacientes estudiados a una discusión y conclusiones no debidamente fundamentadas en los resultados obtenidos y en un marco conceptual adecuado.

De la manera más atenta solicito a usted sea aclarada esta situación por las implicaciones que esto tiene. Sin otro asunto, le envío un cordial saludo.

Atentamente

Dra. Indiana Torres Escobar
Responsable del Servicio Especializado de Atención al VIH/SIDA
Hospital General Dr. Eduardo Vázquez Navarro
Puebla, Pue. 24 Mayo 2007.

Aclaración del artículo: "Mexvir 2: Eficacia de esquemas antirretrovirales con nelfinavir más dos inhibidores de transcriptasa reversa nucleósidos en pacientes mexicanos con Infección por VIH."

Estimado Dr. Ramiro:

Leí con atención el oficio 48/7 signado por la Dra. Indiana Torres Escobar, con fecha del 24 de mayo de 2007.

Precisiones:

1) Definitivamente existe una discordancia entre el número de pacientes que se consignan para revisión (351 casos) y se aclara que es retrospectiva; la discordancia y el error de su servidor fue que la base de datos consideraba efectivamente 351 casos, sin embargo, al final de la revisión sólo se contó con datos completos de 215 casos y válidos por el sistema que los analizó,

sólo 209, como se observa en tablas y gráficas del artículo (cuadro 1); no se corrigió el número consignado al principio (351) por error de un servidor, por lo que la Dra. Torres tiene razón. Debo decirle que se hicieron muchas revisiones, ya que había que conjuntar datos de muchos centros participantes.

2) Metodología: se realizó la estadística descriptiva simple, considerando frecuencias. Dado que los resultados de carga viral y CD4+ no tuvieron distribución normal, se realizó análisis el en percentiles y se tomaron los datos del percentil 50, para estipular cuántos pacientes (en proporción) habían logrado disminución de carga viral de 1 log o mayor. Actualmente en la mayor parte de las publicaciones sobre VIH/SIDA, ya no se usa esta reducción de carga viral de 1 log o

superior sino el porcentaje de pacientes con CV indetectable después de 6 meses o 1 año de tratamiento; sin embargo, realizamos el conteo de casos con carga viral indetectable, dato imprescindible en una publicación acerca de VIH/SIDA. Se realizaron los dos análisis, uno relativamente antiguo (reducción en logaritmo) y el conteo de pacientes con CV indetectable.

Las diferencias en la reducción de carga viral de 1 log o mayor *versus* los que logran carga viral indetectable es muy amplia como se puede observar en el artículo (más de 90% *vs.* más de 70%) y es lo esperado, ya que el dato de casos con CV indetectable es un dato más duro. En parámetros de seguridad, sí se informa que se tomaron 110 pacientes y no el total, porque sólo se contó con esos datos, tal como se estipula en la publicación.

En cuanto a *Discusión y conclusiones*, aunque algunas afirmaciones son opiniones o aspiración de las personas que publicamos experiencias nacionales (el estudio está consignado como retrospectivo, con todas las limitaciones que esto conlleva), la mayor parte está expresada de acuerdo con las tendencias de la terapia antirretroviral actual, por ejemplo:

1) La tendencia terapéutica actual en cuanto al uso de inhibidores de proteasa es su empleo con dosis bajas de ritonavir o reforzados como se estipula en el artículo, ya que han demostrado mayores índices de eficacia que los *no* reforzados.

2) Existen fármacos como indinavir, que efectivamente produce mayor toxicidad (renal), y el caso de lopinavir, que produce altos índices de efectos metabólicos como hipertrigliceridemia mayor a otros inhibidores de proteasa.

3) Las innovaciones terapéuticas deben ser implementadas como se recomienda y se estipula en el artículo que las más empleadas o con más años en el mercado, *no deben contraindicarse*; tal como ocurre en el caso de nelfinavir, que *se recomienda en mujeres con potencial reproductivo*, donde se privilegia la seguridad por protección al feto.

4) Se expone un ejemplo: los inhibidores de proteasa reforzados, como el de saquinavir con ritonavir, han demostrado eficacia de 90%, como en el estudio STAC-CATO, muy superior a nelfinavir, que reporta eficacia en esta revisión de poco más de 70%. Esto es cierto

para prácticamente todos los inhibidores de proteasa reforzados, tal como se consigna en el artículo.

5) Las guías mexicanas estipulan que todos los inhibidores de proteasa deben reforzarse a excepción del nelfinavir y que deben usarse de forma rutinaria, sin embargo, no contraindican el uso de nelfinavir y lo delimita como se especifica en el punto número 3.

6) Se hace referencia a otro artículo con nelfinavir, el Mexvir 1, publicado en 2005 con más de 1000 pacientes, y se menciona: "estas dos publicaciones representan un informe del comportamiento de un antirretroviral como nelfinavir en nuestro país", lo cual es cierto desde mi punto de vista, si tomamos en cuenta el número de centros participantes en ambos estudios, y se aclara: "Seguimos insistiendo que hace falta más investigación de estas experiencias nacionales, pero con otros antirretrovirales, lo que permitirá evaluar los esquemas que deben recomendarse"...

7) Adelante se comenta: *nelfinavir no es el antirretroviral más potente; todos los inhibidores de proteasa que sí son reforzados han reportado eficacia superior a nelfinavir*. Sin embargo, como ya se comentó, habrá algunos casos (como las mujeres con potencial reproductivo) donde podría usarse como primera elección, por su perfil de seguridad. Estas tendencias de tratamiento son *recientes*, antes no estaba tan difundido el uso de inhibidores de proteasa reforzados. El artículo tiene evidencia de 2003 a 2005, casi todos los pacientes fueron manejados con nelfinavir desde 2003 y conservaron su esquema porque fue efectivo hasta 2005 e incluso en varios pacientes de diversos centros se prolongó la eficacia por más tiempo. Basta ver que actualmente aun había pacientes con nelfinavir (2007).

8) Debo aclarar este comentario de acuerdo con el contexto. "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". El contexto de esta afirmación se refiere a que nelfinavir tendría un nuevo enfoque en la terapia, un nuevo *estándar*, para casos como las mujeres con potencial reproductivo; otro nuevo estándar, es que los inhibidores de proteasa reforzados han demostrado eficacias superiores al 80 o 90%, superior

a la reportada por nelfinavir en esta revisión de casos. Esta aclaración no se hace en el artículo y es importante. Como siempre se acota: "Se requieren más estudios con otros medicamentos para determinar los mejores procedimientos...", "para depender cada vez menos de los informes internacionales y se pueda establecer lo más conveniente para los pacientes en México". A este respecto, la afirmación es la opinión de algunos participantes en el estudio y refleja una aspiración para que en México tengamos muchos reportes que nos den la experiencia necesaria para determinar nuestros

tratamientos de manera local y compartir hallazgos con lo reportado internacionalmente.

9) Para finalizar, le envié en fecha reciente el estado actual de nelfinavir (véase más adelante), acerca de la recolección del medicamento que realizó su laboratorio fabricante; así es que por algún tiempo no se usará nelfinavir en la terapia antirretroviral en ningún lugar del mundo.

Dr. Miguel Ángel Arreola P.

**Estimado Dr. Ramiro:**

La primera semana de junio del 2007 se emitió un comunicado a las autoridades sanitarias de nuestro país, anunciando que el medicamento llamado nelfinavir, antirretroviral inhibidor de proteasa empleado para el tratamiento de pacientes con infección por VIH debía ser retirado del uso clínico.

Esto con motivo de una alteración en la línea de producción de algunos lotes, y ante el riesgo, se prefirió retirar todo el medicamento disponible de esta molécula, por seguridad para los pacientes que lo empleaban.

Se dio a conocer a la comunidad médica con prontitud (personalmente me enteré el 8 de junio de 2007) y el medicamento al parecer fue y está siendo retirado de donde esté disponible por factores de seguridad para los pacientes y médicos. Actualmente hay mucha información al respecto en internet, en páginas de la Organización Mundial de la Salud, la Agencia Europea de Medicamentos y la Secretaría de Salud de México, entre otras, y a través de una carta el laboratorio fabricante informó directamente a la comunidad médica.¹⁻⁴

Respecto del estudio arriba mencionado, se habla de una experiencia con el medicamento en México entre 2003 y 2005 en más de 200 pacientes, y el artículo fue publicado en el número de marzo-abril de este año. La experiencia vertida en el estudio en pacientes mexicanos con nelfinavir, ahora sabemos tendrá una utilidad muy limitada, ya que por tiempo aún no

determinado el nelfinavir no estará disponible para uso clínico.

Es realmente desafortunado que el esfuerzo de un grupo de médicos, intentando reportar bibliográficamente su experiencia con un fármaco, resulte hasta cierto punto infructífero, dado que el fármaco no estará en uso, muy probablemente, en el corto plazo. Y comentario que hasta cierto punto, porque definitivamente es muy gratificante poder trabajar en equipo y concretar una labor que involucra a colegas de muchas partes del país. Sé que la invitación siempre estará abierta para que grupos o equipos de médicos de México podamos seguir expresando nuestra experiencia de una forma ordenada y pueda seguir siendo compartida en revistas como la del Colegio de Medicina Interna de México. Saludos y gracias.

Sólo me queda agradecerles a usted y a la Dra. Indiana Torres por la oportunidad de hacer las aclaraciones al respecto. Las realizo con el mejor espíritu de mejorar en otros proyectos en los cuales podríamos coincidir.

Sin más, les envío un cordial saludo.

Dr. Miguel Ángel Arreola P.

REFERENCIAS

1. <http://www.emea.europa.eu>
2. <http://www.salud.gob.mx/conasida/htm>
3. <http://www.who.int>
4. <http://www.roche.com.mx>, aparece en letras grandes VIRACEPT (nombre comercial del nelfinavir).

Durante el reciente Congreso de la Asociación de Academias de la Lengua Española, efectuado en Cartagena de Indias, Colombia, además de realizarse un extraordinario homenaje a Gabriel García Márquez, se llevaron a cabo otras actividades, una de ellas fue la selección de las mejores novelas escritas en español en los últimos 25 años.¹ Una prestigiosa revista literaria colombiana, *Semana*, levantó una encuesta entre 81 escritores, críticos, editores, profesores y periodistas culturales (no se consultó a lectores simples). El resultado fue el siguiente:

1. *El amor en los tiempos del cólera*, de Gabriel García Márquez.
2. *La fiesta del chivo*, de Mario Vargas Llosa.
3. *Los detectives salvajes*, de Roberto Bolaño.
4. *2666*, de Roberto Bolaño.
5. *Noticias del imperio*, de Fernando del Paso.
6. *Corazón tan blanco*, de Javier Marías.
7. *Bartleby y compañía*, de Enrique Vila Matas.
8. *Santa Evita*, de Tomás Eloy Martínez.
9. *Mañana en la batalla piensa en mí*, de Javier Marías.
10. *El desbarrancadero*, de Fernando Vallejo.

A primera vista la selección parece impecable, nadie en su sano juicio se atrevería a criticar los primeros lugares de novelas como *La fiesta del chivo* o *El amor en los tiempos del cólera*. Además, la selección es geográfica y políticamente perfecta: dos españoles con tres novelas, un chileno (que vivió y escribió en México y en España) con dos obras, un argentino, un colombiano (que escribió en México) y un mexicano. La cosa empieza a cojear desde el punto de vista de lo correcto, cuando vemos que no hay una sola escritora.

El concurso o selección me sirvió de motivación para releer *Noticias del imperio*,² que tuvo un gran y merecido éxito cuando apareció en 1988, pero que quizáS había pasado un poco al semiolvido, alguna ventaja debían tener estos concursos. Es, desde luego, una gran obra maestra que de una manera maravillosa trata sobre el intento de establecer un imperio en México. El libro incluye un análisis profundo de Carlota, personaje quizá central del intento. Ella nos

lleva por un auténtico y maravilloso viaje de México a Europa, del amor al odio, de la felicidad a la desgracia, del amor y el erotismo a la tragedia, del poder a la locura. Es una obra muy larga pero que permite una lectura tranquila y, si uno quiere, analítica, porque está extraordinariamente bien escrita y estructurada; hecha con gran imaginación, pero también con un profundo conocimiento histórico, propio de la gran cultura del escritor. Es, desde luego, una de las grandes novelas mexicanas y seguramente de las escritas en español.

Cuando releí la obra de Del Paso sentí un poco de vergüenza porque no conocía ni *Los detectives salvajes* ni *2666* ni *El desbarrancadero*, pero mi culpa disminuyó cuando Del Paso fue entrevistado en un programa de noticias con motivo de este acontecimiento y cuando se le preguntó sobre las obras de Bolaño y Vallejo confesó, con toda naturalidad, que no las había leído pero que lo haría.³

Empecé con *El desbarrancadero*.⁴ Se trata de una novela autobiográfica en la que el autor trata algunos aspectos de su relación con un hermano, su madre y su padre; de una manera violenta, cruenta y descarnada. Relata la muy complicada vida del hermano durante una etapa en la que está enfermo y finalmente fallece. Es una historia sumamente agresiva en la que nos hace saber las muy malas y dolorosas relaciones con su madre, las culpas que achaca a su padre por algunas situaciones familiares y, finalmente, la muy cálida pero atormentada relación con su hermano; nos cuenta de la enfermedad y muerte primero del padre y después del hermano. Sus conocimientos sobre la o las enfermedades son muy exactos, pero trata los padecimientos a veces con crueldad, otras veces de manera cruenta y cínica, desde luego con precisión. Es una gran novela, de un estilo moderno, pero agresivo y brutal, que probablemente guste más a los críticos que al público. Forma parte de una zaga autobiográfica que el que se atreva debe leer.

Después pasé a leer *Los detectives salvajes* de Bolaño,⁵ novela larga y difícil, no sólo por extensa sino por muy complicada. La trama se inicia en México, pasa por muchos países y varios continentes hasta culminar en España. Los personajes son muchos y de una diversidad asombrosa. Es difícil precisar un tema, un personaje o un momento central, porque todo sucede

de manera a la vez que vertiginosa y confusa, lenta e imprecisa. Novela a la vez que difícil apasionante, enriquecedora y desilusionante, desde luego muy bien escrita, aunque haya que estar supremamente atento para no perderse, en una trama complicada, pero que va relatando la muy compleja vida de personajes sorprendentes. Llama la atención que el prestigio de Bolaño crece después de su fallecimiento y que muchas de sus obras se estén publicando de manera póstuma.

Bartebly y compañía es un ingenioso relato de Vila Matas,⁶ exitoso escritor español, que ha tenido muchos logros editoriales. En *Bartebly* se relatan y analizan las complejidades del escribir o no escribir. Un escritor que no ha escrito se decide a realizar una obra y para ello decide analizar a muchos personajes que no han escrito o lo han dejado de hacer, el protagonista examina muchos casos, 86. Destacan desde mi punto de vista los casos de Rulfo, que dejó de escribir prácticamente al principio de su carrera, después de dos obras extraordinarias, indiscutiblemente de las mejor escritas en español, probablemente de todos los tiempos. El otro caso es el de Tolstoi, que después de escribir tanto y tan bien y ser tan reconocido, se decepcionó de escribir y lo dejó de hacer poco antes de morir. La de Vila Matas es una obra erudita, ingeniosa, bien escrita y que además de obligar a pensar e investigar permite leerse muy bien.

Si ustedes lo permiten, en otra ocasión, para no hacer esto demasiado largo, comentaré algo sobre las obras de Tomás Eloy Martínez y Jesús Marías. Desde luego, cuál de estas obras no debería estar en la lista, no me atrevo a decirlo, pero sí me voy a atrever a decir cuál o cuáles deberían de estar. Me parece que esa misma corrección que obligo a los expertos a diversificar las nacionalidades de los autores, falló desde el punto de vista de género, ¡no hay una sola mujer! Creo que hay varias autoras españolas que tienen obras que bien podrían estar entre estas diez, más de una chilena, aunque su obra sea menos homogénea. Mexicanas también existen más de una, pero una de ellas, y una obra en especial, creo que sí debería estar en la lista. Me refiero a *Mal de amores* de Ángeles Mastreta,⁷ se trata de una obra maravillosa, ingeniosa, muy bien escrita, en la que por fin la mujer infiel no es tonta, ni es castigada hasta el fin de la eternidad, como sucede en las grandes novelas de la infidelidad: *Ana Karenina*, *La regenta* y *Madame Bovary*, sino que es capaz de ser feliz y brindar felicidad.

Los críticos parecen estar peleados o en desacuerdo con los autores que consiguen grandes ventas, especialmente si lo logran con su primera obra. *La sombra del viento*, de Ruiz Zafón, es una novela extraordinaria que debería estar en la lista y no lo está, lleva cuatro años reeditándose, con grandes éxitos de ventas y ha sido traducida a muchos idiomas, pero la editorial la ha utilizado como *Best seller* con diversas formas de presentación y venta, lo cual me parece que no desprestigia en absoluto la gran calidad de la novela. Por cierto, las obras que había escrito previamente Ruiz Zafón fueron publicadas después de *La sombra del viento*, aunque sólo con regular éxito.

Parece difícil pero creo que estas encuestas deberían contar con la participación de los lectores, porque al final los autores escriben para nosotros, aunque con frecuencia y por desgracia tengan que contar con la venia de los críticos. Probablemente los resultados serían diferentes y hasta quizá nos llevaríamos algunas sorpresas. También sería interesante que la encuesta se hiciera con novelas escritas hace 75 a 100 años o entre 50 y 75 años, quizá fuera más preciso y útil, porque se elegiría entre las que hubieran soportado el paso del tiempo, aunque los autores ya no se enteraran.

La revista *Nexos* hizo un ejercicio parecido para las novelas mexicanas, tampoco aparece entre las ganadoras *Mal de amores*, pero con un número de juicios más reducido y algunos resultados a mi parecer sorprendentes.

Manuel Ramiro H.
Editor

REFERENCIAS

1. Manrique W. Las mejores novelas en español. El País. Lunes 26 de marzo de 2007:39.
2. Fernando del Paso. Noticias del imperio. México: Diana, 4ª reimpresión, 1988.
3. Enfoque, con Leonardo Curzio. 3 de abril de 2007.
4. Fernando Vallejo. El desbarrancadero. México: Punto de lectura. 1ª reimpresión, 2005.
5. Roberto Bolaño. Los detectives salvajes. Barcelona: Compacts de Anagrama, 10ª edición, 2006.
6. Enrique Vila Matas. Bartebly y compañía. Narrativas hispánicas. Barcelona: Anagrama, 8ª edición, 2006.
7. Ángeles Mastreta. Mal de amores. México: Anagrama. 1ª edición, 1996.
8. Carlos Ruiz Zafón. La sombra del viento. Barcelona: Planeta. 1ª edición, 2003.

Normas para autores

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997;336:309-15) y se ajustan a las siguientes normas:

1. El texto deberá entregarse impreso, por cuadruplicado, en hojas tamaño carta (21 x 27 cm), a doble espacio, acompañado del disquete con la captura correspondiente e indicando en la etiqueta el título del artículo, el nombre del autor principal y el programa de cómputo con el número de versión. (Ejemplo: Estrógenos en el climaterio. Guillermo Martínez. Word 6.0).
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: página del título, resumen estructurado, abstract, introducción, material y método, resultados, discusión, referencias, cuadros, pies de figuras.
3. La extensión máxima de los *originales* será de 15 hojas, de los *casos clínicos* 8 hojas y cuatro figuras o cuadros. Las *revisiones* no excederán de 15 hojas.
En la primera página figurará el título completo del trabajo, sin superar los 85 caracteres, los nombres de los autores, servicios o departamentos e institución (es) a que pertenece (n) y la dirección del primer autor. Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con uno hasta cuatro asteriscos (*, **, ***, ****); si son más autores utilice números en superíndice.
4. Para fines de identificación cada hoja del manuscrito deberá llevar, en el ángulo superior izquierdo, la inicial del nombre y el apellido paterno del primer autor y en el ángulo derecho el número progresivo de hojas.
5. Todo material gráfico deberá enviarse en diapositivas, en color o blanco y negro, nítidas y bien definidas. En el marco de cada diapositiva se anotará, con tinta, la palabra clave que identifique el trabajo, el número de la ilustración, apellido del primer autor y con una flecha se indicará cuál es la parte superior de la figura. Si la diapositiva incluyera material previamente publicado, deberá acompañarse de la autorización escrita del titular de los derechos de autor.
6. **Las gráficas**, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y adjuntarlas al mismo disquete del texto señalando en la etiqueta el programa utilizado.
7. **Los cuadros** (y no tablas) deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo se incluirán las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. No se usarán líneas horizontales o verticales internas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto.
8. **Tipo de artículos:** la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor. Se reciben artículos en los idiomas español e inglés.
9. **Resumen.** La segunda hoja incluirá el resumen, de no más de 250 palabras y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen proporcionará de 3 a 10 palabras o frases clave. Enseguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés.
10. **Abstract.** Es una traducción correcta del resumen al inglés.
11. **Texto.** Deberá contener introducción, material y métodos, resultados y discusión, si se tratara de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
 - a) **Introducción.** Expresé brevemente el propósito del artículo. Resume el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
 - b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos

(pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.

- c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
 - d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
 - e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Sí se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras y *col.* (en caso de autores nacionales) o *et al.* (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará *Suppl X* entre el volumen y la página inicial.
La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:
Torres BG, García RE, Robles DG y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. Rev Gastroenterol Mex 1992;57:226-9.
Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma:
Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;pp:120-9.
Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo, ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.
12. **Transmisión de los derechos de autor.** Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: "El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación". Esta cesión tendrá validez sólo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

La revista **Medicina Interna de México** se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido. Los artículos y toda correspondencia relacionada con esta publicación pueden dirigirse al e-mail: articulos@nietoeditores.com.mx