

Medicina Interna

de México



5

COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO, AC

Consejo Directivo
2005-2006

Presidente

Dr. José Halabe Cherem

Vicepresidente

Dr. Alberto Rubio Guerra

Primer Secretario Propietario

Dr. Juan José Espinosa Reynoso

Segundo Secretario Propietario

Dr. Alfredo Cabrera Rayo

Tesorero

Dr. Carlos Lijszain Sklar

Primer Secretario Suplente

Dr. Rodolfo Cano Jiménez

Segundo Secretario Suplente

Dr. Carlos Lenín Pliego Reyes

Subtesorero

Dr. German Vargas Ayala

Vocal de Capítulos y Filiales Estatales

Dr. Carlos S. Ramos del Bosque

Vocal de Admisión

Dr. Carlos Fadl Adib

Vocal de Prensa y Difusión

Dra. Claudia Monreal Alcantar

Vocal de Actividades Socioculturales

Dra. Sandra Alvarado Romero

Editores

Dr. Manuel Ramiro H.

Dr. 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: Página manuscrita del Atharva-Veda, texto antiguo de origen hindú con vasta información médica, uno de los Vedas (que significa conocimiento) de los invasores arios, en los que se basaban la Ayurveda o las prácticas de la medicina tradicional hindú, acompañada de comentarios posteriores hechos por Charaka, Sushruta y Vagbhata. Tubinga, Alemania.

Volumen 22
septiembre-octubre, 2006

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

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

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

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

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

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

APELLIDO PATERNO: _____ APELLIDO MATERNO: _____

NOMBRE(S): _____ CURP: _____

DOMICILIO PARTICULAR

CALLE Y NÚM.: _____

COLONIA: _____

CIUDAD O MUNICIPIO: _____

ESTADO: _____ CP: _____

TELÉFONO: _____

DIRECCIÓN DEL CONSULTORIO

CALLE Y NÚM.: _____

COLONIA: _____

CIUDAD O MUNICIPIO: _____

ESTADO: _____ CP: _____

TELÉFONO: _____ EXTENSIÓN: _____

DATOS COMPLEMENTARIOS

E-MAIL: _____

FAX: _____

INSTITUCIÓN U HOSPITAL DONDE REALIZÓ LA RESIDENCIA:

INSTITUCIÓN Y HOSPITAL DONDE TRABAJA:

CÉDULA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA:

GÉNERO: HOMBRE

MUJER



ÍNDICE

INDEX

EDITORIAL

- 361 **La revista *Medicina Interna de México* y el *Index Medicus***
Manuel Ramiro Hernández

EDITORIAL

- 361 ***Medicina Interna de México* journal and *Index Medicus***
Manuel Ramiro Hernández

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 363 **Experiencia en el tratamiento del cáncer de vejiga en el Servicio de Oncología del CMN 20 de Noviembre, ISSSTE**
Beatriz A. Ortega Meza, Generoso de Obaldía Castillo, Jorge Galindo Orduñez
- 369 **Prevalencia de síndromes geriátricos en ancianos hospitalizados**
Tania García Zenón, Jesús A. López Guzmán, José A. Villalobos Silva, Carlos D'Hyver de las Deses
- 375 **Influencia de un programa de rehabilitación física mixto en la evolución de pacientes con insuficiencia cardiaca**
Víctor Alfonso Jiménez Díaz, Lilia Castillo Martínez, Arturo Orea Tejeda, Enrique Asensio Lafuente, Dora Corzo León, Ángeles Cano García, Eloísa Colín Ramírez, Thierry Hernández Gilsoul, Verónica Rebollar González
- 386 **Tendencia de la resistencia a la ciprofloxacina en bacteriemias por *Escherichia coli***
Juan Jacobo Ayala Gaytán, Gabriel Chávez Mancilla, Hugo Alfonso Ríos Meza, Patty Azeneth Velarde Padilla, Cinthya Yannet Arzola González, Claudia Elena Guajardo Lara
- 391 **Evaluación clínica de la función endotelial en pacientes con anemia**
Jaime Carranza Madrigal, Alejandro Ceja García

ORIGINAL ARTICLES

- 363 **Experience in the treatment of bladder cancer at oncology Service of National Medical Center 20 de Noviembre, ISSSTE**
Beatriz A. Ortega Meza, Generoso de Obaldía Castillo, Jorge Galindo Orduñez
- 369 **Prevalence of geriatric syndromes in hospitalized elderly people**
Tania García Zenón, Jesús A. López Guzmán, José A. Villalobos Silva, Carlos D'Hyver de las Deses
- 375 **Influence of a program of a mix physical rehabilitation on the evolution of patients with heart failure**
Víctor Alfonso Jiménez Díaz, Lilia Castillo Martínez, Arturo Orea Tejeda, Enrique Asensio Lafuente, Dora Corzo León, Ángeles Cano García, Eloísa Colín Ramírez, Thierry Hernández Gilsoul, Verónica Rebollar González
- 386 **Tendency of resistance to ciprofloxacin in bacteriemias due to *Escherichia coli***
Juan Jacobo Ayala Gaytán, Gabriel Chávez Mancilla, Hugo Alfonso Ríos Meza, Patty Azeneth Velarde Padilla, Cinthya Yannet Arzola González, Claudia Elena Guajardo Lara
- 391 **Clinical assessment of the endothelial function in patients with anemia**
Jaime Carranza Madrigal, Alejandro Ceja García

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 395 **Peritonitis relacionada con diálisis peritoneal**
Edgar Gerardo Durán Pérez, Juan Carlos Paredes Palma, César Rivera Benítez, José Eduardo Navarro Zarza
- 403 **Bases fisiopatológicas del daño renal causado por la cocaína**
Jaime Jesús Martínez Anda, Elizmara Leslie Aguilar Ayala, Víctor Hugo Rosales Salyano

REVIEW ARTICLES

- 395 **Peritonitis associated to peritoneal dialysis**
Edgar Gerardo Durán Pérez, Juan Carlos Paredes Palma, César Rivera Benítez, José Eduardo Navarro Zarza
- 403 **Physiopathological bases of renal damage by cocaine**
Jaime Jesús Martínez Anda, Elizmara Leslie Aguilar Ayala, Víctor Hugo Rosales Salyano

411	Fisiopatología de la colestasis <i>Carlos García García</i>	411	Physiopathology of cholestasis <i>Carlos García García</i>
422	Terapia génica <i>Olga Lidia Vera Lastra</i>	422	Genical therapy <i>Olga Lidia Vera Lastra</i>
439	Biguanidas <i>David Castro Serna, María Guadalupe Castro Martínez</i>	439	Biguanides <i>David Castro Serna, María Guadalupe Castro Martínez</i>
450	La exenatida: un nuevo antidiabético <i>Alberto Carlo Frati Munari, Everardo Martínez Valdés</i>	450	Exenatide: a new antidiabetic drug <i>Alberto Carlo Frati Munari, Everardo Martínez Valdés</i>
ARTÍCULO DE OPINIÓN		OPINION ARTICLE	
455	¿Por qué especialidad y no maestría o doctorado? <i>Manuel Ramiro Hernández</i>	455	Why specialty and not master or doctor degree? <i>Manuel Ramiro Hernández</i>
CASOS CLÍNICOS		CLINICAL CASES	
457	Esporotricosis pulmonar cavitada: diagnóstico y tratamiento <i>Teodoro Carrada Bravo</i>	457	Cavitary pulmonary sporotrichosis: diagnosis and treatment <i>Teodoro Carrada Bravo</i>
462	Histoplasmosis diseminada en un paciente con lupus eritematoso sistémico <i>Cynthia Mustieles, Rocío Ramírez, Haiko Nellen, Brigitte Tejeda</i>	462	Disseminated histoplasmosis in a patient with systemic lupus erythematosus <i>Cynthia Mustieles, Rocío Ramírez, Haiko Nellen, Brigitte Tejeda</i>
465	Síndrome HELLP relacionado con pancreatitis aguda <i>José Antonio Trejo López, Noé Contreras González, Juan Manuel Barrera Ramírez, Francisco Ayala González, Luis Alberto Sánchez Pérez</i>	465	HELLP syndrome related to acute pancreatitis <i>José Antonio Trejo López, Noé Contreras González, Juan Manuel Barrera Ramírez, Francisco Ayala González, Luis Alberto Sánchez Pérez</i>
469	Aspergilosis invasora: infección oportunista en el paciente inmunocomprometido. Comunicación de un caso y revisión de la bibliografía <i>Magally Arcos Zamora, Leticia M. Pérez Saleme, José Halabe Cherem</i>	469	Invasive aspergillosis: opportunistic infection in an immunocompromised patient: a report of a case and literature review <i>Magally Arcos Zamora, Leticia M. Pérez Saleme, José Halabe Cherem</i>
475	CARTAS AL EDITOR	475	LETTER TO THE EDITOR
476	RINCÓN DEL INTERNISTA	476	THE INTERNIST'S CORNER

La revista *Medicina Interna de México* y el *Index Medicus*

En una carta al editor que aparece en este mismo número encontrarán una nota del CENIDS (Centro de Información para Decisiones en Salud), en la que nos hacen saber que *Medicina Interna de México* fue aprobada por este organismo, que se encarga, en México, de supervisar las publicaciones médicas. Nos dicen que la evaluación se hizo con métodos utilizados por otros organismos para evaluar a las revistas en otros países. Es un motivo de gran satisfacción haberlo logrado, pero creo que debe ser un aliciente para mejorar. La revista obtuvo un dictamen favorable, en parámetros de calidad, puntualidad y regularidad, se utilizaron indicadores con base en las Normas de Vancouver del International Committee of Medical Editors.¹

Estamos de acuerdo en que la ciencia es indispensable para el desarrollo de un país, no sólo los investigadores, sino además los políticos y los sociólogos. Nadie se atrevería a decir que un país puede conseguir desarrollo social, económico, educativo, etc., sin ciencia propia. Sin embargo, la única discusión y las discrepancias pueden surgir de cuánto y cómo debe darse el apoyo a la ciencia; cuánto del producto interno bruto debe destinarse a la ciencia; cuánto debe participar la iniciativa privada; cuánto se debe apoyar a los investigadores jóvenes, pero, repito, nadie se atrevería a insinuar que no se necesita ciencia propia para el desarrollo del país.

Cuando se habla de la difusión de la ciencia el asunto cambia, la mayoría de los investigadores en ciencias básicas, e incluso clínicas, consideran que los medios de difusión ya existen, hay muchas revistas y que lo que hay que hacer es lograr publicar en ellas, aun si la revista no tiene difusión en nuestro país. Hemos algunos que pensamos diferente y que creemos que también la cantidad junto con la calidad de las revistas hablan del desarrollo de la ciencia en un país. La difusión del

conocimiento también es un compromiso de todas las organizaciones e instituciones ligadas con la ciencia, finalmente la difusión también promueve e induce el interés en la búsqueda del nuevo conocimiento que debe difundirse entre los miembros de la comunidad con el propósito de que dichos conocimientos puedan impactar en la toma de decisiones en las actividades profesionales de cada lector; éste debiera ser el propósito central de una publicación científica.

En México existen 56 revistas inscritas en el índice de Artemisa, organizado y supervisado por el CENIDS, que además distribuye la información por vía electrónica.² Sólo existen 14 revistas mexicanas inscritas en el *Index Medicus: Annals of Hepatology*,³ *Archives of Medical Research*,⁴ *Archivos de Cardiología*,⁵ *Cirugía y Cirujanos*,⁶ *Gaceta Médica de México*,⁷ *Ginecología y Obstetricia de México*,⁸ *Revista Alergia de México*,⁹ *Revista de Gastroenterología de México*,¹⁰ *Revista de Investigación Clínica*,¹¹ *Revista del Instituto Nacional de Cancerología*,¹² *Revista del Hospital General de México*,¹³ *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*,¹⁴ *Revista Mexicana de Urología*,¹⁵ *Salud Pública de México*.¹⁶ De ellas hay dos revistas con alguna particularidad: *Annals of Hepatology* no se encuentra registrada en los índices de Artemisa, *Archives of Medical Research* no es ya propiamente una revista mexicana, pertenece a una editorial extranjera y se publica en Nueva York desde 1999.

En la política y otras ciencias sociales se da por válida la comparación entre países para utilizarla en la planeación y evaluación de diversas situaciones. En España, que tiene alrededor de 40 millones de habitantes, y que no tiene el mayor desarrollo científico entre los miembros de la Comunidad Económica Europea, existen siete revistas incluidas en el *Index Medicus* sólo de medicina interna: *Medicina Clínica (Barc)*,¹⁷ *Anales de Medicina Interna*,¹⁸ *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina (Madr)*,¹⁹ *Anales de Medicina (Barc)*,²⁰ *Medicina Española (Val)*,²¹ *Revista de Medicina de la Universidad de Navarra*.²² México, con más de 100 millones de habitantes y sin

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

ser muy estricto, cuenta con tres revistas ligadas con la medicina interna: *Gaceta Médica de México*, *Revista de Gastroenterología de México* y *Revista de Investigación Clínica*. No obstante, las revistas españolas que comento son de medicina interna en sentido estricto y tienen una larga antigüedad, por cierto, siempre se han publicado en español. No haré comparaciones con otros países por la indudable diferencia en desarrollo económico y, por ende, en el nivel de desarrollo científico y de difusión de la ciencia.

En los últimos años sólo tres revistas mexicanas han ingresado al *Index: Annals of Hepatology* en el 2002, *Cirugía y Cirujanos* en el 2003 y la *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* en el 2005. Comentado por uno de sus editores, después de arduos trabajos durante más de cinco años la revista del IMSS fue aceptada. *Annals of Hepatology* constituye un ejemplo a seguir: ingresó directamente desde su primer número hace tres años. En contraste, varias revistas inscritas en el *Index* han desaparecido: *Prensa Médica Mexicana* (1936-1979),²³ *Medicina (Mex, 1920-1977)*²⁴ y *Semana Médica de México* (1954-1993).²⁵

Desde nuestro muy particular punto de vista, parece necesario que existan mejores revistas mexicanas, pero también en mayor número. Una revista clínica incluida en el *Index Medicus* que difunda el conocimiento obtenido por los internistas mexicanos nos parece necesaria.

Ante el estímulo que nos da haber recibido la aprobación del CENIDS, hecha con indicadores precisos y estrictos, y la importancia que ello representa, iniciaremos los trabajos necesarios para incluir nuestra revista *Medicina Interna de México* en el *Index Medicus*. Necesitaremos asesoramiento amplio, especializado, y, en particular, el apoyo de los lectores, de los miembros del Colegio de Medicina Interna de México, del Consejo Mexicano de Medicina Interna y de los grupos editoriales con los que trabajamos. Será un arduo trabajo, pero lo emprenderemos con entusiasmo hasta alcanzar nuestro objetivo.

REFERENCIAS

1. Cita de la carta al editor de este mismo número
2. <http://artemisa.medigraphic.com/artemisa.do>
3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog&term=101155885> [NlmlD]&doptcmdl=Expanded&cmd=search
4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog&term=9312706> [NlmlD]&doptcmdl=Expanded&cmd=search.
5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog&term=101126728> [NlmlD]&doptcmdl=Expanded&cmd=search
6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog&term=0372736> [NlmlD]&doptcmdl=Expanded&cmd=search
7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog&term=0010333> [NlmlD]&doptcmdl=Expanded&cmd=search
8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog&term=0376552> [NlmlD]&doptcmdl=Expanded&cmd=search
9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog&term=9317222> [NlmlD]&doptcmdl=Expanded&cmd=search.
10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog&term=0404271> [NlmlD]&doptcmdl=Expanded&cmd=search.
11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog&term=9421552> [NlmlD]&doptcmdl=Expanded&cmd=search.
12. www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog&term=7505984[NlmlD]&doptcmdl=Expanded&cmd=search.
13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog&term=0413554> [NlmlD]&doptcmdl=Expanded&cmd=search.
14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog&term=101243727> [NlmlD]&doptcmdl=Expanded&cmd=search.
15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog&term=20310090R> [NlmlD]&doptcmdl=Expanded&cmd=search.
16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog&term=0404371> [NlmlD]&doptcmdl=Expanded&cmd=search.
17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog&term=0376377> [NlmlD]&doptcmdl=Expanded&cmd=search
18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog&term=9112183> [NlmlD]&doptcmdl=Expanded&cmd=search
19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog&term=7505188> [NlmlD]&doptcmdl=Expanded&cmd=search
20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog&term=0377500> [NlmlD]&doptcmdl=Expanded&cmd=search
21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog&term=2985243R> [NlmlD]&doptcmdl=Expanded&cmd=search
22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog&term=0123071> [NlmlD]&doptcmdl=Expanded&cmd=search
23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog&term=0413433> [NlmlD]&doptcmdl=Expanded&cmd=search
24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog&term=0417453> [NlmlD]&doptcmdl=Expanded&cmd=search.
25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog&term=0404404> [NlmlD]&doptcmdl=Expanded&cmd=search.

Dr. Manuel Ramiro H.

Editor

E-mail: mramirocl@clinicalomas.com.mx

Experiencia en el tratamiento del cáncer de vejiga en el Servicio de Oncología del CMN 20 de Noviembre, ISSSTE

Beatriz A. Ortega Meza,* Generoso de Obaldia Castillo,** Jorge Galindo Orduñez***

RESUMEN

Antecedentes: las fuentes del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México reportaron, en el año 2000, un índice de mortalidad por cáncer de vejiga de 1.12 por cada 100,000 habitantes.

Objetivo: reportar la experiencia en el tratamiento y seguimiento de 50 pacientes con diagnóstico de cáncer de vejiga.

Material y método: se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de cáncer de vejiga atendidos en el servicio de oncología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, de enero de 1996 a diciembre del 2001. Existieron 50 casos evaluables con corroboración histológica de cáncer de vejiga. Se clasificaron de acuerdo con el sistema de Jewett-Marshall. La curva de supervivencia se calculó por el método de Kaplan-Meier.

Resultados: la distribución de pacientes fue de 35 hombres (70%) y 15 mujeres (30%), con límites de edad entre 43 y 92 años y media de 69 años. En etapa 0 hubo 14 pacientes; en la A, ocho; en la B1, dos; en la B2, 14; en la C, siete y en la D2, cinco. El síntoma más frecuente fue la hematuria macroscópica en 92% de los pacientes. En todos los casos el diagnóstico se estableció mediante la toma de biopsia por cistoscopia o mapeo vesical. En el tipo de histología se observó: carcinoma de células transicionales en 45 pacientes (90%), carcinoma papilar en dos (4%), adenocarcinoma en dos (4%) y carcinoma urotelial en uno (2%). El grado de diferenciación ASH I se hizo en 16 pacientes, ASH II en 19 y ASH III en 15. El tratamiento dependió de la etapa clínica: etapa 0 y A recibieron bacilo de Calmette-Guérin; etapa B1 radioterapia; B2 administración de 20 Gys de radioterapia externa preoperatoria en conjunto con cistectomía radical con diversos tipos de derivación urinaria, en el que el conducto ileal (Bricker) fue el más frecuente. En etapa C recibieron la radioterapia preoperatoria de 20 Gys seguida de cistectomía radical en cuatro y cistectomía simple en tres pacientes. Los pacientes en etapa D2 recibieron radioterapia radical en la vejiga; a uno se le practicó cistectomía simple con conducto ileal y a otro sólo conducto ileal. La supervivencia real al corte en la etapa 0 fue de 12 a 60 meses; en la cual permanecen 10 pacientes sin actividad tumoral y cuatro murieron sin ésta. En la etapa A, el rango de supervivencia fue de 12 a 60 meses; cuatro viven sin actividad tumoral y uno con actividad tumoral, dos murieron sin ésta y uno con actividad tumoral. La supervivencia en etapa B1 fue de 9 a 12 meses con todos los pacientes vivos y sin actividad tumoral. En la B2 hubo rango de 4 a 51 meses de supervivencia, en la que viven ocho sin actividad tumoral y uno con actividad tumoral y seis murieron con actividad tumoral y uno sin ésta. En etapa C el rango de supervivencia fue de 1 a 42 meses con tres vivos sin actividad tumoral y cuatro muertos con actividad tumoral. La etapa D2 tuvo un rango de tres a nueve meses de supervivencia; sin embargo, todos los pacientes fallecieron con actividad tumoral.

Conclusiones: la mayoría de los pacientes estuvieron en etapas invasoras y los que han conseguido vivir más son los de etapas tempranas. La cirugía radical es el procedimiento indicado en casos de invasión muscular profunda.

Palabras clave: cáncer de vejiga, tratamiento.

ABSTRACT

Background: According to the Mexican Histopathologic Malignant Neoplasia Registry, in the year 2000 the mortality rate due to bladder cancer was 1.12 per 100,000 persons.

Objective: To report the experience in treatment and follow up of 50 patients with bladder cancer diagnosis is reported.

Materials and methods: Clinical files of patients with bladder cancer, treated in the Oncology Service of CMN 20 de Noviembre, from January 1996 to December 2001 were revised. There were found 50 valid cases with histological corroboration of bladder cancer. They were classified according to Jewett-Marshall System and the survival curve was calculated according to Kaplan-Meier Method.

Results: Patients were 35 men (70%) and 15 women (30%). The age range was between 43 and 92 years with a mean of 69 years. In stage 0 there were 14 patients, in stage A, 8; in stage B1, 2, in stage B2, 14; in C, 7 and in D2, 5. The most frequent symptom was macroscopic hematuria in 92% of the patients. Diagnostic was established with biopsy by cystoscopy or vesical mapping in all the cases. The histological types were: transitional cell carcinoma in 45 patients (90%), papilar carcinoma in 2 patients (4%), adenocarcinoma in 2 patients (4%) and urotelial carcinoma in 1 patient (2%). Tumor grading was ASH I in 16 cases, ASH II in 19 and ASH III in 15. The treatment depended on the stage: patients in stage 0 and A got intravesical BCG, in stage B1 radiotherapy was administered. In stage B2, 20 Gys of preoperative external radiotherapy was administered followed by a radical cystectomy, making several urinary derivation being the ileal conduct (Bricker) the most frequent. In stage C they received 20 Gys pre-operative radiotherapy followed by surgery: radical cystectomy in 4 patients and simple cystectomy in 3 patients. In stage D2, they received bladder radical radiotherapy, in one of them also a simple cystectomy with ileal conduct was practiced and to another one only the ileal conduct was practiced. The real survival up to December 2001 cut in stage 0 was in range from 12 to 60 months, 10 patients live without tumoral activity and 4 died without tumoral activity; in stage

A the survival range was from 16 to 60 months, 4 live without tumoral activity, 1 with tumoral activity; 2 of them died without tumoral activity and 1 with tumoral activity. In stage B1 the survival range was of 9 and 12 months alive without tumoral activity, in stage B2 the survival range was between 4 and 51 months, 8 of them live without tumoral activity, 1 with tumoral activity, 6 of them died with tumoral activity and one without it. In stage C the survival range was from 1 to 42 months 3 are alive without tumoral activity and 4 died with tumoral activity. In stage D2 the survival range is from 3 to 9 months and all patients died with tumoral activity.

Conclusions: Most part of the patients were found in invasive stages, the patients who have more survival time are the ones of early stages. The radical surgery is the most indicated procedure in case of deep muscular invasion.

Key words: bladder cancer, treatment.

El cáncer de vejiga ocupa el cuarto lugar en incidencia de cáncer en hombres y el séptimo en mujeres.¹ Se diagnostican más de 50,000 casos de cáncer de vejiga al año y se calcula que aproximadamente 100,000 morirán a consecuencia de esta enfermedad.² Las fuentes del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México, en el año 2000 reportaron una tasa de mortalidad por cáncer de vejiga del 1.12 por cada 100,000 habitantes.³ El cáncer de vejiga se manifiesta en pacientes de 70 años en adelante y es muy raro en menores de 40 años; se diagnostica más en pacientes de áreas urbanas que rurales y sus causas incluyen: tabaquismo, exposición a anilinas, benzidinas, hidrocarburos, infecciones urinarias frecuentes, alcoholismo, administración terapéutica de alquilantes, antecedentes de radioterapia pélvica y otros factores que se relacionan con el origen del cáncer de vejiga.⁴ La mayoría de los casos son superficiales y la resección completa es el tratamiento indicado; sin embargo, más de la mitad de estos pacientes experimentarán recurrencia por lo que requieren vigilancia a largo plazo. Los pacientes con cáncer invasor pueden controlarse con cirugía, radioterapia y combinación con quimioterapia.⁵ Este artículo describe la experiencia del servicio de oncología quirúrgica del Centro Médico Nacional 20

de Noviembre, en el diagnóstico y tratamiento del paciente con cáncer de vejiga.

MATERIAL Y MÉTODO

Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de vejiga atendidos en el servicio de oncología, del 1 de enero de 1996 al 31 de diciembre del 2001. Se incluyeron pacientes del sexo masculino y femenino con diagnóstico histológico corroborado de cáncer de vejiga de cualquier estirpe histológica sin tratamiento previo en todas las etapas, con estudios completos que incluyeron: cistoscopia o mapeo vesical con toma de biopsia, tomografía axial computada abdominopélvica, urografía excretora, telerradiografía de tórax y exámenes de laboratorio. Se excluyeron los pacientes que se intervinieron quirúrgicamente fuera del servicio. El cálculo de supervivencia se hizo por el método de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Se evaluaron 50 pacientes con cáncer de vejiga y expediente completo de los cuales 35 fueron hombres (75%) y 15 mujeres (30%).

El rango de edad estuvo entre 43 y 92 años de edad con una media de 69 años.

El signo más común fue la hematuria macroscópica en 46 casos (92%), el síntoma fue la disuria en tres casos (6%) y obstrucción urinaria en tres casos (6%).

Veintiséis pacientes manifestaron enfermedades concomitantes, 11 tuvieron hipertensión arterial (22%), cuatro cardiopatía (8%), tres diabetes mellitus (6%), uno asma (2%), otro enfermedad de Parkinson (2%) y cinco neoplasias no urológicas (8%) (carcinoma basocelular de piel, leucemia, linfoma no Hodgkin, cáncer de mama, fibrosarcoma).

* Jefe de la Sección Médica de Ginecología Oncológica.

** Jefe de la Sección Médica de Tumores Mixtos.
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

*** Médico cirujano oncólogo.

Correspondencia: Dra. Beatriz A. Ortega Meza. Servicio de Oncología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Av. Coyoacán 524 esq. Félix Cuevas, colonia Del Valle, CP 03100, México, DF. Tel.: 5200-5003 ext. 4446. Fax 5559-8941.

E-mail baortegameza@smeo.org.mx

Recibido: febrero, 2006. Aceptado: mayo, 2006.

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

En relación con los factores de riesgo, 34 pacientes (68%) tenían antecedentes de tabaquismo de varios años (10 a 25 años). La ocupación de este grupo de pacientes incluía labores de hogar, profesores, carpinteros, choferes, albañiles y empleados federales.

A todos los pacientes se les realizó cistoscopia con toma de biopsia; en nueve la muestra no fue satisfactoria por lo que se les hizo mapeo vesical con anestesia. De igual manera, a todos se les realizó urografía excretora y tomografía axial computada abdominopélvica. A 26 pacientes se les practicó gammagrama óseo, de los cuales, dos resultaron positivos para metástasis.

Los tipos histológicos más frecuentes fueron: carcinoma de células tansicionales (90%), carcinoma papilar (4%), adenocarcinoma (4%) y carcinoma urotelial (2%). En el grado de diferenciación ASH I hubo 16 pacientes (32%), ASH II, 19 (38%) y ASH III con 15 (30%).

Las biopsias se reportaron como carcinoma *in situ* (dos pacientes), lesiones localizadas en la mucosa (en 12) y superficiales (en 8) con invasión al músculo superficial en dos casos e invasión profunda en 14 pacientes.

En siete pacientes se describieron tumores que ocuparon gran parte de la vejiga y la tomografía abdominopélvica reportó probable infiltración a la grasa perivesical. En cinco pacientes los estudios de extensión demostraron metástasis al pulmón en dos, óseas en dos y uno en el hígado.

De acuerdo con el sistema de etapificación de Jewett-Marshall a etapa 0 correspondieron 14 pacientes, a etapa A 8, a etapa B 1 2, a etapa B 2 14, a etapa C 7 y a etapa D 2 5.

El tratamiento se eligió de acuerdo con los resultados histopatológicos de la biopsia tomada en la cistoscopia o mapeo. A 22 pacientes se les practicó resección transuretral del tumor vesical, en dos el reporte fue de carcinoma *in situ*, en 12 la lesión se reportó en la mucosa con tumores bien diferenciados y en ocho se reportaron en la submucosa con seis bien diferenciados y dos moderadamente diferenciados.

El tratamiento de los pacientes con diagnóstico *in situ* y lesiones en la mucosa y tres en la submucosa, se hizo con la aplicación intravesical de bacilo de Calmette-Guerin (realizado por el servicio de urología). Cinco pacientes con lesiones en la submucosa recibieron radioterapia externa.

De los 16 pacientes con invasión muscular, nueve fueron bien diferenciados, cinco moderadamente diferenciados y dos mal diferenciados. Los pacientes con invasión muscular superficial se trataron con radioterapia externa. La edad de estos pacientes estuvo entre 85 y 92 años. Los 14 pacientes con invasión muscular profunda recibieron 20 Gys de radioterapia externa preoperatoria, seguida de cistectomía radical con reconstrucción tipo conducto ileal (Bricker) en ocho pacientes, conducto colónico en dos, reservorio continente tipo Miami en dos y tipo Indiana en otros dos.

Las piezas quirúrgicas reportaron lesiones en la mucosa en dos pacientes, lesiones superficiales en cuatro, invasión muscular profunda en seis, infiltración hasta la capa serosa en uno y una pieza negativa a tumor residual. En un paciente con invasión muscular profunda se reportó un foco de adenocarcinoma de próstata bien diferenciado. Se disecaron de 6 a 26 ganglios y se reportó un solo caso con ganglio positivo.

En siete pacientes con tumor voluminoso que ocupaba gran parte de la vejiga y con los datos de la tomografía axial computada abdominopélvica de invasión a la grasa perivesical, se observaron dos bien diferenciados, dos moderadamente diferenciados y tres mal diferenciados. Recibieron radioterapia preoperatoria de 20 Gys, seguida de laparotomía exploradora. A tres pacientes se les realizó cistectomía simple paliativa, con reconstrucción del conducto ileal en dos y conducto colónico en uno. A cuatro se les practicó cistectomía radical y reconstrucción, reservorio tipo Miami en dos, conducto colónico en uno, y conducto ileal en uno.

De las piezas de cistectomía radical, la neoplasia infiltraba la muscular profunda en un paciente y la grasa perivesical en tres. De estos últimos, uno tenía infiltración microscópica en el útero y la vagina. Se resecaron de 3 a 18 ganglios con reporte de metástasis en dos casos. Además, tres recibieron quimioterapia.

Cinco pacientes manifestaron metástasis a distancia al momento del diagnóstico inicial (dos al pulmón, dos a huesos y uno al hígado). Los tumores fueron moderadamente diferenciados en dos y mal diferenciados en tres.

Todos recibieron radioterapia pélvica por hematuria importante; a uno se le practicó, además, cistectomía simple paliativa por persistencia de hematuria con

realización de conducto Bricker, y al otro se le realizó derivación interna con conducto ileal sin cistectomía. Dos pacientes recibieron radioterapia en las metástasis óseas y tres quimioterapia.

De las 18 cistectomías radicales, en tres cistectomías simples y en un conducto ileal (como único procedimiento quirúrgico), se observaron complicaciones posquirúrgicas en tres pacientes (6%); uno con necrosis de la mucosa del conducto ileal, otro con dehiscencia de la herida quirúrgica y otro con dehiscencia de anastomosis íleo colónica en pacientes con reconstrucción tipo conducto Miami.

Recurrencia y supervivencia

En el grupo de pacientes en etapa 0, dos manifestaron progresión de la enfermedad en uno a dos años después del tratamiento inicial. La supervivencia fue de 12 a 18 meses; tres murieron a consecuencia de segundas neoplasias no urológicas con supervivencia de 24 a 48 meses y tres fallecieron por causas no neoplásicas sin actividad del cáncer de vejiga. Superviven seis pacientes sin actividad tumoral con rango de 12 a 40 meses.

De los pacientes en etapa A, tres demostraron progresión y se trataron con radioterapia externa, supervivieron de 14 a 40 meses y dos murieron por causas no neoplásicas. Superviven dos pacientes con actividad tumoral (supervivencia real al momento del corte) de 6 y 12 meses y otro sin actividad tumoral de 22 meses.

Los paciente en etapa B1 fueron los de mayor edad. Al momento del corte del estudio, vivieron sin actividad tumoral de 9 a 12 meses, respectivamente.

En la etapa B2, cuatro manifestaron recurrencia pélvica y dos hidronefrosis e insuficiencia renal en un periodo de 9 a 18 meses. Tres murieron por causas no neoplásicas. Superviven cinco pacientes sin actividad tumoral en un periodo de 17 a 51 meses.

De los siete pacientes en etapa C, murieron cuatro con actividad tumoral y la supervivencia fue de 1 a 11 meses. Al momento del corte supervivían tres pacientes sin actividad tumoral con periodo de 16 a 42 meses.

Los cinco pacientes en etapa D2 fallecieron con actividad tumoral y tuvieron supervivencia de cuatro a nueve meses.

DISCUSIÓN

En este estudio, los varones fueron afectados con mayor frecuencia, lo que concuerda con varios autores. El promedio de edad fue de 69 años y el factor de riesgo más recurrente, el tabaquismo, así como el uso de alquilantes en el tratamiento de otras neoplasias.

El signo más frecuente fue la hematuria y el síntoma la disuria. La cistoscopia es el principal procedimiento diagnóstico. Éste se realizó a todos los pacientes, ya que la información que proporciona sobre la existencia del tumor, extensión, localización y la toma de biopsia durante la misma, es decisiva para establecer el diagnóstico histológico, grado de diferenciación y profundidad de invasión. El tipo de tumor más frecuente fue el de células transicionales, lo que concuerda con varios hallazgos en todo el mundo. En el hospital continúan los reportes del grado de diferenciación con la nomenclatura del sistema ASH. En diciembre de 1998 la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Patología Urológica publicaron un consenso para la clasificación y gradación de las neoplasias uroteliales (células transicionales) de la vejiga urinaria. Esta nueva clasificación surgió de la necesidad de realizar un sistema de clasificación que fuera aceptado en todo el mundo para neoplasias vesicales y pudiera usarse por patólogos, urólogos y oncólogos. Este sistema de clasificación no sólo contiene la nomenclatura de las lesiones neoplásicas, sino también de las lesiones preneoplásicas.⁶

A todos los pacientes se les realizó tomografía y urografía excretora para determinar la extensión de la enfermedad local y descartar lesiones en otros órganos del aparato urinario, así como la coexistencia de ganglios pélvicos y retroperitoneales. En la bibliografía se reporta la utilidad de la resonancia magnética y del ultrasonido transvesical para establecer el grado de infiltración a la pared vesical por medios preoperatorios y, de esta manera, elegir el tratamiento adecuado; sin embargo, en nuestro hospital no contamos con estos recursos.

Durante varios años se han utilizado diversas clasificaciones; en 1952, Marshall modificó la de Jewett y Strong (que aún se considera válida) y fue

la utilizada para clasificar a los pacientes. A partir de 1978, la Unión Internacional contra el Cáncer propuso la clasificación TNM con la finalidad de alcanzar el acuerdo de registro y exactitud de la información sobre la extensión de la enfermedad por cada sitio anatómico; la modificación más reciente a este sistema de clasificación se realizó en el año 2002.⁷

En los pacientes con invasión muscular se utiliza la radioterapia externa, previa a la cistectomía radical con el propósito de mejorar la supervivencia; sin embargo, existen estudios que demuestran que no aumenta la supervivencia si se compara la radioterapia externa preoperatoria con la cistectomía sola.⁸ A todos los pacientes de nuestro grupo con invasión muscular profunda se les administró radioterapia preoperatoria a dosis de 20 Gys. En los reportes de patología se ve modificado el diagnóstico, ya que en algunos casos las piezas sólo demostraron lesiones en la mucosa e, incluso, una de las piezas se reportó como negativa. Esto demuestra el efecto de la radioterapia en la neoplasia, lo que sugiere que se debe realizar nueva cistoscopia y toma de biopsia previa a la cistectomía radical y establecer el protocolo para cirugía con resección parcial de la vejiga o en combinación con quimioterapia para conservación de la vejiga.⁹⁻¹²

Por lo que se refiere a las derivaciones urinarias se han realizado diversas técnicas que incluyen reservorios continentales,^{13,14} los cuales pueden provocar complicaciones urodinámicas y de absorción de electrolitos que repercuten en el estado funcional de los pacientes. En la mayoría de los pacientes se practicó conducto ileal (Bricker) porque es un procedimiento de fácil técnica y se realiza en poco tiempo quirúrgico. Este procedimiento causó menos complicaciones posquirúrgicas; sin embargo, tiene el inconveniente de ser una derivación incontinente. En nuestros pacientes también se realizaron conductos continentales con tiempos quirúrgicos prolongados y complicaciones más graves.

Los procedimientos de cistectomías parciales pueden indicarse según la localización y extensión de la lesión. En los pacientes de nuestro estudio no se realizaron, ya que ninguno reunía las características necesarias para ponerlos en práctica.

Existen técnicas de reemplazo de vejiga con anastomosis uretrointestinal ortotópica,¹⁵⁻¹⁷ indicada en pacientes seleccionados que permite la forma natural de micción. En nuestro servicio no se ha realizado ningún procedimiento de este tipo. Los ensayos de quimiorradioterapia para conservación de la vejiga demuestran buenos resultados; sin embargo, los pacientes deben mantenerse en estrecha vigilancia por largos periodos, ya que las probabilidades de recurrencia son muy altas.

El análisis de supervivencia muestra que los pacientes en etapas tempranas o superficiales tienen mayor supervivencia que en etapas invasoras (figura 1). La proporción por etapas de pacientes vivos y muertos demuestra mayor número de supervivientes en etapas iniciales (figura 2). La figura 3 muestra la curva global de supervivencia.

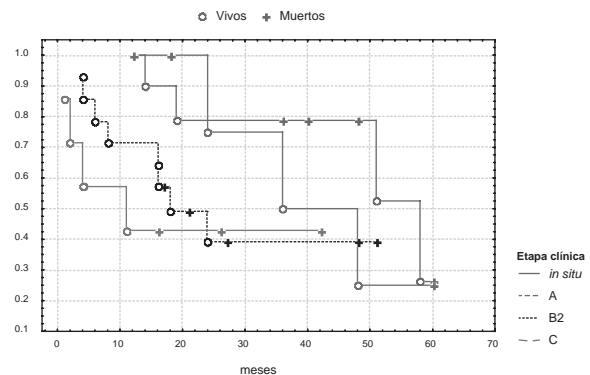


Figura 1. Curva de proporción acumulada de supervivencia por etapas (Kaplan-Meier).

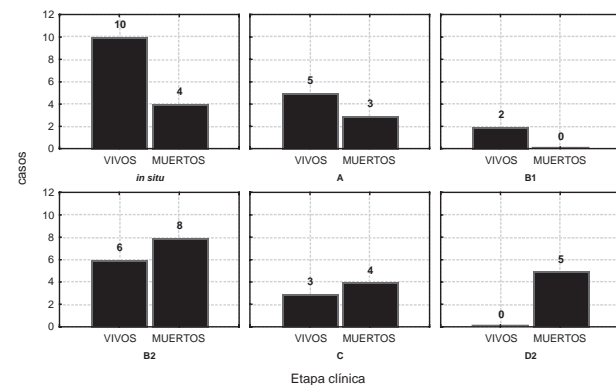


Figura 2. Gráfica que muestra el número de pacientes vivos y muertos por etapa.

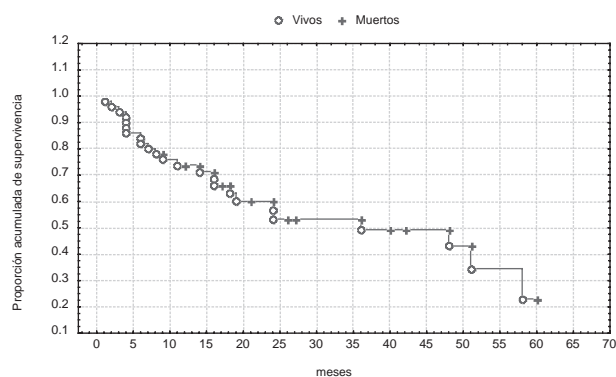


Figura 3. Curva de supervivencia global.

CONCLUSIONES

Es fundamental el estudio adecuado de los pacientes para establecer la extensión de la enfermedad y planear un tratamiento adecuado. Los pacientes con cáncer de vejiga tienen alto riesgo de recurrencia, por lo que deben vigilarse por largos periodos. Los procedimientos de derivación urinaria se eligen de acuerdo con el estado general del paciente, así como de la capacidad para adaptarse al tratamiento de derivación continente o no. Los resultados de las piezas de cistectomía radical, después de la radioterapia preoperatoria, hacen considerar la opción de establecer ensayos para la conservación de la vejiga en casos seleccionados.

Agradecimientos

Matemático Jorge Galicia Tapia quien realizó el análisis estadístico y las curvas de supervivencia.

REFERENCIAS

- De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: Principles and Practice of Oncology, 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2003.
- Compendio del Registro Nacional de Neoplasias Malignas en México. Secretaría de Salud, 2000.
- Varo BA, Farouk AM, Diaz-Molina C, Serrano CA, et al. ¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar un cáncer de vejiga? Revista de Oncología 2004;6:6
- Sarosdy MF, Schellhammer P, Bokinsky G, Kahn P, et al. Clinical evaluation of a multi-target fluorescent *in situ* hybridization assay for detection of bladder cancer. J Urol 2002;168:1950-4.
- Crawford ED, Wood DP, Petrylak DP, Scott J, et al. Southwest Oncology Group studies in bladder cancer. Cancer 2003;97(8 Suppl):2099-108.
- Epstein JI, Amin MB, Reuter VE, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. The Bladder Consensus Conference Committee. Am J Surg Pathol 1998;12:1435-48.
- Cancer Staging Manual [en línea] American Joint Committee on Cancer; 6th ed. (2002) <<http://www.cancerstaging.org/products/clarifications.pdf>>.
- Montie JE, Straffon RA, Stewart BH. Radical cystectomy without radiation therapy for carcinoma of the bladder. J Urol 1984;131:477-82.
- Douglas MR, Kaufman DS, Zietman AL, Althausen AF, et al. Conservative Surgery, Patient Selection, and Chemoradiation as Organ-Preserving Treatment for Muscle-Involving Bladder Cancer. Semin Oncol 1996;23(5):614-20.
- Bellmunt J, Guillem V, Paz-Ares L, González-Larriba JL, et al. Phase I-II Study of Paclitaxel, Cisplatin, and Gemcitabine in Advanced Transitional-Cell Carcinoma of the Urothelium. J Clin Oncol 2000;18(18):3247-55.
- Vaughn DJ. Paclitaxel and carboplatin in bladder cancer: recent developments. Eur J Cancer 2000;36(Suppl):7-12.
- Kachnic LA, Kaufman DS, Heney NM, Althausen AF, et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. J Clin Oncol 1997;15(3):1022-9.
- Angioli R, Estape R, Cantuaría G, Mirshemi R, et al. Urinary complications of Miami pouch: Trend of conservative management. Am J Obst Gynecol 1998;179(2):343-8.
- Bihrlé R. The Indiana pouch continent urinary reservoir. Urol Clin North Am 1997;24(4):773-9.
- Hautmann RE. The ileal neobladder to the female urethra. Urol Clin North Am 1997;24(4):827-35.
- Constantinides C, Manousakas T, Chrisoforos M, Giannopoulos A. Orthotopic bladder substitution after radical cystectomy: 5 years of experience with a novel personal modification of the ileal S pouch. J Urol 2001;166:532-7.
- Parekh DJ, Clark T, O' Connor J, Jung C, et al. Orthotopic neobladder following radical cystectomy in patients with high perioperative risk and co-morbid medical conditions. J Urol 2002;168:2454-6.



Prevalencia de síndromes geriátricos en ancianos hospitalizados

Tania García Zenón,* Jesús A. López Guzmán,* José A. Villalobos Silva,** Carlos D'Hyver de las Deses***

RESUMEN

Objetivos: determinar la prevalencia de los síndromes geriátricos en ancianos de 80 o más años, hospitalizados, y compararla con la reportada en la literatura geriátrica.

Pacientes y métodos: en un estudio retrospectivo, descriptivo, transversal se determinó la presencia de diferentes síndromes geriátricos en ancianos de 80 o más años que ingresaron al Centro Médico ABC durante el periodo de enero a diciembre del 2004, mediante las escalas validadas específicas y criterios habituales para cada uno de ellos.

Resultados: se incluyeron 500 pacientes, con edad media de 85.47 ± 4.4 años, 56.4% (n=282) eran mujeres. Se analizaron 23 síndromes geriátricos, el más frecuente fue el de polifarmacia, con prevalencia del 68.2%, y el menos frecuente fue abuso-maltrato, con 0.6%. En comparación con la literatura, tuvieron mayor prevalencia los siguientes síndromes geriátricos: depresión, incontinencia urinaria, déficit visual y auditivo, trastornos hidroelectrolíticos y polifarmacia. Con menor prevalencia: caídas, fragilidad, inmovilidad, constipación, desnutrición, obesidad, trastornos del sueño, padecimiento podiátrico, colapso del cuidador, abuso y maltrato. Los síndromes geriátricos de delirio, úlceras por presión, trastornos de la marcha, deterioro cognitivo, incontinencia fecal y padecimiento dental ocurrieron con rangos similares a lo descrito en la literatura.

Conclusiones: las características de los síndromes geriátricos pueden explicarse, en parte, por el nivel socioeconómico y la edad avanzada de la población estudiada. Conocer la prevalencia de estas afecciones en nuestro medio permite conocer las características de nuestra población y planear necesidades futuras.

Palabras clave: síndromes geriátricos, ancianos, prevalencia.

ABSTRACT

Objectives: To determine the prevalence of geriatric syndromes in hospitalized elderly over 80 years compared with the reported of geriatric literature.

Patients and methods: In a retrospective, descriptive, transversal study we analyzed the different geriatric syndromes in elderly over 80 years hospitalized in the ABC Medical Center between January and December of 2004, through the specific validate scales and habitual criteria for each one.

Results: Five hundred subjects were included, mean age 85.47 ± 4.4 , 56.4% woman (n=282). We analyzed 23 geriatric syndromes, the most frequent was polypharmacy with a prevalence of 68.2%, and the least frequent abuse and mistreatment, with 0.6%. Compared with the literature, there were present more frequently the following geriatric syndromes: depression, urinary incontinence, visual and hearing impairment, electrolytic disorders, and polypharmacy. With lower prevalence: falls, fragility, immobility, constipation, malnutrition, obesity, sleep disorders, podiatric illnesses, caregiver's burden, abuse and mistreatment. The geriatric syndromes delirium, pressure ulcers, gait disorders, cognitive impairment, fecal incontinence, and dental illnesses were in similar ranges to the literature reported.

Conclusion: The geriatric syndromes characteristics can be explained, in part, by the socioeconomic level and the advanced age of the studied population. The prevalence knowledge of these entities in our environment let us know our population characteristics and to plan future necessities.

Key words: geriatric syndromes, elderly, prevalence.

* Residente de segundo año de geriatría.

*** Residente de segundo año de terapia intensiva.

**** Titular del curso de geriatría.
Centro Médico ABC.

Correspondencia: Dra. Tania García Zenón. Centro Médico ABC. Sur 136 número 116, colonia Las Américas, CP 01120. Tel.: 5230-8000, extensión 8572. E-mail: taniagarze@yahoo.es
Recibido: febrero, 2006. Aceptado: mayo, 2006.

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

Los síndromes geriátricos son signos y síntomas que ocurren de forma frecuente (aunque no exclusiva) en los ancianos. Pueden ser manifestaciones de diversos padecimientos, o bien ser enfermedades *per se*; pueden ser causa o efecto de distintas afecciones, frecuentemente se correlacionan entre sí, y tienen grandes repercusiones en la morbilidad y mortalidad del anciano. La presencia de cada síndrome traduce tanto el estado actual de

un paciente geriátrico como su potencial pronóstico. Entre los síndromes geriátricos más comunes se encuentran: caídas, depresión, fragilidad, delirio, inmovilidad, trastornos de la marcha y equilibrio, deterioro cognitivo, incontinencia, constipación y pérdida de la autonomía, entre otros. En la literatura mundial existen estudios de la prevalencia de cada uno de ellos y de sus consecuencias; sin embargo, no encontramos estudios en México que describan la prevalencia de la mayor parte de estas afecciones. El presente trabajo estudia la prevalencia de los síndromes geriátricos más comunes en ancianos de 80 o más años, hospitalizados.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó valoración geriátrica a todos los pacientes de 80 o más años que ingresaron al Centro Médico ABC durante el periodo de enero a diciembre del 2004, cualquiera que fuera la causa. Las valoraciones geriátricas se realizaron al día siguiente de su ingreso hospitalario. Se excluyó a los pacientes con un ingreso previo menor a un año, que rehusaran la valoración geriátrica, que ingresaran directamente a la unidad de terapia intensiva o que por sus condiciones físicas no fueran aptos para la aplicación de las diferentes escalas incluidas en la valoración.

Se definió síndrome de caídas a la presencia de dos o más episodios en un periodo de 12 meses. Inmovilidad, como deterioro en las funciones motoras que condicionaran limitación en las actividades básicas de la vida diaria. Se tomó en cuenta la presencia de escasas de decúbito en cualquiera de sus estadios.

Se definió incontinencia urinaria como la pérdida involuntaria de orina que condicionara un problema social, e incontinencia fecal como la salida sin control de materia fecal de por lo menos un mes de evolución.

Constipación se definió como una frecuencia de evacuación de menos de tres veces por semana, de consistencia dura, dolor a la defecación o necesidad de digitalización para lograr la evacuación.

Se consideró obesidad un índice de masa corporal igual o mayor de 30 kg/m².

Cualquier alteración ocurrida durante el periodo de sueño (insomnio, trastornos del ciclo circadiano,

apnea del sueño, síndrome de piernas inquietas) se consideró trastorno del sueño; si dentro de la lista de medicamentos se encontraba algún fármaco para conciliar el sueño, el síndrome se consideró positivo.

Cualquier alteración encontrada tras la exploración en los pies y los dientes se consideró padecimiento podiátrico y dental, respectivamente.

El abuso-maltrato se consideró positivo cuando hubo respuesta afirmativa a la pregunta: "¿ha habido alguna situación por parte de su familiar-cuidador que usted considera maltrato de cualquier tipo (físico, psicológico, social, económico)? En todos los casos se hacía hincapié, durante la exploración física, en datos potencialmente sugerentes de maltrato.

Se aplicaron las escalas de Tinetti, Yesavage (GDS) corto, Evaluación del Estado Confusional (criterios de CAM), Mini-Mental Folstein (MMSE), Examen Mínimo del Estado Nutricio (MNA) y de Zarit para los diagnósticos de trastornos de la marcha y equilibrio, depresión, delirio, deterioro cognitivo, desnutrición y colapso del cuidador, respectivamente.

Si había datos de depresión o delirio, el estado cognitivo se consideró no valorable.

Se definió fragilidad la existencia de cuando menos tres de los siguientes criterios: pérdida de peso, deterioro cognitivo, depresión, problemas psicosociales, déficit sensorial (auditivo, visual), incontinencia (urinaria, fecal).

Se definió pérdida de la autonomía a la dependencia para realizar actividades básicas de la vida diaria (ABVD) (baño, vestido, acudir al sanitario, movilización, control de esfínteres, alimentación) o actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) (capacidad para usar el teléfono, realizar compras, cocinar, cuidado del hogar, lavandería, transporte, medicación), mediante las escalas de Katz y Lawton, respectivamente.

Se definió deprivación sensorial a los déficits visual o auditivo que no contaran o no alcanzaran a ser compensados con los auxiliares visuales-auditivos, cuando hubo una respuesta negativa a la pregunta: "a pesar de sus anteojos-aparato auditivo (en caso de contar con él), ¿su visión-audición es buena?".

Se consideró polifarmacia la ingestión previa a la hospitalización de cinco o más medicamentos.

Los trastornos hidroelectrolíticos se definieron por arriba o debajo de los límites normales; una cifra mayor de 200 mg/dL se consideró hiperglucemia. Se utilizó el sistema SPSS (Scientific Public Social Statistics, versión 12.0 para Windows) para el análisis estadístico.

RESULTADOS

Cumplieron los criterios de inclusión 500 pacientes, con edad media de 85.47 ± 4.4 años (mínima 80, máxima 100). El 56.4% (n=282) era de sexo femenino. La población correspondió a un nivel socioeconómico alto en la gran mayoría. El 98% (n=490) de los pacientes tuvo al menos un síndrome geriátrico.

El síndrome geriátrico más frecuente fue el de polifarmacia, con prevalencia del 68.2%, y el menos frecuente abuso-maltrato, con 0.6%. La media de síndromes geriátricos padecidos por el paciente fue de 6.0 ± 3 (máximo 19, mínimo 0).

En la figura 1 se presenta la distribución encontrada de cada síndrome.

La prevalencia de cada uno de los síndromes geriátricos fue la siguiente: caídas 23.4% (n=117), depresión 32.4% (n=162), fragilidad 33.6% (n=168), delirio 13.6% (n=68), inmovilidad 6.8% (n=34), escaras de decúbito 4% (n=20), trastornos de la marcha 24.2% (n=121), deterioro cognitivo 25.0% (n=125), incontinencia urinaria 38.2% (n=191), incontinencia fecal 6% (n=30), constipación 35.8% (n=179), pérdida de la autonomía 56.6% (n=283) para las actividades básicas de la vida diaria y 44.0% (n=220) para las actividades instrumentales de la vida diaria, desnutrición 24.8% (n=124), obesidad 12.4% (n=62), déficit visual 58% (n=290), déficit auditivo 34.0% (n=170), padecimiento podiátrico 13.8% (n=69), padecimiento dental 30.2% (n=151); trastornos hidroelectrolíticos 48.8% (n=244): hiponatremia 13.2% n=66, hipernatremia 2.4% n=112, hipocaliemia 7.4% n=37, hipercaliemia 1.6% n=8, deshidratación 9.0% n=45, hipoglucemia 2.2% n=11, hiperglucemia 7.0% n=35, hipomagnesemia 2.2% (n=11), hipocalcemia 0.8% n=4, hipocloremia 2.8% n=14 e hipofosfatemia 0.2% (n=1); polifarmacia 68.2% (n=341), colapso del cuidador 2.8% (n=14) y abuso-maltrato 0.6% (n=3).

DISCUSIÓN

Los síndromes geriátricos representan uno de los mayores pilares del estudio del anciano: son padecimientos a los que está propenso tanto por los cambios vinculados con el envejecimiento como por las afecciones que coexisten en este grupo de edad.

A pesar de su relevancia, no se ha logrado darles la difusión requerida, no se citan en la literatura médica no geriátrica y por lo tanto no se diagnostican ni se tratan en gran parte del mundo médico. No existe en la literatura un reporte de todos los síndromes geriátricos en su conjunto, ya que sus características epidemiológicas y clínicas suelen abarcarse de forma individual. Más aún, es raro encontrar reportes de cualquiera de los síndromes en ancianos mayores de 80 años (conocidos como "viejos-viejos"). Por ello el presente trabajo se enfocó a aspectos epidemiológicos de este grupo de edad.

En comparación con otras fuentes, ocurrieron con mayor prevalencia los siguientes síndromes geriátricos: depresión, incontinencia urinaria, déficit visual y auditivo, trastornos hidroelectrolíticos y polifarmacia. Los síndromes geriátricos que tuvieron menor prevalencia fueron caídas, fragilidad, inmovilidad, constipación, desnutrición, obesidad, trastornos del sueño, padecimiento podiátrico, colapso del cuidador, abuso y maltrato. Los síndromes geriátricos de delirio, úlceras por presión, trastornos de la marcha, deterioro cognitivo, incontinencia fecal y padecimiento dental se manifestaron con rangos similares a lo descrito en la literatura (cuadro 1).

Gran parte de las diferencias encontradas en el presente estudio pueden explicarse por las características especiales de la población analizada: un nivel socioeconómico alto, con mayor atención de la comorbilidad. Sin embargo, llama la atención que algunos síndromes geriátricos como delirio, trastornos de la marcha, deterioro cognitivo e incontinencia fecal ocurrieran en los rangos habituales de otras poblaciones, lo que probablemente traduzca la susceptibilidad del anciano a ciertos padecimientos, independientemente de su nivel socioeconómico o del acceso a los servicios de salud con el que cuenten.

Las caídas se manifestaron con prevalencia del 23.4%, por debajo de la habitualmente encontrada en

Cuadro 1. Comparación de la prevalencia de síndromes geriátricos encontrada en el estudio y la reportada en la literatura

Síndrome geriátrico	Prevalencia en el estudio (%)	Prevalencia en la literatura (%)
Caídas	23.4	31-35
Depresión	32.4	12-24
Fragilidad	33.6	46
Delirio	13.6	10
Inmovilidad	6.8	15
Escaras de decúbito	4.0	3-11
Trastornos de la marcha	24.2	25
Deterioro cognitivo	25	25-45
Incontinencia urinaria	38.2	15-30
Incontinencia fecal	6.0	3.7-27
Constipación	35.8	40
Pérdida de la autonomía	56.6	50
Desnutrición	24.8	40-60
Obesidad	12.4	65
Déficit visual	58.0	16
Déficit auditivo	34.0	30
Trastornos del sueño	35.2	50
Padecimiento podiátrico	13.8	80
Padecimiento dental	30.2	13-89
Trastornos hidroelectrolíticos	48.8	11-25
Polifarmacia	68.2	28
Colapso del cuidador	2.8	16-38
Abuso/maltrato	0.6	35

mayores de 85 años (31-35%); esta diferencia probablemente esté asociada con la adaptación del hogar a las necesidades físicas de la población estudiada. Resulta interesante que un síndrome directamente relacionado, trastornos de la marcha, se encontrara con prevalencia similar a la reportada en la literatura (24.2 y 25%, respectivamente), lo que hace suponer que nuestra población puede tener factores de riesgo similares a los de otras poblaciones, pero que quizá el hecho de tener un mejor cuidado de los factores ambientales se refleje en menor tasa de caídas.

La depresión tuvo mayor prevalencia (32.4 vs 12-24%), para lo cual deben tomarse en cuenta dos situaciones: 1) se trata de pacientes hospitalizados, y 2) "viejos-viejos", más propensos a este padecimiento. El diagnóstico de esta enfermedad en pacientes hospitalizados debe tomarse con reserva, ya que puede estar asociada al efecto propio del internamiento y no necesariamente traduce el estado psíquico del individuo previo o posterior al mismo, por lo que convendría reevaluar a los pacientes después del egreso hospitalario para ajustar algún tipo de tratamiento si estuviera indicado por persistencia de los síntomas depresivos.

La fragilidad se encontró en menor proporción a lo reportado en otros estudios (33.6 vs 46%) para el mismo grupo de edad; la variabilidad en la prevalencia reportada puede explicarse por diversos factores, tal

vez el más importante es que para la definición de este síndrome no existe un criterio unificado hasta la fecha; además, nuestra población de estudio se encontraba hospitalizada, lo cual podría modificar, en parte, los resultados, ya que la pérdida de peso, considerada piedra angular por algunos autores para el diagnóstico, no pudo cuantificarse objetivamente, ya que sólo contábamos con el antecedente declarado en el interrogatorio.

Manifestaron delirio 13.6% de los pacientes, lo cual coincide con lo reportado en otras fuentes, ya que los rangos reportados en ancianos a su ingreso al hospital van del 8 al 60% (promedio 10%). Esta amplia variabilidad depende, entre otros factores, del antecedente de deterioro intelectual (que en nuestro estudio se encontró en rangos muy similares a lo descrito en la literatura) y de la capacidad para identificar el problema por parte del equipo médico.

La prevalencia de inmovilidad fue menor a la descrita en otras fuentes: 6.8 vs 15%. Sin embargo, las escaras de decúbito, una de sus principales consecuencias, ocurrieron en igual proporción a la descrita en otras fuentes, lo que traduce la poca importancia que se le da a los aspectos preventivos de esta afección y de sus consecuencias.

Los trastornos de la marcha y del equilibrio se manifestaron en rangos muy similares a los reportados habitualmente (24.2 vs 25%), lo que traduce la vinculación tan importante de este padecimiento con los cambios propios del envejecimiento (condicionantes de alteraciones en la marcha *per se*), independientemente de otras enfermedades específicas que también contribuyen. Es un ejemplo de los padecimientos que se observan en personas de edad avanzada, independientemente del nivel socioeconómico que tengan; sin embargo, en nuestra población observamos que dichos trastornos fueron adecuadamente compensados (auxiliares de la marcha, rehabilitación física, etc.), lo cual se traduce en menor incidencia de caídas e inmovilidad, con las complicaciones que cada una de éstas conlleva.

El deterioro cognitivo también se reportó con porcentaje similar a lo descrito en la mayor parte de las fuentes, lo que indica el adecuado escrutinio realizado en nuestro trabajo, además de ser otro ejemplo de enfermedades frecuentes en el anciano, independientes de su estado socioeconómico.

La incontinencia urinaria tuvo mayor prevalencia con respecto a la literatura (38.2 vs 30%), lo cual puede explicarse porque, por definición, este término se refiere a la pérdida de orina en cantidades suficientes para provocar un problema social. En nuestra población de estudio el aspecto social cobra probablemente mayor relevancia que en otras poblaciones en quienes pequeños "accidentes" pudieran ocurrir con la misma frecuencia, pero que al carecer de repercusión social, no cumplen la definición estricta de incontinencia.

Encontramos incontinencia fecal con prevalencia similar a la reportada en la literatura mundial (6 vs 3.7-27%). En México sólo existe un reporte de la prevalencia de esta afección en ancianos, el cual fue realizado en pacientes mayores de 60 años asilados, y se encontró una prevalencia del 33%. No contamos con estudios de la prevalencia de este problema en viejos-viejos que viven en la comunidad, por lo que investigaciones futuras deberán enfocarse en dicha problemática.

La constipación apareció en un porcentaje discretamente menor a lo reportado por otros autores (35.8 vs 40%); lo que pudiera asociarse al mejor estado económico, que puede favorecer la buena alimentación, equilibrio de nutrientes con aporte de fibra en la dieta, menor grado de inmovilidad y vigilancia de terceras personas que se encuentran pendientes del enfermo.

A pesar del mejor grado de movilidad, la dependencia para las actividades básicas de la vida diaria al ingreso fue mayor a lo descrito en otras fuentes para este grupo de edad (56.6 vs 50%). Esto probablemente se deba a que en la escala de Katz, la incontinencia (con alta prevalencia en nuestro trabajo por las razones ya expuestas) automáticamente otorga algún grado de dependencia para las actividades básicas de la vida diaria.

En el caso de las actividades instrumentales de la vida diaria, el porcentaje de pacientes dependientes fue menor a lo reportado en otras fuentes (44 vs 50%), lo que traduce un mejor estado funcional de nuestra población en actividades como capacidad para usar el teléfono, transporte, medicación, finanzas, etc.

La prevalencia de malnutrición fue menor: desnutrición 24.8 vs 40 al 60% de lo reportado en otras fuentes y obesidad 12.4 vs 65%. Probablemente el mayor nivel de actividad física y los mejores hábitos dietéticos sean responsables de estos hallazgos.

El déficit sensorial fue notablemente más elevado en este estudio, principalmente en lo que se refiere al déficit visual (58 vs 16%), aunque también el auditivo (34 vs 30%). Éste es un hallazgo de interés, ya que puede deberse, en gran parte, a la falta o mala adaptación de los correctivos visuales y auditivos, a pesar de contar con los medios para su adquisición. Esto es alarmante, ya que el problema es condicionante de caídas, inmovilidad, delirio, depresión, aislamiento, discapacidad y ansiedad. Se sabe que aproximadamente 50% de los casos de déficit visual en Estados Unidos son corregibles, lo cual es un ejemplo de las medidas de prevención primaria que pueden tomarse de una forma relativamente sencilla.

Los trastornos del sueño ocurrieron con menor prevalencia (35.2 vs 50%). Esto puede deberse a que: 1) a pesar de haber preguntado a todos los pacientes si ingerían algún tipo de medicamento con efectos sedativos o somníferos, es frecuente que ni el médico ni el paciente registren la terapéutica no alópata en el historial farmacológico del paciente, la cual es habitualmente utilizada para estos trastornos, y 2) muchos pacientes no reportan estos problemas por parecerles habituales debido a su cronicidad. Nuestros resultados deberán estudiarse más a fondo ya que, por ejemplo, encontramos mayor prevalencia de depresión, una enfermedad muchas veces relacionada con dichos trastornos.

También el padecimiento podiátrico tuvo menor prevalencia a lo reportado (13.8 vs 80%), probablemente porque no existe un consenso para definir cuándo un anciano tiene problemas en los pies (hay autores que los consideran desde la incapacidad para mantener el autocuidado de los pies o la pérdida de la capacidad para comprarse los zapatos adecuados); estudios futuros podrían enfocarse en considerar las alteraciones podológicas relacionadas con problemas de la marcha, inestabilidad y molestias vagas, a fin de determinar cuáles problemas deben considerarse síndrome geriátrico de tipo podiátrico.

El padecimiento dental afectó a 30.2% de los casos, lo cual se encuentra en los rangos descritos por otras fuentes (13-89%), y es un porcentaje muy alto en esta población, si se tiene en cuenta el fácil acceso a servicios odontológicos.

Los trastornos hidroelectrolíticos se manifestaron en 48.8% de los pacientes. Parte de la elevada prevalencia se debe, probablemente, a que la búsqueda intenciona-

da de alteraciones bioquímicas es habitual en nuestro hospital, sin ser raro que a todos los pacientes ingresados se les soliciten determinaciones que en otros centros hospitalarios pudieran ser reportadas pocas veces. Por otra parte, se debe considerar que nuestra población se encontraba hospitalizada por manifestar enfermedades agudas o desequilibrio de algún padecimiento crónico, lo cual podía condicionar algún tipo de desequilibrio en el aspecto electrolítico y metabólico.

En este trabajo, la hiponatremia coincidió con lo reportado en la literatura como la principal alteración, seguida por deshidratación.

La polifarmacia fue el síndrome geriátrico de mayor prevalencia, por encima de otras fuentes (68.2 vs 28%), lo cual puede ser explicado por: 1) estudiamos únicamente "viejos-viejos", quienes padecen mayores co-morbilidades que los lleva al consumo de múltiples fármacos, 2) los fármacos por paciente probablemente se incrementaron al tratar de impedir la llegada al hospital, 3) en el historial farmacológico abarcamos también a los fármacos de autoconsumo (no prescritos por los médicos tratantes) y multivitamínicos (muchas veces no considerados "medicamentos" en otros estudios), 4) nuestra población suele tener un especialista por cada padecimiento, y la falta de comunicación entre ellos, así como de la revisión sistemática de todos los medicamentos que toma un paciente, puede contribuir a que se incremente el número de fármacos que se prescriben.

El colapso del cuidador apareció en menor proporción de lo reportado en otras fuentes (2.8 vs 16.7%), probablemente porque gran parte de la población estudiada cuenta con cuidadores asalariados, vigilados de cerca por la familia del anciano, lo cual podría explicar también el menor índice de abuso y maltrato que encontramos (0.6 vs 35%), ya que al detectar cualquier signo o síntoma de cansancio con probabilidades de abuso, la familia busca el cambio de cuidador.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hazzard WR, Blass JP, Halter J, Ouslander JG, Tinetti Mary E. Principles of Geriatric Medicine & Gerontology. 5th ed. New-York: McGraw-Hill, 2003;pp:1487-98.
2. Landefeld S, Palmer RM, Johnson MA, Johnston BC, Lyons W. Current Geriatric Diagnosis & Treatment. 1st ed. New-York: McGraw- Hill, 2004;pp:53-122.
3. Rubenstein LZ, Josephson K. The epidemiology of falls and syncope. Clin Geriatr Med 2002;18:141-58.
4. D'Hyver C, Gutiérrez LM. Geriátría. 1^a ed. México: El Manual Moderno, 2005;pp:479-573.
5. McCusker J, Cole M, Dufouil C. The prevalence and correlates of major and minor depression in older medical inpatients. J Am Geriatr Soc 2005; 53:1344-53.
6. Carlson J, Kent Z, Bettencourt D. Measuring frailty in the hospitalized elderly: Concept of Functional Homeostasis 1. Am J Phys Med Rehabil 1998;77:252-7.
7. Inouye SK. Prevention of delirium in hospitalized older patients: risk factors and targeted intervention techniques. Ann Med 2000;23:257-63.
8. Hirvensalo M, Rantanen T, Heikkinen E. Mobility difficulties and physical activity as predictors of mortality and loss of independence in the community – living older population. J Am Geriatr Soc 2000;48:493-8.
9. Ebly E, Hogan D, Parhad I. Cognitive impairment in the non-demented elderly: results from the Canadian study of health and aging. Arch Neurol 1995;52:612-9.
10. Remes JM, Sáenz P, Riaño D y col. Incontinencia fecal en adultos mayores. Revista de Investigación Clínica 2004;56(1):21-26
11. Lerman-Garber, Villa AR, Martínez CL, et al. The prevalence of obesity and its determinants in urban and rural aging Mexican populations. Obesity Research 1999;7:402-6.
12. Gresset Jacques, Baumgarten Mona. Prevalence of visual impairment and utilization of rehabilitation services in the visually impaired. Population of Quebec. Optometry Vision Science 2002;79:416-23.
13. Evans Gareth. The aged foot. Reviews Clinical Gerontology 2002;12:175-80.
14. Fernández Guerra N, Días Armesto D, Pérez Hernández B, Rojas Pérez A. Polifarmacia en el anciano. Acta Médica 2002;10:1-2.
15. Weuve JL, Boulton C, Morishita L. The effects of outpatient geriatric evaluation and management on caregiver burden. Gerontologist 2000;40:429-36.
16. Pichardo FA; Pedrero NL. Síndrome del viejo y cuidador maltratado. Com Med Funsalud Mex 1996;2:20-25.



Influencia de un programa de rehabilitación física mixto en la evolución de pacientes con insuficiencia cardiaca

Víctor Alfonso Jiménez Díaz,* Lilia Castillo Martínez,**,*** Arturo Orea Tejeda,**,*** Enrique Asensio Lafuente,** Dora Corzo León,**,*** Ángeles Cano García,* Eloísa Colín Ramírez,**,*** Thierry Hernández Gilsoul,* Verónica Rebollar González**

RESUMEN

Antecedentes: la insuficiencia cardiaca se distingue por la disminución absoluta o relativa del gasto cardiaco. A partir del decenio de 1980 se mencionó que los programas de ejercicio en pacientes con insuficiencia cardiaca pueden ofrecer beneficios sin causar deterioro de la clase funcional.

Objetivo: evaluar el impacto de un programa de ejercicio mixto en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, sobre las variables clínicas, ecocardiográficas y de capacidad funcional en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Pacientes y métodos: se incluyeron 73 pacientes mayores de 18 años, de uno y otro sexo, con disfunción ventricular sistólica asintomática de más de tres meses de evolución con tratamiento farmacológico convencional. El grupo fue dividido en dos, para realizar o no ejercicio programado. Estos grupos se subdividieron en dos subgrupos, de alto y bajo riesgo, según las características clínicas de cada paciente. Se les vigiló durante seis meses.

Resultados: treinta y seis pacientes se incorporaron al programa de rehabilitación física y treinta y siete al grupo control. Las características de cada grupo fueron similares, salvo porque el grupo control tuvo tensión arterial sistólica mayor que el grupo de ejercicio.

Conclusiones: los programas de ejercicio reducen los síntomas atribuibles a insuficiencia cardiaca crónica, como la disnea y la fatiga, debido a sus efectos cardiovasculares y músculo-esqueléticos. A pesar de las ventajas mostradas, los médicos prescriben muy poco los programas de rehabilitación.

Palabras clave: insuficiencia cardiaca, rehabilitación física.

ABSTRACT

Background: Heart failure is characterized by the absolute or relative diminishment of cardiac output. Since 1980 decade programs of exercise are mentioned to offer benefits to patients with heart failure without causing functional class damage.

Objective: To assess the impact of a mixed exercise program in patients with systolic dysfunction of left ventricle on clinical, echocardiographic and of functional capacity variables in patients with heart failure.

Patients and methods: Seventy-three patients older than 18 years, of both sexes, with asymptomatic systolic ventricular dysfunction of more than three months of evolution with conventional pharmacological treatment. Group was divided into two, to perform or not programmed exercise. These groups were subdivided into two groups, of high and low risk, according to clinical characteristics of each patient. Participants were followed during six months.

Results: Thirty and six patients were incorporated to physical rehabilitation program and 37 to control group. Characteristics of each group were similar, except for the fact that control group had systolic blood pressure higher than exercise group's.

Conclusions: Exercise programs reduce symptoms attributable to chronic heart failure, such as dyspnea and fatigue, due to its cardiovascular and muscle-skeletal effects. Despite of their benefits, physicians prescribe little rehabilitation programs.

Key words: heart failure, physical rehabilitation.

* Clínica de Insuficiencia Cardiaca.

** Departamento de Cardiología.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador
Zubirán.

*** Asociación Mexicana para la Prevención de Insuficiencia Car-
diaca, A.C.

Correspondencia: Dr. Arturo Orea Tejeda. Providencia 1218-A 402,
colonia Del Valle, CP 03100, México, DF, México. Tel./fax: (5255)
55-13-93-84. E-mail: artorea@yahoo.com.mx
Recibido: abril, 2006. Aceptado: mayo, 2006.

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

La insuficiencia cardiaca se distingue por la disminución absoluta o relativa del gasto cardiaco, aumento de la presión del llenado ventricular, incremento de la actividad neurohumoral, del sistema renina-angiotensina II-aldosterona, vasopresina (ADH) y péptidos natriuréticos (ANP y BNP) entre otros; que ocasiona intolerancia al esfuerzo y deterioro de la capacidad física.¹

A pesar de la introducción de diferentes estrategias terapéuticas, desde farmacológicas hasta el trasplante cardiaco, la insuficiencia cardiaca limita la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes.²⁻⁴ En la década de 1980 se señaló que los programas de ejercicio en pacientes con insuficiencia cardiaca podían ofrecer diferentes ventajas sin provocar efectos funcionales adversos.² A fines de ese decenio, diversas publicaciones reportaron mejoría de la capacidad funcional mediante el uso de planes de entrenamiento físico.^{3,4}

Existen reportes de control clínico en pacientes con insuficiencia cardiaca que realizan acondicionamiento físico regular, al mostrar mejoría funcional,^{3,4} mejoría de síntomas,^{5,6} incremento del consumo máximo de oxígeno (VO_2 pico),⁷ aumento de la tolerancia al esfuerzo, incremento en la carga de esfuerzo y tiempo de tolerancia,⁸ incremento de las variables de frecuencia cardiaca y tono vagal,⁹ aumento del tamaño mitocondrial y de la concentración de enzimas en el músculo estriado,¹⁰ etc. Sin embargo, existen pocos estudios que estimen el efecto de un programa de ejercicio mixto en donde la primera fase sea supervisada en el hospital y la segunda en el domicilio del paciente.

En este estudio se evaluó el efecto de un programa de ejercicio mixto en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, en las variables clínicas, ecocardiográficas y de capacidad funcional en pacientes con insuficiencia cardiaca.

PACIENTES MÉTODO

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, de uno y otro sexo, con disfunción ventricular sistólica asintomática y sintomática de más de tres meses de evolución (fracción de expulsión del ventrículo izquierdo $\leq 35\%$ y diámetro de fin de diástole del ventrículo izquierdo ≥ 3.2 cm/m² obtenido por ecocardiograma, así como

relación cardiotorácica ≥ 0.55) con tratamiento farmacológico convencional (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de receptores adrenérgicos beta, bloqueadores de receptores de angiotensina II, antagonistas de receptores de aldosterona, digital, diurético, calcio antagonistas), los pacientes debían tener dosis estables de los medicamentos (sin el uso de medicamentos intravenosos para tratamiento de la disfunción cardiaca) 72 horas antes de la consulta de aleatorización, con excepción de las dosis de betabloqueadores, espirolactona y amiodarona, cuyas dosis debieron ser estables en el último mes.

Se aceptaron pacientes con y sin causa isquémica y en caso que la demostraran, se incluyeron sólo los que no tenían posibilidad de revascularización. De los casos con disfunción ventricular ocasionada por enfermedad valvular, sólo se incluyeron aquellos cuya valvulopatía se había corregido quirúrgicamente y en caso de haberse resuelto con prótesis, si ésta funcionaba adecuadamente. En todos los casos se solicitó la firma de consentimiento informado.

Se excluyeron los pacientes con imposibilidad para realizar ejercicio físico por causas ajenas al aparato cardiovascular, isquemia con posibilidades de revascularización (detectada por cualquier método), infarto de miocardio, angina inestable o procedimiento de revascularización miocárdica durante los tres meses previos; incorporados a un plan de ejercicio estructurado al momento de la inclusión en el estudio; insuficiencia cardiaca de origen valvular primaria no corregida, prótesis valvular disfuncionante, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y no obstructiva ni restrictiva; cardiopatía congénita no corregida y miocarditis activa. Pacientes con antecedentes de resucitación después de muerte súbita, taquicardia ventricular sostenida ($\geq 30''$) o fibrilación ventricular, pacientes con arritmias graves desencadenadas por la actividad física, pacientes con bloqueo auriculoventricular de segundo (Movitz Tipo II) o tercer grado, bradiarritmias sintomáticas, a no ser que hayan recibido tratamiento mediante la colocación de un marcapasos definitivo y que el mismo funcionara adecuadamente y pacientes con deficiencia pulmonar primaria grave o deficiencia respiratoria de cualquier tipo.

Todos los casos contaron con historia clínica completa, ergometría con protocolo de Bruce modificado

y saturometría arterial e impedancia bioeléctrica, ecocardiograma M-2D y Doppler, Holter de 24 horas con variabilidad de frecuencia cardiaca, electrocardiograma, telerradiografía de tórax, exámenes de laboratorio de rutina (biometría hemática, química sanguínea, electrólitos séricos, prueba de funcionamiento hepático) y exámenes de laboratorio especializado (catecolaminas séricas, endotelina I, angiotensina II aldosterona, citocinas, péptidos natriuréticos, factor de necrosis tumoral: determinado mediante el método de ELISA).

Los pacientes se dividieron en dos grupos al azar para realizar o no ejercicio programado. Ambos grupos se subdividieron en dos subgrupos de alto y bajo riesgo, según las características clínicas de cada paciente y su valoración por la escala de Borg modificada o escala de esfuerzo percibido. Todos tuvieron seguimiento de seis meses.

El programa de ejercicio mixto combinó una fase inicial, con supervisión semanal de un mes. Al comenzar el programa, el paciente recibió indicaciones de ejercicio no supervisado que debía complementar con un mínimo de tres sesiones semanales y registrar en una ficha adjunta al material que recibió, la distancia caminada por día y el tiempo invertido para hacerlo. El régimen de ejercicio contenía una etapa de calentamiento, gimnasia o calistenia y fase aeróbica que respetara el rango de frecuencia cardiaca indicada en la prescripción para cada paciente.

Ejercicios no supervisados: El paciente eligió el lugar donde realizar sus caminatas (dos a siete veces por semana) y el horario libre para su rutina, evitando los horarios posprandiales. En todos los casos, el ejercicio debió resultar moderado y no exceder los rangos recomendados de frecuencia cardiaca para cada paciente.

En el grupo control no se realizó indicación específica sobre el programa de ejercicio durante el tiempo de seguimiento (seis meses). Sin embargo, recibieron material educativo e informativo relacionado con aspectos de insuficiencia cardiaca.

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS versión 10 y los resultados se expresaron como promedio \pm desviación estándar para las variables continuas y como frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas. Los resultados

se consideraron estadísticamente significativos con valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

El estudio incluyó 73 pacientes de la Clínica de Insuficiencia Cardiaca del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Se incorporaron 36 pacientes al programa de rehabilitación física y 37 al grupo control (sin programa específico de rehabilitación física). En todos los pacientes se realizaron mediciones basales y al final del seguimiento. Las características de cada grupo fueron similares; sin embargo, destacó el grupo control con presión arterial sistólica mayor que el grupo de ejercicio (120.6 ± 21.6 vs 110.4 ± 18.1 , $p = 0.05$, cuadro 1).

El resto de las variables fueron semejantes en ambos grupos. Predominó el sexo masculino (62 vs 38%). Once pacientes del grupo de ejercicio no cumplieron los criterios de inclusión en el programa de rehabilitación, se excluyeron del grupo y se integraron al grupo control. Al finalizar los seis meses de seguimiento, 25 pacientes concluyeron el programa de ejercicio y 48 constituyeron el grupo control.

La inclusión de pacientes con insuficiencia cardiaca al programa de rehabilitación física mixta cardiovascular en su domicilio se logró en 65%, sin diferencias por género. Hubo mejoría clínica, paraclínica y calidad de vida superior en los pacientes del programa de ejercicio, comparado con los sometidos a tratamiento habitual (sin ejercicio físico dirigido).

Desde el punto de vista ecocardiográfico, las características estructurales de ambos grupos fueron semejantes, a excepción del patrón de llenado ventricular sin mostrar diferencia estadísticamente significativa. El patrón de llenado ventricular de tipo restrictivo (con mayor proporción en el grupo control) y de tipo invertido (grupo de ejercicio) tuvo diferencia estadísticamente significativa en ambos casos ($p = 0.02$). El comportamiento electrocardiográfico de 24 horas (Holter) mostró diferencia en la frecuencia cardiaca mínima y promedio (54.4 ± 8.5 vs 47.4 ± 11 , $p = 0.008$ y 73.7 ± 9.2 vs 67.8 ± 8.5 , $p = 0.04$, para el grupo control y de ejercicio, respecti-

Cuadro 1. Características clínicas de la población estudiada

Variable	Control n= 48	Ejercicio n= 25	p
Edad (años)	58.1 ± 18.1	60.8 ± 17.8	NS
Sexo	M: 39.6 H: 60.4	M: 36 H: 64	NS
Peso (kg)	65.7 ± 14.2	63.7 ± 13.7	NS
Talla (cm)	157.3 ± 10.5	159.1 ± 7.5	NS
Índice de masa corporal	26.3 ± 4.8	24.9 ± 4.6	NS
Presión arterial sistólica (mmHg)	120.6 ± 21.6	110.4 ± 18.1	0.05
Presión arterial diastólica (mmHg)	72.2 ± 10.1	70.4 ± 9.9	NS
Frecuencia cardiaca (lpm)	73.7 ± 8.2	72.2 ± 10.6	NS
Frecuencia respiratoria (rpm)	12.2 ± 0.9	12.8 ± 1.4	NS
Calidad de vida	47.1 ± 20.2	46.0 ± 23.8	NS
Glucosa basal (mg/dL)	132.8 ± 56.4	116.0 ± 47.5	NS
Insulina (un/mL)	6.2 ± 4.8	6.8 ± 5.7	NS
HBA1c (%)	9.4 ± 2.6	8.3 ± 1.9	NS
T3 (nmol/L)	1.9 ± 0.6	2.5 ± 2.0	NS
T4 (nmol/L)	109.3 ± 29.6	109.5 ± 24.8	NS
TSH (uu/mL)	4.4 ± 9.9	2.4 ± 1.9	NS
Endotelina 1 (pg/mL)	7.6 ± 5.0	5.5 ± 2.9	0.06
Noradrenalina (pg/mL)	580.6 ± 395.3	568.8 ± 288.9	NS
Proteína C ultrasensible (mg/L)	11.5 ± 35.7	2.7 ± 1.7	NS
Troponina t (ng/mL)	0.004 ± 0.004	0.008 ± 0.015	NS
DDVI (mm)	57.8 ± 8.2	58.7 ± 9.9	NS
DSVI (mm)	47.1 ± 12.6	46.1 ± 11.9	NS
SIV (mm)	11.7 ± 2.9	11.7 ± 2.5	NS
PPVI (mm)	10.7 ± 2.5	10.5 ± 1.4	NS
Aurícula izquierda (mm)	46.6 ± 6.1	47.0 ± 7.3	NS
FEVI (%)	29.5 ± 7.3	28.6 ± 9.9	NS
Fracción de acortamiento (%)	17.5 ± 6.6	18.3 ± 8.4	NS
Velocidad de la onda E (ms)	92.4 ± 34.7	81.2 ± 28.2	NS
Velocidad de la onda A (ms)	79.3 ± 62.9	93.9 ± 27.8	NS
TDOE (ms)	159.1 ± 75.9	197.0 ± 69.3	NS
PSPE (mmHg)	59.2 ± 13.0	62.8 ± 11.8	NS
Insuficiencia mitral			
Patrón de llenado ventricular			
Normal	13.3	10	0.02
Restringido	44.4	15	
Pseudonormal	11.1	10	
Invertido	24.4	65	
Relajación lenta	6.7	0.0	

HBAC: hemoglobina glucosilada; **T3:** triyodotironina; **T4:** tiroxina; **TSH:** tirotrófina; **DDVI:** diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; **DSVI:** diámetro sistólico del ventrículo izquierdo; **SIV:** septum interventricular; **PPVI:** pared posterior del ventrículo izquierdo; **AI:** aurícula izquierda; **FEVI:** fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; **TDOE:** tiempo de desaceleración de la onda E; **PSPE:** presión sistólica pulmonar estimada.

vamente). En el resto de las variables, así como el comportamiento de la prueba de esfuerzo, no demostró diferencias significativas entre los grupos, con excepción de la presión sistólica al final de la prueba que fue mayor en el grupo control (cuadro 2).

Cuadro 2. Parámetros basales del Holter de 24 h y prueba de esfuerzo

Variable	Control n= 48	Ejercicio n= 25	p
Holter			
Frecuencia cardiaca promedio (lpm)	73.7 ± 9.2	67.8 ± 11.6	0.04
Frecuencia cardiaca mínima (lpm)	54.5 ± 8.5	47.4 ± 11.0	0.008
Frecuencia cardiaca máxima (lpm)	108.9 ± 16.7	107.2 ± 20.5	NS
Extrasístoles ventriculares por día	1,050.5 ± 2,449.9	1,063.3 ± 1,904.5	NS
Extrasístoles ventriculares por hora	43.7 ± 102.0	44.3 ± 79.3	NS
Variabilidad de la desviación estándar del RR de 24 horas (ms)	127.3 ± 69.3	161.4 ± 125.0	NS
Taquicardia ventricular			
Sí	10.8	0.0	NS
No	89.2	100	NS
Prueba de esfuerzo			
METS	4.7 ± 2.1	4.0 ± 2.1	NS
Presión arterial sistólica inicial (mmHg)	123.4 ± 23.7	120.6 ± 19.7	NS
Presión arterial sistólica final (mmHg)	151.3 ± 23.2	138.7 ± 24.5	0.05
Presión arterial diastólica inicial (mmHg)	77.2 ± 13.8	81.6 ± 11.4	NS
Presión arterial diastólica final (mmHg)	86.2 ± 13.2	86.8 ± 10.2	NS
Frecuencia cardiaca inicial (lpm)	73.5 ± 16.5	67.7 ± 13.4	NS
Frecuencia cardiaca final (lpm)	114.0 ± 23.1	109.9 ± 22.4	NS
Doble producto inicial	9,055.1 ± 2,516.0	8,163.6 ± 2,028.6	NS
Doble producto final	17,297.8 ± 4,271.7	15,311.6 ± 4,350.8	0.09
DDPF_1	2.0 ± 0.6	1.9 ± 0.5	NS
Clase funcional			
I	25	8	0.05
II	60.4	48	
III	14.6	44	
Globalmente			
Peor	8.3	24	0.009
Sin modificaciones	8.3	28	
Levemente mejor	37.5	2	
Moderadamente mejor	45.8	32	
Mucho mejor	0.0	4	

DDPF_1: diferencia del doble producto final 1.

Se encontró mayor número de pacientes en clase funcional I y II en el grupo control, mientras que en la clase III predominó el grupo de ejercicio con diferencia estadísticamente significativa (figura 1). La mayoría de los pacientes del grupo control realizaron sus tareas habituales con limitación leve a moderada; sin embargo, en el grupo de ejercicio, la mayoría las realizó con

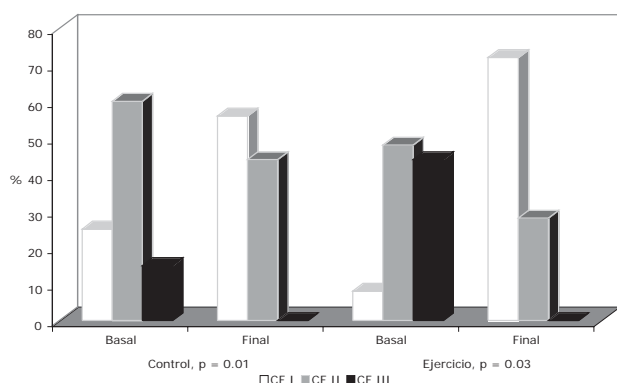


Figura 1. Cambios en la clase funcional de la NYHA.

limitación de moderada a severa, lo que representó una diferencia estadísticamente significativa.

En forma global, los síntomas de la mayoría de los pacientes del grupo control fueron de moderados a leves, mientras que en los pacientes del grupo de ejercicio de moderadamente mejor a peor; esta diferencia entre grupos fue estadísticamente significativa (cuestionario de calidad de vida de Minnesota, cuadro 2).

En los pacientes que realizaron el programa de ejercicio disminuyó su presión arterial diastólica, comparada con la del grupo control; también tuvieron una tendencia estadísticamente significativa a reducir la presión arterial sistólica, frecuencia cardíaca y respiratoria (cuadro 3).

Cuadro 3. Modificaciones de los parámetros clínicos durante el seguimiento

Variable	Basal		Final		% cambio		p del % cambio
	Control N= 48	Ejercicio N= 25	Control N= 41	Ejercicio N= 25	Control N= 41	Ejercicio N= 25	
Presión arterial sistólica (mmHg)	120.6 ± 21.6	110.4 ± 18.1	124.1 ± 20.0	104.4 ± 15.8	1.9	-4.1	0.046
Presión arterial diastólica (mmHg)	72.2 ± 10.1	70.4 ± 9.9	71.2 ± 9.3	63.6 ± 7.5	1.2	-7.9	0.01
Frecuencia cardíaca (lpm)	73.7 ± 8.2	72.2 ± 10.6	70.7 ± 7.7	65.4 ± 8.7	-2.3	-8.2	0.06
Frecuencia respiratoria (rpm)	12.2 ± 0.9	12.8 ± 1.4	11.7 ± 0.7	11.6 ± 0.7	-4.7	-8.2	0.09
IMC	26.1 ± 3.8	26.1 ± 5.1	25.8 ± 4.1	26.0 ± 4.8	-0.8	-0.3	NS

Se observó incremento de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y la fracción de acortamiento en el grupo de ejercicio sin ser estadísticamente diferentes en ambos. Los parámetros ecocardiográficos no

mostraron cambios significativos en los dos grupos; sin embargo, al dividir la fracción de expulsión en mejoría o empeoramiento (figura 2), se encontró mayor proporción de pacientes con mejoría en el grupo de ejercicio que en el grupo control, con diferencia estadísticamente significativa. En relación con la insuficiencia mitral, tricuspídea y el patrón de llenado del ventrículo izquierdo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos después de seis meses de seguimiento.

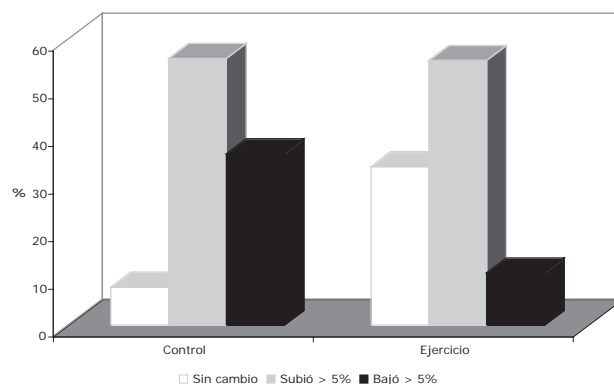


Figura 2. Cambio en la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. p = 0.04.

En el grupo control se observó aumento del número de extrasístoles ventriculares por hora al final del programa de ejercicio, comparado con el otro grupo, sin ser un cambio estadísticamente significativa.

significativa. Los parámetros del Holter de 24 horas no mostraron modificaciones significativas en ambos grupos (cuadro 4).

Se observó un cambio estadísticamente significativo en los Mets del grupo de ejercicio al final del seguimiento, comparado con el grupo control en el cual disminuyeron. Los parámetros de la prueba de esfuerzo no mostraron diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos (cuadro 4).

En la composición corporal, se observó disminución estadísticamente significativa en el agua corporal total, debido principalmente al agua extracelular en el grupo de ejercicio, mientras que en el grupo control no hubo cambios (cuadro 5). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el cambio de peso, masa libre de grasa y masa muscular entre los grupos.

cambios importantes. No obstante, hubo cambios significativos en el grupo de ejercicio, al obtener decrementos del -7.9% (sistólica) y -4.1% (diastólica), en comparación con los parámetros de presión al inicio del programa de ejercicio (cambios estadísticamente significativos). En el grupo control, la presión sistólica y diastólica tuvo leve incremento al final del seguimiento. Esto concuerda con lo observado por otros autores en pacientes sometidos

Cuadro 5. Porcentajes de cambio de composición corporal

Variable	Control	Ejercicio	p
PC ACT (%)	0.5	-5.7	0.045
PC AEC (%)	2.1	-3.3	0.047
PC AIC (%)	-1.0	-5.8	NS

PC ACT: porcentaje de cambio de agua corporal total; **PC AEC:** porcentaje de cambio de agua extracelular; **PC AIC:** porcentaje de cambio de agua intracelular.

Cuadro 4. Parámetros del Holter de 24 h y prueba de esfuerzo basales, finales y porcentaje de cambio

Variable	Basal		Final		% de cambio		p del % cambio
	Control	Ejercicio	Control	Ejercicio	Control	Ejercicio	
Holter							
Frecuencia cardiaca máxima (lpm)	108.9 ± 16.7	107.2 ± 20.5	106.7 ± 12.4	100.3 ± 18.9	-2.7	-6.6	NS
Desviación estándar de la variabilidad del RR de 24 horas (ms)	127.3 ± 69.3	161.4 ± 125.0	131.5 ± 58.0	132.6 ± 105.6	-6.3	13.4	NS
Taquicardia ventricular (% n)	10.8 (4)	11.8 (2)	0.0 (0)	6.3 (1)	-	-	NS
Extrasístoles ventriculares por hora*	4.21 (0-443.5)	6.48 (0-261.1)	1.4 (0-444.8)	3 (0-483.4)	-32.8	-36.1	NS
Prueba de esfuerzo							
METS	5.6 ± 2.1	4.1 ± 2.4	4.4 ± 1.7	4.8 ± 1.5	-17.2	33.9	0.001
TASF (mmHg)	151.3 ± 23.2	138.7 ± 24.5	148.1	140.8	-16.5	-37.7	NS
TADI (mmHg)	77.2 ± 13.8	81.6 ± 11.4	80.9 ± 9.4	75.9 ± 9.3	-14.9	-42.4	NS
TADF (mmHg)	86.2 ± 13.2	86.8 ± 10.2	88.7 ± 11.0	84.5 ± 10.9	-6.9	-41.7	NS
FCI (lpm)	73.5 ± 16.5	67.7 ± 13.4	66.9 ± 10.0	63.3 ± 9.6	-21.7	-38.9	NS
FCF (lpm)	114.0 ± 23.1	109.9 ± 22.4	115.4 ± 8.3	108.3 ± 17.6	-16.8	-39.3	NS
DPI	9055.1 ± 2516.0	8163.6 ± 2028.6	8186.3 ± 1584.8	7647.2 ± 1709.1	-22.2	-37.6	NS
DPF	17297.8 ± 4271.7	15311.6 ± 4350.8	31164.5 ± 46844.5	15154.8 ± 3274.5	-16.4	-40.2	NS
DPF_1	2.0 ± 0.6	1.9 ± 0.5	3.5 ± 4.5	2.0 ± 0.4	3.0	5.1	NS

* Mediana, mínimo y máximo

FCI: frecuencia cardiaca inicial; **FCF:** frecuencia cardiaca final; **DPI:** doble producto inicial; **DPF:** doble producto final; **DDPF_1:** diferencia del doble producto final 1.

DISCUSIÓN

Se tuvo mayor cantidad de pacientes masculinos; lo que concuerda con la bibliografía.¹¹ La presión arterial sistólica basal fue mayor en el grupo control y sin

a programas de rehabilitación física intrahospitalaria.⁴ sin embargo, no se había observado en programas domiciliarios de rehabilitación física.

Los programas de ejercicio reducen los síntomas atribuibles a insuficiencia cardiaca crónica, como

disnea y fatiga, por medio de sus efectos cardiovascular y músculo-esqueléticos,¹²⁻¹⁴ sin cambios importantes en la estructura y función cardiaca según el ecocardiograma. A pesar de las ventajas observadas, los programas de rehabilitación prescritos por los médicos son insuficientes, debido a que sus efectos en la supervivencia a largo plazo no se han definido. Existen pocos estudios que demuestran el aumento de supervivencia y disminución de hospitalizaciones en pacientes sometidos a programas de rehabilitación física.^{15,16} En otros, se muestra fuerte relación entre la capacidad de ejercicio y la supervivencia;¹⁸ sin embargo, los mecanismos por los cuales aumenta se desconocen. Una posible explicación es que el ejercicio mejora la disfunción endotelial y favorece la perfusión miocárdica, quizá debido a la vasodilatación coronaria y a la utilización funcional angiogénica.^{19,20}

También se ha demostrado que el ejercicio disminuye la remodelación ventricular,²¹ el tono adrenérgico, aumenta el tono vagal y mejora la variabilidad del RR.¹⁵ Aunque se sabe que el ejercicio físico aeróbico es favorable en los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica de cualquier causa, la duración e intensidad requeridas no se conocen con exactitud, por lo que debe ser individualizado.

En este estudio, la frecuencia cardiaca disminuyó (-8.2%) al final del seguimiento en el grupo de ejercicio, mientras que el grupo control tuvo decremento del -2.3%, lo cual puede indicar una mejor regulación autonómica de la respuesta cronotrópica posterior al entrenamiento físico, aún considerando que ambos grupos recibían tratamiento betabloqueador a las dosis máximas toleradas, como se sugiere en las guías para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca.^{22,23} La frecuencia respiratoria disminuyó de manera notable en el grupo de ejercicio al final del seguimiento (-8.2%), comparado con el grupo control (-4.7), lo que aumenta la tolerancia al ejercicio y las actividades diarias con mejoría de la mecánica respiratoria.

Los parámetros bioquímicos mostraron diferencias importantes al observar que el metabolismo de los carbohidratos se favorece en pacientes con mayor actividad física y no así en los que no siguen un régimen de ejercicio habitual (sedentarismo), ya que las concentraciones de glucosa en ayuno y la hemoglobina glucosilada disminuyeron en mayor

proporción al final del seguimiento en el grupo de ejercicio comparado con los controles, incluidos los pacientes diabéticos (47 pacientes, 64.3%), sin mostrar diferencias estadísticamente significativas.

Se observaron aumentos de la hormona estimulante de la tiroides (cambio importante en el grupo control), sin cambios notables en T3 y T4, lo que puede relacionarse con un efecto compensador de esta hormona en respuesta a la mala función ventricular, demostrado con anterioridad en animales de experimentación²⁴ mas no en humanos.

Los factores neurohumorales en reposo son importantes predictores de supervivencia en la insuficiencia cardiaca.¹¹ Diversos investigadores han encontrado que los principales predictores de muerte o trasplante cardiaco son las concentraciones de noradrenalina, péptidos natriuréticos y la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo,²⁵⁻²⁷ así como la combinación de los valores de la prueba de esfuerzo y la actividad neurohormonal que pueden servir como parámetros pronósticos en los pacientes con insuficiencia cardiaca.²⁸ En este estudio, las concentraciones de noradrenalina disminuyeron de manera importante en el grupo de ejercicio (-5.2), a diferencia del aumento observado en los controles (11.6); comportamiento similar al descrito por otros autores.⁹ La noradrenalina es un marcador pronóstico importante en los pacientes con insuficiencia cardiaca y puede utilizarse como indicador de la respuesta al tratamiento. De la misma forma, las concentraciones elevadas de endotelinas se han vinculado con mal pronóstico, ya que participan en la regulación del proceso inflamatorio sistémico que conduce a daño de la función cardiaca a través de diversos mecanismos compensatorios.³⁰

El presente estudio demostró una disminución importante en las concentraciones de endotelina, con mayor porcentaje en los controles que en los pacientes del grupo de ejercicio, lo que sugiere que el ejercicio (en conjunto con el tratamiento global, al que puede atribuirse esta respuesta) no modifica de manera notable las concentraciones de endotelina (al menos durante los seis meses de seguimiento) y que la mejoría demostrada por otros autores en la función endotelial ocurre por otras vías que incluyen la liberación de adenosina inducida por el ejercicio,³¹

disminución de la resistencia vascular periférica e incremento de óxido nítrico^{15,32,33}

Otro marcador del proceso inflamatorio sistémico en los pacientes con insuficiencia cardiaca es la proteína C reactiva ultrasensible,³⁴ a la que se atribuye la capacidad de pronosticar la evolución de la insuficiencia cardiaca y en la que se observó disminución en el grupo de ejercicio, mientras que en el grupo control aumentó al doble al final del seguimiento. Los resultados deben tomarse de manera cuidadosa, ya que a pesar de ser un marcador sensible de daño miocárdico, otros procesos inflamatorios sistémicos pueden aumentar sus concentraciones séricas, por lo que esta prueba carece de la especificidad deseada aunque es sumamente sensible.

Las troponinas son proteínas implicadas en la regulación de la contracción miocárdica y músculo-esquelética. La existencia de troponinas cardiacas séricas indica lesión miocárdica o pérdida de la integridad de la membrana celular.³⁵ Varios estudios reportan el incremento de las concentraciones séricas de las troponinas cardiacas en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada, en ausencia de síndrome coronario agudo. Además, se informa la buena correlación entre el aumento de las troponinas cardiacas y mal pronóstico.³⁰⁻⁴⁰ Se señala que el aumento de las troponinas en pacientes con insuficiencia cardiaca se debe a la pérdida progresiva de miocitos cardiacos por muerte celular y apoptosis, que se atribuyen principalmente, a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, endotelina, anormalidades en el intercambio de calcio, citocinas inflamatorias, óxido nítrico, estrés oxidativo y mecánico.⁴¹ Las concentraciones persistentemente elevadas de troponina T se relacionan con disminución en la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y mayor mortalidad.³⁷ En este estudio, la troponina T mostró mayor disminución en el grupo de ejercicio que en el grupo control (45.3 vs 17.6%, respectivamente), lo cual puede sugerir disminución de la pérdida de tejido miocárdico o de la progresión del deterioro (muerte celular).

Desde el punto de vista estructural, al final del seguimiento aumentó la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo en los grupos de ejercicio (32.2%) y control (13.9%), sin tener cambios estadísticamente significativos. Sin embargo, al dividir las variables

por mejoría o empeoramiento, el cambio favorable fue mayor en el grupo de ejercicio y el porcentaje de aquellos en los que se observó descenso durante el seguimiento fue menor, diferencia estadísticamente significativa. También se observó mejoría en la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo (14.1%) en el grupo de ejercicio, con respecto al grupo control (0.6%), sin ser estadísticamente significativo. El resto de las modificaciones ecocardiográficas durante el seguimiento en relación con las basales deben tomarse con cuidado, ya que puede ser un método poco sensible para detectar cambios mínimos en la estructura o la función cardiaca al requerir más tiempo para que sean aparentes.

El estudio electrocardiográfico ambulatorio de 24 horas (Holter) demostró disminución de la frecuencia cardiaca promedio en ambos grupos de pacientes al final del seguimiento e incremento en la frecuencia cardiaca mínima en el grupo de ejercicio, comparado con la basal (5.3%), considerando que desde el inicio, ésta era menor en ese grupo. La explicación es que durante el seguimiento, dos pacientes (8%) padecieron trastornos del ritmo y conducción cardiaca y requirieron la colocación de marcapasos definitivo, el cual modificó el promedio de la frecuencia cardiaca mínima.

La prueba de esfuerzo se utiliza ampliamente para la evaluación de los pacientes con insuficiencia cardiaca. En este estudio, se encontró mejoría (estadísticamente significativa) en la duración e intensidad de la prueba Mets en los pacientes del grupo de ejercicio (33.9%), en comparación con los controles, que al final del seguimiento disminuyeron su capacidad respecto con sus basales (-17.2%), lo que coincide con varios autores.^{8,22} El doble producto inicial y final en la prueba de esfuerzo es una medida indirecta que se apoya en las respuestas cronotrópicas y presoras de los pacientes. Los pacientes del grupo control aumentaron la diferencia entre el doble producto inicial y final al término del seguimiento (lo que puede interpretarse como buena reacción al tratamiento), mientras que en el grupo de ejercicio la diferencia disminuyó ligeramente. De manera superficial podría pensarse que el programa de ejercicios no logró beneficio adicional en la capacidad de esfuerzo; sin embargo, consideramos (sumado a un mayor tiempo en banda) que la eficacia cardiaca aumentó, es decir, redujo la frecuencia

cardiaca y la presión sistólica, los cuales son factores importantes en el consumo miocárdico de oxígeno, pero con mayor trabajo realizado (Mets), que acompaña la autopercepción en los reportes de mejoría de los pacientes.

La calidad de vida es un parámetro poco estudiado.⁴² En este estudio se utilizó el cuestionario de calidad de vida de Minnesota para valorar la percepción de mejoría. Los pacientes del grupo de ejercicio disminuyeron notablemente su puntaje al final del estudio en comparación con el basal (-46.7%), mientras que los del grupo control tuvieron mejoría menos notable (-12.3%), similar a lo publicado por otros autores,^{2,17,43-45} con diferencias clínica y estadísticamente significativas; lo cual demostró que el tratamiento intensivo al que se sometieron los pacientes en la clínica de insuficiencia cardiaca es satisfactorio. Además, la incorporación a un programa de rehabilitación física tiene ventajas en la autoevaluación de los pacientes, lo que contribuye a mejor apego al programa y posiblemente a mejor pronóstico.

En la evaluación de la composición corporal, los pacientes del grupo de ejercicio disminuyeron significativamente la cantidad de agua corporal total y agua extracelular; cambios corporales que preceden a la aparición de síntomas. La explicación es la supresión del eje renina-angiotensina-aldosterona y la mayor liberación de péptidos natriuréticos inducida por el ejercicio. El grupo control permaneció sin cambio. El ejercicio físico reduce la pérdida y disfunción músculo-esquelética.¹⁴

En este estudio, el peso, el índice de masa corporal, la masa muscular y la masa libre de grasa no tuvieron cambios significativos en ningún grupo. Quizá se necesitan lapsos de seguimiento más amplios, mayor intensidad y duración del ejercicio, en conjunto con asesoría nutricional para cada paciente, ya que agregar al programa de ejercicio un plan adecuado de alimentación produce cambios en la composición corporal del 0-2%, disminución de la grasa corporal del 5%, incremento en la masa muscular del 2%, además de disminuir los factores de riesgo coronario: descenso de los triglicéridos en 22%, aumento del 8-23% en las HDL, mejoría del metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina⁴⁶ con mínimas modificaciones en las concentraciones de las LDL.

CONCLUSIONES

La implementación de programas adecuados de acondicionamiento físico para pacientes con insuficiencia cardiaca no es peligroso, ya que disminuye la morbilidad y reduce los síntomas y las admisiones hospitalarias.

El ejercicio físico disminuye la presión arterial sistólica y diastólica, aumenta la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo en la capacidad de ejercicio y mejora la calidad de vida.

Debido a la alta incidencia y prevalencia de enfermedades incapacitantes y la demostrada ventaja del ejercicio, se debe contar con espacios para rehabilitación física intrahospitalaria y con programas de acondicionamiento físico domiciliario.

El apego a los programas de ejercicio domiciliario es bajo (65%), aunque similar a lo reportado por varios autores (50% al año), debido principalmente a la falta de cultura de actividad física y ejercicio que priva en nuestro medio.

Es probable que la hormona estimulante de la tiroides tenga participación importante en los mecanismos reguladores de la contracción cardiaca, sin embargo, se ha estudiado poco en la insuficiencia cardiaca en el hombre.

Se deben buscar estrategias de apoyo y motivación al paciente para favorecer el cumplimiento del programa de acondicionamiento físico.

REFERENCIAS

1. Chávez DR. La cardiopatía en México y su importancia clínica, epidemiológica y preventiva. *Arc Cardiol Mex* 2003;73:105-14.
2. Tyni-Lenné R, Gordon A, Sylvén C. Skeletal muscle endurance training improves peripheral oxidate capacity, exercise tolerance, and health-related quality of life in women with chronic congestive heart failure secondary to either ischemic cardiomyopathy or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997;80:1025-9.
3. Meyer K, Schwaibold M, Roskamm H. Effects of short-term exercise training and activity restriction on functional capacity in patients with severe chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1996;78:1017-22.
4. Coats A, Adamopoulos S. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. *Circulation* 1992;85:2119-31.
5. Demopoulos L, Bijou R, LeJemtel T. Exercise training in patients with severe congestive heart failure: Enhancing peak aerobic capacity while minimizing the increase in ventricular wall stress. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:597-603

6. Meyer K, Schwaibold M, Roskamm H. Effects of exercise training and activity restriction on 6 minute walking test performance in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1997;133:447-53
7. Kilavuori K, Toivonen L, Leinonen H. Reversal of autonomic derangements by physical training in chronic heart failure assessed by heart rate variability. *Eur Heart J* 1995;16:490-5.
8. Drexler H, Riede U, Munzel T, Koing H, et al. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 1992;85:1751-9.
9. Ohtsubo M, Yonezawa K, Nishijima H, Okita K, et al. Metabolic abnormality of calf skeletal muscle is improved by localized muscle training without changes in blood flow in chronic heart failure. *Heart* 1997;78:437-43.
10. Hambrecht R, Fiehm E, Yu J, Niebauer J. Effects of endurance training on mitochondrial ultrastructure and fiber type distribution in skeletal muscle of patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1067-72.
11. Sharpe N, Doughty R. Epidemiology of heart failure and ventricular dysfunction. *Lancet* 1998;352:(suppl I):37.
12. European Heart Failure Training Group. Experience from controlled trials of physical training in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:466-75
13. McKelvie RS, Teo KK, Roberts R, McCartney N, et al. Effects of exercise training in patients with heart failure: the Exercise Rehabilitation Trial (EXERT). *Am Heart J* 2002;144:23-30.
14. Ilambrecht R, Niebauer J, Fiehm E, Kalberer B, et al. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1239-49.
15. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ, ExtraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExtraMATCH). *BMJ* 2004;328(7433):189
16. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989;80:234-44.
17. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized, controlled trial of long term-moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999;99:1173-82.
18. Mancini DM, Eisen H, Kusmaul W, Mull R, et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83:778-86.
19. Laughlin ML, McAllister RM. Exercise training-induced coronary vascular adaptation. *J Appl Physiol* 1992;73:2209-25.
20. White FC, Roth DM, McKirman D, Carroll SM, Bloor CM. Exercise induced coronary collateral development: a comparison to other models of myocardial angiogenesis. In: Schaper W, Schaper J, editors. *Collateral circulation*. Norweel: Kluwer Academic, 1993;pp:261-89.
21. Giamnuzzie P, Temporelli PL, Corra U, Gattone M, et al. Attenuation of unfavorable remodeling by exercise training in postinfarction patients with left ventricular dysfunction: results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction (ELVD) trial. *Circulation* 1997;96:1790-7.
22. Remme WJ, Swedberg K. Task Force Report: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-60.
23. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, et al. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: Executive summary. *Circulation* 2001;104:2996-3007.
24. Jin H, Federowicz MS. Thyrotropin-releasing hormone is induced in the left ventricle of rats with heart failure and can provide inotropic support to the failing heart. *Circulation* 2004;109:220-2245.
25. Isnard R, Pousset F, Trochu J, Chafirovskaia O. Prognostic value of neurohormonal activation and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2000;86:417-21.
26. Hulsmann M, Stanek B, Frey B, Sturm B, et al. Value of cardiopulmonary exercise testing and big endothelin plasma levels to predict short-term prognosis of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1695-700.
27. De Groote P, Millaire A, Pigny P, Nugue O, et al. Plasma levels of atrial natriuretic peptide at peak exercise: a prognostic marker of cardiovascular-related death and heart transplantation in patients with moderate congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:956-63.
28. Lainchbury JG, Richards AM. Exercise testing in the assessment of chronic congestive heart failure. *Heart* 2002;88:538-43
29. Kiilavuori K, Naveri H, Leinonen H, Harkonen M. The effect of physical training on hormonal status and exertional hormonal response in patients with chronic congestive heart failure. *Eur Heart J* 1999;20:456-64.
30. Galindo-Fraga A, Arrieta-Rodríguez O, Castillo-Martínez L, Narváez R, Orea-Tejeda A. Elevation of plasmatic endothelin in patients with heart failure: a multivariate analysis. *Arch Med Res* 2003;34:367-72.
31. McCully JM, Levitsky S. Alternatives for myocardial protection: adenosine-enhanced ischemic preconditioning. *Ann NY Acad Sci* 1999;874:295-305.
32. Clark AL. Exercise limitation in chronic heart failure: Central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1092-102.
33. Rich MW. Cardiovascular disease in the elderly: heart failure. *Cardiol Clin* 1999;17(1):123-5.
34. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. *Circulation* 2003;107:499-511.
35. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increase mortality rates in advanced heart failure. *Circulation* 2003;108:833-8.
36. LaVecchia LL, Mezzena G, Zanolla L, Paccanaro M, et al. Cardiac troponin I as a diagnostic and prognostic marker in severe heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:644-52.
37. Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, Makiyama T, et al. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation* 2001;103:369-74.
38. Missov M, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation* 1997;96:2953-8.
39. Setsuta K, Seino Y, Takahashi N, Ogawa T, et al. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999;84:608-11.
40. Del Carlo CH, O'Connor CM. Cardiac troponins in congestive heart failure. *Am Heart J* 1999;138:646-53.

41. Mann DL. Mechanisms and models in heart failure. *Circulation* 1999;100:999-1008.
42. Pina IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, et al. AHA Scientific Statement: Exercise and Heart Failure. *Circulation* 2003;107:1210-25.
43. Kostis JB, Rosen RC, Cosgrove NM, Shindler DM, Wilson AC. Nonpharmacologic therapy improves functional and emotional status in congestive heart failure. *Chest* 1994;106:996-1001.
44. Willenheimer R, Erhardt L, Cline C, Rydberg E, Israelsson B. Exercise training in heart failure improves quality of life and exercise capacity. *Eur Heart J* 1998;19:774-81.
45. Oka RK, De Marco T, Haskell WL, Botvinick E. Impact of a home-based walking and resistance training program on quality of life in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2000;85:365-9.
46. Ades PA. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2001;12:892-902.

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 año en curso.

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. Carlos Fadl Adib
Vocal Admisión
Colegio de Medicina Interna de México

cafadl@megared.net.mx

Tendencia de la resistencia a la ciprofloxacina en bacteremias por *Escherichia coli*

Juan Jacobo Ayala Gaytán,* Gabriel Chávez Mancilla,* Hugo Alfonso Ríos Meza,* Patty Azeneth Velarde Padilla,* Cinthya Yannet Arzola González,* Claudia Elena Guajardo Lara**

RESUMEN

Antecedentes: los aislamientos de cepas de *Escherichia coli* resistentes a las quinolonas que causan bacteremia son cada vez más frecuentes.

Objetivos: describir la tendencia de la resistencia a la ciprofloxacina en aislamientos de *E. coli* durante un periodo de 15 años. Estudiar las características epidemiológicas, clínicas, factores de riesgo y la respuesta al tratamiento de los pacientes con bacteremias por *E. coli* resistente a quinolonas detectadas en los últimos siete años.

Material y métodos: se analizaron las cepas de *E. coli* aisladas de los hemocultivos que reportó el laboratorio de microbiología del 1 de enero de 1990 al 31 diciembre del 2004. El estudio fue retrospectivo de todos los pacientes con bacteremia por *E. coli* de los últimos siete años. Se analizaron sus características demográficas, foco de origen, enfermedades subyacentes, tratamiento antimicrobiano y evolución. Se compararon los casos que causó *E. coli* resistente a quinolonas con los de *E. coli* susceptible a éstas.

Resultados: la resistencia a la ciprofloxacina aumentó de forma progresiva hasta llegar al 53%. En los 50 casos estudiados predominó el sexo femenino, los mayores de 65 años de edad y sin enfermedad subyacente; la mayoría de los pacientes eran ambulatorios. En 26 (52%) casos *E. coli* fue resistente a la ciprofloxacina y no se encontraron diferencias significativas al compararlos con pacientes con *E. coli* susceptible a la quinolona.

Conclusiones: la resistencia a la ciprofloxacina aumentó en forma importante. En general, no existen diferencias entre los pacientes con *E. coli* resistente a la quinolona y con *E. coli* susceptible a ésta. Es necesario establecer medidas para el uso racional de los antibióticos, principalmente quinolonas.

Palabras clave: bacteremia, *Escherichia coli*, ciprofloxacina, quinolonas, antimicrobianos.

ABSTRACT

Background: Quinolone-resistant *Escherichia coli* strains are being isolated from blood with increasing frequency.

Objectives: To describe the trend in ciprofloxacin resistant *E. coli* bacteremia over a 15 years period, and to compare the epidemiological, clinical, risk factors and outcome of quinolone-resistant *E. coli* bacteremic patients with those due to quinolone-susceptible *E. coli* that occurred in the last seven years.

Material and methods: All *E. coli*-positive blood cultures collected by the laboratory of microbiology from January 1st of 1990 to December 31st of 2004 were analyzed. Retrospectively we studied all *E. coli* bacteremic patients from the last seven years; data collected included demographic characteristics, underlying diseases, source, antimicrobial therapy and outcome, and we compare quinolone-resistant *E. coli* bacteremic patients with those with quinolone-susceptible *E. coli*.

Results: Ciprofloxacin resistance reached 53%. We studied 50 *E. coli* bacteremic patients; isolates were more frequent from women, older than 65 years, without underlying diseases, the majority were considered non nosocomial. In 26 patients (52%) quinolone-resistant *E. coli* was isolated; no significantly factors associated with the development of quinolone-resistant *E. coli* bacteremia were found.

Conclusion: The number of *E. coli* isolates in blood resistant to ciprofloxacin is growing quickly. The epidemiological characteristics of quinolone-resistant *E. coli* bacteremia and quinolone-susceptible *E. coli* are the same. A rational use of antibiotics, principally quinolones, is necessary.

Key words: bacteremia, *Escherichia coli*, ciprofloxacin, quinolones, antimicrobials.

* Servicio de Infectología y Unidad de Vigilancia Epidemiológica.

** Laboratorio clínico.
Hospital San José-Tec de Monterrey, Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey.

Av. Morones Prieto 3000, CP 64710, Monterrey, NL, México. Tel.: (5281) 8347-1010 ext. 2383 y 2378.

E-mail: jjag@hsj.com.mx

Recibido: marzo, 2006. Aceptado: mayo, 2006.

Correspondencia: Dr. Juan Jacobo Ayala Gaytán. Unidad de Vigilancia Epidemiológica, Hospital San José-Tec de Monterrey.

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

Para disminuir la morbilidad y la mortalidad del paciente con infección grave por bacilos gramnegativos es necesario que el tratamiento antimicrobiano sea efectivo.^{1,2} Por ello, en la búsqueda de tratamientos cada vez más eficaces se introdujo al mercado, en 1984, la norfloxacina que dio inicio a la era de las fluoroquinolonas, antibióticos con buena actividad contra bacilos gramnegativos del tipo enterobacteriano, principalmente *Escherichia coli*. En un inicio se indicó para las infecciones en las vías urinarias,³ pero su cómoda administración, la bioequivalencia por vía intravenosa y oral y su espectro favorecieron su indicación en tratamientos empíricos y profilácticos.^{4,5} Con el paso del tiempo se han aislado cada vez con más frecuencia cepas de *E. coli* resistentes a las quinolonas en infecciones intrahospitalarias y comunitarias.^{6,7}

El Hospital San José-Tec de Monterrey es un nosocomio privado, de enseñanza, de tercer nivel de atención; con más de 200 camas y un promedio de egresos al año de 11,300 pacientes. En este lugar, desde inicios de la década de 1990, se indican las fluoroquinolonas, principalmente la ciprofloxacina. Sus características favorecen su frecuente prescripción, pero también la aparición de cepas de *E. coli* resistentes a la quinolona. El incremento en los reportes de esta cepa en el laboratorio de microbiología hizo necesario, por un lado, analizar la tendencia (en los últimos 15 años) a la resistencia en los aislamientos de hemocultivos y, por otro, estudiar las características epidemiológicas y clínicas y los factores de riesgo y de respuesta al tratamiento en pacientes con bacteremia por *E. coli* reportados entre los años 1998 y el 2004.

MATERIAL Y MÉTODO

De los archivos del laboratorio de microbiología se seleccionó, del 1 de enero de 1990

al 31 de diciembre del 2004, a todos los pacientes con resultado de hemocultivo positivo, con fiebre o con sospecha de un episodio infeccioso, de acuerdo con el médico tratante. Se incluyó sólo un germen por episodio de bacteremia. Se determinó la incidencia de los microorganismos aislados y se analizó la tendencia de la resistencia a diversos antimicrobianos. Los cambios en la incidencia de la resistencia se calcularon

al comparar la frecuencia de resistencia al inicio y al final del periodo de estudio.

La identificación y las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana en los aislamientos de *E. coli* se efectuaron con equipos comerciales MicroScan (Dade International Inc, Wst Sacramento, CA). Los valores de corte para la ciprofloxacina fueron: $\leq 1 \mu\text{g}/\text{mL}$ = susceptible; $\geq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ = resistente.⁸ La tendencia de la resistencia a la ciprofloxacina y a otros antibióticos se determinó por quinquenios. Después, se analizaron los expedientes clínicos de los pacientes cuya bacteremia por *E. coli* ocurrió en los últimos siete años. Una vez recuperados todos los expedientes de ese periodo se recolectaron los datos demográficos y se consideró que si se detectaba 48 horas después de la admisión sin existencia previa al momento del ingreso, o si era precedida de un procedimiento invasor, la bacteremia se consideró adquirida en el hospital; en caso contrario, se consideró adquirida en la comunidad. Además, se buscó el foco probable de infección en los siguientes sitios: vías respiratorias inferiores, vías urinarias, herida quirúrgica, herida intraabdominal, catéter intravenoso o, en caso contrario, desconocido. Se consideró tratamiento previo con antibióticos a la administración de un antimicrobiano durante más de 48 horas en los tres meses previos; mortalidad cuando la defunción ocurría durante la hospitalización. Los factores de riesgo de bacteremia por *E. coli* se compararon con las bacteremias por *E. coli* susceptible a quinolonas. Se analizó, además, la posible relación con la resistencia a otros antibióticos.

Para analizar las categorías de las variables de interés del estudio estadístico se utilizaron tablas de contingencia. De acuerdo con los datos evaluados, se realizó la prueba exacta de Fisher con corrección de Yates y la prueba de la ji al cuadrado; se determinaron los riesgos relativos y se calcularon los coeficientes de correlación (Pearson o Spearman); para ello se utilizó el programa estadístico SPSS 13 en combinación con Instat 3.

RESULTADOS

Durante los 15 años del estudio se reportaron 1,206 episodios de bacteremia, con una tasa promedio de 7.1 por cada 1,000 egresos hospitalarios. Predominaron,

en orden decreciente, los aislamientos de: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*. Durante los últimos cinco años los aislamientos de *E. coli* aumentaron en forma importante y superaron a los de *P. aeruginosa*.

Aunque la mayor parte de los gérmenes aislados aumentaron su resistencia a los diversos antimicrobianos probados, destaca que *E. coli* mostró un rápido aumento de la resistencia a la ciprofloxacina, de 0 al 53%, en contraste con la susceptibilidad que mantuvo con otros antibióticos.

Al analizar los expedientes de los 50 pacientes que tuvieron un episodio de bacteremia por *E. coli* en los últimos siete años, se observó que el número de casos aumentó progresivamente y para el 2004 ocurrieron casi cinco veces más aislamientos que al inicio (figura 1); predominó el sexo femenino (62%). El promedio de

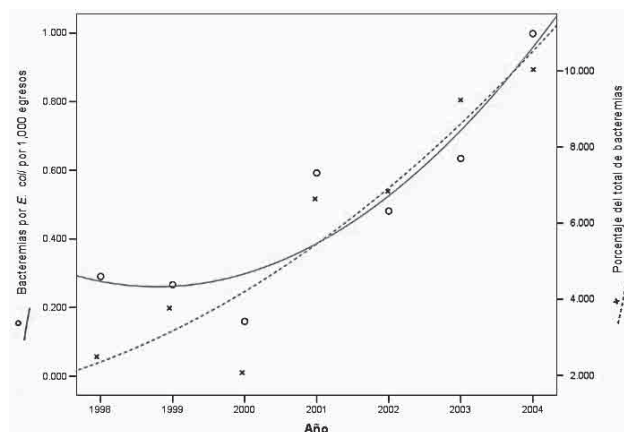


Figura 1. Tendencia de la bacteremia por *Escherichia coli*, 1998-2004.

edad (0-92 años) fue de 54.36 años; 38% de los episodios ocurrieron en personas mayores de 65 años. La mayoría de los pacientes (82%) estaban siendo atendidos en los servicios de medicina interna y cuidados intensivos; la tercera parte no tenía enfermedad subyacente, en el resto predominaron padecimientos hematooncológicos, cardiopatías, diabetes mellitus, etc. (cuadro 1). En 26 pacientes (52%) la cepa de *E. coli* aislada se reportó resistente a la ciprofloxacina. No existieron diferencias significativas cuando se compararon estos aspectos entre los pacientes con *E. coli* resistente a la quinolonas y aquellos con *E. coli* susceptible a las mismas.

El aislamiento de *Escherichia coli* ocurrió durante las primeras 48 horas del ingreso de 27 pacientes (54%).

Cuadro 1. Características de los pacientes con bacteremia por *Escherichia coli*

Variable	Categoría	ECQS 24	ECQR 26	Total 50	Significancia
Sexo	Femenino	16	15	31 (62%)	NS (p = 0.57)
	Masculino	8	11	19 (38%)	
Grupo de edad	> 65	9	10	19 (38%)	NS (p = 0.84)
	45 a 64	8	8	16 (32%)	
	15 a 44	5	6	11 (22%)	
	1 a 14	2	1	3 (6%)	
	< 1	0	1	1 (2%)	
Enfermedad subyacente	Ninguna	10	6	16 (32%)	NS (p = 0.33)
	Hemato-oncológica	5	6	11 (22%)	
	Cardiopatía	3	7	10 (20%)	
	DM	4	2	6 (12%)	
	Otros	2	5	7 (14%)	
Hemocultivo positivo	≤48 horas	15	12	27 (54%)	NS (p = 0.27)
	>48 horas	9	14	23 (46%)	
Uso previo de antibióticos	Sí	1	8	9 (18%)	NS (p = 0.84)
	Fluoroquinolonas	1	6	7 (14%)	
Antibióticos combinados	Sí	5	15	20 (40%)	p = 0.008
	No	19	11	30 (60%)	
Evolución	Mejoría	21	22	43 (86%)	NS (p = 0.76)
	Defunción	3	4	7 (14%)	

ECQS: *Escherichia coli* susceptible a quinolonas; ECQR: *Escherichia coli* resistente a quinolonas; DM: diabetes mellitus.

Nueve recibieron previamente antibióticos (18%), siete fluoroquinolonas y a seis se les aisló *E. coli* resistente a quinolonas (tendencia no significativa [p=0.014]). Los antibióticos más prescritos para tratar el cuadro de bacteremia fueron aminoglucósidos; en 20 pacientes (40%) se indicó una asociación de antibióticos, principalmente en los aislados con *E. coli* resistente a la quinolona (p=0.008); en dos terceras partes la estancia hospitalaria fue de siete días o menos; 7 pacientes (14%) fallecieron durante su internamiento.

Al comparar los patrones de resistencia a otros antibióticos se encontró una relación significativa entre la resistencia a ciprofloxacina y tobramicina (p=0.001), gentamicina (p=0.004) y trimetoprima sulfametoxazol (p=0.007).

DISCUSIÓN

Los reportes de bacterias resistentes a quinolonas van en aumento; destaca la aparición cada vez más frecuente de cepas de *Escherichia coli* resistente a quinolonas que se aíslan de cultivos de sangre de pacientes con

neutropenia o infección de las vías urinarias.^{9,10} El aumento en el hospital de cepas de *E. coli* susceptibles a quinolonas aisladas durante los últimos 15 años fue rápido y progresivo y de reportarse susceptibles en los primeros cinco años, 34% de las cepas de *E. coli* se tornaron resistentes en el siguiente quinquenio para finalizar cinco años después en 52%. Esta resistencia es de las más altas reportadas en la literatura inglesa,^{11,12} en comparación con la reportada en Estados Unidos, que varía de 3.7 al 4.3%, aunque en el año 2002 se reportaron 13.3%.¹³ Otros países, como España, reportan 17%,¹⁴ mientras que en la India es mayor del 50%.¹⁵ Kato-Maeda y colaboradores¹⁶ señalan un incremento semejante al reportado por nosotros (de 18 a 45%) de *E. coli* resistente a quinolonas aislada de sangre, en un hospital de la Ciudad de México, durante el periodo comprendido de 1995 al 2000.

Los estudios con gran número de pacientes con bacteremia por *E. coli*¹⁷⁻²⁰ analizan las características epidemiológicas e incluyen la susceptibilidad a los antibióticos y su evolución; al igual que en este estudio encuentran que el origen más frecuente son las vías urinarias y que su adquisición, por lo general, es en la comunidad. La bacteremia se contrae, sobre todo, en etapas avanzadas de la vida en pacientes con o sin enfermedades de fondo y con una tasa de mortalidad de alrededor del 20%, semejante al 14% que este estudio encontró. Lautenbach y colaboradores²¹ demostraron la asociación de *E. coli* resistente a quinolonas con mayor mortalidad, ya que estos pacientes tienen menos posibilidades de recibir un tratamiento empírico adecuado. En la mayoría de nuestros casos el tratamiento con antibióticos consistió en un betalactámico junto con un aminoglucósido; ello, aunado a lo pequeño de la serie, confirma el que no se haya confirmado dicha asociación. Carratala y sus colaboradores,²² así como Cheong y su grupo,²³ en sus reportes comparativos con series de 35 y 40 pacientes con bacteremias por *Escherichia coli* resistente quinolonas, encontraron que el tratamiento previo con fluoroquinolonas es un factor predisponente significativo; en los casos aquí reportados existe la tendencia, pero la diferencia no fue significativa.

Se considera que existen dos aspectos importantes en la resistencia de *E. coli* a las fluoroquinolonas: el primero es que en el hospital las cefalosporinas (principalmente de tercera generación) son los antibióticos

que más se prescriben; sin embargo, las cepas de *E. coli* no muestran resistencias importantes. El segundo es que la mayor parte de las bacteremias que se reportaron fueron extrahospitalarias, lo que sugiere que el abuso en el uso de las fluoroquinolonas ocurre fuera del hospital. Oteo y su grupo²⁴ reportaron un aumento significativo en la resistencia a la ciprofloxacina en infecciones adquiridas en la comunidad: 8.8% de *E. coli* resistente a quinolonas en niños sin tratamiento previo con éstas. Esto hace pensar en diversas posibilidades de transmisión. Garau y colaboradores¹⁴ consideran que los índices de resistencia muy elevados pueden reflejar contaminación en la cadena alimentaria, al encontrar *E. coli* resistente a quinolonas en las heces de aves e, incluso, de niños y adultos sanos, probablemente por el uso de quinolonas en la población animal; sin embargo, no logran establecer por qué estas cepas también muestran resistencia a la gentamicina y a tres o más antimicrobianos, como ocurrió en los casos de este estudio.

CONCLUSIONES

El número de aislamientos de *Escherichia coli* en hemocultivos ha aumentando durante los últimos años en el hospital; predominan las cepas de *E. coli* resistentes a quinolonas y la mayor parte muestra resistencia a otros antimicrobianos, sobre todo a la gentamicina. La vigilancia continua de los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana es indispensable para proporcionar información certera y efectiva acerca de los mejores esquemas de tratamiento empírico. Es importante implantar acciones que detengan el aumento de la resistencia a los antimicrobianos.

REFERENCIAS

1. Diekema DJ, Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, et al. Survey of bloodstream infections due to gram-negative bacilli: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada and Latin America for the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997. *Clin Infect Dis* 1999;29:595-607.
2. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118:146-55.
3. Schaeffer AJ. The expanding role of fluoroquinolones. *Dis Mon* 2003; 49:129-47.

4. D'Antonio D, Piccolomini R, Iacone A, Fioritoni G, et al. Comparison of ciprofloxacin, ofloxacin and pefloxacin for the prevention of the bacterial infection in neutropenic patients with hematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:837-44.
5. Prevention of bacterial infection in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, multicenter trial comparing norfloxacin with ciprofloxacin. The GIMENA Infection Program. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche de l'Adulto. *Ann Intern Med* 1991;115:7-12.
6. Pena C, Albareda JM, Pallares R, Pujol M, et al. Relationship between quinolone use and emergence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:520-4.
7. Ena J, Lopez-Perezagua MM, Martínez-Peinado C, Cia-Barrio MA, Ruiz-López I. Emergence of ciprofloxacin resistance in *Escherichia coli* isolates after widespread use of fluoroquinolones. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;30:103-7.
8. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. National Committee for Clinical Laboratory Standards 2004; 124:1-159.
9. Aquiar JM, Chacon J, Canton R, Baquero F. The emergence of highly fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in community-acquired urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1992;29:349-50.
10. Perez-Trallero E, Urbietta M, Jimenez D, García-Arenzana JM, Cilla G. Ten-year survey of quinolone resistance in *Escherichia coli* causing urinary tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12:349-51.
11. Livermore DM, Nichols T, Lamagni TL, Potz N, Reynolds R, Duckworth G. Ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* from bacteraemias in England; increasingly prevalent and mostly from men. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:1040-2.
12. Livermore DM, James D, Reacher M, Graham C, et al. Trends in fluoroquinolone (ciprofloxacin) resistance in enterobacteriaceae from bacteremias, England and Wales, 1990-1999. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:473-8.
13. Karlowsky JA, Jones ME, Draghi DC, Thornsberry C, et al. Prevalence of antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients in the United States in 2002. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004; 3:7.
14. Garau J, Xercavins M, Rodríguez-Carballeira M, Gómez-Vera JR, et al. Emergence and dissemination of quinolone-resistant *Escherichia coli* in the community. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2736-41.
15. Nema S, Premchandani P, Asolkar MV, Chitnis DS. Emerging bacterial drug resistance in hospital practice. *Indian J Med Sci* 1997; 51:275-80.
16. Kato-Maeda M, Bautista-Alvarez A, Ramos-Hinojosa A, Ponce-de-Leon A, et al. Tendencia en el incremento de la resistencia antimicrobiana en organismos causantes de bacteremia en un hospital de tercer nivel: 1995-2000. *Rev Invest Clin* 2003; 55:600-5.
17. Javaloyas M, Garcia-Somoza D, Guidol F. Bacteremia due to *Escherichia coli*: epidemiological analysis and sensitivity to antibiotics in a county hospital. *Med Clin (Barc)* 2003;120:125-7.
18. Olesen B, Kolmos HJ, Orskov F, Orskov I, Gottschau A. Bacteremia due to *Escherichia coli* in a Danish university hospital, 1986-1990. *Scand J Infect Dis* 1995; 27:253-7.
19. Vazquez F, Mendoza MC, Viejo G, Mendez FJ. Survey of *Escherichia coli* septicemia over a six-year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:110-7.
20. Gransden WR, Eykyn SJ, Phillips I, Rowe B. Bacteremia due to *Escherichia coli*: a study of 861 episodes. *Rev Infect Dis* 1990; 12:1008-18.
21. Lautenbach E, Metlay JP, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Association between fluoroquinolone resistance and mortality in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* infections: The role of inadequate empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 2005;41:923-9.
22. Carratala J, Fernandez-Sevilla A, Tubau F, Callis M, Guidol F. Emergence of quinolone-resistant *Escherichia coli* bacteremia in neutropenic patients with cancer who have received prophylactic norfloxacin. *Clin Infect Dis* 1995; 20:557-60.
23. Cheong HJ, Yoo CW, Sohn JW, Kim WJ, Kim MJ, Park SC. Bacteremia due to quinolone-resistant *Escherichia coli* in a teaching hospital in South Korea. *Clin Infect Dis* 2001;33:48-53.
24. Oteo J, Lazaro E, de Abajo FJ, Baquero F, Campos J; Spanish members of EARSS. Antimicrobial-resistant invasive *Escherichia coli*, Spain. *Emerg Infect Dis* 2005;11:546-53.

Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Estudios Superiores Iztacala

2º DIPLOMADO EN NUTRICIÓN
(aprobado por el H. Consejo Técnico)

Del 20 de marzo del 2007 al 6 de mayo del 2008
Duración: 240 horas (valor curricular)
Martes de 9:00 a 14:00 horas

Informes e inscripciones:
Unidad de Seminarios Iztacala. Tel.: 5623-1208, 5623-1339, 5623-1182
Cupo limitado

Responsable académica: ND Nancy C Díaz Torres.



Evaluación clínica de la función endotelial en pacientes con anemia

Jaime Carranza Madrigal,* Alejandro Ceja García**

RESUMEN

Antecedentes: el endotelio, esencial en la homeostasia vascular, responde a estímulos mecánicos, como la fuerza de frotamiento, con una liberación de agentes vasoactivos; esta respuesta endotelial al frote de la sangre está influenciada por sus características físicas, como la viscosidad. El principal determinante de la viscosidad sanguínea es el hematócrito, por lo que en casos de anemia, la viscosidad se reduce. Se desconoce cómo influye esto en la función endotelial.

Objetivo: evaluar clínicamente la función endotelial en respuesta al flujo sanguíneo en pacientes con anemia.

Pacientes y método: se capturaron 127 pacientes con anemia de distintos orígenes y se registraron las concentraciones de hemoglobina y las enfermedades subyacentes de cada uno de ellos; además, se evaluó clínicamente la función endotelial midiendo los cambios en la presión arterial diastólica en la muñeca en respuesta al estímulo de isquemia e hiperflujo, como se ha reportado previamente.

Resultados: se detectó disfunción endotelial en 68 de los 127 pacientes anémicos (53.5%). Los sujetos se clasificaron en tres grupos de acuerdo con el origen de la anemia: enfermedades hematológicas primarias (12, cuatro de ellos [33.3%] con disfunción endotelial); insuficiencia renal crónica (20, de ellos 10 [50%] con disfunción endotelial clínica) y sangrado agudo (68, de ellos 38 [55.8%] tenían disfunción endotelial).

Conclusiones: estos datos sugieren una pérdida de la capacidad del endotelio para responder con vasodilatación a la estimulación mecánica en los pacientes con anemia, probablemente en un intento homeostático de mantener una perfusión tisular adecuada.

Palabras clave: anemia, endotelio, evaluación clínica de la función endotelial, función endotelial.

ABSTRACT

Background: Vascular endothelium responds by releasing vasoactive agents to mechanical stimuli such as shear stress. Endothelial response to shear stress is influenced by blood viscosity. Hematocrit is the major determinant of blood viscosity, because of that in anemia blood viscosity reduces and the effect of this reduction on endothelial function remains unknown.

Objective: To estimate the endothelial response to shear stress in anemic patients.

Patients and method: One hundred and twenty seven anemic patients were included in an open trial in which hemoglobin concentrations and subjacent diseases were recorded. Endothelial function was estimated measuring changes on wrist diastolic blood pressure after 2, 5 and 7 seven minute of endothelial stimulation by mechanical occlusion of the brachial artery, as previously reported.

Results: Endothelial dysfunction was detected in 68 patients (53.5%). Patients were classified in three groups according to the cause of the anemia. Twelve patients had primary hematological diseases, four of them (33.3%) with endothelial dysfunction; twenty subjects had anemia due to chronic renal failure, 10 of them (50%) with endothelial dysfunction, and sixty-eight had anemia secondary to acute bleeding, 38 of them (55.8%) with endothelial dysfunction.

Conclusions: These data suggest that there is a loss of the endothelial relaxing response to shear stress in anemic patients; this may be a homeostatic adjustment to maintain tissue perfusion in this kind of subjects.

Key words: anemia, clinical evaluation of endothelial function, endothelial function, endothelium.

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

** Médico interno de pregrado. Hospital General Dr. Miguel Silva. Morelia, Michoacán, México.

Correspondencia: Dr. Jaime Carranza Madrigal. Padre Lloreda 434-1, colonia Centro, CP 58000, Morelia, Michoacán, México. Tel.: (01-443) 3120510-144, 3120014-144. Fax: (01-443) 3263925. E-mail: jcmavocat@yahoo.com.mx
Recibido: abril, 2006. Aceptado: mayo, 2006.

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

El endotelio, esencial en la homeostasia vascular, responde a estímulos mecánicos, como la fuerza de frotamiento, con una liberación de agentes vasoactivos, principalmente óxido nítrico, el cual regula de manera óptima la relación entre el flujo sanguíneo y el tono vascular.¹⁻⁵ Esta respuesta endotelial al frote de la sangre está influenciada por las características físicas, como la viscosidad, no sólo del líquido contenido en los vasos, sino también de la propia pared vascular.^{6,7} Los cambios en la vis-

cosidad sanguínea, como se ha estudiado en pacientes con hemocromatosis,⁸ modifican la función endotelial. El principal determinante de la viscosidad sanguínea es el hematócrito, por lo que en casos en los que hay menoscabo de éste, como la anemia, la viscosidad se reduce. Hasta el momento se desconoce cuál es la influencia de la disminución de la viscosidad sanguínea inducida por la anemia sobre la función endotelial. Este estudio se realizó con el objetivo de evaluar clínicamente la función endotelial en respuesta al flujo sanguíneo en los pacientes con anemia.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se capturaron 127 pacientes con anemia que ingresaron en el lapso de un año al Hospital General Dr. Miguel Silva de Morelia, Michoacán. De ellos, 71 eran mujeres y 56 hombres, con edad promedio de 34.5 ± 19.8 (desviación estándar) años, rango de 14 a 87 años. Se registraron la concentración de hemoglobina y las enfermedades subyacentes de cada paciente y se valoró clínicamente su función endotelial midiendo los cambios en la presión arterial diastólica en la muñeca en respuesta al estímulo de isquemia e hiperflujo, como se reportó previamente.

Evaluación clínica

En la muñeca del miembro superior evaluado de cada paciente, previo reposo mínimo de cinco minutos en decúbito supino, se midió la presión arterial diastólica basal dos veces consecutivas, con una variación entre ellas de 4 mmHg o menor, y a los dos, cinco y siete minutos de liberar la oclusión de la arteria humeral durante cinco minutos unos 60 mmHg por arriba de la presión arterial sistólica basal. Se consideraron las diferencias entre la presión arterial diastólica medida en los tres tiempos respecto a la basal y se hizo una suma algebraica para determinar la respuesta de la presión arterial diastólica al estímulo endotelial, tal como se ha descrito.⁹

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión para cada una de las variables evaluadas. Se hizo la prueba de T de Student para comparar los valores previos al estímulo

endotelial con los posteriores a él. La prueba fue de dos colas y pareada o no pareada, en función de los datos analizados. Para comparar los cambios en la presión arterial diastólica respecto a la basal se hizo un análisis de covariancia. Se consideró disfunción endotelial clínica una reducción de la presión arterial diastólica en la suma final de 4 mmHg o menor respecto a la basal.

RESULTADOS

Se detectó disfunción endotelial clínica en 68 de los 127 pacientes anémicos (53.5%). Los individuos se clasificaron en tres grupos, de acuerdo con el origen de la anemia: en 12 era causada por enfermedades hematológicas primarias, de éstos, cuatro tenían disfunción endotelial (33.3%); 20 pacientes eran anémicos debido a insuficiencia renal crónica por nefropatía diabética y otros padecimientos sistémicos, 10 de ellos tenían disfunción endotelial clínica (50%) y finalmente, 68 sufrían de anemia por un sangrado agudo, 38 de ellos con disfunción endotelial (55.8%).

En el cuadro 1 se muestran los valores de la presión arterial diastólica basal y en respuesta al estímulo endotelial, de todos los pacientes y por cada grupo. En él se aprecia que las cifras basales de presión arterial diastólica son mayores en los individuos con insuficiencia renal crónica y que, salvo en el de sangrado agudo, en todos los grupos hay descensos significativos de la presión arterial diastólica en réplica al estímulo endotelial a los dos y cinco minutos de liberar la oclusión de la arterial humeral.

Cuadro 1. Respuesta de la presión arterial diastólica ante el estímulo endotelial

Grupo	PAD basal	PAD 2 min	PAD 5 min	PAD 7 min
Todos	67.2 ± 15.1	65.2 ± 16*	66.1 ± 15.5*	66.5 ± 15.3
Hematológicos	63.8 ± 11.1+	58.5 ± 12*	61.2 ± 12.3*	62.6 ± 11.3
Insuficiencia renal crónica	75.3 ± 16.8 δ	73.6 ± 17.7* δ	73.7 ± 18* δ	74.2 ± 18.4 δ
Sangrado	65.1 ± 15.6	63.3 ± 16.4*	64.5 ± 15.6	64.6 ± 15.2

PAD: presión arterial diastólica; *: p < 0.05 vs presión arterial diastólica basal; +: p < 0.05 vs insuficiencia renal crónica; δ : p < 0.05 vs sangrado.

La figura 1 contiene la suma de las diferencias de la presión arterial diastólica respecto a la basal en res-

puesta al estímulo endotelial. En ella se observa que no hay diferencias en esta respuesta entre ninguno de los grupos.

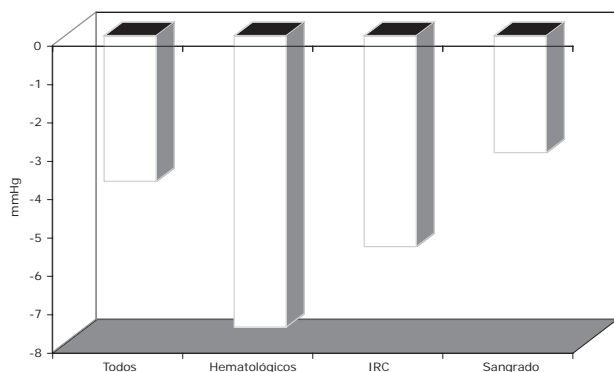


Figura 1. Sumatoria de los cambios en la presión arterial diastólica tras el estímulo endotelial. IRC: insuficiencia renal crónica.

El cuadro 2 muestra los cambios que hay en la presión arterial diastólica basal tras el estímulo endotelial en los pacientes reunidos por cifra de hemoglobina. En él se aprecia cómo, excepto en los grupos de 3-3.9 y 8-8.9 g/dL de hemoglobina, hubo muy pocos descensos significativos de la presión arterial diastólica tras el estímulo endotelial y un incremento de ésta a los cinco minutos del estímulo en el grupo de 6-6.9 g/dL.

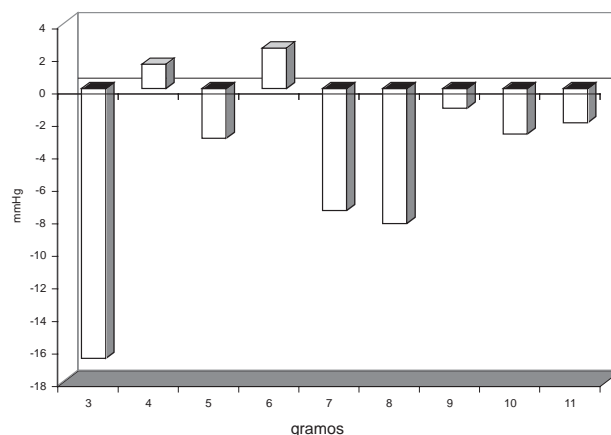


Figura 2. Sumatoria de los cambios de la presión arterial diastólica tras el estímulo endotelial de acuerdo con las concentraciones de hemoglobina.

DISCUSIÓN

La evaluación clínica de la función endotelial ha reportado sensibilidad de 89% y valor predictivo positivo de 91% para detectar la normalidad endotelial en voluntarios sanos,⁹ mientras que en sujetos con factores de riesgo cardiovascular la sensibilidad es de 72.4%,¹⁰ por lo que razonablemente puede considerarse un buen elemento clínico para explorar el aspecto vasomotor de la función endotelial.

Cuadro 2. Presión arterial diastólica basal y en respuesta al estímulo endotelial por concentraciones de hemoglobina

Hemoglobina	n	PAD basal	PAD 2 min	PAD 5 min	PAD 7 min
3-3.9 g/dL	3	74.3 ± 4.1	68 ± 6.9*	70.3 ± 2.8*	68 ± 3.4*
4-4.9 g/dL	4	58.7 ± 5.1	58.7 ± 2.9	60.2 ± 2.8	58.7 ± 2.6
5-5.9 g/dL	8	63.06 ± 13.4	61.6 ± 14.9	61 ± 15.7	63.5 ± 14.6
6-6.9 g/dL	10	72.5 ± 10.4	71.8 ± 11.3	74.1 ± 11.3*	74.1 ± 12.1
7-7.9 g/dL	21	68.05 ± 15.3	65.05 ± 16.5*	65.1 ± 16.4*	66.4 ± 16.3
8-8.9 g/dL	20	66.8 ± 10.5	63.3 ± 11.7*	64.2 ± 9.7*	64.7 ± 9*
9-9.9 g/dL	29	69.8 ± 19	68.2 ± 18.8	70 ± 18.4	70.2 ± 18.1
10-10.9 g/dL	16	68.5 ± 17.8	68.3 ± 20.9	67 ± 18.1	67.5 ± 18.2
11-11.9 g/dL	12	59.8 ± 14.1	58.7 ± 15	59.6 ± 13.8	58.9 ± 13.2

PAD: presión arterial diastólica; *: p < 0.05 vs presión arterial diastólica basal.

En la figura 2 se encuentra la sumatoria de las diferencias de la presión arterial diastólica respecto a la basal tras estimular el endotelio de acuerdo con las cifras de hemoglobina. En ella se aprecia que, salvo en los grupos de 3-3.9, 6-6.9 y 7-7.9 g/dL de hemoglobina, los cambios respecto a la basal son muy pequeños.

En este estudio se demuestra cómo, en general, los sujetos con anemia tienen una respuesta clínica al estímulo endotelial mucho menor que los voluntarios sanos,⁹ incluso mucho más parecida a la de los sujetos con factores de riesgo cardiovascular,¹¹ que se sabe originan disfunción endotelial. Aunque los

integrantes de uno de los grupos tenían anemia por insuficiencia renal crónica provocada por la diabetes, además de hipertensión, dislipidemias y otros factores causantes de disfunción endotelial, elementos todos que pudieran explicar su pobre respuesta vasodilatadora, en el resto de los grupos tampoco hubo vasodilatación significativa dependiente del flujo, ni en los pacientes jóvenes con anemias de causa hematológica primaria sin otros problemas crónicos, ni en las mujeres con anemias por sangrado posparto, en quienes además de la falta de factores de riesgo cardiovascular se añade un elemento de incremento de la vasodilatación dependiente de endotelio, que es el embarazo. Esto sugiere que la falta de respuesta endotelial a la fuerza de frotamiento en la anemia pudiera ser un fenómeno homeostático, tendiente a asegurar un estado de tono vascular que mantenga la perfusión tisular de oxígeno en condiciones en las cuales el transportador específico está disminuido, y en las que un estado de vasodilatación añadido sería, por lo menos teóricamente, más deletéreo para las funciones del aparato circulatorio.

Los datos de este estudio sugieren que los pacientes con anemia sufren menoscabo en la capacidad del endotelio para responder con vasodilatación ante la estimulación mecánica, probablemente en un intento homeostático para mantener una perfusión tisular adecuada. Es necesario, en estos pacientes, corroborar estos datos mediante el uso de métodos apropiados, como el ultrasonido arterial, y además evaluar otras funciones del endotelio, como la permeabilidad vascular, la expresión de moléculas

de adhesión, la coagulabilidad y el crecimiento celular.

REFERENCIAS

1. Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J* 1989;3:2007-18.
2. Lieberman E, Knab S, Creager M. Nitric oxide mediates the vasodilator responses to flow in humans. *Circulation* 1994;90(suppl 1):1-138.
3. Joannides R, Haefeli W, Linder L, Richard V, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries *in vivo*. *Circulation* 1995;91:1314-9.
4. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046-51.
5. Simionescu N, Simionescu M. *Endothelial cell biology in health and disease*. New York: Plenum Press, 1988.
6. Koller A, Sun D, Kaley G. Role of shear stress and endothelial prostaglandins in flow- and viscosity-induced dilation of arterioles *in vitro*. *Circ Res* 1993;72:1276-84.
7. Davies PF, Volin MV, Loren J, Barbee KA. Endothelial responses to hemodynamic shear stress: spatial and temporal considerations. In: Born Schwartz, editor. *Vascular Endothelium. Physiology, pathology and therapeutic opportunities*. Stuttgart: Schattauer, 1997;pp:167-76.
8. Giannattasio C, Failla M, Grappiolo A, Gentile E, et al. Effects of acute changes in blood viscosity on radial artery flow mediated dilatation in hemochromatosis patients. *J Hypertens* 2000;18(suppl. 2):S183.
9. Carranza J, Sánchez LF. Propuesta de un método de exploración física para evaluar, desde el punto de vista clínico, la función endotelial en humanos. *Med Int Mex* 2005;21:171-5.
10. Jaubert J, Sánchez LF, Morales VH, Carranza J. Evaluación ultrasonográfica y clínica de la vasodilatación mediada por flujo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular. *Med Int Mex* (en prensa).
11. Vilariño JO, Cacharrón JL, Suárez DH, et al. Evaluación de la función endotelial por ecodoppler. Influencia de la edad, sexo y factores de riesgo. *Rev Argent Cardiol* 1998;66:523-32.



Peritonitis relacionada con diálisis peritoneal

Edgar Gerardo Durán Pérez,* Juan Carlos Paredes Palma,** César Rivera Benítez,*** José Eduardo Navarro Zarza****

RESUMEN

La peritonitis relacionada con catéter de diálisis peritoneal es una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en nuestro medio. Es un proceso que merece diagnóstico oportuno y tratamiento orientado al problema infeccioso y a tratar de conservar la cavidad peritoneal. Este artículo se refiere a la importancia del diagnóstico, tratamiento, complicaciones y métodos de prevención para evitar la peritonitis relacionada con diálisis peritoneal.

Palabras clave: peritonitis, catéter de diálisis peritoneal, insuficiencia renal crónica terminal.

ABSTRACT

The peritonitis related to catheter of peritoneal dialysis is one of the most frequent complications of the patients with end-stage renal disease in our means. It is a process that requires opportune diagnosis and oriented treatment to infectious problem and to try to conserve the peritoneal cavity. This article gives information about the importance of the diagnosis, treatment, complications and methods of prevention of peritonitis related to catheter of peritoneal dialysis.

Key words: peritonitis, catheter of peritoneal dialysis, end-stage renal disease.

Desde 1940, fecha en que se utilizó la cavidad peritoneal para diálisis como terapia de reemplazo renal, se comprobó la frecuencia elevada de infecciones peritoneales (5.2 a 7.5 episodios por paciente por año). Después de modificar la técnica y el uso de materiales apropiados para realizar la diálisis peritoneal, la frecuencia de estas infecciones disminuyó de manera progresiva.¹

Para acceder a la cavidad abdominal se utilizan varios tipos de catéteres. Éstos pueden ser temporales

o permanentes. Los catéteres temporales se colocan con frecuencia en la cabecera del paciente y se usan durante pocos días, son rectos y relativamente rígidos o semirrígidos, miden alrededor de 3 mm de diámetro y 25 a 30 cm de largo; se utilizan recambios manuales de dos a tres horas y existe elevado riesgo de infección peritoneal con la inserción, además de la disfunción y perforación intestinal. Los catéteres permanentes pueden usarse por varios años. Son rectos con "cuello de cisne," suaves y blandos; el lugar donde se exterioriza en la piel se llama sitio de salida, y la vía del catéter por el tejido celular subcutáneo es el túnel.^{1,2}

La mayor parte de las complicaciones infecciosas en pacientes con diálisis peritoneal son la peritonitis e infecciones del sitio de salida y del túnel (o ambas), y son causa importante de morbilidad en pacientes con insuficiencia renal crónica.^{2,3}

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de peritonitis relacionada con diálisis peritoneal depende de varios factores como: el paciente, la población, el método y la técnica de diálisis. En nuestro medio no existen datos estadísticos ni publi-

* Residente de segundo año de la especialidad de Medicina Interna. Curso de postgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México.

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

*** Especialista en Medicina Interna adscrito al servicio de infectología.

**** Residente de tercer año de la especialidad de Medicina Interna. Hospital General de México OD.

Correspondencia: Dr. Edgar Gerardo Durán Pérez. Calle Zempoala 138, colonia Narvarte, CP 06500, México DF.

E-mail: edurandr@hotmail.com

Recibido: septiembre, 2005. Aceptado: febrero, 2006.

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

caciones confiables acerca de peritonitis en pacientes con diálisis peritoneal que utilizan catéter rígido o semirrígido.

Aproximadamente, dos terceras partes de los pacientes que experimentan peritonitis, la tendrán en su primer año de tratamiento con diálisis peritoneal.³ La peritonitis en pacientes con diálisis peritoneal es la causa más frecuente (incluso 35%) de transferencia para tratamiento con hemodiálisis;⁴ sin embargo, varios autores reportan del 25 al 60%.³ La frecuencia de peritonitis en pacientes con diálisis peritoneal continua ambulatoria es de un episodio por cada 18.6 meses,⁵ aunque depende de la población en estudio y se estiman límites de 0.4 a 1.71 episodios por año e incrementa en pacientes mayores de 21 años de edad, en los no caucásicos y en los que tienen antecedentes de infección peritoneal. La muerte por diálisis peritoneal se debe a la peritonitis en 2 al 3%¹ de los casos, mientras que otros reportes muestran 5%.³

La infección en el sitio de salida ocurre de 0.6 a 0.7 veces por año de diálisis y es responsable del 30 al 40% de las pérdidas del catéter. Las infecciones del túnel son menos comunes, pero afectan a la mayoría de los pacientes con infección del sitio de salida.³

Así mismo, la peritonitis es causa importante de hospitalización, pérdida de catéter, desnutrición, insuficiencia de la membrana peritoneal y en ocasiones de muerte.

RESPUESTA INFLAMATORIA Y MECANISMOS DE DEFENSA PERITONEAL

El peritoneo es una membrana con capa superficial de células mesoteliales que se unen por medio de la membrana basal hacia las capas profundas de los vasos capilares y linfáticos. El flujo linfático es en primera instancia hacia la cavidad peritoneal en episodios de peritonitis; esto explica la frecuencia baja de bacteriemia en pacientes con peritonitis relacionada con diálisis peritoneal.

La entrada de microorganismos a la cavidad peritoneal (en presencia de opsoninas y complemento) libera factores quimiotácticos e incrementa el número de células en la cavidad peritoneal, cambiando de predominio mononuclear (población celular peritoneal normal) a polimorfonucleares en pocas horas; lo que cambia el

aspecto del líquido peritoneal al hacerlo turbio. Otros mediadores inflamatorios como histamina, serotonina e interferones provocan vasodilatación y, por lo tanto, incremento en el flujo y salida de proteínas.

De manera normal, la cavidad peritoneal contiene fibrinógeno y fibrinolisisina, los cuales evitan la formación de fibrina y mantienen la superficie peritoneal suave, de aspecto brillante y resbaladizo. Durante el proceso inflamatorio, entra gran cantidad de fibrinógeno a la cavidad peritoneal, lo que da como resultado la formación de filamentos y coágulos de fibrina.⁶

El mecanismo de aclaración peritoneal es función de las células mononucleares. Durante la inflamación, gran cantidad de fagocitos polimorfonucleares entran y participan eliminando las bacterias. El volumen del líquido de la cavidad peritoneal (durante la diálisis peritoneal) diluye los polimorfonucleares y disminuye la fagocitosis; por lo tanto, son preferibles pequeños volúmenes de solución dializante durante episodios de peritonitis.

No se ha demostrado que la urea, la creatinina y otras sustancias de bajo peso molecular que entran a la cavidad peritoneal durante los episodios de diálisis, tengan efectos dañinos en la fagocitosis de los polimorfonucleares. De igual forma, la heparina se adhiere para disminuir la formación de fibrina sin inhibir la fagocitosis.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

La peritonitis relacionada con catéter de diálisis peritoneal se define como la salida de líquido turbio de ésta con cantidad de leucocitos mayor de 100 células/mm³ en el análisis citológico (con frecuencia, más del 50% son polimorfonucleares) y síntomas de inflamación peritoneal como dolor abdominal y dolor a la descompresión abdominal (rebote positivo); además, puede haber náuseas, diarrea y fiebre en casi 50% de los casos.² Los síntomas generales son menos pronunciados después de iniciar el tratamiento y pueden desaparecer en dos a tres días. Durante este periodo la cuenta celular disminuye y el cultivo llega a ser negativo. La prolongación de los síntomas indica posibles complicaciones a consecuencia de microorganismos que no reaccionan de manera adecuada al tratamiento, en tales casos se requerirá una investigación.¹

Se ha demostrado, mediante estudios retrospectivos, que la incidencia de peritonitis es más alta en pacientes con índice de masa corporal mayor de 30 y la causa sigue sin definirse.⁷

La característica del líquido turbio en la bolsa colectora de la solución dializante (proveniente de la cavidad abdominal) es un dato clínico importante que con frecuencia sugiere la existencia de peritonitis. Este dato se observa en la mayor parte de los casos de peritonitis, es necesario señalar que no es exclusivo de ésta, ya que la turbidez depende del número y tipo de células coexistentes en la solución dializante. Deben considerarse, además, otros factores como la fibrina, los triglicéridos, la infección yuxtaperitoneal, las neoplasias o reacciones alérgicas intraabdominales.² El incremento en la cuenta celular de predominio mononuclear puede sugerir infección por microorganismos inusuales como *Mycobacterium tuberculosis* y el aumento de eosinófilos indica, quizá, una causa no infecciosa.

El diagnóstico de peritonitis relacionada con diálisis peritoneal requiere, al menos, dos de los siguientes criterios en cualquier combinación: 1) líquido peritoneal turbio (cuenta de leucocitos mayor o igual a 100/mm³ con 50% de leucocitos polimorfonucleares, o más de 200/mm³), 2) fiebre o datos clínicos de inflamación peritoneal (o ambas) y 3) microorganismos en la tinción de Gram y en el cultivo de la solución de diálisis de la cavidad abdominal.^{1,2}

En más del 15% de los casos no puede identificarse el agente causal; sin embargo, deben considerarse causas importantes la infección por micobacterias u hongos (realizar medios de cultivos correspondientes) y el inicio del tratamiento con antibióticos después de la obtención de la muestra para cultivo.⁸

La infección del sitio de salida se distingue por drenaje purulento espontáneo (o con la presión manual), inflamación y eritema cutáneo. La infección aguda tarda menos de cuatro semanas y puede manifestarse por dolor, tejido de degranulación y costra. La infección crónica persiste por más de cuatro semanas,⁹ lo que resulta en peritonitis del 25 a 50% de los casos y contribuye significativamente a la pérdida del catéter.^{2,3,9}

La infección del túnel tiene como características: dolor, eritema, aumento de la temperatura local en el trayecto del catéter por el tejido adiposo, con drenaje purulento y sanguinolento espeso por el sitio de salida. Algunas veces es difícil diagnosticar infecciones del túnel porque pueden existir sin infección del sitio de salida; en ocasiones se requiere ultrasonido para obtener la colección a lo largo del túnel; siempre representa un riesgo potencial de peritonitis.

Con frecuencia un episodio de peritonitis se resuelve después del inicio del tratamiento antimicrobiano (durante dos semanas). La existencia de otro episodio de peritonitis ocasionado por el mismo microorganismo y con patrón similar de sensibilidad en un periodo menor de cuatro semanas después del tratamiento completo con antibióticos se denomina: peritonitis recurrente o recaída.¹⁰ Si hay otro episodio de peritonitis ocasionado por el mismo microorganismo y con un patrón similar de sensibilidad en un periodo de más de cuatro semanas posteriores al tratamiento antimicrobiano completo se llama peritonitis de repetición.¹⁰ Algunos autores señalan que la causa probable de la peritonitis recurrente y de repetición es la biocapa bacteriana adherida a la pared del catéter peritoneal o el tratamiento antimicrobiano inadecuado.¹⁰

BACTERIOLOGÍA

Se han detectado varios microorganismos que causan infecciones relacionadas con diálisis peritoneal. El cuadro 1 muestra los microorganismos reportados en dos grandes series.^{11,12}

Cuadro 1. Microorganismos causantes de peritonitis monobacteriana relacionada con diálisis peritoneal

Microorganismo	%
<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo	32 a 35
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 a 22
Otros grampositivos	16 a 17
Gramnegativos	11 a 20
<i>Enterococcus</i>	4 a 6
Hongos	3 a 6
Anaerobios	1 a 4

Zelenitsky y col.¹³ revisaron 546 episodios de peritonitis desde 1991 hasta 1998 y aislaron *Staphylococcus*

epidermidis en 22.2% y *Staphylococcus aureus* en 14.6% de los casos. Ese mismo estudio reportó diferentes microorganismos gramnegativos en 28% y hongos en 2.6% de los episodios de peritonitis, lo que concuerda con los datos del cuadro 1.

Baños y col.¹⁴ realizaron un estudio transversal descriptivo en pacientes con insuficiencia renal crónica secundaria a neuropatía diabética, que tenían peritonitis relacionada con diálisis peritoneal continua intermitente (N=42) y encontraron que los cocos grampositivos son las bacterias aisladas con mayor frecuencia, en especial *Staphylococcus coagulasa negativo* (30%) y *S. aureus* (23.33%). Los cocos gramnegativos fueron *Pseudomonas auriginosa* (16.6%), *Enterobacter* (10%) y *Candida albicans* (3.33%).

S. aureus es el principal agente causal de las infecciones del sitio de salida y del túnel, además de ser el segundo microorganismo causante de peritonitis. En la mayor parte de los casos de peritonitis, la entrada de *S. aureus* es por medio del catéter de diálisis.¹⁵

Los mecanismos que ocasionan la peritonitis son diversos, sin embargo, los más comunes son: contaminación (transluminal), infección del sitio de salida o del túnel (periluminal), traslocación bacteriana gastrointestinal (transmural) y bacteriemia. Es muy rara por vía ascendente (vaginal), a través de las trompas de Falopio y de las fístulas. Del 50 al 75% de los casos de peritonitis se relacionan con microorganismos que infectan por vía periluminal o transluminal (cuadro 2).

Cuadro 2. Origen de las infecciones peritoneales

Ruta	Microorganismo	%
Transluminal	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	30-40
	<i>Acinetobacter</i>	
Periluminal	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	20-30
	<i>Staphylococcus aureus</i>	
	<i>Pseudomonas</i>	
Transmural	Gramnegativos entéricos Anaerobios	25-30
Hematógena	<i>Streptococcus</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	5-10
Ascendente	Hongos	2-5
	Lactobacilos	

Las bacterias gramnegativas se aíslan del 15 al 30% de los casos de peritonitis y es probable que tengan

su origen en el conducto gastrointestinal; sin embargo, algunos microorganismos como *Pseudomonas* o *Acinetobacter* pueden ser contaminantes ambientales (ducha, albercas, etc.).

Los microorganismos anaerobios se han aislado del 4 al 5% de los casos con similares porcentajes en infecciones fúngicas ocasionadas por *Candida albicans*.

La peritonitis nosocomial es la que se adquiere en el hospital sin tener la infección al momento de ingreso del paciente; los microorganismos resistentes y los hongos son más frecuentes en estos episodios. La peritonitis polimicrobiana se reporta en 6% de todos los episodios.¹⁰

De la biocapa del catéter se han aislado *Pseudomonas* sp y *E. coli*, cuyos filamentos y flagelos pueden ser responsables de la adherencia al catéter.

El periodo de incubación de los microorganismos en la peritonitis relacionada con diálisis peritoneal no está bien establecido. Se estima que en la peritonitis debida a contaminación puede ser de 24 a 48 horas (en ocasiones más corta, 6 a 12 horas), con manifestación rápida de los signos. El periodo de incubación en infecciones endógenas es desconocido, pero quizá sea más corto que en las exógenas.

Aunque se ha demostrado el antígeno de superficie del virus de hepatitis B y el virus de la inmunodeficiencia humana en el líquido de diálisis peritoneal; no se ha confirmado que los virus provoquen peritonitis en estos pacientes.¹

La peritonitis aséptica o estéril es generalmente causada por procedimientos de cultivo inapropiados y por la administración de antibióticos antes de obtener la muestra para cultivo. Con frecuencia, la peritonitis ocasionada por *Mycobacterium tuberculosis* se reporta estéril, pero la sospecha inicial se establece con el predominio de células mononucleares en el examen citológico de la solución dializante.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En primer lugar, deben considerarse los factores que puedan ocasionar turbidez de líquido de diálisis (ya mencionados). Es importante tomar en cuenta todas las causas de dolor abdominal agudo (que en algún momento puedan dar coloración turbia al líquido de diálisis), como: apendicitis, trombosis venosa mesen-

térica, pancreatitis aguda, colecistitis, perforación de la úlcera gástrica o duodenal, etc. La localización precisa del dolor, el tipo de dolor, los exámenes de laboratorio (lipasa y amilasa) y de gabinete (ultrasonido) pueden ser decisivos para establecer la causa específica.

La incidencia de pancreatitis aguda en pacientes con diálisis peritoneal crónica es elevada en comparación con la población en general, la causa y el mecanismo que lo expliquen no se han demostrado de forma total.¹⁶

La peritonitis eosinofílica con frecuencia se observa después de la colocación del catéter. Puede relacionarse con eosinofilia periférica, por lo regular no hay aislamiento de alguna bacteria, no manifiesta dolor ni fiebre y sólo se observa líquido turbio.

La peritonitis química se puede observar con la administración de vancomicina intraperitoneal y otros fármacos antimicóticos.

TRATAMIENTO

La Sociedad Internacional de Diálisis Peritoneal¹⁷ recomienda el tratamiento de acuerdo con el resultado de la tinción de Gram. En microorganismos grampositivos, el tratamiento se realiza con cefalosporinas de primera generación y en gramnegativos, se prescriben cefalosporinas de tercera generación utilizando aminoglucósidos en pacientes sin función renal residual (gasto urinario menor de 100 cc por día). Si no se observaron microorganismos con la tinción de Gram, se utiliza la combinación de estos antimicrobianos.

No es recomendable el uso rutinario de vancomicina por el riesgo de inducir *Enterococcus* resistente a este antibiótico; sin embargo, se reserva para *S. aureus* resistente a meticilina comprobado por cultivo o en pacientes con peritonitis grave y antecedentes de infección por dicho microorganismo.¹⁷

El tratamiento debe continuar durante dos semanas. Las infecciones ocasionadas por *S. aureus*, microorganismos anaerobios, miembros de la familia *Pseudomonas/Stenotrophomonas* o con múltiples microorganismos gramnegativos, requieren tres semanas de terapia antibiótica.

Por lo general, los enterococos se tratan con aminoglucósidos más ampicilina. En el caso de infección

por *Pseudomonas*, deben prescribirse, al menos, dos agentes antipseudomonas y retirar el catéter.

Para peritonitis recurrente (de recaída), si se demuestra grampositivo, se sugiere el tratamiento con cefalosporinas de primera generación más rifampicina durante cuatro semanas (utilizar vancomicina o clindamicina en caso de demostrarse *S. aureus* resistente a meticilina, ampicilina más aminoglucósido para *Enterococcus*); y si es gramnegativo (*Pseudomonas/Stenotrophomonas*) se debe retirar el catéter.

Mota y Robles¹⁸ realizaron un estudio de casos y controles, aleatorizado, para comparar la eficacia de cefepima con la de cefotaxima en el tratamiento de pacientes con peritonitis y diálisis peritoneal continua ambulatoria. Los autores encontraron que los esquemas del tratamiento que utilizaron demostraron curación del 80 al 85% de los casos, respectivamente; no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos fármacos. La muestra fue reducida (20 pacientes) por cada grupo de antibióticos y ningún fármaco demostró efectividad contra las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* que encontraron.¹⁸

La peritonitis micótica puede tratarse con anfotericina o fluconazol combinado con fluocitocina; sin embargo, con frecuencia el efecto del tratamiento no es satisfactorio y el retiro del catéter debe considerarse a tiempo.¹⁷ En diferentes especies de *Candida* (excepto *Candida albicans*), el tratamiento con voriconazol ha resultado efectivo en algunos reportes.¹⁹

El tratamiento de la infección del sitio de salida es con cefalosporinas de primera generación, trimetoprim con sulfametoxazol o penicilina resistente a penicilinas (en caso de demostrarse grampositivo), quinolonas por vía oral (si es gramnegativo) y sólo cobertura para grampositivos si no se observaron microorganismos en la tinción de Gram.

¿CUÁNDO RETIRAR EL CATÉTER?

La causa más común de retiro del catéter es la persistencia de infección en el sitio de salida o en el túnel;¹⁵ por lo tanto, la infección en estos sitios relacionada con peritonitis es indicativa de retiro del catéter.²⁰

La Sociedad Internacional de Diálisis Peritoneal recomienda efectuar el retiro del catéter en pacientes con infección peritoneal ocasionada por hongos o

Pseudomonas sp.¹⁷ El retiro del catéter es una medida que debe tomarse en cuenta en peritonitis relacionada con infección del túnel y en pacientes que no responden al tratamiento antimicrobiano. Se sugiere el retiro del catéter en infecciones ocasionadas por enterococos resistentes a vancomicina.¹⁰

En casos de peritonitis ocasionada por *Mycobacterium tuberculosis* (muy rara), se debe realizar el retiro del catéter y establecer el tratamiento (estrictamente supervisado) con anfiméticos.

Si el cultivo continúa positivo después de cinco días del tratamiento antimicrobiano adecuado, se debe considerar el retiro del catéter, especialmente si el sitio de salida está infectado por el mismo agente causal.¹ En la peritonitis resistente y en la recurrente, se opta por el retiro del catéter.²⁰

En resumen, se recomienda realizar el retiro del catéter en los casos de peritonitis de origen micótico, tuberculoso, causado por *Pseudomonas* o por *Enterococcus* resistentes a vancomicina; peritonitis más infección del túnel o sitio de salida (o ambas), peritonitis resistente al tratamiento, peritonitis recurrente y en la persistencia de cultivo positivo después de cinco días de tratamiento antibiótico adecuado.

La recolocación del catéter, una vez tratada la infección, se consigue y conserva en 45 al 51% de los casos, pero depende de variables como gravedad de la infección y factores psicosociales del paciente.¹⁰ Otras series reportan menor porcentaje de resultados satisfactorios en la recolocación.

COMPLICACIONES

Puede haber algunas complicaciones ocasionadas por la infección peritoneal. Los abscesos abdominales son una complicación rara (0.7%) de los episodios de peritonitis.¹⁰ Su formación parece relacionarse con la sinergia en la infección por anaerobios y gramnegativos.

La frecuencia de bacteriemia en pacientes con peritonitis relacionada con diálisis peritoneal es aproximadamente del 15%; los pacientes con infección peritoneal ocasionada por *S. aureus* pueden manifestar infección importante, hipotensión y síndrome de choque tóxico.¹ La septicemia es la segunda causa de muerte en pacientes con diálisis peritoneal después de

las enfermedades cardiovasculares; además, la septicemia está relacionada con eventos cardiovasculares (infarto agudo al miocardio, enfermedad vascular periférica y enfermedad vascular cerebral).²¹

Es difícil establecer el porcentaje de mortalidad en pacientes con peritonitis relacionada con diálisis peritoneal, pero se estima entre 2 y 5%, y en varias ocasiones, las causas de mortalidad no se atribuyen de manera directa a la peritonitis, sino a condiciones de comorbilidad, enfermedades cardiovasculares, deterioro metabólico, etc.^{1,3}

PREVENCIÓN

Se ha aislado *S. aureus* de la nariz de pacientes con diálisis peritoneal y con mayor frecuencia en pacientes diabéticos que en los que no manifiestan esta enfermedad. Los pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento con diálisis peritoneal (portadores de *S. aureus* nasal) tienen frecuencia más alta de infecciones del sitio de salida por este microorganismo, en comparación con los no portadores. De esta manera, existe riesgo más elevado de infección del sitio de salida en portadores de *S. aureus* nasal. El cultivo de esta secreción (antes de la implantación del catéter), puede detectar pacientes con alto riesgo y morbilidad subsiguiente.²²

Por lo que respecta al aislamiento de *S. aureus* de fosas nasales y su relación directa con infecciones del sitio de salida y del túnel o peritonitis, se han realizado múltiples estudios acerca de las estrategias preventivas para disminuir la frecuencia de peritonitis en pacientes con diálisis peritoneal. En el estudio realizado por Bernardi y col.²³ utilizaron la aplicación diaria de mupirocina tópica al 2% en el sitio de salida o la administración de rifampicina (600 mg por vía oral) durante cinco días cada tres meses. Los resultados mostraron que ambas medidas reducen los episodios de peritonitis y las pérdidas del catéter ocasionadas por *S. aureus*.

Los estudios de Strippoli y col.²⁴ demostraron que el uso de sistemas cerrados o no desconectados como bolsas gemelas y equipo en Y para diálisis peritoneal son mejores que los sistemas convencionales de unión tipo "clavo" en la prevención de la peritonitis. También señalan que no se observó una clara ventaja

en la prevención de la peritonitis con la utilización de diferentes diseños de catéteres (catéter recto *versus* encorvado), ni con las diferentes técnicas de implantación (laparoscopia *versus* laparotomía, trayecto subcutáneo del catéter *versus* sin trayecto subcutáneo, inserción en línea media *versus* inserción lateral).

También realizaron otro estudio sistemático²⁵ de agentes antimicrobianos para la prevención de peritonitis relacionada con diálisis peritoneal y determinaron que el uso profiláctico de antibióticos (trimexazol, cefalexina, ofloxacina o rifampicina *versus* placebo) no reduce significativamente los riesgos de peritonitis; sin embargo, la rifampicina reduce el riesgo de infección del túnel o del sitio de salida. La administración tópica de mupirocina en las fosas nasales de pacientes con diálisis peritoneal (portadores de *S. aureus*) disminuye significativamente el riesgo de infección del sitio de salida y del túnel; no así la frecuencia de peritonitis o la pérdida del catéter. La profilaxis antibiótica intravenosa preoperatoria reduce significativamente el riesgo de peritonitis en el primer mes (después de la inserción del catéter), pero no de infecciones del sitio de salida o del túnel. La nistatina oral reduce el riesgo de peritonitis por especies de *Candida*. El uso de desinfectantes tópicos (yodo-povidona *versus* placebo o agua con jabón) no disminuye el riesgo de peritonitis ni la infección del sitio de salida o del túnel.

Las guías de la Sociedad Internacional de Diálisis Peritoneal recomiendan la aplicación de mupirocina en el sitio de salida para los pacientes con diálisis peritoneal con elevado riesgo de infecciones ocasionadas por *S. aureus*, incluyendo portadores nasales de este agente causal, pacientes diabéticos e inmunocomprometidos.

En México no se han realizado estudios que informen de manera simultánea la frecuencia de las infecciones peritoneales en pacientes con diálisis peritoneal, agentes causales, sensibilidad y resistencia a antibióticos, y si los resultados son similares a los de reportes internacionales. En este país, 90% de las diálisis son a través del peritoneo y muchas de ellas con catéter rígido. Por este motivo, es importante conocer las bacterias más frecuentes en el medio y, en especial en cada hospital, para efectuar el tratamiento adecuado con base en datos previos.

REFERENCIAS

1. Vas S, Oreopoulos DG. Infections in patients undergoing peritoneal dialysis. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:743-74.
2. Teitelbaum I, Burkart J. Peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1086-96.
3. Alexander JJ, Brandt CP. Vascular access and chronic ambulatory peritoneal dialysis-related infection. *Prob Gen Surg* 2002;19:45-52.
4. Gokal R. Peritoneal dialysis in the 21st century: an analysis of current problems and futures developments. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:104-16.
5. Kavanagh D, Gordon J, Prescott, Robert A. Peritoneal dialysis-associated peritonitis in Scotland (1999-2002). *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2584-91.
6. Broche F, Tellado JM. Defense mechanisms of the peritoneal cavity. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:105-16.
7. McDonald SP. Obesity is a risk factor for peritonitis in the Australian and New Zealand peritoneal dialysis patient populations. *Perit Dial Int* 2004; 24:340-46.
8. Keane WF, Alexander SR, Bailie GR, Boeschoten E, et al. Peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations. *Perit Dial Int* 1996;16:557-73.
9. Twardowski ZJ, Prowant BF. Current approach to exit-site infections in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1284-95.
10. Troidle L, Gorban-Brennan N, Kliger A, Finkelstein FO. Continuous peritoneal dialysis-associated peritonitis: A review and current concepts. *Sem Dial* 2003;16:428-37.
11. Alfaiw A, Vas S, Oreopoulos DG. Peritonitis in patients on automated peritoneal dialysis. *Contrib Nephrol* 1999;129:213-28.
12. Bunke CM, Brier ME, Golper TA. Outcomes of single organism peritonitis in peritoneal dialysis: gram negatives *versus* gram positives in the Network 9 Peritonitis Study. *Kidney Int* 1997;52:524-29.
13. Zelenitsky S, Barns L, Findlay I, Alfa M, et al. Analysis of microbiological trends in peritoneal dialysis-related peritonitis from 1991-1998. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1009-13.
14. Baños M, Cerda F, Lozano J. Microorganismo más frecuente causante de peritonitis en pacientes con insuficiencia renal crónica secundaria a nefropatía diabética, con diálisis peritoneal continua ambulatoria. *Med Int Mex* 2004;20:325-28.
15. Piraino B. *Staphylococcus aureus* infections in dialysis patients: Focus on prevention. *ASAIO Journal* 2000;12:S13-S17.
16. Van Westerloo DJ, Bruno MJ, Bergman JJGHM, et al. Incidence, cause and outcomes of acute pancreatitis associated with chronic peritoneal dialysis and hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:A235 (abstract).
17. Kane WF, Bailie GR, Boeschoten E, Gokal R, et al. Adult peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: 2000 update. *Perit Dial Int* 2000;20:396-411.
18. Mota A, Robles J. Cefepima en el tratamiento de la peritonitis concomitante con diálisis continua ambulatoria. *Med Int Mex* 2004;20:173-7.
19. Kleinpeter MA. Successful treatment of *Candida* infections in peritoneal dialysis patients: case reports and review of the literature. *Adv Perit Dial* 2004;20:58-61.
20. Pirano B. Peritoneal dialysis catheter replacement: "save the patient and not the catheter." *Sem Dial* 2003;16:72-75.

21. Foley RN, Guo H, Snyder JJ, Gilbertson DT. Septicemia in the United States dialysis population. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1038-45.
22. Luzar MA, Coles GA, Faller B, Slingeneyer A, et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *N Engl J Med* 1990;322:505-9.
23. Bernardi J, Pirano B, Holley J, Johnston JR, Lutes R. A randomized trial of *Staphylococcus aureus* prophylaxis in peritoneal dialysis patients: mupirocin calcium ointment 2% applied to exit site versus cyclic oral rifampicin. *Am J Kidney Dis* 1996;27:695-700.
24. Strippoli GM, Tong A, Johnson D, Schena FP, Craig JC. Catheter-related interventions to prevent peritonitis in peritoneal dialysis: A systematic review of randomized, controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2735-46.
25. Strippoli GM, Tong A, Johnson D, Schena FP, Craig JC. Antimicrobial agents to prevent peritonitis in peritoneal dialysis: A systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004;44:591-603.

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



Bases fisiopatológicas del daño renal causado por la cocaína

Jaime Jesús Martínez Anda,* Elizmara Leslie Aguilar Ayala,* Víctor Hugo Rosales Salyano**

RESUMEN

El uso de drogas ilegales, entre las que sobresale por su popularidad la cocaína, es una práctica cada día más común en las zonas urbanas de todo el mundo. Los estudios sobre los efectos perjudiciales de la cocaína se han enfocado en el sistema cardiovascular, especialmente en el miocardio y el sistema nervioso central. Las complicaciones renales que induce el uso de la cocaína han recibido poca atención, pese a que existen múltiples mecanismos, además de la hipertensión arterial secundaria, por medio de los cuales se puede desencadenar insuficiencia renal aguda o complicar una insuficiencia renal crónica ya existente. Esta revisión de la literatura tiene como objetivo mostrar, desde un punto de vista fisiopatológico, que la cocaína puede jugar un papel importante en el desarrollo de nefropatía.

Palabras clave: cocaína, riñón, insuficiencia renal.

ABSTRACT

The use of illegal drugs, especially cocaine, is a common practice nowadays in urban zones around the world. The study of damaging effects of cocaine has been focused in the nervous and cardiovascular system, especially in its myocardial effects. The renal complications related to the use of cocaine have received poor attention, despite of existence of several mechanisms, besides secondary arterial hypertension, through which acute renal failure can be produced, or complicate a case of preexisting chronic renal failure. The objective of this review is to show, from a pathophysiologic point of view, that the use of cocaine plays an important role in the development of a nephropathy.

Key words: cocaine, kidney, renal failure.

En la década pasada, el consumo de drogas con fines mal llamados "recreativos" se incrementó de forma alarmante. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Adicciones 2002, 5.57% de la población urbana y 3.34% de la rural usaron alguna vez drogas. La cocaína ocupa el segundo lugar en las preferencias de los habitantes de las urbes (1.44%), sobre todo entre los varones, en una proporción 4:1, y en edades que van de 18 a 34 años.¹ De hecho, se ha reportado que el uso de cocaína es un modificador del panorama epidemiológico de consumo de psicotrópicos en la frontera norte de la República Mexicana y es de esperarse que este con-

sumo se incremente entre los usuarios habituales de otras drogas y como droga de inicio entre las nuevas poblaciones de experimentadores.²

Se sabe que la cocaína bloquea la conducción del impulso nervioso y que es un estimulante del sistema nervioso central, además de que en el aparato cardiovascular genera la liberación de catecolaminas que favorece la hipertensión arterial, la taquicardia y la vasoconstricción generalizada, estos últimos efectos son los más conocidos e investigados.

Esta revisión se enfoca en la descripción de la relación, pocas veces estudiada en la práctica clínica cotidiana, entre el consumo de cocaína y la enfermedad renal.

FARMACODINAMIA Y FARMACOCINÉTICA DE LA COCAÍNA

La cocaína, cuyo principal metabolito es la benzoil metilecgonina, se extrae de las hojas de la planta *Erythroxylon coca*, originaria de América del Sur. Existen tres formulaciones para consumo: el clorhidrato de cocaína, la cocaína base pura y la base libre

* Médico interno de pregrado, Facultad de Medicina, UNAM.

** Servicio de Medicina Interna, Hospital General de México, OD.

Correspondencia: Dr. Jaime Jesús Martínez Anda. Javier Sorondo 261, colonia Villa de Cortés, CP 03530, México, DF.
E-mail: mugpill@yahoo.com
Recibido: agosto, 2005. Aceptado: febrero, 2006.

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

purificada (*crack*). Otros tipos de cocaína "callejera" son menos puros y pueden contener proporciones de 15 a 50% de producto estimulante, además de estar adulterados con otras drogas y sustancias tales como anfetaminas, cafeína, benzocaína, lidocaína, manitol e incluso azúcar.

La cocaína es bien absorbida a través de la mayor parte de las membranas mucosas, por ello puede ser inhalada o aspirada. Comparada con la inyección intravenosa, en la cual el efecto se alcanza en 15 segundos y tiene una duración de 10 minutos, la administración a través de la mucosa del tracto respiratorio por inhalación resulta en un inicio de acción más lento (dos minutos), un efecto máximo más tardío y una duración más prolongada (una a dos horas). Una vez absorbida, los órganos que tienen mayor concentración de cocaína son el cerebro, el bazo, los riñones y los pulmones. Su vida media es de 45 a 90 minutos y su eliminación es controlada predominantemente por su biotransformación, ya que su depuración renal es lenta, aproximadamente de 27 mL/min. El volumen de distribución de la cocaína es alto, de 2-3 L/kg de peso corporal. En las vías de biotransformación de la cocaína intervienen las colinesterasas plasmáticas y hepáticas que producen benzoil y etil metilecgonina, que son metabolitos hidrófilos excretados en la orina. Otra vía de menor magnitud para su biotransformación es el sistema citocromo P-450 hepático, que resulta en la formación de norcocaína altamente reactiva, que puede ocasionar daño hepático, neurotoxicidad y disfunción de los macrófagos. La cocaína tomada con alcohol provoca interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas considerables, que llevan a la producción de cocaetileno, un metabolito con una potencia similar a la de la cocaína.^{3,4}

MECANISMOS MOLECULARES DE LAS ACCIONES ESTIMULANTE Y ADICTIVA DE LA COCAÍNA

La cocaína afecta tanto al sistema nervioso central como al periférico. Tiene efectos anestésicos locales mediados por el bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje y actúa de manera indirecta como agente simpaticomimético. El mecanismo central propuesto para explicar las acciones bioquímicas de la cocaína y sus efectos reforzadores positivos

(adicción) es la hipótesis de la dopamina, la cual sostiene que la cocaína se une a un transportador de la membrana plasmática presináptica encargado de la recaptura de dopamina, produciendo la acumulación de la misma en la hendidura sináptica. Esta alta concentración cerebral de dopamina, predominante en las áreas mesolímbica y mesocortical, genera una estimulación sostenida de los receptores dopaminérgicos, desencadenando la euforia y el sentimiento de autosuficiencia característicos de la cocaína, así como la pérdida del miedo y pánico al suprimir la actividad del núcleo pontino y del *locus ceruleus*.⁵

Se ha argumentado que la hipótesis de la dopamina es una explicación incompleta para los efectos agudos de la cocaína en humanos, pues la administración de dosis farmacológicas de bromocriptina (un agonista del receptor de dopamina) no produce ni bloquea dichos efectos. Además, la inhibición de la síntesis de dopamina por la alfa-metilparatirosina ha fallado en bloquear los efectos subjetivos inducidos por la cocaína.

La mayoría de los usuarios de cocaína no desarrollan una dependencia crónica; sin embargo, el consumo habitual de esta droga produce disminución de las reservas de dopamina en las neuronas presinápticas, favoreciendo la proliferación de receptores presinápticos dopaminérgicos que requieren dosis cada vez mayores de cocaína para generar los mismos efectos eufóricos (dependencia física).⁶ No hay que olvidar que también influyen las características de personalidad del individuo, aunque no se han descrito ampliamente los mecanismos por los cuales éstas inducen la progresión del uso casual al compulsivo.

EFFECTOS DE LA COCAÍNA EN LA HISTOLOGÍA Y LA FISIOLÓGÍA RENALES

A continuación se detallan los hallazgos de un trabajo realizado en el laboratorio de neuromorfología celular del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México, el cual tuvo como objetivo describir las lesiones renales causadas por la administración de cocaína en un modelo murino. Los hallazgos histopatológicos finales fueron: daño en las paredes de los capilares glomerulares y edema del epitelio tubular en una fase temprana; las lesiones progresaron hasta la

atrofia glomerular y esclerosis. Las células epiteliales tubulares se observaron necróticas y el lumen de los ductos papilares contenía cilindros eritrocitarios. El intersticio renal mostraba numerosos focos de necrosis y hemorragia. En este estudio se concluye que la administración crónica de cocaína en ese modelo animal produjo lesiones graves, tanto glomerulares como intersticiales y tubulares.⁷

En los seres humanos, el daño renal provocado por la cocaína se ha descrito como multifactorial e incluye uno o la combinación de algunos de los factores señalados en el cuadro 1.

Cuadro 1. Efectos de la cocaína en la fisiología renal.

- Cambios en la hemodinámica renal.
- Alteración en la síntesis y degradación de la matriz glomerular.
- Estrés oxidativo con cambios en el estado REDOX de la matriz glomerular.
- Inducción de aterogénesis renal.

En la figura 1 se muestra una esquematización que permite establecer la relación entre los mecanismos de daño renal por cocaína y las estructuras anatómicas e histológicas implicadas.

Efectos de la cocaína en la reactividad vascular y hemodinámica renal

En general, se acepta que la cocaína es un potente vasoconstrictor del músculo liso vascular, pero no se ha determinado el mecanismo molecular exacto de tal efecto. Se sabe también que la cocaína inhibe la captura simpáticosomática de las catecolaminas y la recaptura de norepinefrina en los tejidos inervados por terminales simpáticas, además de que produce la liberación de norepinefrina y epinefrina de la médula adrenal, lo cual genera taquicardia e hipertensión. Existen evidencias experimentales de los posibles efectos directos de la cocaína en el incremento de la entrada de calcio (Ca^{++}) en el músculo liso vascular; estas respuestas vasoconstrictoras se han observado en las arterias después de la simpatectomía, así como en las arterias umbilicales, en las que no se ha demostrado la inervación simpática.⁸

Otros factores vasoconstrictores, como las endotelinas, pueden estar implicados en la disfunción vascular notada tras la intoxicación por cocaína. La endotelina-1 (ET-1) es la más implicada en la disfunción renal. Esta

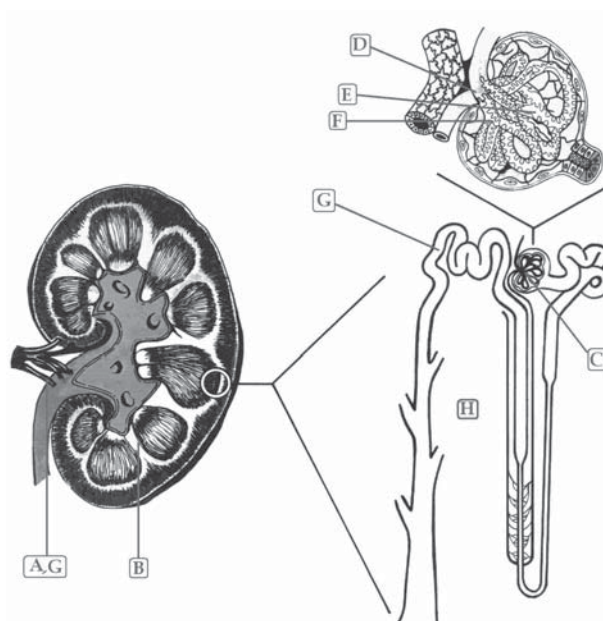


Figura 1. Estructuras anatómicas implicadas en el daño renal por consumo de cocaína. A. Hipertensión arterial maligna. B. Infarto renal. C. Cambios en el estado REDOX de la matriz glomerular. D. Inducción de la aterogénesis renal. E. Glomerulonefritis por anticuerpos anti-membrana basal glomerular. F. Alteración en la síntesis y degradación de la matriz glomerular. G. Rabdomiólisis. H. Nefritis intersticial.

suposición se basa en estudios de radioinmunoanálisis que demuestran que la cocaína incrementa la liberación de ET-1 en células renales *in vivo* e *in vitro*, elevando sus concentraciones en el plasma y la orina. Este factor tiene una vida media corta en la circulación por su rápida depuración a través de los riñones, el hígado y los pulmones. La ET-1 produce vasoconstricción de las arteriolas tanto aferentes como eferentes, así como de las arterias arcuatas e interlobulares. No se entienden por completo los episodios moleculares que llevan a la liberación de ET-1 después de la exposición a la cocaína. Se ha propuesto que el incremento de ET-1 se produce por la estimulación exógena de los receptores δ -endoteliales por parte de la cocaína.⁹ Otra teoría es que la liberación de ET-1 se vincula con la activación del sistema renina-angiotensina, lo cual es apoyado por la observación de que esta respuesta vasopresora renal incrementada es inhibida por el captopril. Además, el captopril aumenta la

supervivencia de ratas tratadas con dosis mortales de cocaína. Algunos datos sugieren que los efectos hemodinámicos en el riñón producidos por el uso de cocaína están mediados por la dopamina, mecanismo que no se encuentra implicado en el desarrollo de la hipertensión arterial sistémica. La respuesta presora renal elevada puede estar mediada también por la vía de la L-arginina-óxido nítrico, pues el tratamiento previo de ratas con agentes como el L-omega-N-monometilarginina, un inhibidor del óxido nítrico (NO), reduce esta respuesta en 80%. Algunas investigaciones han demostrado que los fetos expuestos a la cocaína tienen índices de resistencia mayores en las arterias renales comparados con fetos de edad gestacional similar no expuestos a la misma droga.⁷

Se puede concluir, entonces, que el efecto predominante de la cocaína en la microcirculación glomerular es la vasoconstricción, y que ésta es el resultado de interacciones complejas entre la liberación de catecolaminas, la síntesis de endotelinas y la activación de la vía de L-arginina-óxido nítrico y del sistema renina-angiotensina.

Efectos de la cocaína en la síntesis, degradación y estrés oxidativo de la matriz renal

En algunos padecimientos glomerulares, como la glomeruloesclerosis o la nefropatía diabética, la acumulación de matriz con expansión mesangial precede al desarrollo de la enfermedad clínica. Esta acumulación puede ser el resultado del aumento en la síntesis de la matriz, la disminución en su degradación o ambas. Hay pruebas de que la cocaína puede acrecentar la expresión del ácido ribonucleico mensajero de inhibidores de la metaloproteinasas-2 tisular. Esto tendría el efecto neto de extender la acumulación de matriz. El uso de cocaína también acentúa el estrés oxidativo del riñón. Las células renales cultivadas a las que se administra cocaína reducen su producción intracelular de glutatión, que es el principal antioxidante celular, lo cual produce un cambio en el estado REDOX de las células. La activación del sistema renina-angiotensina, ya descrita con anterioridad, puede provocar fibrosis, puesto que la angiotensina II estimula la generación de factor de crecimiento tumoral beta (TGF- β), que es un importante agente fibrogénico. La cocaína favorece

también la proliferación de células epiteliales y mesangiales en una acción modulada por macrófagos, interleucina-6 y TGF- β , desencadenando finalmente una glomerulonefritis focal y segmentaria.¹⁰

El papel de la cocaína en la aterogénesis renal

Tanto hallazgos experimentales como obtenidos por autopsia confirman que la cocaína acelera la aterogénesis al incrementar la producción de tromboxano, la agregación plaquetaria y la síntesis de colágena. En animales de experimentación, la exposición repetida a la cocaína causa la proliferación de las células endoteliales.

En una serie de autopsias se corroboró la existencia de aterogénesis renovascular en 40 pacientes que fallecieron a consecuencia de la cocaína. Al analizar a estos sujetos, se encontró una alta incidencia de esclerosis glomerular y periglomerular, así como infiltración intersticial por mononucleares, al igual que otros cambios arteriales, como engrosamiento medial y estrechamiento luminal. Estas alteraciones estaban ausentes en pacientes control de la misma edad, que fallecieron por accidentes automovilísticos. Otros dos reportes establecieron claramente la ocurrencia de aterosclerosis renal severa en adictos a la cocaína. Los resultados de la biopsia renal en ambos estudios indicaron una expansión mesangial y fibrosis intersticial y de la íntima que afectaba las arterias interlobulares y segmentarias. Otros factores, tales como el metabolismo anormal de lípidos, hipertensión, estrés oxidativo, inflamación y daño endotelial, pueden contribuir al desarrollo de la aterogénesis después del uso continuo de cocaína. Algunos de los reportes de aterosclerosis renal inducida por cocaína no han contemplado la contribución de estos factores al proceso aterogénico.⁷

COCAÍNA E INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Los mecanismos fisiopatológicos que dan origen a la insuficiencia renal aguda por abuso de cocaína se enlistan en el cuadro 2.

Rabdomiólisis

Es una de las formas más frecuentes de nefropatía causada por el abuso de cocaína. Esta enfermedad tiene un alto índice de mortalidad.

Cuadro 2. Insuficiencia renal aguda por cocaína: mecanismos fisiopatológicos

- Rabdomiólisis aguda
- Glomerulonefritis por anticuerpos antimembrana basal glomerular.
- Hipertensión arterial maligna.
- Nefritis intersticial.
- Embarazo complicado por abuso de cocaína.

La cocaína produce rabdomiólisis a través de los siguientes mecanismos:

- Isquemia generada por la vasoconstricción sostenida de las arterias intramusculares.
- Toxicidad muscular directa.
- Hipertermia.
- Aumento de la actividad muscular por agitación psicomotriz, crisis convulsivas o ambas.
- Coagulación intravascular diseminada.

En la exploración histológica se aprecia necrosis del músculo esquelético sin lesiones específicas. Se han descrito, además, algunos factores de riesgo de rabdomiólisis en usuarios de cocaína, como ser hombre joven, consumir cocaína fumada o inyectada y haber experimentado delirio, hipertermia o crisis convulsivas.¹¹

La rabdomiólisis por cocaína genera insuficiencia renal aguda mediante los siguientes fenómenos fisiopatológicos: *a*) la existencia de mioglobina en la circulación glomerular, que puede originar toxicidad tubular directa, formación de cilindros de mioglobina en el lumen tubular renal y el efecto vasoconstrictor directo de la mioglobina; *b*) hipotensión arterial por secuestro de líquidos en los músculos dañados, exacerbando así la hipoperfusión renal.^{12,13}

En un estudio se mostró que al ingresar a urgencias, los datos de laboratorio que se relacionaban con mayor riesgo de insuficiencia renal aguda por rabdomiólisis causada por consumo de cocaína eran cifras de creatinina-cinasa superiores a 25,000 U/L, hipotensión arterial con tensión arterial media menor a 70 mmHg, leucocitosis, hipertermia mayor a 38.5°C y aumento del hematócrito que sugiriese hemoconcentración.¹⁴

Glomerulonefritis mediada por anticuerpos anti-membrana basal glomerular (MBG)

En el diagnóstico diferencial de insuficiencia renal aguda debe considerarse la posibilidad de que haya

reacciones vinculadas con anticuerpos anti-MBG en los adictos a la cocaína. Es más, se ha relacionado el uso habitual de cocaína con otras glomerulopatías mediadas por mecanismos autoinmunitarios, como la púrpura de Henoch-Schönlein y la vasculitis necrotizante. En el caso de la glomerulonefritis asociada con anticuerpos anti-MBG, la biopsia renal muestra depósitos de IgA, IgM y C3 en el mesangio.¹⁵ Esto no es sorprendente, ya que el uso de cocaína se ha vinculado con cambios vasculíticos en otros lechos vasculares, incluyendo microangiopatía trombótica.¹⁶

Hipertensión arterial maligna

Se reconoce que el abuso de cocaína es causa de hipertensión arterial sistémica secundaria.¹⁷ En general, se acepta que el origen principal es la vasoconstricción del músculo liso vascular. Los mecanismos implicados son varios, y algunos ya se han mencionado en párrafos anteriores al describir los cambios en la hemodinámica renal producidos por la cocaína. En la actualidad, se acepta que además de ser causa de hipertensión arterial sistémica secundaria, la cocaína puede acelerar la misma, precipitando hipertensión arterial maligna, que es un mecanismo por el que la droga puede producir insuficiencia renal aguda. Mediante biopsia renal se ha identificado necrosis fibrinoide en las arterias interlobulares de pacientes consumidores de cocaína que padecieron hipertensión arterial rápidamente progresiva y desarrollaron insuficiencia renal aguda. En algunos casos, ésta se convirtió en crónica.¹⁸ En otros estudios se ha encontrado esta necrosis fibrinoide en sujetos que tuvieron nefropatía por esclerodermia relacionada con el abuso de cocaína.¹⁹

Nefritis intersticial

Existe el reporte de un caso de nefritis intersticial aguda después de intoxicación con cocaína. El paciente consumía *crack*. Su evolución clínica fue satisfactoria tras el tratamiento con diálisis, y recuperó la función renal al cabo de seis semanas.²⁰

Insuficiencia renal aguda causada por el uso de cocaína durante el embarazo

La cocaína atraviesa la barrera placentaria por difusión simple y rápidamente alcanza altas concentraciones en el plasma fetal.²¹

El uso de cocaína durante el embarazo es una causa reconocida de trastornos hipertensivos y puede producirse insuficiencia renal aguda por preeclampsia o placenta previa complicada.²²

Se ha propuesto que el origen de estos fenómenos hipertensivos en el embarazo complicado por abuso de cocaína es la elevación de ET-1. Se han encontrado concentraciones similares de ET-1 en el suero de pacientes con preeclampsia no consumidoras de cocaína y en embarazadas consumidoras, con la salvedad de que en estas últimas las concentraciones de ET-1 se mantienen altas durante el periodo posparto.²³

EFFECTOS DE LA COCAÍNA EN LA EMBRIOGÉNESIS RENAL Y GENITOURINARIA

Existen reportes de que hay mayor incidencia de anomalías renales, del sistema nervioso central y del tracto gastrointestinal en hijos de mujeres usuarias de cocaína. Las alteraciones genitourinarias incluyen el síndrome de Prune-Belly (malformaciones urinarias, criptorquidia y ausencia de la musculatura abdominal –abdomen en ciruela pasa–), hidronefrosis y agenesia renal unilateral, además de nefromegalia y pelvis renal prominente. Se calcula que el uso de cocaína en el primer trimestre del embarazo provoca un riesgo cinco veces mayor de anomalías del tracto urinario lo cual, se teoriza, sucede por el efecto hipóxico inducido por la cocaína.²⁴

COCAÍNA E INFARTO RENAL

Existen reportes de casos en los que se relaciona el uso de cocaína con el infarto renal.²⁵ El mecanismo no se conoce del todo, pero se han sugerido varias posibilidades: aumento de la agregación plaquetaria, mayor síntesis de tromboxano y daño endotelial vasoespástico.²⁶

COCAÍNA Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

En algunos estudios se ha demostrado que la cocaína, la heroína y ciertos opiáceos son variables independientes para el desarrollo de nefropatía crónica.²⁷

Se ha examinado la relación entre el uso de cocaína y la enfermedad renal terminal en pacientes afro-

americanos, y se ha reportado que la hipertensión arterial en aquellos que ya la padecían empeoró, se tornó de difícil control o entró a una fase acelerada que desencadenó la insuficiencia renal terminal.²⁸ Esto apoya la teoría de que el uso de cocaína se vincula estrechamente con el diagnóstico de enfermedad renal terminal secundaria a hipertensión, y la nefropatía se atribuye a un efecto directo de la cocaína en el parénquima y en la función renal, además de la posible acción indirecta de la misma en la vasculatura renal al producir hipertensión arterial sistémica.²⁹ Además, se ha propuesto que la cocaína puede exacerbar la nefrosclerosis hipertensiva a través de hipoperfusión sostenida, isquemia o daño vascular acelerado. También se ha encontrado mayor tasa de infecciones en pacientes a quienes se les ha realizado hemodiálisis y que usan cocaína intravenosa, lo que empobrece el pronóstico y su calidad de vida.

Otro mecanismo potencial por el que la cocaína podría producir daño renal es a través del desarrollo de amiloidosis. Existe un reporte en la literatura de un enfermo con síndrome nefrótico causado por amiloidosis renal, esta última provocada probablemente por el consumo de cocaína y heroína por vía intravenosa.³⁰

En el cuadro 3 se enumeran algunos factores que se ven alterados en el paciente con insuficiencia renal crónica que consume cocaína.

Cuadro 3. Cocaína e insuficiencia renal crónica

- Provoca pobre control de la hipertensión arterial.
- Contribuye al progreso de la insuficiencia renal crónica.
- Incrementa la morbilidad y la mortalidad por complicaciones cardiovasculares.
- Incrementa la tasa de infecciones en pacientes a quienes se les realiza hemodiálisis.

CONCLUSIONES

El daño renal por consumo de cocaína no es un episodio infrecuente, aunque ha sido poco estudiado. La bibliografía revisada permite afirmar que la nefropatía se distingue por la aparición de insuficiencia renal aguda. La forma crónica del daño por cocaína se manifiesta con un menor tiempo de evolución entre el inicio de la insuficiencia renal crónica y su estadio terminal, además de que aumenta la incidencia de

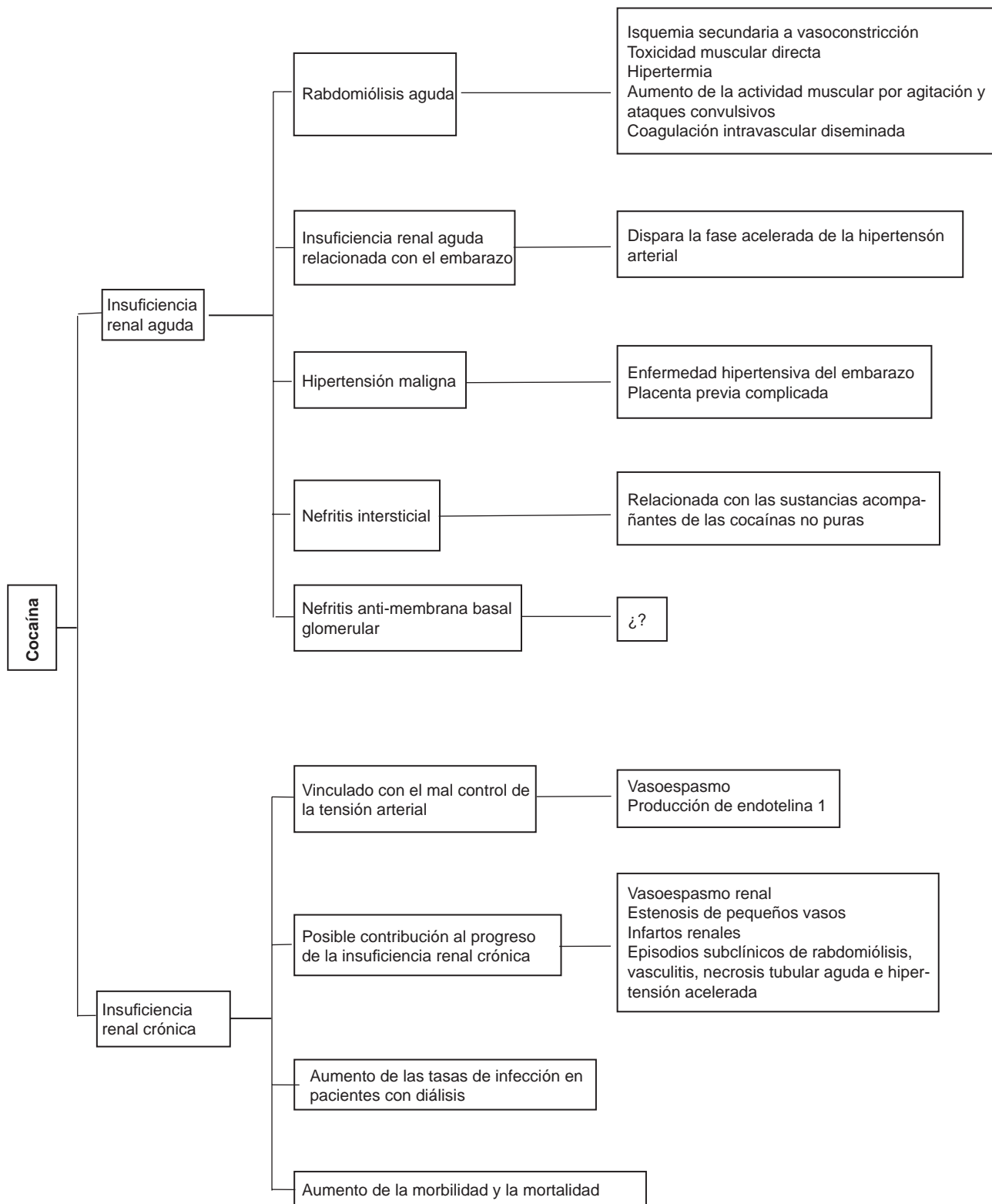


Figura 2. Mecanismos fisiopatológicos implicados en el daño renal por cocaína.

complicaciones durante el tratamiento sustitutivo de la función renal.

En todo paciente con antecedentes de consumo de cocaína debe analizarse la función renal, buscando los efectos que ha tenido en el parénquima renal. En el caso de individuos con insuficiencia renal terminal, debe averiguarse dicho antecedente, principalmente en los sujetos jóvenes en los que no se encuentran otras enfermedades que puedan provocar este padecimiento.

En la figura 2 se muestran, de forma esquemática y resumida, los mecanismos descritos hasta el momento en la literatura a través de los cuales la función renal se ve deteriorada por el abuso de cocaína.

El siguiente paso será la realización de estudios clínicos en una población mexicana que busquen comprobar la relación entre el uso de drogas ilícitas y la insuficiencia renal. El creciente consumo de cocaína es un problema de salud pública y debe profundizarse en su estudio, más allá de los índices de delincuencia, accidentes y complicaciones que genera, pues existen pruebas de que otros órganos, igualmente olvidados en la investigación del paciente que consume cocaína, pueden sufrir alteraciones, como el páncreas.³¹

REFERENCIAS

- Encuesta Nacional de Adicciones 2002. INEGI y Secretaría de Salud, México. Disponible en: http://www.consulta.com.mx/interiores/15_otros_estudios/enc_adicc02.html
- Souza y Machorro M y col. Diagnóstico y tratamiento de los síndromes adictivos de intoxicación y abstinencia por psicotrópicos estimulantes mayores (cocaína y anfetamínicos). En: Souza y Machorro M, editor. Diagnóstico y tratamiento de los síndromes adictivos. México: JGH Editores, 2000;pp:160-79.
- Lange RA, Hills LD. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med* 2001;345:351-8.
- Shanti C, Lucas C. Cocaine and the critical care challenge. *Crit Care Med* 2003;31:1851-9.
- Boghdadi MS, Henning RJ. Cocaine: pathophysiology and clinical toxicology. *Heart Lung* 1997;26:466-81.
- Leschner AL. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med* 1996;335:128-9.
- Barroso-Moguel R, Méndez-Armenta M, Villeda-Hernández J. Experimental nephropathy by chronic administration of cocaine in rats. *Toxicology* 1995;98:41-6.
- Nzerue CH, Hewan-Lowe K, Riley LJ. Cocaine and the kidney: A synthesis of pathophysiologic and clinical perspectives. *Am J Kidney Dis* 2000;35:783-95.
- Wilbert-Lampen U, Seliger C, Zilker T, Arendt RM. Cocaine increases the endothelial release of immunoreactive endothelin and its concentration in human plasma and urine. *Circulation* 1998;98:385-90.
- Crowe AV, Howse M, Bell GM, Henry JA. Substance abuse and the kidney. *QJ Med* 2000;93:147-52.
- Van der Woude FJ. Cocaine use and the kidney damage. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:299-301.
- Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. *N Engl J Med* 2002;346:1978-88.
- Herrera T. Mioglobinuric acute renal failure associated with cocaine use. *Ultrastruct Pathol* 1994;18:127-31.
- Fine DM, Gelber AC, Melamed ML, Lin JC, Zhang L, Eustace JA. Risk factors for renal failure among 72 consecutive patients with rhabdomyolysis related to illicit drug use. *Am J Med* 2004;117:607-10.
- Peces R, Navascues RA, Baltar J, Seco M, Álvarez J. Antiglomerular basement membrane antibody-mediated glomerulonephritis after intranasal cocaine use. *Nephron* 1999;81:434-8.
- Balaguer F, Fernández J, Lozano M, Mas A. Cocaine-induced acute hepatitis and thrombotic microangiopathy. *JAMA* 2005;293:797-8.
- Chobanian A, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
- Thakur V, Godley C, Weed S, Cook ME, Hoffman E. Case reports: cocaine-associated accelerated hypertension and renal failure. *Am J Med Sci* 1996;312:295-8.
- Lam M, Ballou SP. Reversible scleroderma renal crisis after cocaine use. *N Engl J Med* 1992;326:1435.
- Álvarez D, Nzerue CM, Faruque S, Daniel JF, Hewan-Lowe K. Crack-cocaine induced acute interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1260-2.
- Chasnoff IJ, Lewis DE, Griffith DR, et al. Cocaine and pregnancy: clinical and toxicological implications for the neonate. *Clin Chem* 1989;35:1276-8.
- Chasnoff IJ, Burns WJ, Schnol SH, Brens KA. Cocaine use in pregnancy. *N Engl J Med* 1985;313:666-9.
- Samuels P, Steinfield JD, Braitman LE, Rhoa MF, Cives DB, McCrae HR. Plasma concentration of endothelin-1 in women with cocaine-associated pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 1993;198:523-33.
- McGregor SN, Keith LG, Chasnoff IJ, Rosner M, et al. Cocaine use during pregnancy: Adverse perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:686-90.
- Goodman PE, Rennie PM. Renal infarction secondary to nasal insufflation of cocaine. *Am J Emerg Med* 1995;13:421-3.
- Kramer RK, Turner RC. Renal infarction associated with cocaine use and latent protein C deficiency. *South Med J* 1993;86:1436-8.
- Perneger TV, Klag MJ, Whelton PK. Recreational drug use: a neglected risk factor for end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2001;38:49-56.
- Dunea G, Arruda JAL, Bakir AA, Share DS, Smith EC. Role of cocaine in end-stage renal disease in some hypertensive African Americans. *Am J Nephrol* 1995;15:5-9.
- Norris KC, Thoenhill-Jones M, Robinson C, Strickland T, et al. Cocaine use, hypertension and end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2001;38:523-8.
- Tan Jr AU, Cohen AH, Levine BS. Renal amyloidosis in a drug abuser. *J Am Soc Neph* 1995;5:1653-8.
- Wurzel J. New onset of type 1 diabetes mellitus in a man with cocaine-related rhabdomyolysis and acute renal failure. *Diabetes* 2001;50(suppl 2):A-428.



Fisiopatología de la colestasis

Carlos García García*

Para Lourdes Bueno Cano a dos años de su partida.

RESUMEN

Una de las funciones vitales del hígado en el organismo humano consiste en la formación y secreción de bilis. Uno de sus constituyentes más importantes son las sales biliares que participan en la absorción de grasas de los alimentos y en la eliminación del colesterol. Estas sustancias se regulan al mantener una concentración constante, por medio de la integración del eje enterohepático. Uno de sus aspectos más complejos lo constituye el descubrimiento de los transportadores que participan en la regulación estricta de esta función. La identificación de estas proteínas de membrana aumentó en forma impresionante los últimos diez años. Fue posible definir su estructura al conocer muchos aspectos de su función. Además, se definieron varios de sus sustratos que se movilizan a través de las membranas celulares y se describieron varias mutaciones genéticas que alteran las estructuras o funciones de las mismas, que originan enfermedades bien definidas. Muchos de estos aspectos se mencionan en esta revisión.

Palabras clave: colestasis, colangiopatías, endobióticos, enterohepático, genéticas, sales biliares, transportador, xenobióticos.

ABSTRACT

The present review analyzes one of the most vital functions of our organism, carried out by the liver consisting of the formation and secretion of bile; which is mainly composed of bile salts that participate in the fat absorption of the diet and also in the excretion of mostly cholesterol. These substances are strictly regulated by keeping a constant pool through the integration of the enterohepatic axis. Further more, one of the most complex aspects is constituted by the discovery of a substantial amount of transporters, which participate in the strict regulation of this function. The recognition of the membrane proteins has impressively developed in the past ten years, and in regards to this matter it has been possible to define its structure, acknowledging many aspects of its functions, and also several of its substrates that move through cell membranes have been defined; in addition various genetic mutations have been described, resulting in their own structural or functional alterations, originating well defined diseases. Many of the aspects above are mentioned in the present review.

Key words: cholestasis, cholangiopathy, endobiotics, enterohepatic, genetic, bile salts, transporters, xenobiotics.

El hígado se localiza en un sitio estratégico, circunstancia que le permite estar en contacto con buena parte de las sustancias endógenas y exógenas, estas últimas llegan a él a través de la circulación portal; incluso, hay sustancias que a su paso por este órgano se depuran y no salen a la circulación general, como: la insulina o las sales biliares que se depuran entre 70 y 80%. Como muchas funciones de nuestro organismo, la formación de bilis se considera un proceso vital porque permite, entre

otras cosas, metabolizar y transformar en productos más solubles a las sustancias que se eliminarán. Las sales biliares participan, también, en la solubilidad de los lípidos que ayudan con la absorción de los mismos en el intestino delgado, tanto de los que se eliminan con la bilis, como de los que se ingieren con los alimentos.

La bilis es un líquido isotónico que contiene básicamente: agua (82%), sales biliares (12%), fosfolípidos (4%), colesterol (1%) y pequeñas cantidades de otras sustancias, como: bilirrubina, inmunoglobulina A, metabolitos de hormonas, electrolitos, prodrogas y sus metabolitos. La secreción basal diaria de bilis es de aproximadamente 500 a 600 mL.

La bilis es decisiva para la digestión y absorción de grasas; como vía importante de eliminación de toxinas, carcinógenos, drogas y sus metabolitos (xenobióticos). También es la ruta principal de excreción de compuestos endógenos y de sus productos metabólicos (endobióticos), como: colesterol, bilirrubina

* Jefe de Medicina Interna, Hospital General de Toluca Lic. Adolfo López Mateos, Toluca, Estado de México.

Correspondencia: Dr. Carlos García García. Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Toluca Lic. Adolfo López Mateos. Paseo Tollocan s/n, colonia Panzacola, CP 50180, Toluca, México. Tel: (01-72) 2219-5371.

Recibido: septiembre, 2005. Aceptado: febrero, 2006.

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

y hormonas. Los hepatocitos secretan bilis dentro de diminutos canales que se distribuyen como una red minúscula de túbulos o canalículos entre las células hepáticas adyacentes. Esta bilis canalicular contribuye con 70% de la producción diaria en adultos y se modifica por la secreción y absorción conforme pasa a través de los conductos biliares que contribuyen con el otro 30% de la secreción biliar. La secreción biliar se concentra aún más en la vesícula biliar (hasta 10 veces), antes de llegar al intestino.

La secreción biliar es un proceso osmótico que se determina por la secreción activa de solutos orgánicos dentro de los canalículos, seguido por la salida pasiva de agua, electrólitos y otras sustancias (como la glucosa) a través de las uniones intercelulares. Los principales solutos de la bilis son: las sales biliares, los fosfolípidos y el colesterol; ellos forman micelas en los conductos biliares.

En esta revisión se mencionarán algunos de los conocimientos más recientes en relación con los ácidos biliares, así como los mecanismos moleculares que participan en la captación y eliminación de compuestos endógenos y exógenos a través del hepatocito y se señalan, además, algunos trastornos relacionados con estos procesos.

El conocimiento de aspectos moleculares, como en otras áreas de nuestro organismo, aumentó en forma impresionante durante los últimos 10 años e hizo más compleja la comprensión del funcionamiento de mayor número de transportadores identificados, lo que permite el conocimiento más profundo y exacto de la fisiopatología de los trastornos de la secreción biliar.

ÁCIDOS BILIARES

Los ácidos biliares son el producto final hidrosoluble del metabolismo del colesterol; inducen la secreción de otros lípidos que ayudan a mantener la solubilidad del propio colesterol en las vías biliares; dentro del intestino sirven para formar micelas que permiten la solubilidad de las grasas de la dieta para promover su absorción, incluidas las vitaminas liposolubles. Debido a que las sales biliares son tóxicas, su síntesis, transporte y catabolismo se deben regular en forma estricta. La síntesis de ácidos biliares primarios (ácido cólico y quenodesoxicólico), a partir del colesterol,

implica al menos 14 diferentes enzimas que participan en dos vías de síntesis: la vía neutral o clásica y la vía alterna o ácida. La primera vía interviene en 80 a 90% de la síntesis de los ácidos biliares. Sobresale la participación de tres enzimas: colesterol 7 alfa hidroxilasa, esterol 12 alfa hidroxilasa y esterol 27 hidroxilasa; mediante la vía alterna se forma el ácido quenodesoxicólico. Aquí, la 7 alfa hidroxilasa precede de la formación de diferentes oxisteroles que metabolizan las enzimas CYP7 B1 y CYP39 A1.

En condiciones fisiológicas 70% de los ácidos biliares en el humano están compuestos por ácido cólico y otro 30% por ácido quenodesoxicólico y otros ácidos biliares secundarios que producen las enzimas bacterianas al pasar por el intestino; del ácido cólico se deriva el ácido desoxicólico y del quenodesoxicólico el ácido litocólico.

El ácido litocólico se conjuga con glicina o taurina y puede sulfatarse en carbono 3. Estos productos divalentes no se reabsorben en forma eficiente y nunca constituyen más del 5% del acervo de sales biliares en forma normal; el ácido ursodesoxicólico se encuentra en mínimas concentraciones y se considera un isómero del ácido quenodesoxicólico. Una vez que se sintetizan, estos ácidos se conjugan con glicina y taurina, lo que mejora su solubilidad. Estos ácidos biliares en conjugación se encuentran como sales aniónicas con el pH fisiológico y, por ende, se llaman sales biliares.

Existen diversos tipos de trastornos en el metabolismo de las sales biliares, tanto en la síntesis como en la conjugación de los mismos; también puede haber defectos en los transportadores de los hepatocitos, en los enterocitos e incluso en los túbulos renales; o bien, podría incrementarse su degradación bacteriana en el intestino. La secreción de sales biliares es única en cuanto a los ácidos biliares porque existe una circulación enterohepática o concentración de ácidos biliares de alrededor de 2 a 4 g en el adulto. Debido a que esta cantidad recircula varias veces (entre 6 y 10 veces durante el día) puede provocar una excreción diaria de ácidos biliares de 20 a 40 g durante 24 h; a pesar de este alto grado de conservación se pierden entre 0.3 a 0.6 g de ácidos biliares en las heces que deben sintetizarse una vez más. Muchos sistemas de transporte hepático no se expresan sino hasta después del nacimiento; por ello el producto debe eliminar

algunos constituyentes biliares para protegerse de varias sustancias tóxicas por vía de la placenta y el hígado de su madre.

Por sus propiedades detergentes los ácidos biliares en concentraciones elevadas son citotóxicos, sobre todo cuando no se conjugan. Incluso en casos de obstrucción biliar estas sustancias pueden condicionar necrosis o inducir apoptosis inapropiada de los hepatocitos, ello incrementa la concentración plasmática de ácidos biliares en la obstrucción completa entre 10 y 20 veces de la cifra normal. A diferencia de los pacientes con colecistectomía, la concentración de ácidos biliares se almacena en el íleon terminal durante el ayuno, y en el posprandio se movilizan activamente para ser llevados al hígado. Las alteraciones en la biosíntesis de ácidos biliares son muy raras y sólo en ocasiones se describen algunos de estos casos. Hay, por ejemplo, defectos en la biosíntesis de la cadena lateral que provocan xantomatosis cerebrotendinosa, que se debe al bloqueo de la 27-hidroxicolesterol, en donde se producen alcoholes biliares (C-24 y C-25 OH) y se forma un derivado del colesterol (colestano) que se deposita en varios tejidos; esto condiciona las alteraciones propias de esta enfermedad.

A continuación se revisarán algunos transportadores con amplia participación en la formación de bilis que se encontraron en el hepatocito y los colangiocitos.

TRANSPORTADORES HEPATOSINUSOIDALES

Los hepatocitos son células epiteliales polarizadas con dos distintos dominios: el basolateral o sinusoidal y el dominio apical o canalicular. La bilis se forma por la secreción activa de compuestos osmóticamente activos dentro del espacio canalicular, a ello sigue el movimiento pasivo del agua a través de los canales del mismo (acuaporinas) y a través de las uniones intercelulares. Los compuestos osmóticamente activos incluyen: sales biliares, glutatión y sus conjugaciones; productos mezclados con ácido glucorónido y algunos aniones orgánicos, como el bicarbonato y el cloro. La porción basolateral del hepatocito está en contacto directo con la sangre portal por medio de sinusoides fenestrados y el espacio de Disse. Muchas sustancias, después de captarse, llegan al polo canalicular, ya

sea por difusión en el citoplasma acuoso o, bien, fijadas a enzimas citoplasmáticas o incluso en vesículas, dependiendo de su hidrofobicidad.

La identificación de los sistemas de transporte que participan en la formación de bilis progresó rápidamente en los últimos diez años; uno de los conceptos nuevos es la identificación y caracterización de familias completas de estos sistemas; incluso, con varios miembros que tienen homología en su estructura y una considerable similitud para la especificidad de sus sustratos. La identificación de estos transportadores no sólo permite un conocimiento de la fisiología más completo, sino también ayuda a entender varias formas de colestasis, hereditarias o adquiridas. Enseguida se analizan estos transportadores que se encontraron en el hígado, en el íleon terminal y en las células del túbulo contorneado proximal renal; sitios que participan en la circulación enterohepática y hepatorenal de las sales biliares.

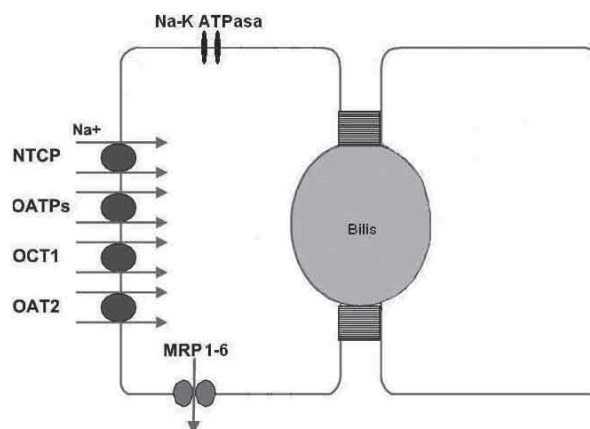


Figura 1. Transportadores basocelulares. Na⁺-K⁺ATPasa: sodio-potasio-ATPasa; NTCP: sodio taurocolato cotransporte; OATP: polipéptido transportador de uniones orgánicas; OCT: transportador de cationes orgánicas; OAT: transportador de aniones orgánicas; MRP: proteína resistente a multidrogas.

Transportadores en la membrana basolateral o sinusoidal (figura 1)

Estos transportadores son decisivos para la formación de bilis, porque 95% de las sales biliares que se excretan en la bilis se reabsorben por el intestino (circulación enterohepática). Este proceso es muy

eficiente con un primer paso de extracción de sales biliares conjugadas en el rango del 75 al 90%. Las sales biliares no conjugadas son ácidos débiles sin carga eléctrica en lo que respecta al pH fisiológico en el plasma; por tanto, pueden atravesar la membrana celular por difusión pasiva. El transporte de sales biliares conjugadas ocurre, contra un gradiente de concentración de 5 a 10 veces entre la sangre portal y el citosol del hepatocito; se regula por mecanismos dependientes o independientes del sodio. Los ligandos deben disociarse de la albúmina al hacer contacto con la membrana sinusoidal. En condiciones fisiológicas las sales biliares se remueven, principalmente por los hepatocitos de la zona acinar 1 (periportal.) Los hepatocitos de la zona acinar 3 sólo se reclutan con cargas mayores de sales biliares, como en el posprandio o en casos de colestasis.

a) Transporte dependiente de sodio. Contribuye con más del 80% de la captación de sales biliares conjugadas, pero con menos del 50% de las no conjugadas. El principal es el Na⁺ taurocolato cotransporte polipéptido (NTCP por sus siglas en inglés), proteína de 349a.a. que sólo se manifiesta en el hígado. Se relaciona estructuralmente con el transportador de sales biliares intestinal (IBAT ó ABST) que también se encuentra en los colangiocitos y en el riñón. Los sustratos de Na⁺ taurocolato cotransporte polipéptido se limitan a las sales biliares y a ciertos esteroides sulfatados.

b) Transporte independiente de sodio. OATP (polipéptido transportador de aniones orgánicos). La familia de estos transportadores incluye a nueve diferentes miembros que se expresan en cantidades variables en el hígado. Son más los sustratos que se captan por estos transportadores que con el anterior, incluyen: sales biliares conjugadas y no conjugadas, bromosulfoftaleína, bilirrubina, glucósidos cardíacos y otros esteroides naturales; péptidos lineales y cíclicos (mico toxinas), algunos cationes orgánicos y varias drogas.

En el hombre, los tres polipéptidos transportadores de aniones orgánicos que más se estudian son A, C y 8, pero el que participa de manera más relevante con la captación de sales biliares es el tipo C. El polipéptido transportador de aniones orgánicos-A consta de 670aa, su expresión hepática es muy baja y su contribución global a la captación de sales biliares es de poca cuan-

tía. El polipéptido transportador de aniones orgánicos C, que se conoce también como transportador corto de hígado (LST-1 por sus siglas en inglés) o polipéptido transportador de aniones orgánicos 2 (OATP-2), consiste en 691aa y sólo se expresa en los hepatocitos. Esta proteína transporta taurocolato, bilirrubina, esteroides conjugados, eicosanoides, hormonas tiroideas y varios péptidos más; estradiol 17β D-glucoronido, prostaglandina (PGE2), tromboxano β2, sulfidoleucotrina (LCT4) y pravastatina. El polipéptido transportador de aniones orgánicos 8 (OATP 8) se asemeja estructuralmente casi en 80% con el tipo C y se identifica como el sistema que capta la colecistocinina (CCK).

c) Otro grupo de transportadores de la porción sinusoidal del hepatocito, que participan en la salida de sustancias de nueva cuenta a la circulación venosa, lo constituye la familia de las proteínas resistentes a multidrogas (MRP) que se encuentran en poca cantidad pero pueden incrementarse en los trastornos colestásicos. En humanos esta subfamilia comprende seis proteínas resistentes a multidrogas de las que al menos cuatro se encontraron en el hígado (1,2,3 y 6). Este grupo de transportadores se activan por ATP y forman parte de la gran familia de transportadores del tipo ABC (*ATP binding cassette*), con una participación fisiológica fundamental en nuestro organismo.

Los transportadores de aniones y de cationes orgánicos se consideran ajenos a la familia de polipéptidos transportadores de aniones orgánicos. El transportador de aniones orgánicos-1 es el único miembro de esta familia que se manifiesta en el hígado humano; así como el transportador de cationes orgánicos que además de estar presente en el hígado se puede expresar en el riñón, en el intestino delgado y en el colon. Sin embargo, el papel exacto para la captación de constituyentes biliares permanece para establecerse.

TRANSPORTADORES HEPATOCANALICULARES

El transporte en esta membrana se considera el paso límite para la formación de bilis y de muchas sustancias endógenas y exógenas de nuestro organismo. En esta membrana los transportadores pertenecen también a la familia ABC. La secreción canalicular de sales biliares la regula un transportador que se conoce como “gen hermano de la glicoproteína P” que

pertenece a la familia de transportadores resistentes a multidrogas (MDR). Los siguientes transportadores se localizan en el polo apical o canalicular de los hepatocitos (figura 2). A continuación se señalan algunas de sus propiedades:

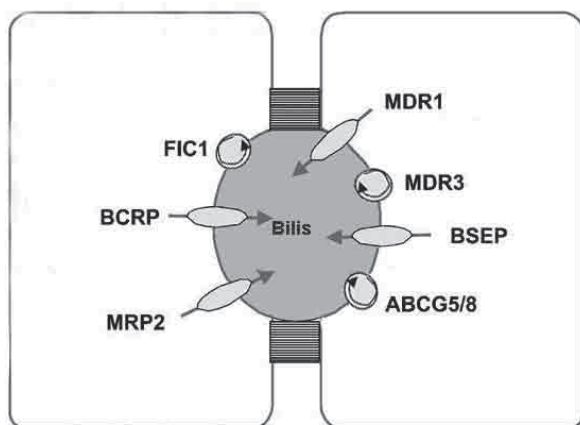


Figura 2. Transportadores hepatocanaliculares. MDR: glicoproteína P resistente a multidrogas; BSEP: bomba exportadora de sales biliares; ABC G5/8: ATP binding cassette; FIC1: ATPasa tipoP, BCRP: proteína resistente a cáncer de mama.

a) BSEP. La bomba que exporta sales biliares depende completamente de ATP para su función y se expresa exclusivamente en el hígado; se localiza en las microvellosidades y en las vesículas subcanaliculares. Es una proteína de 1321 aa y peso molecular de 160 kD. La secreción de sales biliares se lleva a término contra un elevado gradiente osmótico y electroquímico (5 μ M a nivel intracelular *vs* 1000 μ M extracelular).

b) mdr-2 (abc Cs). La glicoproteína P resistente a multidrogas representa a la familia de transportadores dependientes de ATP que participan en la excreción de numerosos compuestos orgánicos endógenos y exógenos. La glicoproteína P resistente a multidrogas-3 funciona como una flipasa de fosfolípidos, una proteína de 170 kD (el principal fosfolípido que se elimina hacia la bilis es la fosfatidilcolina). En tanto, no se ha visto que la glicoproteína P resistente a multidrogas-1 tenga algún papel en la formación de bilis; sin embargo, su amplia especificidad de sustratos y su gran expresión en varios tejidos (cerebro, hígado, intestino y riñones) la convierten en uno de los principales determinantes para la absorción y distribución

de drogas, así como de los efectos terapéuticos y tóxicos potenciales de las mismas.

c) La glicoproteína P resistente a multidrogas-2 (ABC Cs). Es el único miembro de esta familia que reconoce un amplio espectro de aniones orgánicos, que incluyen: el diglucoronido de bilirrubina, conjugados con glutatión, leucotrieno C4 y sales biliares conjugadas en forma divalente; así como varias drogas (agentes quimioterapéuticos, uricosúricos y a varios antibióticos). Este transportador se considera la principal fuerza de manejo del flujo de bilis independiente de sales biliares a través de la secreción de glutatión reducido.

d) ABCG5/G8. Recientemente se demostró que la expresión hepática de transportadores pertenecientes a la familia de ABC, se constituye por la mitad de tamaño habitual. Un transportador de la familia ABC consta de 12 dominios transmembrana y dos sitios intracelulares de fijación de ATP. Los transportadores ABC G5/G8 constan sólo de seis dominios transmembrana y un sitio de fijación de ATP. Así mismo, se demostró que se implican en la excreción biliar de esteroides de plantas y del colesterol. Normalmente la absorción intestinal de sitoesteroides y otros esteroides se desplaza por la absorción de colesterol, y los pocos esteroides que se absorben son rápidamente depurados por su excreción biliar. Sin embargo, las mutaciones de estas proteínas de transporte se relacionan con la sitoesterolemia; en ésta se incrementa la absorción intestinal de esteroides y disminuye la excreción biliar de estas sustancias y del colesterol, ello provoca hipercolesterolemia y aterosclerosis prematura.

La bilis representa la vía principal para la eliminación de colesterol de nuestro organismo. La fuente del colesterol biliar parece derivarse de las lipoproteínas de alta densidad (HDL); estas partículas se fijan al receptor recolector clase B1 (SR-B1 scavenger receptor). La identificación de una mutación del transportador ABC1 como base patogénica del defecto en la salida del colesterol de los macrófagos hacia las HDL, en la enfermedad de Tangier, aumenta la posibilidad de que este mismo receptor se involucre en la secreción de colesterol en el hígado.

e) Otros transportadores: BCRP (ABC G2), la proteína resistente a cáncer de mama: confiere un papel principal al proporcionar un fenotipo resistente a

varias drogas, tales como mitoxantrona, topotecam, doxorubicina y daunorubicina. Un porcentaje mayor de la expresión de esta proteína se observa en la mama y la placenta, pero también se localizó en el hígado, donde parece que participa en la eliminación de drogas que se conjugan con sulfato.

ATPasa tipo-P el gen FICI (ATP8B1: ATPasa, clase I, tipo 8B, miembro 1 [*Homo sapiens*]) se identificó primero como la mutación del gen común para formas específicas de colestasis intrahepática familiar progresiva, se localizó en colangiocitos, en la membrana apical de hepatocitos y en los enterocitos. Hallazgos recientes lo implican en la circulación enterohepática de sales biliares y en la eliminación de sustratos hidrofóbicos.

Los hepatocitos también manifiestan el exportador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, un intercambiador de aniones (AE-2), con un papel muy importante en la secreción de bicarbonato y en la inducción de coleseresis. Existe un transportador de cobre ATP tipo 7B que se altera en pacientes con enfermedad de Wilson y da resultado positivo de cobre, acumulación del mismo e incremento en su toxicidad por daño oxidativo.

TRANSPORTADORES DE LOS COLANGIOSITOS

Los colangiocitos representan tan sólo 3.5% de la población celular total de las células en el hígado; sin embargo, pueden contribuir al 40% de la producción diaria de bilis, sobre todo por incrementar el contenido de agua de la misma. Estas células manifiestan el transportador intercambiador de aniones (AE-2) o $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ y también al regulador de la conductibilidad de la transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), que representa un canal de cloro que se activa por la secretina que, a su vez, activa la adenilciclase y la formación de adenosín monofosfato cíclico (AMPC), ello finalmente activa a este transportador. El regulador de la conductibilidad de la transmembrana de la fibrosis quística media la secreción de cloro dentro del árbol biliar; este proceso se acopla íntimamente con la salida de bicarbonato hacia la luz canalicular conforme el cloro sale de la célula. La membrana del colangiocito se despolariza y ello facilita nuevamente la entrada de bicarbonato por medio del cotransporte sodio-bicarbonato; el

incremento en éste último estimula la actividad del intercambiador apical $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$; con ello el cloro luminal se intercambia por bicarbonato intracelular y condiciona el aumento en su secreción para dar una mayor alcalinización y el incremento en la fluidez de la bilis. La membrana del colangiocito expresa, también, acuaforinas (figura 3).

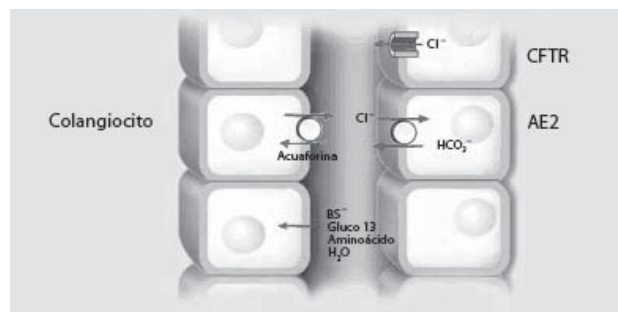


Figura 3. Transportadores en los colangiocitos. CFTR: regulador transmembrana de la fibrosis quística; AE2: exportador de aniones.

RECEPTORES NUCLEARES Y REGULACIÓN DE TRANSPORTADORES

La síntesis de ácidos biliares y de muchos de los transportadores celulares la regulan, en forma estricta, dos mecanismos de retroalimentación positiva o negativa, de acuerdo con los requerimientos de nuestro organismo. Existe, además, un buen número de receptores nucleares que participan en la regulación de estos complejos mecanismos en la fisiología celular (cuadro 1).

Estos receptores nucleares se unen al receptor huérfano citoplasmático (que se conoce como receptor X retinoico [RXR]) y forman un heterodímero que después se fija a elementos de respuesta en el ADN nuclear y actúa como factor de transcripción genética

Cuadro 1. Receptores nucleares

FXR: Farnesoid XR
PXR: Preganano XR
VDR: Vitamina DR
LXR: Liver XR
CAR: Receptor constitutivo de androstano
Otros
FNH: Factor nuclear hepatocitario
SHP: proteína corta de hígado

para regular la síntesis de enzimas o, bien, para aumentar la formación de proteínas transportadoras por la misma célula. El receptor FXR se expresa intensamente en el hígado, donde puede activarse por varios de los ácidos biliares e incrementar, en respuesta, la copia para la formación de la enzima colesterol 7 alfa hidroxilasa, así como la de otras enzimas que participan en la síntesis de ácidos biliares. También pueden inducir la manifestación de la bomba exportadora de sales biliares y del gen transportador de fosfolípidos biliares (MDR-3); se sabe, además, que en situaciones con incremento sustancial en la cantidad de sales biliares también puede expresar transportadores alternativos para la secreción de estas sales biliares en la membrana basocelular, como serían las proteínas multiresistentes a drogas MRP-3 y MRP-4. Ello permitiría la salida de sales biliares a la circulación general, sobre todo en casos de obstrucción biliar.

El receptor farnesoid X (FXR) se expresa en el sistema enterohepático (riñones y glándulas adrenales) y en fechas recientes se definió como el receptor para ácidos biliares, sus genes blancos regulan la secreción de ácidos biliares y fosfolípidos hacia la bilis (bomba exportadora de sales biliares y proteínas resistentes a multidroga 2 y 3); ello permite también la absorción intestinal de ácidos biliares (ABST) y la captación hepática de colesterol a partir de las HDL (proteína transportadora de fosfolípidos). Un hallazgo reciente sugiere que un receptor agonista del receptor farnesoid X podría ser útil en el tratamiento de la litiasis vesicular. (figura 4).

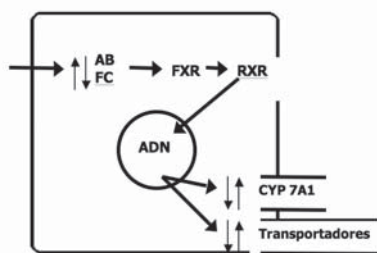


Figura 4. Receptores nucleares y regulación de transportadores. AB: ácidos biliares; FC: fosfatidilcolina; RXR: receptor X retinoico; FXR: farnesoid X receptor.

Colestasis

Un grupo muy heterogéneo de padecimientos genéticos o adquiridos se describieron al manifestarse la colestasis, que ocurre cuando se impide la secreción normal de la bilis; es decir, cuando ésta es incapaz de llegar al intestino. Lo anterior conduce a datos clínicos característicos, como el prurito y la ictericia, así como al incremento en la sangre de enzimas colestáticas: fosfatasa alcalina, gama glutamil transpeptidasa y 5 nucleotidasa, así como al grado variable de aumento en la bilirrubina, las sales biliares y el colesterol. El nombre deriva del griego y quiere decir: cole = bilis y estasis = permanecer. Este amplio grupo de trastornos pueden tenerse a cualquier edad con un comportamiento progresivo; incluso, pueden llevar a daño hepático terminal o, bien, pueden manifestarse como brotes recurrentes de actividad clínica con duración variable. Existen también trastornos genéticos en el desarrollo de los conductos biliares, como: atresia de las vías biliares, síndrome de Alagille, y enfermedad hepática fibropoliquistica, entre algunos ejemplos.

A continuación se señalarán algunas formas de estos padecimientos. Las colangiopatías representan una indicación frecuente para trasplante de hígado, con una variación del 10 al 20% en los adultos, y hasta 80% de las indicaciones para trasplante en la población pediátrica.

Defectos genéticos de transportadores de sales biliares (gen FIC1, bomba exportadora de sales biliares, transportadores de fosfolípidos biliares MDR-3 y proteínas resistentes a multidroga MRP-2): las mutaciones en los genes que codifican a estos transportadores resultan en colestasis que puede ser progresiva; se conoce como colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC por sus siglas en inglés). Aunque son enfermedades autosómicas recesivas muy raras, aportan información importante acerca del papel que estos transportadores juegan en la formación normal de la bilis, así como de la patogénesis de la colestasis. (figura 5).

1. FIC1. La mutación en homocigotos del gen FIC1 resulta en colestasis intrahepática progresiva familiar (PFIC-1), y provoca un defecto en el transportador ATPasa tipo P. Esta enfermedad fue descrita en una familia amish y se conoce como enfermedad de Byler; también se identificó que las mutaciones cercanas a la

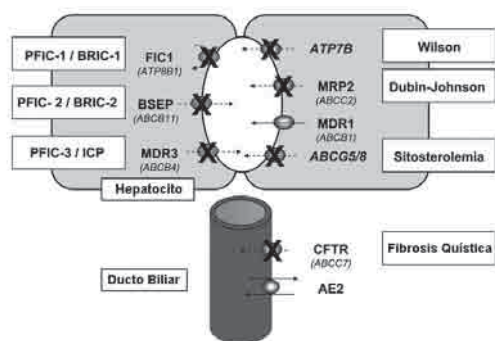


Figura 5. Representación esquemática de algunos trastornos colestásicos. PFIC: colestasis intrahepática familiar progresiva; BRIC: colestasis intrahepática recurrente benigna.²³

misma región cromosómica se relacionan con formas más benignas, como la colestasis intrahepática recurrente benigna (BRIC-1) que se encuentra, sobre todo, en países escandinavos. La colestasis intrahepática progresiva familiar es una enfermedad infantil progresiva que se caracteriza por: ictericia, prurito agudo e incremento en la concentración de sales biliares, con concentraciones normales de gammaglutamil transpeptidasa (GGT) y colesterol; también, ausencia de proliferación de conductos biliares en los cortes histológicos que pueden tener manifestaciones extrahepáticas, como: diarrea, síndrome de mala absorción intestinal o pancreatitis.

2. BSEP. Las mutaciones en la bomba exportadora de sales biliares son la causa de la colestasis intrahepática progresiva familiar, PFIC-2. Al describir 30 mutaciones en el gen que expresa este transportador, los pacientes fenotípicamente se parecen a los que padecen la enfermedad de Byler, pero sin ser de ascendencia amish, sino que se encuentran en Arabia y algunos países europeos. Se muestra en forma semejante a la anterior, desde el punto de vista clínico, bioquímico e histológico, sólo que puede ser más grave e incluso con insuficiencia hepática en edades más tempranas. El impedimento en la excreción de sales biliares da como resultado la acumulación intracelular y el daño hepatocanalicular con apoptosis o necrosis celular.

3. MDR-3. Los pacientes con colestasis intrahepática progresiva familiar, PFIC-3, tienen mutaciones en el transportador de fosfolípidos biliares (MDR3), que

se considera una bomba exportadora de fosfolípidos. Este transportador funciona como una flipasa que elimina, básicamente, fosfatidilcolina de la superficie interna a la externa de la membrana canalicular. A diferencia de las dos anteriores, este trastorno incrementa la gammaglutamiltranspeptidasa, e histológicamente en la proliferación de conductos biliares, así como el infiltrado inflamatorio en los estadios iniciales de la enfermedad que progresa a cirrosis biliar en etapas terminales. Dado que los fosfolípidos forman micelas junto con las sales biliares (para proteger al epitelio biliar de los efectos tóxicos de las sales biliares libres), al no contar con este efecto protector las células se dañan con facilidad. La incidencia de cálculos en la vesícula es mayor en estos pacientes.

4. MRP-2. Las mutaciones en las proteínas resistentes a multidrogas (MRP-2) son el origen del síndrome de Dubin-Johnson que condiciona el incremento en la bilirrubina directa en la sangre. También pueden existir alteraciones en la excreción de gran variedad de aniones orgánicos, como sales biliares divalentes, leucotrienos, bromosulfaleína, verde de indocianina y agentes para colecistografía oral, ampicilina, ceftriaxona y metales pesados.

5. Fibrosis quística. Se encontraron aproximadamente 750 mutaciones en el regulador de la conductibilidad de la transmembrana de la fibrosis quística, que en el hígado se expresan sólo en el epitelio canalicular. Conforme la esperanza de vida de estos pacientes se incrementó (que en la actualidad excede a los 30 años), la afectación del hígado fue causa frecuente de morbilidad y mortalidad de los mismos. El daño hepático se debe al defecto en la secreción de bilis ductular que da como resultado la formación de tapones de bilis. El regulador de la conductibilidad de la transmembrana de la fibrosis quística funciona como canal de cloro, ello induce a la activación del exportador aniónico $\text{Cl}^- \backslash \text{HCO}_3^-$ que al final incrementa la concentración de bicarbonato dentro de la luz canalicular; por lo tanto, la alteración de su función condiciona la colestasis.

DEFECTOS ADQUIRIDOS POR TRANSPORTADORES HEPÁTICOS

En varias situaciones clínicas pudo demostrarse que hay alteraciones que se adquirieron en la función de

transportadores celulares, que pueden manifestarse por colestasis. El epitelio biliar puede dañarse en una amplia variedad de trastornos fisiopatológicos, como: enfermedades inmunitarias (CSP) o por agentes infecciosos (citomegalovirus, colangitis bacteriana o en infecciones por *Cryptosporidium*); también, en eventos isquémicos (postrasplante, estenosis de arteria hepática o rechazo crónico del hígado trasplantado), tóxicos (drogas o endobióticos) o por obstrucción extrahepática al flujo de bilis (cálculos o tumores). (Cuadro 2)

Cuadro 2. Causas de colestasis crónica adquirida

<ul style="list-style-type: none"> • Cirrosis biliar primaria • Colangitis esclerosante primaria • Ductopenia idiopática del adulto
<p>Origen conocido</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inducida por drogas • Infecciones: virus, bacterias • Daño por isquemia • Colestasis intrahepática recurrente benigna • Rechazo de trasplante de hígado • En relación con enfermedades sistémicas • Sarcoidosis, fibrosis quística, linfoma • Enfermedad injerto contra huésped

Colestasis crónica adquirida

Colestasis inducida por endotoxinas. La formación de bilis dependiente, o no dependiente, de sales biliares encuentra impedimentos en esta forma de colestasis. Esto se debe a la liberación de citocinas proinflamatorias secundarias a la administración de lipopolisacáridos bacterianos. La colestasis se produce por cambios en la expresión de transportadores hepáticos, así como por la función alterada de los mismos. La interleucina-1, la interleucina-6, el factor de necrosis tumoral alfa y el interferón gamma pueden bloquear directamente al exportador aniónico $\text{Cl}^- \setminus \text{HCO}_3^-$; el óxido nítrico puede inhibir a la adenilciclasa y a la formación de adenosín monofosfato cíclico que, a la vez, impide la secreción de bicarbonato.

Colestasis inducida por estrógenos. El etinilestradiol puede condicionar, en algunas personas, hasta 47% de la disminución en la expresión de la bomba exportadora de sales biliares, después de cinco días de su administración. Se demostró que la inhibición de esta bomba exportadora se debe al metabolito del mismo,

el estradiol 17β D glucorónido, que puede inhibir a este transportador dentro del citoplasmático (cis) y dentro de los canaliculos (trans). Se puede especular que un polimorfismo genético (aún no identificado) del gen que expresa a la bomba exportadora de sales biliares debe conferir un riesgo individual para el desarrollo de colestasis inducida por esta sustancia en algunos pacientes.

Colestasis por metabolitos de sales biliares. El ácido litocólico es un ácido biliar secundario que se forma por la 7α dihidroxilación bacteriana, a partir del ácido quenodesoxicólico que normalmente se encuentra en mínimas cantidades; sin embargo, en algunas situaciones se relaciona con colestasis, incluso uno de sus metabolitos (el ácido taurolitocólico) daña la membrana canalicular al incrementar su rigidez e induce a la pérdida de las microvelocidades, ello impide la movilización transcelular de vesículas. La eliminación biliar de aniones orgánicos se impide por la disminución en la expresión de proteínas resistentes a multidrogas MRP-2.

Los defectos primarios en la síntesis de ácidos biliares se producen por enzimopatías definidas que resultan en la producción de metabolitos de ácido biliar atípicos y potencialmente tóxicos; incluso impiden el flujo biliar normal y pueden condicionar colestasis.

Una de las causas más frecuentes de colestasis son los problemas de las vías biliares extrahepáticas. Esta forma obstructiva se relaciona con cambios adaptativos en la expresión de proteínas transportadoras, como: en el caso de las ratas, la ligadura del conducto biliar altera la estructura y la polaridad de la superficie funcional de las células; ello da como resultado la acumulación de vesículas pericanaliculares que contienen proteínas en el polo apical o canalicular. Existe acumulación de sales biliares y con ello disminución en la expresión proteica del transportador sinusoidal y de proteínas resistentes a multidrogas MRP-2; aunque esta última continuó expresándose en el riñón al tratar de contribuir a la eliminación de sales biliares en los túbulos renales. Un estudio reciente identificó a la colestasis inflamatoria como una de las causas más frecuentes de ictericia en pacientes hospitalizados, sólo la supera la obstrucción biliar. El denominador común de este tipo es la inhibición de la expresión de

transportadores y de la función de los mismos que inducen las citocinas proinflamatorias, por ejemplo: la reacción de idiosincrasia a medicamentos, la hepatitis alcohólica (en donde 60% de los pacientes pueden tener colestasis), la sepsis o las infecciones bacterianas extrahepáticas, la nutrición parenteral total o, incluso, la variante colestática de hepatitis viral.

En la cirrosis biliar primaria la expresión y la función del intercambiador aniónico $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ se reduce en los colangiocitos de los pacientes con estadios iniciales de la enfermedad; con ello disminuye el flujo biliar y resulta en colestasis. En etapas tardías de la enfermedad disminuye la expresión proteica del transportador sinusoidal y el polipéptido transportador de aniones orgánicos-2, pero se incrementan las proteínas resistentes a multidroga-3 y genes transportadores de fosfolípidos biliares, sobre todo en la región basolateral de la célula.

CONCLUSIONES

La producción de bilis es un proceso fisiológico complejo que se dilucidó paso a paso, casi por completo, con los nuevos conocimientos que proporcionaron diversos estudios de biología molecular. Este proceso vital incluye la comprensión del metabolismo de los ácidos biliares y su participación en la regulación del metabolismo de los lípidos (tanto en su absorción como en su excreción). Igualmente se determinó la integración del contenido enterohepático de sales biliares y el descubrimiento de una gran cantidad de transportadores sumamente específicos que contribuyen a la regulación exacta de la producción de bilis, de manera que participa en la absorción de estas sustancias en el íleon terminal y en la captación de las mismas por los hepatocitos y, finalmente, en su excreción de nueva cuenta a los canaliculos biliares. Con la identificación de muchos de estos transportadores, de los que se conoce plenamente su estructura molecular, también se conoce ahora su forma de activación y, en algunos casos, su especificidad de sustratos que permiten eliminar una gran cantidad de sustancias endógenas y exógenas.

Otro avance significativo es la comprensión de la fisiopatología de muchas enfermedades que implican

al hígado y a sus sistemas de excreción, en donde se identifican alteraciones estructurales que se transmiten genéticamente y que se hacen evidentes, por ausencia de estas proteínas o por la disminución en la función de las mismas. Este grupo de trastornos es evidente desde el punto de vista clínico a diversas edades y situaciones. La gravedad de estos trastornos varía desde insuficiencia hepática terminal, incluso en los primeros años de la vida (como es el caso de la colestasis intrahepática familiar progresiva), hasta un trastorno relativamente benigno y sin implicaciones en la esperanza de vida, como en el síndrome de Dubin-Johnson.

El descubrimiento de estos transportadores explica, casi por completo, las vías de excreción que utiliza el hígado para desechar toxinas o varias sustancias que podrían ser perjudiciales para nuestro organismo; a partir de la identificación de los transportadores del grupo ABC se entendió mejor la compleja farmacocinética de muchos medicamentos que se utilizan en la práctica clínica; este grupo de transportadores puede influir desde la absorción, la distribución e incluso la llegada de las drogas a sitios específicos (como atravesar la barrera hematoencefálica para tener mejores resultados en el sistema nervioso central) hasta en el hígado, para la mayor o menor degradación por enzimas específicas; esto explicaría muchas de las diferencias individuales en la reacción a drogas específicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hoffmann AF. The continuing importance of bile acids in liver and intestinal disease. *Arch Intern Med* 1999;159:2647-58.
2. Wolkoff AW, Cohen DE. Bile acid regulation of hepatic physiology. Hepatocyte transport of bile acids. *Am J Physiol Gastrointest Physiol* 2003;10:G175-9.
3. Stieger B. Biliary cholesterol secretion: more lessons from plants? *J Hepatology* 2003;38:843-6.
4. Goodwin B, Kliewer SA. Nuclear Receptors. I. Nuclear receptors and bile acid homeostasis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;282:G926-31.
5. Pauli-Magnus C, Meier PJ. Hepatocellular transporters and cholestasis. *J Clin Gastroenterol* 2005;29:S103-10.
6. Quarttapani C, Vogt B, Odermatt A, Dick B, et al. Reduced activity of 11β -hydroxysteroid dehydrogenase in patients with cholestasis. *J Clin Invest* 2001;108:1299-305.
7. Levy C, Lindor KD. Drug-induced cholestasis. *Clin Liver Dis*

- 2003;7:311-30.
8. Kullak-Ublick GA. Hepatobiliary transport. *J Hepatol* 2000;32(suppl1):3-18.
 9. Kullak-Ublick GA, Stieger B, Meier PJ. Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease. *Gastroenterology* 2004;126:322-42.
 10. Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, editors. *Harrison's Principles of internal medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill, 2005; pp1776-87.
 11. Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, editors. *Harrison's Principios de medicina interna*. 16th ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana, 2006; pp1880-91.
 12. Wittenburg H, Carey MC. Biliary cholesterol secretion by the twinned sterol half-transporters ABCG5 and ABCG8. *J Clin Invest* 2002;110:605-10.
 13. Chiang JY. Regulation of bile acid synthesis: pathways, nuclear receptors, and mechanisms. *J Hepatol* 2004;40:539-51.
 14. Denson LA, Bohan A, Held MA, Boyer JL. Organ-specific alterations in RAR α : RXR α abundance regulate rat MRP2 (ABCC₂) expression in obstructive cholestasis. *Gastroenterology* 2002;123:1-2.
 15. Arrese M, Acatino L. From blood to bile: recent advances in hepatobiliary transport. *Ann Hepatol* 2002;1:64-71.
 16. Schwarz M, Wright AC, Davis DL, Nazer H. The bile acid synthetic gene 3 β -hidroxy-A5-C27-steroid oxido reductasa is mutated in progressive intrahepatic cholestasis. *J Clin Invest* 2000;106:1175-85.
 17. Strazzabosco M, Fabris L, Spirli C. Pathophysiology of cholangiopathies. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:S90-102.
 18. Tietz PS, LaRusso NF. Cholangiocyte biology. *Curr Opin Gastroenterol* 2003;19:264-9.
 19. Shulman AI, Mangelsdorf DJ. Retinoid X receptor heterodimers in the metabolic syndrome. *N Engl J Med* 2005;353:604-15.
 20. Trauner M, Jansen PLM, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med* 1998;339:1217-27.
 21. Trauner M, Boyer JL. Cholestatic syndromes. *Curr Opin Gastroenterol* 2000;16:239-50.
 22. Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization, function and regulation. *Physiol Rev* 2002;83:633-71.
 23. Trauner M, Wagner M, Fickert P, Zollner G. Molecular regulation of hepatobiliary transport systems. Clinical implications for understanding and treating cholestasis. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:S111-24.
 24. Faubion WA, Guicciardi ME, Miyoshi H, Bronk SF, et al. Toxic bile salts induce rodent hepatocyte apoptosis via direct activation of Fas. *Am J Physiol* 1999;103:137-47.
 25. Kim WR, Ludwig J, Lindor KD. Variant forms of cholestatic disease involving small bile ducts in adults. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1130-8.

Toma de decisiones en la práctica médica

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

ISBN 84-486-0248-X

AUTOR: DIEZ JARILLA, J. L. Profesor Titular de Medicina, Universidad de Oviedo, Hospital Central de Asturias.

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

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

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

Terapia génica

Olga Lidia Vera Lastra*

RESUMEN

La terapia génica es una estrategia terapéutica que implica la introducción de material genético en los pacientes, con la finalidad de corregir las deficiencias celulares expresadas en el fenotipo y sanar enfermedades hereditarias o adquiridas. La terapia génica es de gran esperanza para los pacientes que padecen alguna alteración genética u otra enfermedad ya que se puede sustituir el gen alterado por otro normal. La transferencia de genes se realiza por medio de vectores; estos son sistemas que se utilizan en el proceso de transferencia de un gen exógeno a la célula facilitando la entrada y la biodisponibilidad intracelular del mismo. Los vectores se dividen en 1) virales: retrovirus, adenovirus, virus adenoasociados y otros; 2) no virales: bombardeo de partículas, inyección directa de ADN, liposomas catiónicos, transferencia mediante receptores, entre otros. Las principales aplicaciones de la terapia génica son: 1) enfermedades hereditarias: hemoglobinopatías, inmunodeficiencias, etc; 2) cáncer; 3) enfermedades autoinmunitarias: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico; y 4) otras como las infecciones: SIDA, las cardiopatías isquémicas y otras. Muchas de las enfermedades genéticas y adquiridas son potencialmente tratables con terapia génica; sin embargo, esta terapéutica ha tenido grandes dificultades. Se han realizado estudios de fase I y II con diversos vectores virales y no virales, pero hay problemas por resolver, como la eficacia y la respuesta inmunitaria del huésped, además de su inocuidad. La terapia génica sigue siendo la esperanza para el tratamiento futuro de varias enfermedades. Se espera que el progreso de la tecnología y los nuevos vectores mejorarán la eficacia e inocuidad de esta terapia.

Palabras clave: terapia génica, vectores virales, vectores no virales, cáncer, artritis reumatoide, SIDA, cardiopatía isquémica.

ABSTRACT

Gene therapy (GT) is a therapeutic strategy characterized by introduction of genetic material into a patient with the goal of correcting cellular deficiencies expressed at phenotype level and to cure hereditary and acquired diseases. GT constitutes a great hope for patients who suffer some genetic disturbance or any other disease, since an altered gene can be replaced by a normal one: The transfer of genes is made through vectors, which are systems used in the process of transferring one exogen gene into a cell, facilitating the entrance and intracellular bioavailability of it. Vectors can be classified as follows 1) viral as the retrovirus, adenovirus, adeno-associated virus and others. 2) Non-viral as the particle-mediated up take, direct injection of DNA, cationic liposomes, transfer through receptors, among others. The main applications of GT are: 1) Inherited disorders: hemoglobinopathies, hereditary immunodeficiency, etc., 2) cancer, 3) autoimmune diseases: Rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and 4) others like infections (AIDS), ischemic cardiopathy. Many of the genetic and acquired disease are potentially treatable by GT. However, this treatment has had great difficulties. Some studies phase I and II with diverse viral and non-viral vectors have been performed; but yet these are many problems that need to be solved like the efficiency and the host immune response as well as its safety. GT is still a hope for the future treatment of many diseases. It is expected that with the development of technology and new vectors, the efficiency and safety of GT viral improve.

Key words: gene therapy, viral vectors, non viral vectors, cancer, rheumatoid arthritis, AIDS, ischemic cardiopathy.

La terapia génica es una estrategia para el tratamiento de diferentes enfermedades hereditarias, infecciosas, cáncer, autoinmunitarias, entre otras. Esta terapia está vinculada con

diferentes áreas médicas, como la biología molecular, la genética, la virología, la bioquímica y la biofísica que hacen posible su progreso.

La terapia génica implica la introducción de material genético en los pacientes, con la finalidad de corregir las deficiencias celulares expresadas en el fenotipo para sanar las enfermedades hereditarias o adquiridas. Esta terapia incluye a la transferencia génica con el propósito médico de prevención, diagnóstico y terapéutica.¹

* Médico internista y reumatóloga. Jefa del servicio de medicina interna del Hospital de Especialidades Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. Profesora del curso de especialización en Medicina Interna, UNAM.

Correspondencia: Dra. Olga Lidia Vera Lastra. Medicina Interna, Hospital de Especialidades Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza. Seris y Saachila s/n, colonia La Raza, CP 02990, México, DF. E mail:olgavera62@yahoo.com.mx
Recibido: noviembre, 2005. Aceptado: febrero, 2006.

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

DESARROLLO DE LA TERAPIA GÉNICA

Varios descubrimientos en la biología molecular han contribuido al progreso de la terapia génica. Al inicio,

se efectuó la introducción de genes en levaduras y células de mamíferos en cultivos tisulares; posteriormente, la experimentación en ratones. Mediante la técnica del ADN recombinante, éste se inyecta e incorpora a los cromosomas de algunas células embrionarias, seguido de la proliferación y diferenciación en células tisulares adultas. Se han realizado estudios en los que el ADN extraño puede incorporarse a la línea germinal. Con la clonación de los genes fue posible microinyectar el ADN deseado en embriones de ratón. El desarrollo de ratones transgénicos y los transgenes (ADN inoculado a estos ratones) ha sido un avance muy importante en la terapia génica.²

MÉTODOS DE TRANSFERENCIA DE GENES

Los métodos de transferencia de genes se dividen en: 1) métodos *ex vivo*, en la que los genes se transfieren a células que posteriormente se introducen en el paciente; y 2) métodos *in vivo*, donde los genes se introducen directamente en los tejidos.

La transferencia de genes se realiza por medio de vectores. Estos son sistemas útiles en el proceso de transferencia de un gen exógeno a la célula, que facilitan la entrada y la biodisponibilidad intracelular del mismo. Los vectores se dividen en virales y no virales.^{3,4} El cuadro 1 muestra las características de los métodos de transferencia de genes.

Vectores virales

Los más estudiados son los retrovirus, los adenovirus, los virus adenoasociados y el herpes virus, entre otros.

Retrovirus

Los retrovirus contienen ARN de cadena sencilla como genoma viral. Durante el ciclo viral, el ARN se transcribe a la inversa para producir ADN de cadena doble (mediante la acción de la enzima transcriptasa reversa) que se integra al genoma de la célula hospedadora y se expresa en periodos prolongados. El genoma de los retrovirus incluye tres genes estructurales: el gag (antígeno específico de grupo), el pol (enzima transcriptasa reversa polimerasa) y el env (proteína de la envoltura del virus).^{5,6}

La mayor parte de los retrovirus pueden integrarse sólo en las células que se replican, aunque el virus

Cuadro 1. Comparación de métodos de transferencia génica

Perfil	Retrovirus	Adenovirus	VAA**	No virales
Eficiencia del gen transferido*	Moderada	Alta	Moderada	Baja
Estable vs. transitorio	Estable	Transitoria	Estable	Transitorio
Expresión del gen	Variable¶	Variable¶	Variable¶	Variable
Inmunogenicidad	Baja	Moderado	Baja	Baja
Toxicidad in vitro	Baja	Baja	Baja	Baja
Títulos	Bajo	Altos	Ver comentarios	-
Comentarios	Requiere replicación celular	Disminución de la inmunogenicidad	Prepara títulos altos es difícil; requiere replicación viral.	Fácil de producir, menor seguridad

* Puede ser variable dependiendo del tipo celular.

¶ La expresión genética depende de los promotores específico y del tipo de células.

** VAA: virus adenoasociado.

de la inmunodeficiencia humana parece ser la excepción. Esta propiedad de los retrovirus restringe su uso como vector en la terapia génica. Los retrovirus tienen importancia por la capacidad de producir tumores en animales.^{5,6}

Adenovirus

Los adenovirus contienen ADN, su genoma es grande y de organización más compleja que la de los retrovirus. Los adenovirus ocasionan infecciones de las vías respiratorias, la conjuntiva y el conducto urinario e intestinal. En la actualidad, se estudian como vectores genéticos para la terapia génica y para inmunizaciones contra otros agentes patógenos.⁷

Los vectores de los adenovirus son más grandes y complejos que los retrovirus y los virus adenoasociados. La principal ventaja de los vectores de adenovirus, es su capacidad de transferir el gen episomal de forma eficiente en varios tejidos y células, fáciles de producir en grandes cantidades. La desventaja es que la respuesta del hospedador al virus puede limitar la duración de la expresión y la capacidad de repetir la dosis.⁷

Virus adenoasociados (VAA)

Los virus adenoasociados son pequeños, simples, no autónomos y contienen ADN lineal de cadena sencilla. Estos virus requieren de la coinfección con adenovirus u otros para replicarse. La organización de su genoma es simple e incluye dos genes: el rep (proteínas implicadas en la replicación) y el cap (proteínas estructurales).

Los vectores (base) de los virus adenoasociados son simples y contienen sólo las secuencias víricas de repeticiones terminales. La producción de los vectores de estos virus es amplia y lleva consigo la introducción en la célula hospedadora, no sólo del propio vector, sino también de un plásmido que codifica rep y cap para suministrar las funciones del virus ayudante.

La ventaja de los vectores de los virus adenoasociados es su capacidad de expresión a largo plazo en células que no se dividen, quizá porque el ADN vírico lo integra. Desde el punto de vista estructural, los vectores son simples y pueden provocar menos respuesta en la célula hospedadora que los adenovirus. La desventaja es que los vectores son difíciles de producir en grandes cantidades.⁸

Herpes virus

La familia *Herpesviridae* incluye al herpes simple, el Epstein-Barr, varicela zoster y el citomegalovirus; compuestos de ADN bicatenario.

Las ventajas de los vectores génicos del herpesvirus son su capacidad de llevar grandes secuencias insertadas de ADN extraño, y su aptitud para ocasionar infecciones latentes de larga duración, en las cuales el genoma del virus es un episoma con efectos no aparentes en la célula hospedadora. Como los retrovirus, el grupo de herpes virus (herpesvirus- γ) tiene el potencial de distribuir genes a células pluripotentes y a su progenie diferenciada. La desventaja para el uso de estos virus en la terapia génica, es que los herpesvirus- γ se relacionan con efectos linfoproliferativos y en algunos casos malignidad. En contraste con los gamma-herpes virus, el virus del herpes simple y otros alfa-herpesvirus es que no pueden mantener una infección latente en células en división. Algunos problemas de estos vectores son la dificultad de mantener la expresión prolongada del gen terapéutico y la eficiencia de la infección es más o menos baja cuando se le compara con otros sistemas

virales. En la actualidad, el herpes simple se estudia como vector en la terapia génica.³

Vectores no virales: este método incluye el bombardeo de partículas, la inyección directa de ADN, los liposomas cationicos, la transferencia de genes mediante receptores, los receptores de asialoglicoproteínas, entre otros.

Bombardeo de partículas: es un método efectivo, donde se transfieren genes *in vitro* e *in vivo*, en el cual el plásmido de ADN se cubre (1-3 μ de diámetro) con gotas de tungsteno. Estas partículas son aceleradas por la descarga eléctrica (de un aparato o por pulso) y se disparan al tejido.

La técnica menos invasora es con el bombardeo de partículas directo sobre la piel. La fuerza física del impacto supera la barrera de la membrana celular; sin embargo, las características de rigidez de los diferentes tejidos, la procedencia del ADN extraño y la capacidad de transcripción intrínseca ocasionan grandes variaciones en la expresión de los genes en conjunto. Los experimentos en la epidermis de rata, los tejidos musculares, el hígado y el páncreas, han demostrado que el ADN extraño de las células no se integra al genoma de las células hospedadoras, ya que es un episoma relativamente inestable. Esto puede tener aplicaciones limitadas en la terapia génica.^{3,9}

Inyección directa del ADN: por este método, el ADN o ARN se inyecta de manera directa en el tejido deseado. Este es un método simple, económico y no tóxico comparado con la infección mediante el virus. Tiene como ventaja importante llevar largas cadenas de ADN; sin embargo, los niveles y persistencia de la expresión de los genes son cortos (ocho días). Esta tecnología puede ser potencial como procedimiento de vacunación y expresión de genes a un nivel bajo, suficiente para obtener respuesta inmunológica.³

Liposomas cationicos: esta técnica se basa en las propiedades de cargas eléctricas cationicas del ADN, de los lípidos cationicos y de la superficie celular. Similar a la función de las histonas (proteínas con carga positiva que compactan el ADN), los lípidos cationicos interactúan con las cargas negativas del ADN y lo condensan. El exceso de cargas negativas permite a los transportadores cationicos la interacción (mediante enlaces electrostáticos) con las cargas negativas que tiene la membrana celular.

Transferencia de genes mediante receptores: con esta técnica, lo mismo que en los vectores víricos, se trasplantan al transportador de los ligandos las moléculas que reconocen los receptores del tipo celular elegido.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS DE LA TRANSFERENCIA GÉNICA

Estrategias *ex vivo*

Este tratamiento incluye la obtención previa de células de un tejido u órgano del paciente. Después, se hace la separación de las células y se cultivan en tejidos *in vitro* y las células son transfectadas por el gen terapéutico utilizando un vector. Las células transfectadas se seleccionan en función de su capacidad para expresar el gen exógeno de forma estable y persistente. Las células seleccionadas se amplifican, se recolectan y se reimplantan en el paciente.^{1,2}

Estrategias *in vivo*

Este tratamiento consiste en la administración sistémica de la construcción génica de interés. Aunque el ADN puede administrarse de manera directa, por lo general se utilizan vectores que facilitan el proceso de transferencia del gen y permitan la entrada y localización intracelular del mismo, de tal manera que se obtenga un gen funcional. Es importante usar vectores con destinos específicos dentro del organismo para permitir la entrega celular selectiva del gen en un determinado órgano o tejido, sin requerir procedimientos quirúrgicos.^{1,3}

Otras estrategias

La terapia génica implica la manipulación de las células mediante procedimientos que reparen e incorporen nuevos genes a la célula, así como bloquear e inhibir la sobreexpresión de los mismos con propósitos terapéuticos. Estas estrategias incluyen: oligonucleótidos antisentido, reparación génica mediante oligonucleótidos, ribozimas, entre otras.^{1,3}

Oligonucleótidos antisentido

Los oligonucleótidos son secuencias cortas de ácidos nucleicos diseñados para unirse a secuencias específicas de ADN o ARN. Los oligonucleótidos antisentido

son complementarios de secuencias específicas de determinado ARN mensajero (secuencia antisentido). Las estrategias antisentido tienen gran potencial terapéutico para inhibir la expresión de genes en padecimientos como el cáncer, autoinmunitarios e infecciosos (SIDA). Sin embargo, la utilidad clínica se ve limitada porque su vida media es corta en la circulación sistémica y por la dificultad de acceder con actividad funcional al citoplasma o al núcleo celular.^{10,11}

Reparación génica mediante oligonucleótidos

Esta técnica efectúa la reparación de genes cuya alteración se origina por mutación puntual conocida; el propósito es activar de manera selectiva los mecanismos celulares de reparación del ADN en el sitio de la mutación.

Ribozimas

El término ribozima se refiere a las moléculas de ARN con actividad enzimática. Se han identificado varias enzimas con actividad catalítica que reaccionan con sustratos de ARN. Estas reacciones ejecutan la ruptura y unión de las cadenas en sitios específicos. Las ribozimas necesitan iones metálicos con carga divalente (como el magnesio), para participar en la reacción química. Diferentes centros catalíticos de la ribozima se incorporan al ARN antisentido y le dan la capacidad de aparearse con el ARN diana (sustratos para dichos centros) en sitios específicos. Una vez que la célula diana se fragmenta, la ribozima puede disociarse de estos productos y repetir el ciclo de unión, fragmentación y disociación. La capacidad de las ribozimas para fragmentar células dianas y después reciclarlas, proporciona ventajas sobre los ARN antisentido estándar.¹¹

La terapia génica se subdivide en la transferencia génica de células somáticas (transferencia de células diploides normales) y la transferencia de células de línea germinal (transferencia de células haploides del aparato reproductor: espermias u óvulos). Las implicaciones éticas relacionadas con la transferencia génica en la línea germinal son más complejas que las de la transferencia génica de células somáticas, debido a que la transferencia génica no sólo implica el tratamiento de las enfermedades, sino de la progeñe.¹²

APLICACIONES DE LA TERAPIA GÉNICA

La terapia génica constituye una gran esperanza para los pacientes afectados por alguna alteración genética. Estas técnicas pueden sustituir el gen alterado por uno normal; sin embargo, es necesario conocer las alteraciones moleculares de las enfermedades genéticas y decidir si son factibles de tratamiento con la terapia génica. El gen en estudio debe clonarse e introducirlo con seguridad en las células.

A continuación se mencionan algunas aplicaciones de la terapia génica en diferentes áreas de la medicina: 1) enfermedades hereditarias; 2) cáncer; 3) enfermedades autoinmunitarias; y 4) otras.

Terapia génica en las enfermedades hereditarias

Los padecimientos hereditarios se consideran enfermedades potenciales de recibir terapia génica somática ya que se ha demostrado que el trasplante de médula ósea tiene funciones curativas. Éstas incluyen las hemoglobinopatías, las inmunodeficiencias hereditarias y, en general, las alteraciones que tienen como resultado el reemplazo de una enzima o proteínas ausentes o con mal funcionamiento¹³ (cuadro 2).

Cuadro 2. Enfermedades hereditarias susceptibles de terapia génica

Enfermedad	Gen defectuoso
Inmunodeficiencia combinada grave	Adenosina deaminasa
Citrulinemia	Argininosuccinico sintetasa
Enfisema	α -1-antitripsina
Deficiencia de adhesión leucocitaria	CD-18
Fibrosis quística	Regulador transmembranal
Hemofilia B	Factor IX
Hemofilia A	Factor VIII
Fucosidosis	α -L-Fucosidasa
Gaucher	Glucocerebrosidasa
Mucopolisacaridosis VII	β -glucosidasa
Talasemia	β -globina
Anemia de células falciformes	β -globina
Mucopolisacaridosis	α -L-iduronidasa
Hipercolesterolemia familiar	Receptor transcarbamilasa
Hiperamonemia	Ornitina transcarbamilasa
Niemann-Pick	Esfingomielinasa

Inmunodeficiencia combinada grave

La inmunodeficiencia combinada, secundaria a la deficiencia de la enzima adenosina deaminasa, fue la primera enfermedad en que se realizó la terapia génica.

Además de ser una enfermedad que puede curarse mediante el trasplante de médula ósea, es una enfermedad monogénica que resulta mortal si no se encuentra donador compatible de médula ósea o de no iniciar el tratamiento sustitutivo. El tejido hematopoyético se extrae y manipula *in vivo* y vuelve a reintroducirse. En 1990, investigadores del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos comenzaron a utilizar la terapia génica para tratar pacientes con inmunodeficiencia combinada grave ocasionada por mutaciones en el gen adenosina deaminasa. Se utilizó la terapia génica para restaurar los linfocitos T con la enzima no mutada adenosina deaminasa. Para este tratamiento utilizaron los linfocitos T de los pacientes y se les introdujo el gen humano de la enzima usando un vector retroviral; posteriormente se reimplantaron las células que contenían el gen de la enzima no mutada a los pacientes. Este tratamiento se repitió de uno a dos meses durante un año y demostró eficacia terapéutica.¹⁴

Fibrosis quística

La fibrosis quística es una alteración monogénica que se manifiesta como enfermedad multistémica. Los primeros síntomas y signos se manifiestan en la infancia; sin embargo, en 3% de los pacientes se diagnostica en la edad adulta. La enfermedad se distingue por infección crónica de las vías respiratorias que evolucionan a bronquiectasias, insuficiencia pancreática exocrina, funcionamiento anormal de las glándulas sudoríparas y disfunción urogenital.

La fibrosis quística es una enfermedad autosómica recesiva que resulta de la mutación de un gen localizado en el cromosoma 7. La mutación más frecuente del gen de la fibrosis quística es la pérdida de tres pares de bases que dan lugar a la ausencia de fenilalanina en la posición del aminoácido 508 del producto proteico de este gen, conocido como regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator). La proteína CFTR es un polipéptido que funciona como canal de cloro regulado por el AMP-cíclico. Esta proteína está en la membrana plasmática del epitelio, por lo que los epitelios afectados por la fibrosis quística muestran funciones diferentes a su estado normal.¹⁴

El gen de la fibrosis quística es importante en la terapia génica. Estudios *in vivo* describieron anor-

malidades en la conductancia de los canales de cloro, ya que la línea celular de la fibrosis quística expresó el mismo defecto. Esta línea celular se utilizó en investigaciones que estudiaron la actividad del gen introducido en la célula. Para estos estudios se utilizaron vectores retrovirales. Se construyó un ADN complementario para el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (ocasionado por la sobreposición de tres clones de este ADN), así como la clonación de un ADN complementario completo en un vector retroviral. Las células de la fibrosis quística fueron infectadas por un vector retroviral que llevó un gen regulador transmembrana de la fibrosis quística y se seleccionó la célula con el provirus integrado con resistencia al G418. Las células expresaron el gen regulador transmembrana de la fibrosis quística y los resultados se midieron con el grado de funcionamiento de los canales del cloro. La característica importante es que el flujo aniónico de las células (en respuesta a la estimulación de la adenilato ciclasa) proporciona conductancia semejante para el cloro. En ausencia de determinado estimulador de la adenilato ciclasa, se pierde el flujo aniónico de las células de la fibrosis quística que contienen el gen regulador transmembrana introducido. Si se adiciona el activador de la adenilato ciclasa, aumenta el flujo rápidamente en las células de fibrosis quística con regulador transmembrana, pero en las células de la fibrosis quística el flujo permanece bajo.¹⁵

Se han identificado otras enfermedades pulmonares como blancos potenciales para la terapia génica; estas incluyen la deficiencia de alfa-1 antitripsina, la cual es una enfermedad ocasionada por mutación genética.¹⁶

Los vectores virales (adenovirus y virus adenoasociados) se han relacionado con respuesta inflamatoria rápida y duración limitada de expresión en el pulmón. Los vectores no virales (los liposomas) se estudian con eficiencia limitada y cierta toxicidad. La finalidad es mejorar la terapia génica con vectores virales como los adenovirus y los virus adenoasociados, entre otros.¹⁷

Terapia génica y cáncer

El concepto actual de la terapia génica implica que las enfermedades hereditarias pueden tratarse con

una copia normal del mutante o del gen suprimido en la célula huésped. El concepto de la terapia génica (como complementación), se ha cambiado por un aspecto más general que comprende cualquier estrategia que use material genético para prevenir o curar algunas enfermedades que incluyan alteraciones genéticas somáticas y multifactoriales, como el cáncer. Debido a esto, la terapia génica representa cerca del 68% de los protocolos de investigación que se realizan en todo el mundo. Sin embargo, los primeros resultados de los ensayos clínicos indican que se deben investigar con mayor ahínco ciertos aspectos claves antes de incluir la terapia génica como estándar en el tratamiento del cáncer. Los problemas más importantes a considerar son la baja eficiencia y la falta de eficacia de los sistemas de genes transferidos. Estos aspectos son relevantes con la aplicación de sistemas de vectores no replicativos (o aún replicativos) con los cuales puede existir toxicidad impredecible.¹⁸

Eficacia y seguridad de la terapia génica en el cáncer

El concepto de terapia génica se origina de nuevos conocimientos en la biología molecular del cáncer y la compleja interacción entre las células tumorales y el sistema inmunitario. Estos conocimientos se utilizan para producir estrategias en el tratamiento del cáncer o la estimulación de la respuesta inmunitaria contra antígenos tumorales. Se han revisado múltiples avances terapéuticos y resultados de los ensayos clínicos de la terapia génica en el cáncer^{19,20} (cuadro 3) y no han sido satisfactorios; sin embargo, se siguen realizando esfuerzos para mejorar las fuentes de transferencia génica y los genes terapéuticos.

Cuadro 3. Estrategias terapéuticas empleadas en terapia génica en cáncer

Inmunoterapia	45%
Genes múltiples	18%
Gen suicida	14%
Supresión tumoral	14 %
Quimioprotección	4%
Oncolisis	3%
Inhibición del oncogén	2%

Las estrategias y perspectivas de los ensayos clínicos en la terapia génica se han afectado por dos acontecimientos: la muerte del primer paciente tratado

con terapia génica y los primeros éxitos clínicos de ésta.²¹ El primer evento trágico fue la muerte en 1999 de un paciente de 18 años con deficiencia de ornitina transcarbamilasa, incluido en el estudio de la Universidad de Pensilvania.²² Esta muerte expresó los riesgos potenciales relacionados con la transferencia génica y la necesidad de registrar los efectos adversos. Este paciente se trató con adenovirus no replicativos que portaban el gen para ornitina transcarbamilasa.²³ Los efectos de la administración de este tratamiento fueron: fiebre transitoria, mialgias, incremento de las enzimas hepáticas, aumento de citocinas, hipofosfatemia, trombocitopenia y anemia.²⁴ Sin embargo, el paciente al que se le administraron dosis altas de esta terapia, manifestó síntomas respiratorios leves que evolucionaron a síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto y muerte. El informe del National Institute Recombinant Advisory Committee²⁵ atribuyó la muerte del paciente a síndrome de choque, inducido por el vector del adenovirus, ocasionado por la activación de las citocinas y subsiguiente coagulación intravascular diseminada, síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto y falla orgánica múltiple. El estudio posmortem demostró aplasia de médula ósea y se sugirió que las altas dosis del vector adenoviral saturaron los receptores disponibles para éste, además de la diseminación del virus a todos los órganos y tejidos, induciendo respuesta inmunitaria sistémica.²⁶

Las primeras pruebas satisfactorias de la terapia génica en humanos fueron la inyección recombinante de vectores virales adenoasociados en pacientes con hemofilia²⁷ y la terapia génica en niños con inmunodeficiencia combinada severa ligada al X (X-SCID), vía transducción de células tallo hematopoyéticas.^{28,29}

Después de los ensayos preclínicos que demostraron la corrección del fenotipo de la hemofilia (en animales), hubo éxito en la transducción y expresión en tres pacientes con hemofilia B a quienes se les aplicó la inyección del vector con virus adenoasociados que codificaron el factor X de coagulación. El procedimiento fue seguro y se observó leve mejoría de las condiciones clínicas.²⁷ En el segundo estudio, 4 de 5 niños con inmunodeficiencia combinada severa (ligada al X por deficiencia de la cadena γ c), se trataron con células autólogas del tallo de la médula ósea

y transducidas *ex vivo* con el gen γ c, que corrigió la inmunodeficiencia a largo plazo.^{28,29} Sin embargo, el optimismo generado por los resultados de la transferencia génica disminuyó por los efectos adversos que se observaron con la terapia de inmunodeficiencia combinada severa. Debido a esto, la Food and Drug Administration American Society of Gene Therapy, solicitó que se realizaran otros ensayos clínicos en Estados Unidos.³⁰ Dos de 11 niños tratados en este ensayo, manifestaron síndrome similar a leucemia de células T después de tres años de la terapia génica. En ambos casos la leucemia fue, quizá, consecuencia de ontogénesis insercional ocasionada por el vector insertado dentro o cerca del gen (LMO-2), ligado a leucemia de células T.³¹⁻³⁵ Esta complicación de leucemia no se ha informado en otros estudios.

Seguridad de los ensayos clínicos en la terapia génica del cáncer

Aunque la ventaja significativa de la terapia génica en el cáncer no se ha demostrado por completo, existen hechos positivos que surgen de la seguridad sustancial en pacientes tratados con este método (cuadro 4).

La mayor parte de los ensayos clínicos se basa en la administración intratumoral de vectores recombinantes para la transferencia génica, y no así en los vectores sistémicos. La inyección intratumoral de partículas de vectores (o vectores virales) ha demostrado seguridad en estos métodos con leve morbilidad. Se informa dolor leve y sangrado en el sitio de inyección en 50% de los pacientes con la inoculación del vector.³⁶⁻⁴¹ Se han observado diferentes efectos adversos y toxicidad de varios vectores relacionados con las dosis y el sitio de administración de éstos. Los más frecuentes son la fiebre y el escalofrío (de los vectores adenovirales) después de la administración intratumoral a dosis altas⁴²⁻⁴⁶ (cuadro 4). La inoculación intracerebral de los vectores retrovirales (para el tratamiento del glioblastoma multiforme) muestra hemorragia subaracnoidea y vasculitis aséptica.⁴⁷ Los pacientes en fase terminal de tumores malignos manifiestan confusión, hiponatremia, convulsiones y signos de toxicidad del sistema nervioso central con la inyección de vectores adenovirales.^{48,49} La inyección intratumoral a dosis altas de vacunas recombinantes con vectores virales ocasiona síntomas de resfriado común e inflamación

Cuadro 4. Efectos adversos de la terapia génica en ensayos clínicos en cáncer

Protocolo	Gen/vector/ruta	Fase	Núm. de pacientes	Tipo de tumor	Efectos adversos	Respuesta
Antígenos de histocompatibilidad	HLAB7/Liposomas/Intra-tumoral	I	5	Melanoma estadio IV	No	1 RC
	HLA-B7/Liposomas /Intra-tumoral	I	9	Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello	No	4RP
Inmunoterapia y vacunas	IL-2/Adenovirus/ex vivo/inyección	I	15	Melanoma estadio IV	Eritema, induración y prurito en el sitio de la inyección	3 RP
	IL-2/adenovirus/intratumoral	I	12	Cáncer localizado de próstata	Linfopenia, malestar perineal, hematuria y síndrome gripal.	Disminución significativa del PSA.
	IL-2/Células tumor autólogo/inyección ex vivo	I	12	Melanoma estadio IV	Fiebre leve y cefalea	3 EE.
	IL-2/citocinas autólogas/ex vivo /iv	I	10	Cáncer renal metastásico, carcinoma colorrectal, linfoma	Fiebre en 3	1 RC (linfoma) 9 3EE, 6 EP
	IL-2 en fibroblastos autólogos+células tumorales autólogas/ex vivo/sc IL-2 en línea celular tumoral alogénica/exvivo/SC	I I/II	10 52	Carcinoma colorrectal Melanoma (18), Carcinoma renal (17), Sarcoma (17)	Fiebre, síndrome gripal en 7 hipersensibilidad retardada en 5 Síntomas generales leves en 27 rigidez grado 3 en 1, dolor en el sitio de inyección 23	1 EE, 9EP 3RP (2 cáncer renal, 1 melanoma), EE (2 cáncer renal, 3 melanoma, 6 sarcoma) Respuesta < en 2
Terapia génica supresora de tumor	IL-7/arma genética ex vivo SC	I	10	Melanoma estadio IV	Fiebre leve.	RC
	INF γ /retrovirus/ex vivo SC	I	5	Melanoma estadio IV	No	RC
	p53/adenovirus/intratumoral	I	21	Cáncer pulmonar de células no pequeñas	Fiebre en 8, dolor en sitio de inyección 1	RP en 2, EE en 2, <EP en 4 y ND en 1. EE en 4.
	P53/adenovirus/intratumoral	I	15	Cáncer pulmonar de células no pequeñas	No efectos tóxicos	No efectos significativos sobre la QT.
	P53/adenovirus/intratumoral + QT	II	25	Cáncer pulmonar de células no pequeñas	Fiebre leve, síntomas de resfriado, náusea, fatiga.	No evaluado
	P53/adenovirus/intratumoral/intravesical + cistotomía	I	12	Cáncer de vejiga	Irritación uretral o vesical	> del 50% reducción de CA 125 en 8.
	P53/adenovirus/IP + QT	I/II	36	Cáncer ovárico recurrente	Fiebre, hipotensión, dolor abdominal, náusea, vómito	2RP, 16 EE, 7EP
Supresión onco-génica	P53 adenovirus/intratumoral	I	27	Cáncer pulmonar de células no pequeñas	Toxicidad mínima	Promedio de supervivencia libre de progresión 13 semanas, mediana de la supervivencia global 43 semanas
	P53/adenovirus/intratumoral + cirugía	I	15	Gliomas recurrentes	Hemiparesia grado III en 1, afasia en 2, cefalea en 53%, fatiga 40% fiebre 27%	3 RP y 8 EE
	BRCA1/retrovirus/ip	I	12	Cáncer de ovario	Peritonitis estéril 3	RC en 2, RP en 4
Terapia del gen suicida	Tratamiento de células tumorales con oligonucleótidos antisentido IGF-IR	I	12	Astrocitoma anaplásico,	trombosis venosa profunda	5 EE, 8 EP.
	Anticuerpos anticadena simple anti erb-B2 HSV-TK/retrovirus/intratumoral	I	15	Cáncer de ovario Glioblastoma recurrente	Fiebre transitoria en 9. No efectos	RP en 3 y RC en 1.

Continuación del cuadro 4

	HSV-TK/retrovirus/intratumoral + cirugía	I/II	48	Glioblastoma recurrente	Convulsiones 1, hidrocefalia 1	RP en 4.
	HSV-TK/adenovirus/intratumoral	I	13	Glioblastoma recurrente	Transitorios en SNC	EE en 3
	HSV-TK/retrovirus/intratumoral	III	124	Glioblastoma	Hematoma cerebral, tromboembolismo, complicaciones asociadas a catéter venoso central por la infusión de ganciclovir	No diferencias significativas con el grupo control
	HSV-TK/adenovirus/intratumoral	I	18	Carcinoma de próstata	Toxicidad mínima en 4, trombocitopenia severa y hepatotoxicidad en 1	Respuesta en 1.
	HSV-TK/retrovirus/intratumoral	I/II	8	Melanoma estadio IV	Inflamación en el sitio de inyección	EP en 8
	CYP2B1 en células HEK293/exvivo/células encapsuladas IV	I/II	14	Carcinoma de páncreas	No efectos	RP en 2, RM en 2, EE en 10.
Oncolisis	d/1520/adenovirus/intratumoral	I	22	Cáncer recurrente de cabeza y cuello	Fiebre, náusea y escalofríos	RP en 3
	d/1520/adenovirus/intratumoral	I	3	Carcinoma hepatocelular	No referidos	No reportada
	d/1520/adenovirus/arteria intra hepática o IV	I	6	Cáncer de colon metastásico	1 fiebre	6 EE, 1EP
	d/1520/adenovirus/arteria intrahepática + QT	II	5	Carcinoma hepatocelular	Fiebre transitoria en 3, hipotensión en 2	1 RP, 4EP
		I/II	21	Carcinoma pancreático avanzado	Síntomas de gripa, elevación de lipasa, sepsis en 2, perforación duodenal en 2	2 RP, 6 EE, 11 EP
	d/1520/adenovirus/intratumoral + QT	II	37	Cáncer recurrente de cabeza y cuello	Dolor en el sitio de inyección y síntomas gripales	8 RC, 1 RP
	DI1520/adenovirus/arteria intrahepática + QT	II	27	Carcinoma gastrointestinal, metástasis hepática	Síntomas gripales leves en 25, reacción inflamatoria sistémica y hepatotoxicidad severa en 1	3 RP, 9 EE, 11EP
	CN706/adenovirus/intratumoral	I	20	Cáncer de próstata recurrente	Fiebre de leve a moderada en 15, dolor en el sitio de inyección 14, hematuria microscópica en 20	Reducción de APE mayor a 30 en 13, incluyendo 4 de RP
	γ34.5 células nulas/G207 herpes virus/intratumoral	I	21	Glioblastoma recurrente (16) Astrocitoma anaplásico (5)	No	8 RP
	Vacuna-GM-GSF/intratumoral	I	7	Melanoma metastásico	Síntomas respiratorios e inflamación local	1 RC, 1 RP, 1 RM, 2EP.

RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; RM: respuesta mixta; EE: enfermedad estable; EP: progresión de la enfermedad; QT: quimioterapia; SNC: sistema nervioso central; PSA: antígeno prostático específico; IV: intravenoso, SC: subcutáneo; IP: intraperitoneal.

local con formación de pústulas;^{50,51} se ha descrito, además, leve a moderada toxicidad después de la administración intralesional del complejo HLA-B7β2-microglobulina DNA-liposoma en pacientes con melanoma metastásico.²³

El seguimiento de 102 pacientes tratados con dosis bajas a intermedias en forma local (de vectores adenovirales), tuvo incidencia de efectos adversos

del 0.7% sin relación de muertes secundarias con los vectores.⁵⁰ La incidencia de malignidad no fue mayor a lo esperado en la población. El análisis de los factores de riesgo (efectos adversos) en pacientes tratados con terapia biológica con los vectores adenovirales, demostró que los parámetros relacionados con el vector (al incluir la dosis, la vía de administración, el transgen o el número de

administración de los vectores), no pronostican los efectos adversos.

Eficacia de la terapia génica en el cáncer

A pesar de los antecedentes de respuesta terapéutica en diversos pacientes, faltan pruebas sustentables de la eficacia clínica en la terapia génica del cáncer. Los avances en la terapia génica del cáncer, incluyendo la inmunoterapia, el reemplazo de genes supresores, genes suicidas, terapia de activación prodroga e inmunoterapia, son los que muestran mejores resultados, ya que afectan en menor grado las limitaciones relacionadas con el título y transducción del vector.⁵¹

Después de una década de ensayos clínicos en la terapia génica del cáncer, los resultados no han sido satisfactorios del todo, ya que sólo demuestran eficacia antitumoral mínima. Sin embargo, las modalidades terapéuticas son inocuas con toxicidad leve relacionada con la terapia. La administración de la terapia génica se considera útil y segura en el análisis de costo-beneficio en pacientes con tumores resistentes al tratamiento convencional.

Enfermedades autoinmunitarias

La terapia génica también se utiliza en enfermedades autoinmunitarias con procesos patogénicos complejos y manifestaciones heterogéneas, como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso,^{52,53} a excepción de los pacientes con defectos genéticos únicos (en genes para el Fas ligando o para factores del complemento C4, C2 o C1q) relacionados con manifestaciones autoinmunitarias (enfermedades multifactoriales).⁵⁴ La terapia génica implica la reconstitución del gen alterado y esperar el tratamiento coadyuvante para estas enfermedades. La corrección de las enfermedades inmunorreguladoras es un propósito fundamental para el tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias.

Las intervenciones terapéuticas en enfermedades autoinmunitarias se enfocan en varios puntos: se requiere equilibrio en el control de los procesos patogénicos de la respuesta inmunitaria y el control de las funciones reguladoras de ésta. Las terapias relacionadas con las vías generales de activación inmunitaria o de amplificación, no son específicas de antígeno y pueden aplicarse a múltiples enfermedades, además de tener el riesgo de inmunosupresión

general. Las terapias de antígeno específico son mucho más selectivas y menos dañinas porque se requieren conocimientos previos de blancos inmunológicos precisos, relevantes en enfermedades autoinmunitarias. Las citocinas, los antagonistas de citocinas, los anticuerpos monoclonales de células T, los inhibidores de transducción de señales y los agentes farmacológicos convencionales fallan en el primer grupo; mientras que los antígenos peptídicos específicos, los antagonistas y el complejo mayor de histocompatibilidad están en el último grupo de tratamiento.^{55,56}

Enfermedades autoinmunitarias supresoras mediante la neutralización de IFN- γ

El ratón MRL-Fas^{pr} tiene mutaciones en el gen *Fas* que ocasiona deficiencias en la apoptosis linfocitaria, linfoproliferación, alteraciones inmunorreguladoras y manifestaciones similares al lupus, la artritis y la vasculitis. La reintroducción del *Fas* en los animales corrige la mayor parte de estas alteraciones.⁵⁷ Se ha intentado diseñar genes que puedan revertir la enfermedad, para corregir el gen ausente en las enfermedades autoinmunitarias. Se tienen datos de la función importante de una proteína quimérica que incluye la forma soluble del receptor de IFN- γ , unido a la región Fc de la IgG. La primera parte de la proteína quimérica bloquea la acción del IFN- γ , mientras que la segunda ayuda a estabilizar la proteína en la circulación. El diseño de esta molécula se hizo en animales *knock-out* y el tratamiento con anticuerpos anti-IFN- γ , demostró que el IFN- γ propagó la autoinminidad. Los ratones tratados en etapas tempranas de la vida mostraron alteraciones sexuales, afectación renal y mayor supervivencia. Además, los ratones tratados en forma tardía durante el curso de la enfermedad, tuvieron ventajas significativas.

La terapia génica implica la inserción y expresión de ADN extraño en la célula huésped. Por lo general, los vectores virales sirven como transportadores efectivos para insertar el ADN en la célula (por transducción); sin embargo, cada sistema tiene ventajas y desventajas. En muchos estudios en humanos y animales murinos, los retrovirus modificados se han utilizado ante la falta de una o más proteínas estructurales virales.

La encefalitis alérgica experimental es un modelo de inflamación del sistema nervioso central que se

manifiesta después de la inmunización con la proteína básica de mielina y es similar a la esclerosis múltiple. Las células CD4+ Th2 pueden suprimir la enfermedad. Ésta puede revertirse por la inyección de células de antígeno específico transferida con vectores retrovirales que codifican IL-4⁵⁸ y el receptor soluble de TNF,⁵⁹ TGF- β -1,⁶⁰ o IL-10 con el control del promotor de IL-2.⁶¹ Todos los estudios muestran éxito con la terapia génica. De igual manera, la transferencia de IL-10 traducida por linfocitos Th-1, específica de los islotes de Langerhans, previene la diabetes en ratones diabéticos no obesos.⁶²

La terapia génica se considera de forma amplia en el tratamiento de la artritis en modelos animales.⁶³ Los ejemplos incluyen la administración intraarticular de la IL-4 (como vector un retrovirus) que disminuyó la inflamación en ratones con artritis.⁶⁴ y la aplicación de IL-13 suprimió la artritis inducida por colágeno en estos animales.⁶⁵

Las citocinas tienen funciones pleiotrópicas y cuando sus condiciones no son fisiológicas pueden afectar el sistema inmunitario y otros tejidos. En forma contraria, inhiben la acción del IFN- γ y disminuyen la capacidad para eliminar los virus⁶⁶

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmunitaria crónica de causa desconocida que afecta las pequeñas y grandes articulaciones y puede cursar con manifestaciones sistémicas; es una enfermedad con alta morbilidad y mortalidad que disminuye la calidad de vida. La artritis reumatoide se distingue por la proliferación e inflamación de la membrana sinovial con destrucción de los tejidos periarticulares. La artritis reumatoide es influida por los linfocitos T activados que se infiltran en la membrana sinovial y ocasionan procesos inflamatorios, que dan como resultado la proliferación sinovial y vascular con resorción del cartílago y del hueso.⁶⁷

Aunque en los últimos años se han realizado avances en la patogenia de la enfermedad, el tratamiento de la artritis reumatoide ha tenido cambios importantes. Muchos pacientes requieren la combinación de diferentes medicamentos, como antiinflamatorios no esteroides, antirreumáticos (modificadores de la enfermedad) y esteroides. Estos esquemas terapéuticos

retrasan el progreso de la enfermedad en algunos pacientes; pero en otros existen respuestas inadecuadas a dichos tratamientos, como la destrucción progresiva del cartílago articular y del hueso. Esto hizo necesario la búsqueda de nuevos tratamientos que incluyeron la terapia biológica, la cual interfiere de manera específica con la inflamación inducida por las citocinas. De esta manera, se utilizan tratamientos con anticuerpos monoclonales contra el factor de necrosis tumoral y las proteínas de fusión contra el receptor de dicho factor, para lograr el éxito terapéutico.⁶⁸⁻⁷⁰

La inhibición de procesos patogénicos (claves en la membrana sinovial reumatoidea) es una meta importante de la terapia génica. La transferencia o la terapia génica son posibles soluciones de tratamiento para resolver el problema de la expresión de genes a largo plazo y reemplazar la aplicación frecuente de proteínas recombinantes. Sin embargo, en la actualidad, la terapia génica en el tratamiento de las enfermedades reumáticas no ha logrado grandes ventajas debido a los efectos adversos en humanos, la complejidad de la fisiopatología y los avances en la transferencia génica. Las células dendríticas, los linfocitos y las células tallo totipotenciales pueden usarse también como vehículos para el transporte de genes. Las investigaciones en los modelos animales prueban que la aplicación de vectores virales ejerce efectos terapéuticos adicionales en las articulaciones cercanas y dan la alternativa de la transferencia de animales a humanos. Las estrategias futuras analizarán el potencial de los vectores de expresión, como los lentivirus y el citomegalovirus en los ensayos clínicos de la artritis reumatoide.⁷¹

Los estudios experimentales de la artritis reumatoide demuestran y reconocen la coexistencia de los antígenos, la inhibición de las células T, el bloqueo de las señales coestimuladoras en la superficie de la célula, las señales de activación nuclear, la interferencia con la migración de linfocitos hacia la membrana sinovial y la reducción de los mediadores de destrucción articular. Estas alteraciones pueden estudiarse y tratarse con la terapia génica, mediadores de la respuesta biológica y con la terapéutica clásica de esta enfermedad.⁷²

La artritis inducida por el colágeno tipo II tiene una función importante en el progreso de nuevas técnicas terapéuticas para el tratamiento de la enfermedad.

Este modelo muestra mecanismos autoinmunitarios relevantes en la patogenia de la artritis, al permitir el estudio de la transferencia génica como alternativa terapéutica, así como el de la inhibición de citocinas y la compleja interacción que regula la respuesta inmunitaria del colágeno.⁷²

La artritis reumatoide (en modelos animales) demuestra que la inflamación de la articulación sinovial destruye el cartílago articular y hace que se pierda la función. Las citocinas proinflamatorias, en particular el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina -1 β (IL-1 β), tienen función importante en la patogénesis de la enfermedad. Estudios en animales y cultivos *in vitro* que usaron proteínas recombinantes, demostraron que el TNF es un potente mediador proinflamatorio y la IL-1 es un potente mediador catabólico del cartílago. La función principal de las citocinas en la artritis reumatoide se ha establecido con los estudios de ratones transgénicos. La sobreexpresión del TNF (humano) en ratones manifiesta signos destructivos de la artritis. La artritis transferida en modelos transgénicos puede bloquearse con anticuerpos contra el receptor de IL-1 e implicar que la IL-1 sea la citocina esencial en la patogenia de la enfermedad. En la actualidad existen muchos estudios que indican que la IL-1 y el TNF son los mayores blancos en la terapéutica de la artritis reumatoide.⁷³

El uso de la terapia génica en la artritis experimental (artritis inducida por colágena) ha demostrado resultados satisfactorios en la modulación de la IL-1 y el TNF mediante receptores antagonistas de IL-1Ra, IL-4 e IL-10. El efecto de los diferentes vectores virales, la expresión transgénica controlada y las estrategias que aumenten la eficacia de la transfección, mejorarán con la terapia génica local.⁷⁴

Se han realizado estudios experimentales con la terapia génica que utilizan antagonistas del receptor IL-1 mediante vectores adenovirales (aplicada en forma local en animales con artritis inducida por el colágeno), y se observan resultados satisfactorios. También se han utilizado otros virus como vectores para evaluar la sobreexpresión de la IL-1Ra.^{73,74}

Los hallazgos en animales con artritis (inducida por el colágeno) señalan que la terapia génica es una estrategia importante en el tratamiento de la enfermedad mediante el uso de anti-citocinas, como la IL-1Ra,

la IL-4 y la IL-10 administradas en las articulaciones. En la artritis inducida por colágeno, la liberación continua de IL-1Ra previene el inicio o la curación de la enfermedad. Con la transferencia génica local se pueden obtener altas concentraciones de IL-1Ra para el tratamiento. La sobreexpresión local de IL-1Ra reduce la incidencia y gravedad de la artritis, así como su destrucción. La terapia génica demuestra función antiinflamatoria con el antirreceptor soluble del TNF en fases tempranas, pero no en fases avanzadas. La combinación de la terapia génica contra el TNF y la IL-1, es buena alternativa terapéutica a futuro.^{73,74} Se ha demostrado que la terapia génica es capaz de modificar el curso de la enfermedad en modelos animales con artritis. Se considera que la transferencia génica (en la membrana sinovial) es una herramienta útil y factible para modificar el curso de la artritis en los modelos animales.⁷⁴

Otras enfermedades ideales para terapia génica (cuadro 5)

infecciones

La terapia génica es una alternativa en el tratamiento de algunas infecciones, como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Cuadro 5. Otras enfermedades candidatas a terapia génica

Enfermedad	Estrategia de terapia génica
Cardiovasculares	
Reestenosis coronaria	Bloqueo de la proliferación celular en la pared de los vasos.
Enfermedad vascular periférica	Inducción de angiogénesis
Hipertensión arterial sistémica	Expresión de genes (Kalikreína) para inducir vasodilatación
Neurológicas	
Enfermedad de Parkinson	Expresión de genes necesarios para la síntesis de L-dopa.
Enfermedades neurodegenerativas	Expresión de factores neurotróficos.
Infecciosas	
Infección viral	Expresión de genes para bloquear la replicación viral o sus funciones, incluyendo ribozimas

El SIDA mata millones de personas en todo el mundo. Las vacunas contra el virus de la inmunode-

ficiencia humana (VIH) no prometen nada aún. Los tratamientos antirretrovirales que existen, no siempre son efectivos y hay aumento en la prevalencia de las cepas virales con multiresistencia. La terapia antirretroviral altamente activa consiste en inhibidores de enzimas virales (transcriptasa reversa y proteasas). La terapia génica se utilizó, en primera instancia, como inmunización intracelular; puede usarse sola, o en combinación con el tratamiento convencional. La terapia génica contra el VIH-1 incluye genes suicidas, tecnología relacionada con ARN (ribozimas), proteínas virales dominantes negativas, anticuerpos intracelulares, intracinas y péptidos, entre otras.⁷⁵

Su finalidad es proteger las células residuales no infectadas y eliminar las células infectadas. Sin embargo, lo que se pretende es reducir la infección en personas con este padecimiento y evitar la expansión del virus a toda la población.

El ciclo viral del VIH tiene aspectos vulnerables que pueden atacarse con métodos genéticos (transcripción y translación) que se realizan por las funciones de la célula huésped y quizá la inhibición significativa lleve a la muerte celular. Los procesos específicos del virus se utilizan como puntos de inicio e incluyen: la entrada a la célula, la transcripción inversa o la integración. La interacción entre los ATN tat y rev con proteínas son aspectos vulnerables, al igual que el empaquetamiento del ARN genómico.

En estos casos, la terapia génica utiliza la transferencia de las células blanco para hacerlas resistentes al virus de la inmunodeficiencia humana. Se ha intentado la administración de genes resistentes al VIH mediante células totipotenciales hematopoyéticas que sean resistentes al virus.⁷⁶

Los avances en el funcionamiento viral intracelular (en las células infectadas para producir un vector genético terapéutico) pueden ser alternativas para reducir las cargas virales o la infección total del virus, mientras se propaga el vector terapéutico. Los estudios que se basaron en el modelo del virus de la inmunodeficiencia en simios, demostraron que la función biológica retroviral preexistente (en las células infectadas por el virus de la inmunodeficiencia en simio), ocasiona la expresión de la ribozima *pol* anti-virus de la inmunodeficiencia simiaca (VIS) y moviliza el vector para transducirlo a las células vecinas.⁷⁷

Cardiopatía isquémica

La cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte en todo el mundo y la terapia génica (local o sistémica) experimental es de gran expectativa para la prevención y tratamiento de varias enfermedades cardiovasculares, como la aterosclerosis, la dislipidemia, la cardiopatía isquémica, la cardiomiopatía, la reestenosis vascular, entre otras.⁷⁸

La dislipidemia es un factor importante que contribuye al padecimiento de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. La hipercolesterolemia ocasionada por la deficiencia del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDLR), es un ejemplo de alteraciones genéticas que producen aterosclerosis prematura y cardiopatía isquémica. Las mutaciones heterocigóticas son comunes en la población general y se estima en 1:500 individuos. Estos individuos tienen mayor riesgo de infarto al miocardio antes de los 60 años. Otros errores congénitos del metabolismo de las lipoproteínas incluyen a la apolipoproteína B, apolipoproteína E (Apo E), apolipoproteína AI, AII, AIV, lipoproteína lipasa, lipasa hepática, lipoproteína A, etc. Muchos genes de las lipoproteínas (en conjunto con factores ambientales) participan en la cardiopatía isquémica.⁷⁸

La apolipoproteína E se sintetiza por el hígado y los macrófagos tisulares. El hígado tiene funciones antiaterogénicas importantes que realizan el catabolismo de las lipoproteínas. La Apo E del hígado facilita la depuración de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de los quilomicrones, para reducir las concentraciones plasmáticas de colesterol.⁷⁹

Tsukamoto y su grupo demostraron la eficacia de la transferencia génica al hígado mediante vectores adenovirales para normalizar las lipoproteínas y la regresión de la aterosclerosis en ratones con deficiencia de apolipoproteína E. Otros estudios probaron que la terapia adenoviral aumentó la expresión de Apo E en ratones con deficiencia de lipoproteínas de muy baja densidad (alimentados con dietas ricas en colesterol), al demostrar la disminución progresiva de la aterosclerosis. Se considera que la apolipoproteína E (la sintetizada por el hígado y la derivada de los macrófagos) tiene potencia antiaterogénica.⁷⁹

Rinaldi et al, informaron efectos satisfactorios en la administración intramuscular de ADN en plásmidos, al disminuir la hipercolesterolemia en ratones con

deficiencia de apolipoproteína E.⁸⁰ Enjoji et al, demostraron la efectividad del tratamiento con ribozimas (moléculas pequeñas de ARN) en modelos murinos con deficiencia de apolipoproteína B.⁸¹

Otros aspectos importantes en el tratamiento de la hiperlipidemia familiar implican la sobreexpresión ectópica de los receptores de lipoproteínas de muy baja densidad como miembros de la familia de receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDLR). La expresión transgénica de los receptores de lipoproteínas de muy baja densidad (en el hígado), corrige la hipercolesterolemia en animales experimentales y sugiere el uso de la terapia génica en varias hiperlipidemias, incluyendo la familiar. Los primeros estudios con adenovirus (mediante la transferencia de genes de lipoproteínas de baja densidad) de humanos a modelos murinos con hiperlipidemia familiar, corrigieron la dislipidemia de forma transitoria; sin embargo, la respuesta inmunitaria humoral y celular producida por los receptores de lipoproteínas de baja densidad, eliminó la expresión transgénica.⁸²

Se ha logrado revertir la hipercolesterolemia en ratones con deficiencia de receptores de lipoproteínas de baja densidad por medio de la transferencia de éstos, utilizando adenovirus combinados con anticuerpos anti-CD154 para suprimir la respuesta inmunitaria del vector y los productos extraños del transgen.⁸³

La terapia génica demuestra mejores resultados en los problemas isquémicos que en la aterosclerosis, relacionados con las enfermedades cardiovasculares. Los ensayos clínicos recientes muestran que la inyección de ADN desnudo (que codifica para el factor de crecimiento endotelial) induce el desarrollo de los vasos colaterales en pacientes con isquemia cardiaca. Son alentadores los estudios de experimentación en animales para el tratamiento de la estenosis con terapia génica y se espera que el tratamiento en humanos sea útil. El uso de la terapia génica en las diferentes áreas de la cardiología, requiere mayor progreso tecnológico en estudios de genética y biología molecular celular.⁸⁴

Las estrategias satisfactorias en el rescate al miocardio de la terapia génica incluyen: terapias cardioprotectoras (en animales con cardiopatía isquémica), lesiones de reperfusión y la transferencia de citocinas proangiogénicas. El trasplante de células progenitoras autólogas surge como opción potencial

para la revascularización y reparación del miocardio infartado e isquémico.⁸⁵

ÉTICA Y TERAPIA GÉNICA

El uso de la terapia génica se ha enfocado a enfermedades que amenazan la vida, como el cáncer. Los tratamientos convencionales han fallado; sin embargo, las ventajas de esta terapia son de gran esperanza y sobrepasan los posibles riesgos. Existen otras enfermedades crónicas, como la artritis reumatoide que implica mala calidad de vida y con la interrogante del momento en que debe iniciarse la terapia génica en éstas.

CONCLUSIONES

La mayor parte de las enfermedades genéticas y adquiridas puede tratarse con resultados satisfactorios con la terapia génica. Sin embargo, esta terapéutica ha tenido de grandes dificultades. Diversos vectores virales y no virales se siguen investigando en fase I y II, y existen aún muchos problemas por resolver relacionados con la eficacia, respuesta inmunitaria del huésped y los efectos adversos.

La terapia génica es de gran esperanza para el tratamiento de muchas enfermedades crónicas. Los avances tecnológicos y los nuevos vectores pueden mejorar la eficiencia y seguridad de esta terapia.

REFERENCIAS

1. Said-Fernández S, Martínez-Rodríguez HG, Salinas Carmona MC, et al. Advances and perspective in molecular medicine. *Gac Med Mex* 2000;136:455-75.
2. Barrera Saldaña HA. Biología molecular y medicina. En: Guizar-Vázquez ed. *Genética clínica. Diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias*. México: El Manual Moderno, 2001:pp:105-16
3. Hwu P, Rosemberg SA. Gene therapy of cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA editors. *Cancer. Principles and practice of oncology*. Philadelphia: Lipincott-Raven, 1997: pp:3005-22.
4. Scholl SM, Michaelis S, McDermott R. Gene therapy applications to cancer. *J Biomed Biotechnol* 2003;3:35-47.
5. Danos O, Mulligan RC. Safe and efficient generation of recombinant retroviruses with amphotropic and ecotropic host ranges. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:6460-4.
6. Miller AD, Miller DG, García JV, Lynch CMI. Use of retroviral vectors for gene transfer and expression. *Methods Enzimol* 1993;217:581-99.

7. Berkner KL. Expression of heterologous sequences in adenoviral vectors. *Curr Top Microbiol Immunol* 1992;158:39-66.
8. Bueler H. Adeno-associated viral vectors for gene transfer and gene therapy. *Biol Chem* 1999;380:613-22.
9. Yang NS, Burkholder J, Roberts B, Martinell B, McCabe D. *In vivo* and *in vitro* gene transfer to mammalian somatic cells by particle bombardment. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:9568-72.
10. Fulton GJ, Davies MG, Koch WJ, Dalen H, et al. Antisense oligonucleotide to proto-oncogen c-myc inhibits the formation of intimal hyperplasia in experimental vein grafts. *J Vas Surg* 1997;25:453-63.
11. Christoffersen RE, Marr JJ. Ribozymes as human therapeutic agents. *J Med Chem* 1995;38:2023-37.
12. Crystal RG. Transfer of genes to human: early lesson and obstacles to success. *Science* 1995;270:404-10.
13. Bodine D, Jameson JL, McKay R. Stem cell and gene transfer in clinical medicine. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DN, Brandwald E, Hauser S, Jameson JL, editors. *Harrison's, Principles of Internal Medicine*, 16^a ed. New York: Mc Graw Hill, 2005;pp:392-7.
14. Boucher RC. Cystic fibrosis. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DN, Brandwald E, Hauser S, Jameson JL. *Harrison's, Principles of Internal Medicine*, 16^a ed. New York: Mc Graw Hill, 2005;pp:1543-46.
15. Boucher RC. Status of gene therapy for cystic fibrosis lung disease. *J Clin Invest* 1999;103:441-5.
16. Ennist DL. Gene therapy for lung disease. *Trends Pharmacol Sci* 1999;20:260-6.
17. West J, Rodman D. Gene therapy for pulmonary disease. *Chest* 2001;119:613-7.
18. Barzon L, Boscaro M, Palu G. Endocrine aspects of cancer gene therapy. *Endocr Rev* 2004;25:1-44.
19. McCormick F. Cancer gene therapy: fringe or cutting edge? *Nat Rev Cancer* 2001;1:130-41.
20. Ganalis E, Russell S. Cancer gene therapy clinical trials: lesson for the future. *Br J Cancer* 2001; 85:1010:1432-6.
21. Anderson WF. The best time of the time, worst of times. *Science* 2000;288:627-9.
22. Marshall E. Clinical trials: gene therapy death prompts review of adenovirus vector. *Science* 1999;286:2244-5.
23. Basthaw ML, Wilson JM, Raper S, Yudkoff M, Robinson MB. Recombinant adenovirus gene transfer in adults with partial ornithine transcarbamylase deficiency (OTCD) *Hum Gene Ther* 1999;10:2419-37.
24. Raper SE, Yudkoff M, Chirmule N, Gao GP, et al. A pilot study *in vivo* liver directed gene transfer with an adenovirus vector in subjects with partial ornithine transcarbamylase deficiency. *Hum Gene Ther* 2002;13:163-75.
25. NIH report. Assessment of adenoviral vector safety and toxicity: report of the National Institutes of Health recombinant DNA Advisory Committee. *Hum Gene Ther* 2002;13:3-13.
26. Schnell MA, Zhang Y, Tazelaar J, Gao GP, et al. Activation of innate immunity in non human primates following intraportal administration of adenoviral vectors. *Mol Ther* 2001; 3:708-22.
27. Morral N, O'Neill WK, Rice K, Leland MM, et al. Lethal toxicity, severe endothelial injury, and a threshold effect with doses of an adenoviral vector in baboon. *Hum Gene Ther* 2002;13:143-54.
28. Cazzana-Calvo M, Hachein-Bey S, de saint Basile G, Gross F, et al. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCDI)-XI disease. *Science* 2000;288:269-72.
29. Hachein-Bey-Abina S, Le Deist F, Carlier F, Bouneaud C, et al. Sustained correction of X-linked severe combined immunodeficiency by *ex vivo* therapy. *N Engl J Med* 2002;346: 1185-93.
30. Marshall E. What to do when clear success comes with an unclear risk? *Science* 2002;298:510-11.
31. Hachein-Bey-Abina S, Von kalle C, Schmidt M, Le Deist F, et al. A serious adverse event after successful gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 2003;348:255-6.
32. Gansbacher B. Report of a second serious adverse event in a clinical trial of gene therapy for X-linked severe combined immune deficiency (X-SCID). *J Gene Med* 2003;5:261-2.
33. Check E. Second cancer case halts gene therapy trial. *Nature* 2003;421:305.
34. Kohn DB, Sadelain M, Glorioso JC. Occurrence of leukaemia following gene therapy of X-linked SCID. *Nat Rev Cancer* 2003;3:477-88.
35. Kohn DB, Sadelain M, Dunbar C, Bodine D, et al. American Society of Gene Therapy (ASGT) ad hoc subcommittee on retroviral-mediated gene transfer to hematopoietic stem cell. *Mol Ther* 2003;8:180-7.
36. Galanis E, Hersh EM, Stopeck AT, Gonzalez R, et al. Immunotherapy of advanced malignancy by direct gene transfer of interleukin-2 DNA/DMRIE/DOPE lipid complex: phase I/II experience. *J Clin Oncol* 1999;17:3313-23.
37. Beldegrun A, Tso CL, Zisman A, Naitoh J, et al. Interleukin 2 gene therapy for prostate cancer: phase I clinical trial and basic biology. *Hum Gene Ther* 2001;12:883-92.
38. Stopeck AT, Jones A, Hersh EM, Thompson JA, et al. Phase II study of direct intralesional gene transfer of allovectin-7, an HLA-B7/ β -microglobulin DNA-liposome complex, in patients with metastasis melanoma. *Clin Cancer Res* 2001;7:2285-91.
39. Yoo GH, Hung MC, Lopez-Berstein G, LaFollete S, et al. Phase I trial of intratumoral liposome E1A gene therapy in patients with recurrent breast and head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7:1237-45.
40. Kuball J, Wen SF, Leissner J, Atkins D, et al. Successful adenovirus mediates wild- type p53 gene transfer in patients with bladder cancer by intravesical vector instillation. *J Clin Oncol* 2002;20:957-65.
41. Rochlitz C, Jantschkeff P, Bongartz G, Dietrich PY, et al. Gene therapy study of cytokine-transfected xenogenic cell (Vero-inteelerleukin-2) with metastatic solid tumor. *Cancer Gene Ther* 1999, 6:271-81.
42. Swisher SG, Roth JA, Nemunaitis J, Lawrence DD, et al. Adenovirus mediated p 53 gene transfer in advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:763-71.
43. Tait DL, Obermiller PS, Redlin-Frazier S, Jensen RA, et al. A phase I trial of retroviral BRCA1sv gene therapy in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 1997;3:1959-68
44. Molnar-Kimber KL, Serman DH, Chang M, Kang EH, et al. Impact of preexisting and induced humoral and cellular immune responses in a adenovirus-based gene therapy phase I clinical trial for localized mesotelioma. *Hum Gene Ther* 1998;9:2121-33.
45. Vasey PA, Shulman LN, Campos S, Davis J, et al. Phase I trial of intraperitoneal injection of the D1A-55-kd- gene elated

- adenovirus ONYX-015(dl1520) given of day 1 through 5 every 3 weeks in patients with recurrent/refractory epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1562-9.
46. Schuler M, Herrmann R, De Greve JL, Stewart AK, et al. Adenovirus-mediated wild-type p53 gene transfer in patients receiving chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2001;19:1750-8.
 47. Clayman GL, el-Naagar AK, Lippman SM, Henderson YC, et al. Adenovirus mediated p53 transfer in patients with advanced recurrent head and neck squamous carcinoma. *J Clin Oncol* 1998;16:2221-32.
 48. Sweeney P, Pister LL. Ad5CMVp53 gene therapy for locally advanced prostate cancer- where do we stand? *World J Urol* 2000;18:121-4.
 49. Crystal RG, Harvey BG, Wisnivesky JP, O'Donoghue KA, et al. Analysis for risk factors for local delivery of low and intermediate-doses adenovirus gene transfer vectors to individuals with a spectrum of comorbidity conditions. *Hum Gene Ther* 2002;13:65-100.
 50. Harvey BG, Maroni J, O'Donoghue KA, Chu KW, et al. Safety of local delivery of low-and intermediate-dose adenovirus gene transfer vectors to individual with a spectrum of morbid condition. *Hum Gene Cancer* 2002;13:15-63.
 51. Klatzman D, Valery CA, Bensimon G, Marro Boyer O, et al. A phase I/II study of herpes simplex virus type-1 thymidine kinase "suicide" gene therapy for recurrent glioblastoma. Study Group of Gene therapy for Glioblastoma. *Hum Gene Ther* 1998;9:2595-2604.
 52. Attur MG, Dave MN, Amin AR. Functional genomic approaches in arthritis. *Am J Pharmacogenomics* 2004;4:29-43.
 53. Balow JE, Boumpas DT, Austin HA. New prospects for treatment of lupus nephritis. *Semin Nephrol* 2000;20:32-39.
 54. Tsokos GC, Gerald TN. Gene therapy in the treatment of autoimmune disease. *J Clin Invest* 2000;106:181-3.
 55. Agarwal RK. Retroviral gene therapy with an immunoglobulin-antigen fusion construct protects from experimental autoimmune uveitis. *J Clin Invest* 2000; 106:245-52.
 56. Lawson BR. Treatment of murine lupus with cDNA encoding INF- γ R/Fc. *J Clin Invest* 2000;106:207-15.
 57. Hsu HC, Zhang HG, Zhou T, Mountz JD. Management of murine lupus by correction of FAS and Fas ligand induced apoptosis. Therapeutic rationale and strategies. In: *Lupus molecular and cellular pathogenesis*. Kammer GM Toscos GC editors. New Jersey: Human Press, 1999;pp:671-93.
 58. Costa GL. Targeting rare population of murine antigen-specific T lymphocytes by retroviral transduction for potential application in gene therapy for autoimmune disease. *J Immunol* 2000;164:3581-90.
 59. Croxford JL. Gene therapy for chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis using cells expressing a novel soluble p75 dimeric TNF receptor. *J Immunol* 2000;164:2778-81.
 60. Chen LZ. Gene therapy in allergic encephalomyelitis using myelin basic protein-specific T cell engineered to express latent transforming growth factor-beta1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:12516-21.
 61. Mathisen PM, Yu M, Johnson JM, Drazba JA, Tuohy VK. Treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis with genetically modified memory T cells. *J Exp Med* 1997;186:159-64.
 62. Moritani M. Prevention of adoptively transferred diabetes in nonobese diabetic mice with IL-10 transduced islet specific Th1 lymphocytes. A gene therapy model for autoimmune diabetes. *J Clin Invest* 1996; 98:1851-9.
 63. Evans CH, Rediske JJ, Abramson SB, Robbins PD. Joint efforts: tackling arthritis using gene therapy. First International Meeting of the Gene therapy of arthritis and related disorders. *Mol Med Today* 1999;5:148-51.
 64. Boyle DL. Intra-articular IL-4 gene therapy in arthritis: anti-inflammatory effect and enhanced Th2 activity. *Gene Ther* 1999;6:1911-8.
 65. Bessis N. Attenuation of collagen-induced arthritis in mice by treatment with vector cells engineered to secrete interleukin-13. *Eur J Immunol* 1996;26:2399-404.
 66. Toscos GC, Nepom GT. Gene therapy in the treatment of autoimmune disease. *J Clin Invest* 2000;106:181-3.
 67. Moreland LW. Potential biologic agents for treating rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:445-91.
 68. Maini RN, Elliot M, Brennan FM, Williams RO, Feldman M. TNF blockade in rheumatoid arthritis: implications for therapy and pathogenesis. *APMIS* 1997;105:257-63.
 69. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;337:141-7.
 70. Keystone EC. Tumor necrosis factor- α blockade in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:427-44.
 71. Müller-Ladner U, Pap T, Gay RE, Gay S. Gene transfer as a future therapy for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2003;3:587-98.
 72. Wooley Ph. Immunotherapy in collagen-induced arthritis: past, present and future. *Am J Med Sci* 2004; 327:217-26.
 73. Müller-Ladner U, Gay R, Gay S. Gene therapy in rheumatoid arthritis: how to target joint destruction? *Arthritis Res* 1999;1:5-9.
 74. Vann de Loo FAJ, Van der Berg WB. Gene therapy for rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28:127-49.
 75. Wolkowicz R, Nolan GP. Gene therapy progress and prospects: novel gene therapy approaches for AIDS. *Gene Ther* 2005;12:467-76.
 76. Barlett JA. Antiretroviral treatment. In: *Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR. Infectious disease*. 2nd ed. Pennsylvania: Saunders, 1998;pp:1154-68.
 77. Morris KV, Grahn RA, Looney DJ, Pedersen NC. Characterization of a mobilization-competent simian immunodeficiency virus (SIV) vector containing a ribozyme against SIV polymerase. *J Gen Virol* 2004;85:1489-96.
 78. Lewis MES. Gene expression and therapy in lipoprotein disease models: getting to the heart of the matter. *Clin Genet* 2001;59:387-92.
 79. Tsukamoto K, Tangirala RK, Chun S, Pure E, Rader DJ. Hepatic expression of apolipoprotein E inhibits progression of atherosclerosis without reducing cholesterol levels in LDL receptor-deficient mice. *Mol Ther* 2000;1:189-94.
 80. Rinaldi M, Catapano AL, Parrella P, Ciafre SA, et al. Treatment of severe hypercholesterolemia in apolipoprotein E-deficient mice by intramuscular injection of plasmid DNA. *Gene Ther* 2000;21:1795-1801.
 81. Enjoji M, Wang F, Nakamuta M, Chan L, Teng BB. Hammerhead ribozyme as a therapeutic agent for hyperlipidemia: production of truncated apolipoprotein B and hypolipidemic

- effects in a dyslipidemia murine model. *Hum Gene Ther* 2000;11:2415-30.
82. Chen SJ, Rader DJ, Tazelaar J, Kawashiri M, et al. Prolonged correction of hyperlipidemia in mice with familial hypercholesterolemia using an adeno-associated viral vector expressing very-low-density lipoprotein receptor. *Mol Ther* 2000;2:256-61.
83. Stein CS, Martins I, Davidson BL. Long-term reversal of hypercholesterolemia in low density lipoprotein receptor (LDLR)-deficient mice by adenovirus-mediated LDLR gene transfer combined with CD154 blockade. *J Gene Med* 2000;2:41-51.
84. Teiger E, Deprez I, Fatacciolo V, Champagne S, et al. Gene therapy in heart disease. *Biomed Pharmacother* 2001;55:148-54.
85. Melo LG, Pachori AS, Kong D, Gnechchi M, et al. Molecular and cell-based therapies for protection, rescue, and repair of ischemic myocardium. *Circulation* 2004;109:2386-93.

Referencia de bolsillo para médicos 10ª ed.

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

ISBN 970-10-5642-6

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

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

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

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



Biguanidas

David Castro Serna,* María Guadalupe Castro Martínez*

RESUMEN

La metformina es una biguanida que aumenta la sensibilidad a la insulina. Las biguanidas se usaron en Europa en la época medieval como tratamiento de la diabetes. La metformina y el fenformin se introdujeron en la década de 1950 pero, a finales de ese decenio pasaron a segundo término con la aparición de la insulina. La eficacia del control glucémico con metformina es similar al de las sulfonilureas, pero actúan de manera distinta. La metformina puede prescribirse como tratamiento adicional cuando la sulfonilurea sola no es suficiente ni adecuada. No obstante, las sulfonilureas incrementan las concentraciones plasmáticas de insulina mientras que la metformina las disminuye. La metformina se indica después de la falla del tratamiento con dieta en pacientes con diabetes mellitus no dependientes de insulina. Aunque la metformina se vincula con la acidosis láctica, se administra en más de 90 países y es el segundo fármaco oral antidiabético más prescrito después de la glibenclamida. La metformina es un fármaco inocuo si lo utilizan pacientes sin contraindicaciones.

Palabras clave: diabetes mellitus, tratamiento, biguanidas.

ABSTRACT

Metformin is a biguanide increasing insulin sensitivity. Biguanides were used as treatment of diabetes in Europe in . Metformin and fenformin were introduced in 1950 decade but, at the end of this decade, they passed to second term with the emergence of insulin. Glycemic control efficacy with metformin is similar to that of sulfonylureas, but they act of different way. Metformin may be used as additional treatment when sulfonylurea alone is not enough nor adequate. However, sulfonylureas increase plasma levels of insulin, while metformin reduces them. Metformin is indicated after treatment failure with diet in patients with diabetes mellitus non dependent of insulin. Although metformin is related to lactic acidosis, it is administered in more than 90 countries and is the second antidiabetic oral drug most prescribed after glibenclamide. Metformin is a safe drug when is given to patients without contraindications.

Key words: diabetes mellitus, treatment, biguanides.

La metformina (dimetilbiguanida) es un medicamento de administración oral que se indica a pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina para disminuir las concentraciones de glucosa en la sangre, aumentar la sensibilidad a la insulina y disminuir la resistencia a ésta. La eficacia del control glucémico con metformina es similar a la del control con sulfonilureas. La metformina puede indicarse como tratamiento adicional cuando la sulfonilurea sola no es adecuada ni suficiente.⁶⁶

La diabetes mellitus no dependiente de insulina se valora en forma errónea porque algunos pacientes no

tienen síntomas cuando se tratan con dieta o fármacos hipoglucémicos de administración oral. Sin embargo, muchos de ellos tienen un incremento importante en la concentración de glucosa en sangre y en las complicaciones micro y macrovasculares^{30,31,66} (en particular la enfermedad vascular coronaria), que producen muerte prematura en pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina.^{32,33,66}

Hay estudios que confirman la relación causal entre la hiperglucemia y la enfermedad microvascular en pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina.³⁴ Sin embargo, no se conocen los efectos de disminuir la glucosa sanguínea de la insulina o de las fármacos hipoglucémicos orales para proteger contra enfermedades macrovasculares en pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina.⁶⁶

Si las concentraciones de glucosa en la sangre exceden 140 mg/dL (7.8 mmol/L) y el valor de la hemoglobina glucosilada (Hb1_{Ac}) es mayor del 8%, la intención es llevarla a menos de 120 mg/dL (6.7 mmol/L) y menos de 7% de la Hb1_{Ac}. Estos propósitos

* Servicio de Medicina Interna, Hospital General Regional Núm. 1 Gabriel Mancera, IMSS.

Correspondencia: Dr. David Castro Serna. Servicio de Medicina Interna, Hospital General Regional núm. 1 Gabriel Mancera. Gabriel Mancera 222, colonia Del Valle, CP 03100, México, DF. Recibido: enero, 2006. Aceptado: marzo, 2006.

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

son fáciles de conseguir cuando la diabetes mellitus no dependiente de insulina se detecta en etapas tempranas; pero su gravedad hace difícil conseguirlos en los estadios tardíos, sin importar el tratamiento.^{35,36,66}

HISTORIA DE LAS BIGUANADINAS

Los antecedentes de las biguanidas pueden trazarse a partir del uso de la *Galega officinalis* (figura 1) como



Figura 1. *Galega officinalis*.

tratamiento de la diabetes en la Europa medieval.^{38,66} La guanidina (figura 2), el componente activo de la *G. officinalis*, se usó para sintetizar varios compuestos

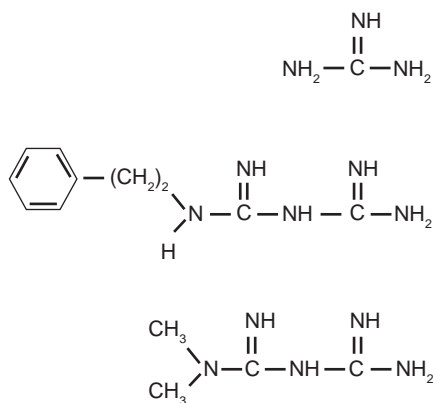


Figura 2. Estructura de la guanidina (a); Fenformin [fenetilbiguanida] (b); y Metformin [dimetilbiguanida] (c).

antidiabéticos, en 1920. La metformina y el fenformin (dos biguanidas) se introdujeron a finales de la década de 1950^{39,40,66} y se olvidaron cuando la insulina se introdujo, a finales de la década de 1950.¹³ El fenformin se retiró del uso clínico en muchos países, en la década de 1970, cuando su relación con la acidosis láctica se dio a conocer.^{12,66} En Estados Unidos, en el año 1977, la Food and Drug Administration (FDA) ordenó el retiro de estos fármacos del mercado,^{1,66} ello alteró la reputación de las biguanidas. La acidosis láctica no fue el mayor problema de la metformina, que en la actualidad se usa en más de 90 países y es el segundo medicamento antidiabético de administración oral más prescrito después de la glibenclamida.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA METFORMINA

La farmacocinética de la metformina promueve sensibilidad a la insulina, como lo demuestran la disminución de la glucosa plasmática y las concentraciones de insulina; esto no es efectivo en ausencia de insulina.^{30,41,66} En pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina los efectos de la disminución de glucosa se atribuyen, en parte, a la disminución en la reserva hepática de glucosa y a la utilización de glucosa periférica por los músculos, cuando aumenta la sensibilidad a la insulina;^{30,41,42,66} otras acciones también pueden contribuir, como: el incremento en el uso intestinal de la glucosa y la disminución en la oxidación de los ácidos grasos.

La metformina disminuye, dependiendo de la dosis, la transferencia de glucosa de la luz intestinal hacia la serosa para reducir el proceso 12%. Este efecto inhibitorio es mayor en las partes medias del intestino.^{17,18}

La metformina disminuye el glucógeno hepático basal en pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina, un importante mecanismo que usa el medicamento para disminuir las concentraciones de glucosa plasmática.^{42,44,66}

En los hepatocitos, las concentraciones del tratamiento con metformina suprimen la gluconeogénesis estimulada por el glucagón.^{1,42,66}

La magnitud de la reducción en la producción hepática de glucosa es aproximadamente del 20% en condiciones basales, aunado a la cantidad de glucemia

basal que se reduce (entre 30 y 40%), todo sin cambio alguno en los concentraciones de insulina.²²⁻²⁵ Los hallazgos anteriores demuestran que las biguanidas aumentan la sensibilidad del hígado a la inhibición de la insulina en la gluconeogénesis.

En animales, la metformina incrementa el uso de la glucosa al estimularse por la insulina en el músculo; ello provoca que se incremente la formación de glucógeno y oxidación de la glucosa, pero no en la extra de lactato que se produce.^{25,45,46,66}

Las biguanidas disminuyen la secreción de insulina y de péptido C tanto en estado basal como luego de una carga de glucosa. Lo anterior se observa en sujetos sanos y pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina obesos y no obesos.^{20,21}

Del 20 al 30% del fenformin se une a proteínas séricas y tiene una vida media de siete horas; en el hígado se biotransforma del 30 al 40% a través de hidroxilación. Una tercera parte de la dosis se excreta por vía biliar, el resto por la orina, sin cambio alguno. Luego de 24 horas se excreta del 33 al 66% de la dosis administrada.^{1,13}

Las biguanidas parecen cambiar la biodisponibilidad de la insulina. Se sugiere que la metformina aumenta la disponibilidad de la insulina circulante al modificar la relación entre la insulina libre y la que se une a algunas globulinas. Además, algunos datos sugieren que los pacientes diabéticos que se atienden con metformina muestran normalización de la relación proinsulina-insulina.^{1,14,15}

La metformina disminuye la absorción intestinal de glucosa, aminoácidos, vitamina B₁₂, sales biliares y agua. En 1976, Shaffer propuso que las biguanidas ejercían su efecto al unirse con la membrana de las mitocondrias, lo que altera el transporte de equivalentes reducidos y evita el acoplamiento de la fosforilación oxidativa, para disminuir la capacidad de las células de realizar procesos de transporte activo de metabolitos.¹⁶

La metformina también incrementa el uso y la oxidación de la glucosa por el tejido adiposo, como: la lipogénesis. Sin embargo, para que la metformina tenga efecto en tejidos periféricos *in vitro* requiere altas concentraciones y es más lenta. *In vivo*, la metformina incrementa la unión a sus receptores de insulina, aumenta la fosforilación y la actividad de la tirosinasa de los receptores de la insulina.

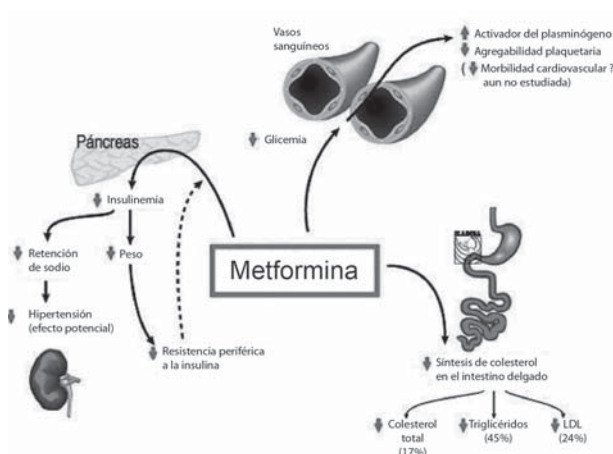


Figura 3. Efectos de la metformina.

La metformina incrementa la translocación de las isoformas del GLUT-1 y del GLUT-4 de los transportadores de glucosa en diferentes tipos celulares, y previene la resistencia a la insulina en cultivos de hepatocitos y adipocitos expuestos por largos periodos a altas concentraciones de insulina.^{26,47}

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS DE LA METFORMINA

Viabilidad: 50 a 60% se absorbe por el intestino delgado, la vida media de absorción estimada es de 0.9 a 2.6 horas.

Concentración plasmática: máxima de 1 a 2 μg por mililitro (aproximadamente 10^{-5}M) 1 a 2 horas después de una dosis oral de 500 a 1000 mg, se unen a proteínas plasmáticas.

Vida media plasmática: se estima en 1.5 a 4.9 horas.

Metabolismo: no medible. La metformina no sufre biotransformación alguna.

Eliminación: cerca del 90% se elimina por la orina en 12 horas; 100% en un lapso de 24 horas; su eliminación por filtración glomerular y secreción tubular es multiexponencial.

Distribución tisular: se distribuye en muchos tejidos en concentraciones similares al plasma periférico, altas concentraciones en el hígado y el riñón, en glándulas salivales y pared intestinal.⁶⁶

En los diversos tipos de células se demuestra que la metformina aumenta el número de receptores de insulina. El incremento en el número de sitios que

ligan insulina depende de la dosis, es reversible y no requiere, de *novo*, proteínas.^{1,14,19}

Sin embargo, este efecto se atribuye más a la disminución en la insulina en relación con el estado de pretratamiento.^{22,28}

La metformina promueve la tolerancia oral a la glucosa, mientras que la reacción de la insulina plasmática a la glucosa disminuye en pacientes con hiperinsulinemia.^{1,37,41}

La metformina disminuye la oxidación de los ácidos grasos en 10 a 20%, ello reduce, en su oportunidad, las concentraciones de glucosa en la sangre al mediar el ciclo de la glucosa-ácidos grasos. La calorimetría indirecta indica que la metformina tiene poco efecto en el metabolismo oxidativo (esto apenas produce la disminución en la oxidación de ácidos grasos y el incremento no significativo en la oxidación de la glucosa), ello implica la formación de glucógeno como parte importante de la disposición de glucosa. La metformina parece no tener efecto en tejidos insensibles a la insulina (por ejemplo, cerebro, médula renal, piel, etc.).⁴²

El tratamiento con metformina produce un incremento apenas perceptible en las concentraciones de lactato sanguíneo basal y postprandial.¹⁴

La metformina puede incrementarse en las concentraciones sanguíneas de lactato por la conversión de glucosa a lactato por la mucosa intestinal.⁵⁰

El lactato entra en la circulación portal y se depura por el hígado; es útil como sustrato gluconeogénico.⁶⁶

El tratamiento prolongado con metformina, particularmente en pacientes con hiperglucemia grave, reduce en forma moderada (10 a 20%) la concentración plasmática de triglicéridos al disminuir la síntesis hepática de lipoproteínas de muy baja densidad.² Pequeñas disminuciones (5 a 10%) en el colesterol plasmático total y pequeños incrementos en el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) se han visto en algunos estudios.^{1,41,66}

En pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina, las biguanidas disminuyen los triglicéridos entre 10 y 20% en quienes tienen normotrigliceridemia, y llegan al 50% en quienes manifiestan hipertrigliceridemia antes de usar el fármaco.²⁷⁻²⁹

Se sabe de la disminución del 10% del colesterol total y se cree que ésta ocurre en las LDL y en las

VLDL. Además se describe el aumento de cerca del 10% en el colesterol de lipoproteínas de alta densidad porque disminuye la actividad de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa, que reduce la biosíntesis del colesterol.^{27,28}

Hay reportes de la disminución en la sensibilidad plaquetaria en los agentes antiagregantes durante el tratamiento con metformina¹, quizá al reducir las concentraciones de glucosa en la sangre. Incrementa la actividad fibrinolítica y provoca pequeñas reducciones en las concentraciones plasmáticas del activador inhibitor del plasminógeno tipo 1 (PAI-1).⁵¹

USO CLÍNICO DE LA METFORMINA

Tipo de tratamiento: monoterapia o en combinación con sulfonilureas.

Indicaciones: después de la reacción negativa al tratamiento con dieta en pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina, especialmente en pacientes con sobrepeso; después de la reacción negativa debe llevarse un control glucémico con tratamiento con sulfonilureas.

Presentaciones: la metformina se presenta en tabletas de 500 y 850 mg. El fenformin está disponible en comprimidos de 25 mg y cápsulas de liberación prolongada de 50 mg. La dosis útil es de 25 a 100 mg por día.

Tratamiento: puede tomarse con los alimentos, la dosis puede incrementarse lentamente hasta 2,550 mg por día.

Contraindicaciones: enfermedad renal y hepática; insuficiencia respiratoria o cardíaca; cualquier tipo de hipoxia; infección grave; abuso de alcohol; antecedentes de acidosis láctica; uso intravenoso de medio de contraste radiográfico; embarazo.

Efectos adversos: síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas, alteraciones abdominales, anorexia) y sabor metálico (éste disminuye al reducir la cantidad de la dosis); puede disminuir la absorción de vitamina B₁₂ y ácido fólico.

Reacciones adversas: riesgo de acidosis láctica en pacientes con cualquiera de las contraindicaciones listadas; hipoglucemia si se toman con sulfonilureas o se abusa del alcohol.

Precauciones: la historia médica debe revisarse para determinar contraindicaciones; las concentraciones plasmáticas de creatinina y hemoglobina deben vigilarse en forma periódica y debe administrarse con precaución en pacientes que también llevan tratamiento con cimetidina (puede reducir la secreción tubular de la metformina).^{53,66}

Criterios de exclusión para el uso de la metformina

- a) Alteraciones renales: valor de creatinina plasmática ≥ 1.5 mg/dL (132 μ mol/L) para hombres y ≥ 1.4 mg/dL (124 μ mol/L) para mujeres.
- b) Insuficiencia cardiaca o respiratoria que produce hipoxia central o que reduce la perfusión periférica.
- c) Historia de acidosis láctica.
- d) Infección grave que puede disminuir la perfusión tisular.
- e) Enfermedades hepáticas y hepática alcohólica demostrada por una prueba de función hepática anormal.
- f) Abuso de alcohol (suficiente para provocar toxicidad hepática aguda).
- g) Uso de agentes intravenosos radiográficos de contraste.⁶⁶

EFICACIA CLÍNICA DE LA METFORMINA

Resistencia a la insulina

El término resistencia a la insulina se refiere a la incapacidad del insulina circulante para promover el uso de la glucosa en el músculo esquelético y en el tejido adiposo, y para promover la supresión de la cantidad endógena de glucosa que se produce y que regula el hígado.¹⁴

La metformina reduce la concentración de glucosa plasmática sin incremento y, en ocasiones, disminución de la concentración de insulina circulante; este fármaco promueve la sensibilidad a la insulina.¹⁴

En pacientes con diabetes tipo 2, la metformina redujo el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares.^{14,70}

El efecto antihiper glucémico de la metformina se debe al efecto del medicamento en la sensibilidad de la insulina en el hígado, en el músculo y en el tejido adiposo.¹⁴

La inhibición del gasto hepático de glucosa regula el efecto que ejerce la metformina: la gluconeogéne-

sis y la glucogenolisis se reducen por su uso, y se le relaciona con la mengua de la cantidad de glucosa hepática que se produce y la disminución del 25 al 30% de la glucosa plasmática.^{14,72,73}

Ejerce su efecto por varios mecanismos: por un lado, disminuye en el hígado la gluconeogénesis por medio de la inhibición del lactato hepático, o sea, disminuye las concentraciones intracelulares de ATP, un alostérico inhibidor de la piruvato cinasa.^{14,76} Por otro lado, la metformina inhibe la actividad de la piruvato carboxilasa-fosfoenolpiruvato carboxicinasas y activa la conversión de la piruvato en alanina.^{14,77}

El principal sitio donde actúa la metformina parecer ser la mitocondria del hepatocito. La inhibición de la respiración celular disminuye la gluconeogénesis^{14,79} y puede inducir la expresión de los transportadores de glucosa y de la utilización de glucosa.^{14,80}

En el hígado, la metformina activa los receptores de insulina, posteriormente los estimula en forma selectiva e incrementa el gasto de glucosa por el incremento en la translocación del GLUT-1.^{14,81}

La metformina actúa en la respiración mitocondrial. Atraviesa lentamente la membrana mitocondrial por las vías de los receptores celulares.

En estudios con placebo, la metformina se incrementó en 20 a 30% en la utilización de glucosa regulada por la insulina en los tejidos periféricos.^{14,81}

Este efecto se relaciona con múltiples acciones que incluyen incrementos en la actividad de los receptores de insulina de tirosin cinasa^{14,25}, la síntesis de glucógeno^{14,82} y el aumento del número y la actividad de los transportadores de GLUT-4.^{14,83}

El mecanismo que tiene la translocación de los GLUT-4 no es clara. En eritrocitos, monolitos y adipositos, la metformina incrementa los receptores de insulina ligados a la actividad de la tirosin cinasa y a la internalización de los receptores de insulina.^{14,21,27,84,85}

Los estudios demuestran que las biguanidas, con un mes de tratamiento con metformina, reducen la oxidación de los ácidos grasos,^{14,49} la depuración de palmitato y su oxidación; con incremento en la oxidación de la glucosa.¹⁴

Los mecanismos responsables de la disminución en los ácidos grasos libres no se entienden por completo, pero se ha visto que se relacionan con el incremento en la re-esterificación y con la disminución en la lipóli-

sis.^{14,49} El tratamiento con metformina se relaciona con la cantidad de triglicéridos circulantes que se reducen como consecuencia de la disminución en la síntesis y el incremento en la depuración de las lipoproteínas de muy baja densidad.^{14,86,87} La cantidad de ácidos grasos libres que se reducen en el hígado suplen y disminuyen la síntesis de triglicéridos e incrementan la sensibilidad a la insulina. Todo esto puede contribuir a la reducción de la acumulación de grasa en el hígado.^{14,88}

En el hígado, el exceso de ácidos grasos libres induce la activación alostérica de los pasos tempranos de la gluconeogénesis. En el músculo esquelético los ácidos grasos libres pueden inhibir la piruvato deshidrogenasa (ciclo de Randle), pero esto puede también alterar el transportador de glucosa o su fosforilación o ambas.^{14,71} Estudios *in vitro* demuestran que los ácidos grasos libres inhiben al sustrato 1 del receptor de insulina que se relaciona con la actividad de la P13-cinasa y, de manera subsiguiente, disminuyen al transportador transmembrana de glucosa.¹⁴

Obesidad

En el United Kingdom Prospective Diabetes Study,⁷⁰ los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sobrepeso que recibieron metformina mostraron menor incidencia de mortalidad, de enfermedad cardiovascular y de todas las complicaciones, al compararse con grupos de pacientes que recibieron insulina o sulfonilureas; después de llevar un control glucémico semejante en todos los grupos.⁹³ La mortalidad en general y los agentes causales cardiovasculares fueron 40% más bajos en los pacientes que recibieron metformina sola o combinada, en comparación con el grupo de individuos que se trataron con sulfonilurea.

El BIGuanides y el Prevention Risk of Obesity que se realizó en sujetos no diabéticos, con sobrepeso y con aumento del índice cintura-cadera, que estuvieron por un año en tratamiento con metformina mostró: disminución en peso, de la insulina plasmática, de la actividad fibrinolítica y del factor de Von Willebrand.⁹⁴

La metformina es uno de los fármacos que se indica para el tratamiento de la obesidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, individuos con IMC > 27 kg/m² con función renal normal (creatinina < 1.5 mg/dL

en el hombre y < 1.4 mg/dL en la mujer) y que no tengan factores que puedan condicionar hipoperfusión tisular.⁶⁷

Metformina-sibutramina: en un estudio multicéntrico²⁸ con seguimiento de un año, con una muestra de 195 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina, IMC > 27 kg/m², atendidos con sibutramina se demostró disminución en peso y en la circunferencia de su cintura.

Los efectos que se obtuvieron de la combinación de sibutramina con metformina son: a) aumento del 10% de las lipoproteínas de alta densidad; b) disminución en los triglicéridos; c) reducción de la cantidad de glucosa 40 mg/dL; d) disminución del 1.2% de la hemoglobina glucosilada; e) disminución en 5 mmHg de la presión arterial diastólica.

Metformina-orlistat: en un estudio multicéntrico de un año, controlado con placebo, se trató con metformina sola o en combinación con sulfonilureas a 503 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sobrepeso u obesidad. Se asignaron al azar para tratamiento con orlistat o placebo más dieta.⁹⁶ Después de un año los pacientes en tratamiento con orlistat perdieron peso en forma significativa (superior a los controles); más del doble de los pacientes que se atendieron con orlistat logró una pérdida de peso igual o mayor que 5%, en comparación con los pacientes control.

Acidosis láctica

El incremento notable en el lactato y de sus hidrogeniones puede deberse al aumento en la cantidad que se produce o al retraso de la depuración del lactato, o la combinación de ambos.¹⁰

La acidosis láctica tipo A (anaeróbica/hipóxica) ocurre en estados de profunda hipoxia tisular, como en el infarto de miocardio, choque cardiogénico o sepsis grave.¹⁰

La acidosis láctica tipo B (aeróbica) es rara y se relaciona con un número de enfermedades sistémicas (incluida la diabetes), fármacos, toxinas e insuficiencias innatas del metabolismo. Las biguanidas, metformina y fenformin que se usan en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se relacionan con la acidosis láctica tipo B.¹⁰

La metformina se vincula con la acidosis láctica tipo A cuando ésta es resultado de complicaciones de

otras enfermedades críticas sin la acumulación de la metformina; y la tipo B por la marcada acumulación de la metformina sin factores hipóxicos concomitantes; o mixta, resultado de la combinación de estos factores.¹⁰

La acidosis láctica tiene efectos adversos serios pero es rara en pacientes que se tratan con metformina, con una incidencia que se estima en menos de 0.01 a 0.08 (promedio de 0.039) por 1000 pacientes al año.^{1,14,41,66} En muchos pacientes esto ocurre porque una o más contraindicaciones predominan sobre la insuficiencia renal que eleva las concentraciones plasmáticas de la metformina.⁶⁶ Otras causas importantes son: alteraciones que producen hipotensión con disminución en la perfusión tisular, otras causas de hipoxia, enfermedad hepática o abuso de alcohol.⁶⁶ Es importante determinar el lactato sanguíneo porque se eleva en cualquier paciente con choque cardiogénico u otras alteraciones que disminuyan la perfusión tisular.⁶⁶

Se reportó mortalidad en 50% de los casos.^{1,14,41,55,66} El riesgo de muerte por acidosis láctica en pacientes en tratamiento con metformina es similar al de los de hipoglucemia en pacientes atendidos con sulfonilureas.^{55,56,66}

Se estima que el fenformin tiene riesgo de provocar acidosis láctica de 10 a 20 veces más que la metformina.^{14,41,56,66}

La forma clínica de la acidosis láctica no es específica, incluye: respiración de Kussmaul, náuseas, vómito, diarrea, dolor epigástrico, anorexia, letargia, sed y disminuye el nivel de conciencia¹⁰; también hipotensión, hipotermia, arritmias cardíacas e insuficiencia respiratoria en relación con acidosis láctica grave por el uso de metformina.^{8,10,60,61} Las concentraciones de glucosa en la sangre pueden ser bajas, normales o altas en sujetos diabéticos y la acidosis láctica puede acompañarse con cetoacidosis.¹⁰

El tratamiento de la acidosis láctica inducida por las biguanidas incluye cuidados adecuados de soporte (por lo regular en la unidad de cuidados intensivos), el tratamiento de cualquier padecimiento concomitante y la eliminación de cualquier fármaco por excreción renal o diálisis. El tratamiento con bicarbonato es el principal tratamiento para la acidosis láctica.^{8,10,57-62} La metformina es un medicamento dializable y el uso de bicarbonato en combinación con hemodiáli-

sis ayuda en forma considerable a tratar la acidosis láctica.^{10,57,60,63}

El dicloroacetato, el THAM (amino alcohol) y el carbicarb (bicarbonato de sodio)^{10,63} son tratamientos experimentales, el primero activa la piruvato deshidrogenasa y reduce la formación de lactato.

COMPARACIÓN DEL TRATAMIENTO DE SULFONILUREAS Y METFORMINA

La metformina y las sulfonilureas reducen en forma similar las concentraciones de glucosa en sangre en pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina.^{36,37,41,52,66}

Las reducciones son más grandes en pacientes con hiperglucemia aguda que en quienes tienen hiperglucemia moderada.²

El tratamiento con insulina y con sulfonilureas puede producir ganancia de peso, pero esto no ocurre con el tratamiento con metformina.^{1,36,37,41,52,66} Las sulfonilureas pueden inducir hipoglucemia, pero es raro que se presente en el tratamiento solo con metformina.^{1,41,66} La metformina actúa en forma antihiper glucémica, mientras que las sulfonilureas y la insulina lo hacen en forma hipoglucémica.⁶⁶

Las sulfonilureas incrementan las concentraciones plasmáticas de insulina, mientras que la metformina las disminuye.^{36,37,66}

Luego de un año de tratamiento con sulfonilureas hay incremento de peso de 4 a 6 kg, tanto en individuos obesos como en quienes se encuentran en peso conveniente al inicio de su tratamiento. En contraste, las biguanidas se acompañan de la pérdida de 1 a 1.5 kg en el mismo lapso.^{1,13,14}

INICIO Y SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO CON METFORMINA

Cuando los pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina continúan con hiperglucemia a pesar del tratamiento con dieta y ejercicio, se indica el tratamiento con metformina o sulfonilureas. Una sulfonilurea se elige por el conocimiento de sus efectos. La metformina tiene ventaja significativa al romper la resistencia a la insulina, característica temprana de la enfermedad de pacientes con diabetes mellitus no

dependiente de insulina. La metformina no produce ganancia de peso y puede reducir la masa del tejido adiposo.^{44,66} Por esta razón, la metformina puede elegirse para pacientes obesos con resistencia a la insulina, porque su eficacia antihiper glucémica es similar en pacientes obesos y no obesos.⁶⁶

La metformina puede tomarse con las comidas, se empieza con una tableta de 500 o de 850 mg al almuerzo o una tableta de 500 mg en la mañana y en la cena. La dosis puede aumentarse lentamente, una tableta a la vez, con intervalos de una o dos semanas. Una dosis total de tres o cuatro tabletas de 500 mg o dos a tres tabletas de 850 mg si se requiere una dosis máxima de 2,550 mg al día.⁶⁶

Los pacientes que toman metformina deben estar al tanto de los efectos gastrointestinales menores no deseables.^{1,41,66} Éstos incluyen: diarrea, molestias abdominales, anorexia, náuseas y algunas veces sabor metálico en la boca.^{2,59} Los síntomas se relacionan con la dosis y disminuyen con la reducción de ésta. Algunas veces el incremento tardío en la dosis puede tolerarse. Más de la mitad de los pacientes pueden tolerar la dosis máxima, pero alrededor del 5% no tolera ninguna dosis de metformina.^{1,41,66}

Se requiere la vigilancia regular del control glucémico⁶⁶ al iniciar el tratamiento, esto puede ser cada tres meses o más.

Para obtener la máxima ventaja, la combinación del tratamiento con sulfonilureas podría iniciarse antes de la aparición de los síntomas de hiper glucemia.⁶⁶ Cuando el tratamiento falla, entonces se agrega metformina porque reduce los síntomas pero con efectos limitados en la glucemia. En la práctica, sólo en forma temporal difiere la necesidad para el tratamiento con insulina.⁶⁶

Los pacientes en tratamiento efectivo con metformina tienen un deterioro posterior del control glucémico porque la insuficiencia progresiva de las células beta del páncreas hace que el medicamento pierda efectividad.^{36,66}

Cuando la hiper glucemia grave no se controla con la dosis máxima de metformina o con tratamiento combinado con sulfonilureas, el tratamiento con insulina es el indicado. La decisión dependerá, en parte, de la edad del paciente: en los pacientes seniles el propósito puede ser reducir las concentraciones de

glucosa en la sangre lo suficiente como para prevenir los síntomas de hiper glucemia. Estos síntomas ocurren por lo regular cuando la glucosa sanguínea plasmática excede de 200 a 250 mg/dL (11.1 a 13.9 mmol/L); en el paciente senil esto se manifiesta al no tener sed.⁶⁶

CONCLUSIONES

La eficacia de la metformina para disminuir las concentraciones de glucosa en la sangre, en pacientes obesos y no obesos con diabetes mellitus no dependiente de insulina, es similar a la que se obtiene con las sulfonilureas. La metformina no produce ganancia de peso, sólo disminuye las concentraciones plasmáticas de insulina y en ocasiones produce hipoglucemia; puede usarse como primera línea de tratamiento o en combinación con sulfonilureas; aunque es rara, la acidosis láctica es un padecimiento grave, consecuencia de los efectos adversos del medicamento. Sin embargo, la metformina es inocua si se evita en pacientes con contraindicaciones para su uso. Este fármaco se complementa con la sulfonilurea y con el tratamiento con dieta; representa una ayuda adicional para la atención de pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina. En la actualidad su uso se ha puesto en boga en pacientes con resistencia a la insulina por las propiedades apenas descubiertas y se utiliza como tratamiento de la obesidad, la resistencia a la insulina y para el cuidado de pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina.

REFERENCIAS

1. Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15:755-72.
2. Alastair JJ, Robert C, Turner, et al. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334: 574-79.
3. Dunn CJ, Peters DH. Metformin: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs* 1995;49:721-49.
4. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin-treated patients. Prognostic value of arterial lactate levels and plasma metformin concentrations. *Drugs saf* 1999;20:377-84.
5. Stades AM, Heikens JT, Erkelens DW, Hollema F, et al. Metformin and lactic acidosis: Cause or coincidence? A review of case reports. *J Int Med* 2004;255:179-187.
6. Inzucchi SE. Oral antihyperglycaemic for type 2 diabetes: Scientific Review. *JAMA* 2002;287(3):360-72.

7. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and non fatal lactic acidosis with use in type 2 diabetes mellitus. Systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:2594-602.
8. Teale KF, Devine A, Stewart H, Harper NJ. The management of metformin overdose. *Anaesthesia* 1998;53:698-701.
9. Raj Padwal, Majumdar SR, Johnson JA, Varney J, et al. A systematic review of drugs therapy to delay or prevent type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:736-44.
10. English P, Williams G. Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus. *Postgrad Med J* 2004;80:253-61.
11. Nathan DM. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002; 347:1342-9.
12. Nattrass M, Alberti KG. Biguanides. *Diabetologia* 1978;14:71-4.
13. Gerich JE. Oral hypoglycemic agents. *N Engl J Med* 1989;321:1231-45.
14. Bailey CJ, Nattrass M. Treatment—metformin. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1988;2:455-76.
15. Dornan TL, Heller SR, Peck GM, Tattersall RB. Double-blind evaluation of efficacy and tolerability of metformin in NIDDM. *Diabetes Care* 1991;14:342-4.
16. Asmal AC, Marble A. Oral hypoglycaemic agents. An update. *Drugs* 1984;28:62-78.
17. Wilcock C, Bailey CJ. Reconsideration of inhibitory effect of metformin on intestinal glucose absorption. *J Pharm Pharmacol* 1991;43:120-1.
18. Wilcock C, Bailey CJ. Sites of metformin-stimulated glucose metabolism. *Biochem Pharmacol* 1990;39:1831-4.
19. Jacson RA, Hawa MI, Jaspan JB, Sim BM, et al. Mechanism of metformin action in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1987;36:632-40.
20. DeFronzo RA, Barzilay N, Simonson DC. Mechanism of metformin action in obese and lean noninsulin-dependent diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1294-301.
21. Fantus IG, Brosseau R. Mechanism of action of metformin: Insulin receptor and postreceptor effects *in vitro* and *in vivo*. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:898-905.
22. Wollen N, Bailey CJ. Metformin potentiates the antigluconeogenic action of insulin. *Diabetes & Metab* 1988;14:88-91.
23. Wollen N, Bailey CJ. Inhibition of hepatic gluconeogenesis by metformin: synergism with insulin. *Biochem Pharmacol* 1988; 37:4353-8.
24. Purrello F, Gullo D, Brunetti A, Buscema M, et al. Direct effects of biguanides on glucose utilization *in vitro*. *Metabolism* 1987;36:774-6.
25. Rossetti L, DeFronzo RA, Gherzi R, Stein P, et al. Effect of metformin treatment on insulin action in diabetic rats: *in vivo* and *in vitro* correlations. *Metabolism* 1990;39:425-35.
26. Melin B, Cherqui G, Blivet MJ, Caron M, et al. Dual effects of metformin in cultured rat hepatocytes: Potentiation of insulin action and prevention of insulin-induced resistance. *Metabolism* 1990;39:1089-95.
27. Wu MS, Johnston P, Sheu WH, Hollenbeck CB, et al. Effects of metformin on carbohydrate and lipoprotein metabolism in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1990;13:1-8.
28. Reaven GM. Effect of metformin on various aspects of glucose, insulin and lipid metabolism in patients with non insulin dependent diabetes mellitus with varying degrees of hyperglycemia. *Diabetes/Metab Rev* 1995;11(suppl.1):S97-S108.
29. Schneider J, Erren T, et al. Metformin induced changes in serum lipids, lipoproteins and apoproteins in non insulin dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1990;82:97-103.
30. Gall MA, Rossing P, et al. Prevalence of micro and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non insulin dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1991;34:655-61.
31. Nathan DM. Long term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;328:1676-85.
32. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population: sixteen year follow-up study. *Diabetes* 1974;23:105-11.
33. Panzram G. Mortality and survival in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987;30:123-31.
34. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 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.
35. Hermann LS, Schersten B, Bitzen PO, Kjellstrom T, et al. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations: a double-blind controlled study. *Diabetes Care* 1994;17:1100-9.
36. U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. Prospective Study Group 16: progressive nature of type 2 diabetes. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
37. U.K. Prospective Diabetes Study Group. U. K. Prospective Study Group (UKPDS) 13: relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non- insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ* 1995;310: 83-8.
38. Bailey CJ, Day C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care* 1989; 12: 553-64.
39. Sterne J. Pharmacology and mode of action of hypoglycaemic guanidine derivatives. In: Campbell GD, ed. *Oral Hypoglycaemic agents*. London-New York: Academic Press, 1969;pp:374-407.
40. Beckmann R. Biguanide (Experimental Teil). In: Maske H, ed. *Oral Wirksame Antidiabetika*. Vol. 29 of *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*. Berlin: Springer-Verlag, 1971;pp:439-596.
41. Hermann LS, Melander A. Biguanides: basic aspects and clinical uses. In: Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P, eds. *International textbook of diabetes mellitus*. Vol 1. Chichester: John Wiley, 1992;pp:773-95.
42. Bailey CJ. Metformin—an update. *Gen Pharmacol* 1993;24:1299-309.
43. Reaven GM, Johnston P, Hollenbeck CB, Skowronsky R, et al. Combined metformin-sulfonylurea treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes in fair to poor glycemic control. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1020-6.
44. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:550-4.
45. Bailey CJ, Pua JA. Effect of metformin on glucose metabolism in mouse soleus muscle. *Diabetes Metab* 1986;12:212-8.
46. Galuska D, Nolte LA, Zierath JR, Wallberg-Henriksson H. Effects of metformin on insulin-stimulated glucose transport in isolated skeletal muscle obtained from patients with NIDDM. *Diabetologia* 1994;37:826-32.
47. Koska IJ, Holman GD. Metformin blocks downregulation of cell surface GLUT-4 caused by chronic insulin treatment of rat adipocytes. *Diabetes* 1993;42:1159-65.

48. Groop L, Widen E, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, et al. Different effects of insulin and oral antidiabetic agents on glucose and energy metabolism in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989;32:599-605.
49. Perriello G, Misericordia P, Volpi E, Santucci A, et al. Acute antihyperglycemic mechanism of metformin in NIDDM. Evidence for suppression of lipid oxidation and hepatic glucose production. *Diabetes* 1994;43:920-8.
50. Bailey CJ, Wilcock C, Day C. Effects of metformin on glucose metabolism in the splanchnic bed. *Br J Pharmacol* 1992;105:1009-13.
51. Nagi DK, Yudkin JS. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects: a study of two ethnic groups. *Diabetes Care* 1993;16:621-9.
52. Clarke BF, Campbell IW. Comparison of metformin and chlorpropamide in non-obese maturity-onset diabetics uncontrolled by diet. *Br Med J* 1977;2:1576-8.
53. Somogyi A, Stockley C, Keal J, Rolan P, Bochner F. Reduction of metformin renal tubular secretion by cimetidine in man. *Br J Clin Pharmacol* 1987;23:545-51.
54. Dandona P, Fonseca V, Mier A, Beckett AG. Diarrhea and metformin in a diabetic clinic. *Diabetes Care* 1983;6:472-4.
55. Campbell IW. Metformin and glibenclamide: comparative risks. *Br Med J* 1984;289:289.
56. Krentz AJ, Ferner RE, Bailey CJ. Comparative tolerability profiles of oral antidiabetic agents. *Drugs Saf* 1994;11:223-41.
57. Chang CT, Chen YC, Fang JT, Huang CC, et al. Metformin-associated lactic acidosis: case reports and literature review. *J Nephrol* 2002;15:398-402.
58. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2002. *Diabetes Care* 2002;25(suppl 1):S1-147.
59. Sulkin TV, Bosman D, Krentz AJ. Contraindications to metformin therapy in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1997;20:925-8.
60. Heaney D, Majid A, Junor B. Bicarbonate haemodialysis as a treatment of metformin overdose. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1046-7.
61. Lalau JD, Lacroix C, Compagnon P, deCagny B, et al. Role of metformin accumulation in metformin-associated lactic acidosis. *Diabetes Care* 1995;18:779-84.
62. Kreisberg RA. Pathogenesis and management of lactic acidosis. *Annu Rev Med* 1984;35: 181-93.
63. Kraut JA, Kurtz I. Use of base in the treatment of severe acidemic states. *Am J Kidney Dis* 2001;38:703-27.
64. Bailey CJ, Day C. Antidiabetic drugs. *Br J Cardiol* 2003; 10: 128-36.
65. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999; 131:281-303.
66. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334: 574-9.
67. Kirpichnikov D, McFralane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002;137: 25-33.
68. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in the mechanism of action of metformin. *J Clin Invest* 2001;108:1167-74.
69. Winder WW, Hardie DG. AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes. *Am J Physiol* 1999;277:E1-10.
70. U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
71. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002; 32(suppl 3):14-23.
72. Cusi K, Consoli A, DeFronzo RA. Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81: 4059-67.
73. Inzzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998;338:867-72.
74. Radziuk J, Bailey CJ, Wiernsperger NF, Yudkin JS. metformin and its liver targets in the treatment of type 2 diabetes. *Curr Drugs Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2003;3:151-69.
75. Radziuk J, Zhang Z, Wiernsperger N, Pye S. Effects of metformin on lactate uptake and gluconeogenesis in the perfused rat liver. *Diabetes* 1997; 46: 1406-13.
76. Argaud D, Roth H, Wiernsperger, Leverve XM. Metformin decreases gluconeogenesis by enhancing the pyruvate kinase flux in isolated rat hepatocytes. *Eur J Biochem* 1993;213:1341-8.
77. Large V, Beylot M. Modifications of citric acid cycle activity and gluconeogenesis in streptozotocin-induced diabetes and effects of metformin. *Diabetes* 1999; 48: 1251-7.
78. Wollen N, Bailey CJ. Inhibition of hepatic gluconeogenesis by metformin. Synergism with insulin. *Biochem Pharmacol* 1988;37:4353-8.
79. Ebert BL, Firth JD, Ratcliffe PJ. Hypoxia and mitochondrial inhibitors regulate expression of glucose transporter-1 via distinct Cis-acting sequences. *J Biol Chem* 1995;270:29083-9.
80. Dominguez LJ, Davidoff AJ, Srinivas PR, Standley PR, et al. Effects of metformin on tyrosine kinase activity, glucose transport, and intracellular calcium in rat vascular smooth muscle. *Endocrinology* 1996;137:113-21.
81. Gunton JE, Delhanty PJ, Takahashi S, Baxter RC. metformin rapidly increases insulin receptor activation in human liver and signals preferentially through insulin-receptor substrate-2. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1323-32.
82. Johnson AB, Webster JM, Sum CF, et al. The impact of metformin therapy on hepatic glucose production and skeletal muscle glycogen synthase activity in overweight type II diabetic patients. *Metabolism* 1993;42:1217- 22.
83. Klip A, Leiter LA. Cellular mechanism of action of metformin. *Diabetes Care* 1990;13:696-704.
84. Santos RF, Nomizo R, Bopsco A, Wajchenberg BL, et al. Effects of metformin on insulin-stimulated tyrosine kinase activity of erythrocytes from obese women with normal glucose tolerance. *Diabetes Metab* 1997;23:142-8.
85. Benzi L, Trischitta V, Ciccarone A, et al. Improvement with metformin in insulin internalization and processing in monocytes from NIDDM patients. *Diabetes* 1990;39:844-9.
86. Zavaroni I, Dall'Aglio E, Bruschi F, Alpi O, Coscelli C, Butturini U. Inhibition of carbohydrate-induced hypertriglyceridemia by metformin. *Horm Metab Res* 1984;16:85-87.

87. Jeppesen J, Zhou MY, Chen YD, Reaven GM. Effects of metformin on postprandial lipemia in patients with fairly to poorly controlled NIDDM. *Diabetes Care* 1994;17:1093-9.
88. Hookman P, Barkin JS. Current biochemical studies of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) suggest a new therapeutic approach. *Am J Gastroenterol* 2003;98:495-9.
89. Poitout V, Robertson RP. Minireview: secondary beta-cell failure in type 2 diabetes a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology* 2002;143:339-42.
90. El-Mir MY, Nogueira V, Fontaine E, Averet N, et al. Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I. *J Biol Chem* 2000;275:223-8.
91. Setter SM, Iltz JL, Thams J, Campbell RK. Metformin hydrochloride in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A Clinical review with a focus on dual therapy. *Clinical Therapeutics* 2003;25:2991-3026.
92. Hundal RS, Inzucchi SE. Metformin. New understandings, New uses. *Drugs* 2003;63:1879-94.
93. Johnson JA, Simpson SH, Majumdar RS, Toth EL. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2244-8.
94. Charles MA, Vague P, Morange P, Eschwege E, et al. Effects of weight change and metformin on fibrinolysis and the Von Willebrand factor in obese nondiabetic subjects. The BIPROI Study. *Diabetes Care* 1998;11:1967-72.
95. McNulty SJ, Ehd UR, Williams G. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. *Diabetes Care* 2003;26:125-31.
96. Miles J, Leiter L, Hollander P, Wadden T, et al. Effects of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabetes Care* 2002;25:1123-8.

Medicina interna "on call" 4ª ed.

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

ISBN 970-10-5874-7

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

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

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

La exenatida: un nuevo antidiabético

Alberto Carlo Frati Munari,* Everardo Martínez Valdés*

RESUMEN

La exenatida, o exendina-4 sintética, es un nuevo medicamento antidiabético, agonista del GLP-1 (péptido similar al glucagón-1) que restaura el efecto incretina que se encuentra casi perdido en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El fármaco, que se aplica por vía subcutánea dos veces al día, incrementa la secreción de insulina consecutiva a la ingestión de glucosa, reduce la hipersecreción de glucagón, retarda el vaciamiento gástrico, disminuye el consumo de alimentos y el peso corporal, y controla eficazmente la hiperglucemia posprandial y en ayuno. En animales de experimentación también causa elevación del número de las células β pancreáticas. Su principal efecto adverso es la aparición de náuseas. Este medicamento está indicado en diabéticos tipo 2 en quienes no se haya logrado controlar la glucemia con dieta e hipoglucemiantes orales. Las diversas acciones terapéuticas de la exenatida parecen ideales para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y alientan la esperanza de modificar la evolución de este padecimiento.

Palabras clave: exenatida, diabetes, tratamiento.

ABSTRACT

Exenatide, or synthetic exendin-4, is a novel anti-diabetic drug, GLP-1 (glucagons like peptide-1) agonist, which restores the near-lost incretin effect in type 2 diabetes mellitus. Twice daily subcutaneous injection therapy increases insulin secretion mediated by glucose intake, it decreases glucagons hypersecretion, slows gastric emptying, diminishes food ingestion and body weight. The efficacy to control postprandial and fasting hyperglycemia has been consistently shown. An increase of pancreatic β -cells number in experimental animals has been found. Main adverse effect is nausea. Exenatide is indicated for the treatment of type 2 diabetics if diet and oral hypoglycemic drugs did not achieve glucose control. Its several therapeutic effects seem ideal for type 2 diabetes mellitus treatment and a possibility to change the outcome of this type of diabetes arises.

Key words: exenatide, diabetes, treatment.

El 29 de abril de este año, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA) aprobó el uso de la exenatida para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Se espera que la Secretaría de Salud (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios) autorice el uso del medicamento en México en el curso del 2006.

Este fármaco pertenece a una nueva clase terapéutica que tiene características diferentes a todos los tratamientos existentes en la actualidad para la diabetes mellitus; por lo tanto, se consideró conveniente revisar y difundir sus bases terapéuticas, los aspectos farmacológicos, su modo de uso y sus indicaciones.

* Comité Científico, Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, Secretaría de Salud.

Correspondencia: Dr. Alberto Carlo Frati Munari. Monterrey 33, Penthouse, colonia Roma, CP 06700, México, DF.
E-mail: afrati@salud.gob.mx
Recibido: febrero, 2006. Aceptado: marzo, 2006.

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

BASES FISIOPATOLÓGICAS

En diversos experimentos se ha observado que la secreción de insulina en respuesta a la administración de glucosa por vía oral es mayor que la provocada por la vía intravenosa, a pesar de haber concentraciones plasmáticas de glucosa similares. Este incremento de la respuesta de la insulina se ha llamado efecto incretina y está casi totalmente ausente en los diabéticos tipo 2. La carencia de este efecto fisiológico podría explicar, al menos en parte, la falta de secreción de insulina en la respuesta temprana a los alimentos.

Se han identificado dos hormonas intestinales responsables del efecto incretina: el GIP y el GLP-1.

El GIP, o polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (antes denominado polipéptido gástrico inhibitorio), se produce en las células K que se encuentran en el intestino delgado, principalmente en el duodeno, en respuesta a las comidas con carbohidratos absorbibles o lípidos, actúa en los receptores específicos que están en los islotes pancreáticos y en algunos otros órganos, donde estimulan la exocitosis

de insulina de las células beta, a través de la elevación de AMPc y el calcio intracelulares.

El GLP-1, o péptido similar al glucagón-1 (su secuencia de aminoácidos es ~ 50% homóloga a la del glucagón), se produce en las células κ de los islotes pancreáticos y en las células L que se encuentran abundantemente en el intestino delgado, en respuesta a la existencia de nutrientes en éste. Es una de las sustancias más potentes para estimular la liberación de insulina y también actúa por medio de un receptor específico en las células beta y del AMPc.

Por lo general, ambas hormonas contribuyen al efecto incretina desde el principio de la comida, ya que el incremento de sus concentraciones se observa 5 a 10 minutos después de la ingestión; juntas actúan en forma aditiva. Se ha propuesto que la acción tan rápida de estas hormonas podría explicarse mejor por la existencia de un estímulo neurológico desde los nervios aferentes en el intestino al sistema nervioso central y los eferentes pancreáticos y gástricos.

En los diabéticos tipo 2, la secreción de GIP se ha encontrado disminuida, normal o alta, pero su infusión intravenosa no muestra efecto insulínico. En cambio, la secreción de GLP-1 está consistentemente reducida, si bien su infusión restaura la respuesta insulínica a la glucosa. En resumen, la pérdida del efecto incretina en la diabetes tipo 2 depende tanto de la ausencia de la acción insulínica del GIP como de la disminución de la secreción de GLP-1, pero puede corregirse administrando este último (figura 1).

RESTAURACIÓN DEL EFECTO INCRETINA

De manera experimental se ha logrado restablecer el efecto incretina en sujetos diabéticos con la infusión continua o la aplicación subcutánea muy frecuente de GLP-1. Éste se metaboliza tan rápidamente por la enzima dipeptidil peptidasa IV (DPP IV), que nunca se alcanza un estado invariable; la vida media plasmática es menor de dos minutos y sólo ~ 10% de la hormona secretada llega a la circulación sistémica, de forma que la administración del GLP-1 no tiene aplicación clínica. Se ha logrado, sin embargo, aumentar el efecto incretina de tres maneras: *a)* con inhibidores de la enzima DPP IV, *b)* con GLP-1 modificado resistente a la DPP IV, y *c)* con agonistas del GLP-1.

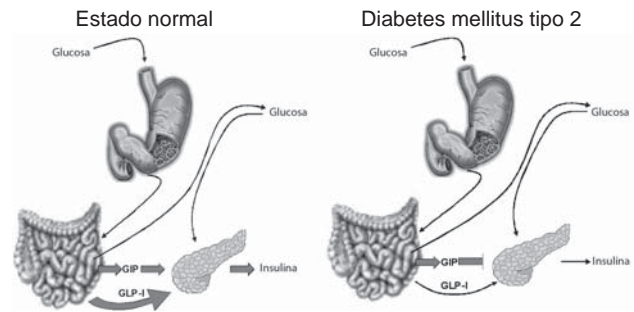


Figura 1. Efecto incretina en estados normales y en la diabetes mellitus tipo 2. GIP: polipéptido insulínico dependiente de glucosa; GLP-1: péptido similar al glucagón-1.

a) Inhibidores de la enzima DPP IV. Se han desarrollado al menos cinco sustancias que inhiben la DPP IV. Su administración en animales de experimentación ha logrado prolongar la vida del GLP-1, con todos sus efectos: mejoramiento del metabolismo de la glucosa, inducción de sensibilidad a la insulina, activación de la respuesta de las células β pancreáticas al estímulo de glucosa, así como prevención de la obesidad, la hiperinsulinemia y la diabetes experimentales. La mayor parte de los inhibidores de DPP IV están aún en fases experimentales tempranas, pero de uno de ellos ya existen estudios fase II en humanos con diabetes tipo 2 que demostraron reducción de la glucemia de ayuno y posprandial y de la hemoglobina glucosilada.^{1,2}

b) GLP-1 modificado resistente a la DPP IV. Los análogos de GLP-1 se han diseñado modificando la estructura de esta hormona al cambiar aminoácidos y se han unido a la albúmina, para aprovechar la resistencia a la DPP IV y a la cinética prolongada que le da su unión a la proteína. Existe un compuesto en experimentación clínica en fase II, la liraglutida. En animales tiene marcados efectos antihiperglucémicos, previene la diabetes, reduce la ingestión de alimentos e inhibe la apoptosis de las células β . Los estudios clínicos revelan una acción hipoglucémica comparable a la de la glimepirida³ y la metformina,⁴ retrasa el vaciamiento gástrico, mejora la secreción de insulina y suprime la liberación de glucagón.

c) Agonistas del GLP-1. El mejor estudiado es la exendina-4 o exenatida. La exendina-4 natural se aisló originalmente de la saliva del lagarto *Heloderma suspectum* o monstruo de gila. La exenatida es el mismo péptido obtenido por síntesis química. Este péptido

comparte 53% de la secuencia de aminoácidos con el GLP-1; el natural en el monstruo de Gila es un producto de la transcripción de un gen diferente del proglucagón, del que proviene el GLP-1 (incluso en el lagarto), y el sintético no es un análogo del GLP-1, ya que no se creó por la modificación secuencial de la estructura de esta hormona. La exenatida es resistente a la degradación por la DPP IV y tiene una vida plasmática mayor, actúa en el mismo receptor que el GLP-1, pero debido a su degradación más lenta es mucho más potente que este último. La exenatida y el GLP-1 comparten las acciones gluco-reguladoras mediadas por los receptores GLP-1 (cuadro 1). Es posible que algunas acciones de la exendina-4 estén mediadas por receptores funcionalmente diferentes, ya que inducen respuestas distintas a las producidas por GLP-1 en adipocitos y en los nervios hepáticos aferentes.⁵

Cuadro 1. Acciones del GLP-1 y de la exenatida

Incremento de la secreción de insulina dependiente de la glucosa.^{1,2}
 Supresión de la secreción exagerada de glucagón, dependiente de la glucosa.³
 Retardo en el vaciamiento gástrico.^{4*}
 Disminución de la ingestión de alimentos.⁵
 Neogénesis de islotes y proliferación de células β pancreáticas.^{6,7}

*Acelerado en diabéticos sin neuropatía.

EXPERIENCIAS CLÍNICAS CON EXENATIDA EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2

Los estudios iniciales de fase I en individuos sanos y diabéticos demostraron la acción biológica prolongada de la exenatida, que reduce la glucemia en ayuno y posprandial, aumenta la secreción de insulina (péptido C), disminuye las concentraciones séricas de glucagón y eleva la depuración plasmática de la glucosa.⁷⁻¹³

El primer estudio clínico se realizó a corto plazo (cinco días) en 24 sujetos con diabetes tipo 2, con dos aplicaciones subcutáneas diariamente, y se observó una considerable disminución de la glucemia, la insulinemia (relacionada con la menor glucemia) y el glucagón posprandiales, y del vaciamiento gástrico. También se corroboró en un experimento independiente la reducción aguda de la glucemia en ayuno, con un nadir tres a cuatro horas después.⁸

Se han publicado cuatro estudios clínicos en fase III, controlados con placebo, en pacientes diabéticos tipo 2 en tratamiento con sulfonilureas o metformina y control glucémico insuficiente; en total se incluyeron 1,555 individuos. El primer estudio duró 28 días,¹⁴ mientras que los otros duraron 30 semanas.¹⁵⁻¹⁷ Los hallazgos fueron uniformes: disminución estadística y clínicamente significativa de la hemoglobina glucosilada, en forma dependiente de la dosis (5 y 10 μg subcutáneos dos veces al día), reducción de la glucemia en ayuno y de la glucemia posprandial y pérdida de 1.6 a 2.8 kg de peso en 30 semanas. La proporción de individuos que con una dosis de 10 μg lograron una hemoglobina A1c $\leq 7\%$ al final del estudio varió de 34 a 46%. En todos los casos, los efectos secundarios más frecuentes fueron náuseas, vómitos, diarrea y cefalea. Sólo los que recibían sulfonilureas tuvieron hipoglucemia leve.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Una vez inyectada por vía subcutánea, las concentraciones sanguíneas de exenatida empiezan a elevarse desde los primeros minutos y alcanzan su punto máximo hora y media a cuatro horas después; con dosis mayores se logra detectar, incluso a las 12 horas. La administración preprandial de exenatida produce una disminución de la glucemia posprandial que alcanza su nadir tres a cuatro horas más tarde, incrementa la secreción temprana de insulina (30 a 45 minutos), aunque después la concentración plasmática es menor que con el placebo, pero elevada en relación con la glucemia (relación insulina-glucosa con exenatida casi del doble que con el placebo); la concentración de glucagón empieza a descender con la exenatida a la media hora y se mantiene baja cuando menos durante tres horas, la velocidad del vaciamiento gástrico (medido a través de la absorción de acetaminofén) se reduce a partir de los 30 minutos a menos de la mitad (se prolonga el vaciamiento más del doble con la dosis de 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$). La reducción de la glucemia posprandial se atribuye a tres efectos principales: insulínotropismo, disminución de concentraciones plasmáticas de glucagón y retardo del vaciamiento gástrico.¹⁸ Además, se ha observado durante la infusión intravenosa de exenatida que los individuos ingieren menos alimentos que los que reciben sólo solución salina.¹⁰

Cuando hay hipoglucemia, la tasa de secreción de insulina decrece rápidamente, mientras que la respuesta del glucagón, el cortisol, la epinefrina, la norepinefrina y la hormona de crecimiento está preservada, de manera que la recuperación de la hipoglucemia con la infusión intravenosa de exenatida es tan pronta como con el placebo.¹⁹

En líneas celulares de células progenitoras de islotes, la exendina y el GLP-1 estimula la diferenciación a células productoras de insulina; en las derivadas de un tumor pancreático inducen la diferenciación a células que expresan insulina, glucagón y polipéptido pancreático. En este caso, la exendina tiene una potencia 10 veces mayor que el GLP-1. En varios estudios se ha examinado la capacidad de la exendina, del GLP-1 o de otro análogo, para aumentar la masa de células β pancreáticas en modelos animales con diabetes por estreptozotocina o por pancreatectomía parcial o genética (ratones *db/db*), y los hallazgos han sido disminución de la apoptosis de células β , proliferación, neogénesis e incremento de la masa de estas células y del contenido pancreático de insulina.⁵

PRESENTACIÓN Y MODO DE USO

El producto se comercializa en Estados Unidos en frascos ampulla para su uso en "plumas", en dosis fijas subcutáneas de 5 y 10 μg . Puede aplicarse en el abdomen, en los muslos o en los brazos.²⁰

Su indicación es en diabéticos tipo 2 en los que no se ha logrado el control adecuado de la glucemia con metformina o sulfonilureas, o ambos. Aún no han concluido las investigaciones sobre el uso de exenatida en combinación con tiazolidinedionas (glitazonas).

COMENTARIO

El tratamiento basado en la producción del efecto incretina con GLP-1, sus análogos o sus agonistas, como es el caso de la exenatida, resulta ideal desde varios puntos de vista: reduce la glucemia en ayuno y principalmente posprandial; es uno de los pocos secretagogos de insulina que no causa hipoglucemia, a diferencia de las sulfonilureas y de la misma

insulina exógena; no induce aumento de peso, por el contrario, contribuye a su disminución; reduce las concentraciones de glucagón y promueve el rescate de células β deteniendo, al menos teóricamente, la progresión de la diabetes –aunque este aspecto no se ha evaluado aún de forma adecuada en humanos, los resultados experimentales son notables–. Se ignora si a largo plazo pueda revertir el "agotamiento" pancreático típico y temprano de la diabetes mellitus tipo 2.

Lo mencionado lo convierte en el tratamiento ideal para complemententar a los hipoglucemiantes orales o como una alternativa previa a la adición o cambio al tratamiento con insulina. Existen, sin embargo, algunos inconvenientes que pueden dificultar el apego, como el hecho de que es inyectable y tiene una frecuencia alta de efectos gastrointestinales, principalmente náuseas, aunque leves. Aún es pronto para poder asignarle su lugar específico en la terapéutica.

REFERENCIAS

1. Stonehouse A, Wintle M, Henry, et al. Exenatide (exendin-4) reduced HbA1c and weight over 52 weeks in sulphonylurea-treated patients with type 2 diabetes: P52B. *Diabet Med* 2005;22(2):42.
2. Baker DE. Exenatide: improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Advances in Pharmacy* 2005;3(1)14-22.
3. Nauck MA, Zdravkovic M, Gumprecht J. Treatment with liraglutide + metformin results in significantly better glycaemic control and a greater reduction in weight than treatment with glimepiride + metformin in patients with type 2 diabetes: P68. *Diabet Med* 2005;22(Suppl 2):46.
4. Feinglos MN, Saad MF, Pi-Sunyer FX, et al. Effects of liraglutide (NN2211), a long-acting GLP-1 analogue, on glucaemic control and bodyweight in subjects with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005;22(8):1016-23.
5. Nielsen LL, Young AA, Parkes DG. Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes. *Regul Pept* 2004;117:77-88.
6. Young AA. Glucagon-like peptide-1, exendin and insulin sensitivity. In: Hansen B, Shafrir E, editors. *Insulin resistance and insulin resistance syndrome*. New York: Harwood Academic Press, 2002;pp:235-62.
7. Egan JM, Clocquet AR, Elahi D. The insulinotropic effect of acute exendin-4 administered to humans: comparison of nondiabetic state to type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1282-90.
8. Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, et al. Synthetic exendin-4 (AC2993) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(7):3082-9.

9. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glucæmic control, insulin sensitivity, and β -cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002;359:824-30.
10. Edwards CM, Stanley SA, Davis R, et al. Exendin-4 reduces fasting and postprandial glucose and decreases energy intake in healthy volunteers. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281:E155-61.
11. Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both β -cell replication and neogenesis, resulting in increased β -cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes* 1999;48:2270-6.
12. Tourrel C, Bailbé D, Meile M-J, Kergoat M, Portha B. Persistent improvement of type 2 diabetes in the Goto-Kakizaki rat model by expansion of the β -cell mass during the prediabetic period with glucagon-like peptide-1 or exendin-4. *Diabetes* 2002;51:1443-52.
13. Egan JM, Meneilly GS, Elahi D. Effects of 1-mo bolus subcutaneous administration of exendin 4 in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:E1072-9.
14. Fineman MS, Bicsak TA, Shen LZ, Taylor K, et al. Effect on glycemic control of exenatide (synthetic exendin-4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2370-7.
15. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2628-35.
16. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28:1083-91.
17. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1092-100.
18. Kolterman OG, Kim DD, Shen L, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:173-81.
19. Degn KB, Brock B, Juhl CB, et al. Effect of intravenous infusion of exenatide (synthetic exendin-4) on glucose-dependent insulin secretion and counterregulation during hypoglycemia. *Diabetes* 2004;53:2397-403.
20. Calara F, Taylor K, Han J, et al. A randomized, open-label, crossover study examining the effect of injection site on bioavailability of exenatide (synthetic exendin-4). *Clin Ther* 2005;27:210-5.

NMS Medicina interna, 5ª ed.

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

ISBN 970-10-5705-8

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

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

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

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

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

¿Por qué especialidad y no maestría o doctorado?

Soy un lector, pero lector desordenado, lo cual en general tiene grandes desventajas pero, en ocasiones, tiene algunas ventajas. Recientemente cayeron en mis manos dos documentos que aparentemente no tienen ninguna relación entre sí: una carta al director del diario *El País*¹ y el folleto de promoción de nuestro Secretario de Salud,² que aspira al cargo de Secretario General de la Organización Mundial de la Salud.

En la carta al director de *El País* un médico español se queja de los bajos salarios, las largas e intensas jornadas de trabajo y el descuido en los aspectos académicos de lo que ellos llaman el MIR (Médicos Internos y Residentes), que entre nosotros equivale al sistema de residencias médicas. Habría que hacer notar que los españoles han logrado algunas ventajas frente a nuestro sistema. La primera y más importante es que el número de estudiantes de medicina se ajusta al número de plazas para realizar una especialidad médica o quirúrgica y éste a las necesidades asistenciales del sistema de salud y el examen para aspirantes es un examen de capacidades. Para su aprobación se desarrolló un importante número de cursos después de la carrera de médico (lo cual no es necesariamente una ventaja) que buscan preparar al aspirante para aprobar el examen, lo cual hace que los estudios se extiendan uno o más años. Nuestro examen es de selección, en el que el aspirante logra una plaza de acuerdo con la demanda de una especialidad y el lugar que ocupa entre los aspirantes. Puede darse el caso que aun los rechazados tengan una buena nota o que todos los aceptados tengan una mala nota; el caso es que cada año crece el número de rechazados como también crece el número de estudiantes y escuelas de medicina. Uno de los puntos de mercadotecnia de las escuelas es cuántos de sus alumnos aprueban el examen, por lo que desde hace un tiempo este dato

no se da a conocer como una información oficial. Sólo recientemente el número de estudiantes de medicina en España se ha incrementado y eso por el fenómeno de la emigración entre los médicos hacia otros países de la Comunidad Económica Europea en la búsqueda de mejores salarios.

En el otro documento que menciono se dan a conocer, por un lado, los planes y propuestas del Dr. Julio Frenk para su ejercicio al frente de la OMS y, por el otro, su muy brillante currículum; en éste se menciona cómo a lo largo de cuatro años obtuvo dos maestrías y un doctorado en la Universidad de Chicago. No me cabe la menor duda de su capacidad y espero que logre sus aspiraciones, lo que seguramente redundará en beneficio para México desde varios puntos de vista. Hasta el momento de escribir esta nota conservaba muchas posibilidades de lograrlo.

El motivo de la reflexión es porque en cuatro años de estudio de postgrado se puede obtener el grado de maestro e, incluso, de doctor o sólo de especialista. No puede ser porque la salud pública sea más importante que la gastroenterología o la ortopedia. Seguramente la causa está en el diseño de los cursos de postgrado, lo que parece suceder en la mayor parte de los países en todo el mundo. Los médicos que realizan estudios sobre una actividad médica pragmática no aspiran a obtener un grado universitario, pero pocas actividades son menos pragmáticas que la salud pública. Puede ser que se piense que en las disciplinas que se obtiene el grado de maestro o de doctor las posibilidades, obligaciones y necesidades para realizar investigación son mayores que en las que sólo se obtiene el grado de especialista, lo cual no es absolutamente preciso. Las necesidades de conocimiento en ginecoobstetricia son iguales o mayores que en la bioquímica, las obligaciones se pueden establecer y las posibilidades para hacerlo están, especialmente si tomamos en cuenta la obligación de un ejercicio pleno y ético de la medicina en cualquiera de sus formas, sobre todo si nos enmarcamos en la epidemiología clínica en el concepto Sackett,³ como el uso de esta disciplina para

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

el ejercicio científico de la medicina. Muchos médicos piensan o, pensamos, que el pragmatismo surge de la necesidad que del médico residente se tiene para el funcionamiento de las diferentes instituciones de atención médica, en donde se desarrollan los cursos, pero eso no es responsabilidad de los alumnos y, seguramente, tiene solución, en mi opinión, a través de una planeación adecuada, en la que se conserven las ventajas de un campo clínico y el trabajo supervisado del residente, junto al desarrollo preciso de un curso que permita obtener el grado.

Realizar la comparación con disciplinas no médicas puede resultar aún más notable. Existen diversas universidades, incluidas algunas de Illinois y de Madrid, en donde un abogado puede obtener el grado de maestro al cabo de ocho meses de estudio, lo mismo sucede en la literatura y muchas otras disciplinas sociales y humanísticas.

Creo que los médicos hemos sido demasiado exigentes con nosotros mismos, con nuestros colegas y nuestros alumnos, al formar el nivel de especialista y no un grado universitario. Esto ha limitado las posibilidades de gran número de entusiastas profesionistas para aspirar a una mejor situación académica y ha conducido a tener menor estatus. Aun en el mundo médico las grandes organizaciones académicas privilegian, quizá con razón, el grado universitario lo que hace que el desarrollo profesional sea más difícil.

El Programa Único de Especialidades Médicas ha sido un logro de la Facultad de Medicina, que se ha transmitido a otras universidades y ha permitido no sólo una estandarización, sino indudablemente una mejora en el nivel de los egresados, cuidando, supervisando, mejorando y actualizando los cursos de postgrado. ¿No sería posible una revolución univer-

sitaria que, a través de una mejor organización, una más detallada planeación de los contenidos y una más profunda búsqueda de los objetivos en los que, por supuesto, se privilegie la investigación, lograr que los gastroenterólogos, los reumatólogos, los nefrólogos aspiraran a obtener el grado de maestro o doctor por la aprobación de los cursos desarrollados en los hospitales mexicanos? y, después, por otros cursos que también se lleven a cabo en el hospital aspirar a ser doctor en medicina interna u otra disciplina?

Hace tiempo que no sabemos de movimientos de reclamo de nuestros médicos residentes, ojalá que los próximos tengan que ver con algunos aspectos académicos y no sólo con el monto de su beca y la calidad de los alimentos. Por cierto, todos o casi todos los que realizan estudios de maestría tienen también becas, indudablemente también necesarias y justificadas, aunque en general las obligaciones propiamente laborales de estos becarios son mucho menores.

La docencia que se realiza al terminar los estudios no es tampoco necesariamente la diferencia, pocos son los maestros o los doctores que realizan actividades docentes en el pregrado en las facultades de medicina a nivel nacional y muchos los especialistas que lo hacen.

BIBLIOGRAFÍA

1. García Rada A. La situación de los MIR. Cartas al Director. El País 30 de septiembre 2006:14
2. Frenk J. Health Without Borders: a 21st Century Vision for WHO. México, 2006.
3. Sackett DL, Haynes RB, Guuyatt GH, Tugwell P. Epidemiología Clínica. Ciencia básica para la medicina clínica. Buenos Aires: Panamericana, 1994

Manuel Ramiro H.
Editor

Esporotricosis pulmonar cavitada: diagnóstico y tratamiento

Teodoro Carrada Bravo*

RESUMEN

Se comunica el caso de un varón de 42 años de edad, con diagnóstico de esporotricosis pulmonar primaria, confirmado mediante cultivo del *Sporothrix schenckii* en una muestra del lavado broncoalveolar. El enfermo no tenía afecciones dermatológicas. El número de casos conocidos con ataque pulmonar es pequeño, circunstancia que ha impedido diseñar los ensayos clínicos controlados necesarios para determinar el tratamiento óptimo. La capacidad del médico para prescribir el mejor tratamiento se ha visto limitada por la poca literatura publicada con respecto al uso de medicamentos azólicos y la baja efectividad de los tratamientos más antiguos. El itraconazol oral se ha recomendado en los enfermos con esporotricosis pulmonar cuando la enfermedad no amenace la vida; la anfotericina-B se reserva para quienes tienen lesiones neumónicas diseminadas. La extirpación quirúrgica del pulmón infectado más el itraconazol parecía ser el tratamiento más efectivo.

Palabras clave: esporotricosis pulmonar cavitada, *Sporothrix schenckii*, diagnóstico, tratamiento.

ABSTRACT

A 42-year-old male with primary pulmonary sporotrichosis, the diagnosis was confirmed by culture of *Sporothrix schenckii* in the bronchoalveolar lavage sample, the patient had no dermatologic manifestation. The small number of cases with pulmonary involvement has prevented prospective clinical trials, to determine optimal therapy. The physician's ability to prescribe the best treatment is limited by the scarce published experience with the use of the azole- drugs and low efficacy reported with older therapies. Oral itraconazol is recommended for patients with non-life-threatening pulmonary sporotrichosis, while amphotericin-B is indicated for extensive pulmonary lesions. Surgical removal of infected lung tissue along itraconazol therapy appears to be the most effective treatment.

Key words: cavitary pulmonary sporotrichosis, *Sporothrix schenckii*, diagnosis, treatment.

La esporotricosis pulmonar es una infección micótica causada por el hongo dimórfico *Sporothrix schenckii*. El microorganismo es endémico en casi todos los estados de la República Mexicana, se ha aislado de la paja seca, la tierra de hoja, los arbustos espinosos, el musgo de los pantanos y otros materiales vegetales.¹⁻³ Se comunica un caso clínico-radiológico de esporotricosis pulmonar-cavitada, que se diagnosticó por cultivo del hongo en el producto del lavado bronquial.

CASO CLÍNICO

Paciente varón, 42 años de edad, de ocupación jardinero, cuya labor consistía en preparar la tierra para los semilleros-invernaderos. Alistaba "camas vegetales" con paja seca y tierra de hoja, rica en humus vegetal. Dejó de fumar diez años atrás y bebía alcohol ocasionalmente.

Acudió al servicio de urgencias por manifestar hemoptisis en tres ocasiones, con sangre roja en cantidad aproximada de 30 a 50 cc, por día. Los seis meses previos tuvo tos húmeda, con expectoración hemoptoica ocasional, febrícula vespertina, disnea leve y pérdida de peso.

A la inspección se veía delgado y ansioso. Peso 58 kg, talla 167 cm, tensión arterial 130/85; pulso 84 min, respiraciones 30/min. El tórax era asimétrico a expensas del hemitórax izquierdo, se observó disminución del frémito táctil, aumento de la resonancia del lóbulo superior izquierdo, soplo anfórico suave. El resto de la exploración no mostró datos de enfermedad.

* Infectólogo. Jefe de Educación Médica e Investigación. Instituto Mexicano del Seguro Social. Hospital General de Zona y Medicina Familiar 2. Delegación de Guanajuato.

Correspondencia: Dr. Teodoro Carrada Bravo. Calzada de los Rincones 694, colonia Las Plazas. CP 36670, Irapuato, Guanajuato, México. Tel: (01-46) 2625-1746. E mail: teocamx@yahoo.com.es
Recibido: julio, 2006. aceptado: septiembre, 2006.

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

Resultados de la biometría: hemoglobina 10.0 g/dL, hematócrito 33% (anemia normocítica normocrómica moderada), la cuenta de leucocitos y la diferencial dentro de los límites normales. La velocidad de sedimentación elevada 79 mm/h, los ensayos inmunoenzimáticos (ELISA) en suero para virus de la inmunodeficiencia humana, *Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum* resultaron negativos. Las pruebas cutáneas leídas a las 48 h fueron: tuberculina estándar 6 mm, coccidioidina negativa, histoplasmina 3 mm, esporotricina-micelial 8 mm. Se ordenaron diez baciloscopias en serie para bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) y cuatro cultivos en medios selectivos para *M. tuberculosis*, con resultados negativos. La placa radiográfica posteroanterior del tórax mostró una caverna del lóbulo superior izquierdo, de pared gruesa, la tomografía computada confirmó la existencia de un infiltrado pericavitario (figuras 1 y 2).



Figura 1. Placa posteroanterior del tórax. Los hili pulmonares asimétricos, hiperlucidez de los campos pulmonares y aplanamiento de los diafragmas. Lesión cavitada grande, bien limitada, del lóbulo superior izquierdo.

En el servicio de medicina interna se practicó broncoscopia y lavado bronquial selectivo del lóbulo superior izquierdo. El producto del lavado bronquial fue sembrado en gelosa de Sabouraud-glucosada con



Figura 2. Tomografía pulmonar computada. Caverna pulmonar de pared gruesa, infiltrado pericavitario. La lesión pulmonar fibrosa retrajo el mediastino hacia el lado afectado.

y sin cicloheximida añadida, a temperatura ambiente. Otra muestra se inoculó en agar-cerebro-corazón y cloranfenicol añadido, incubada a 37°C, en tubo con tapón laxo (aerobiosis). En el primer medio se recuperaron colonias pequeñas, membranosas, blancuecinas, adheridas al medio de cultivo, a los cinco días tomaron color marrón negruzco, con pliegues radiados, la porción central mostraba una acumulación de filamentos (coremio) (figura 3).



Figura 3. Fase micelial del *Sporothrix scheckii*. Colonia ovoide y membranosa, la porción central negruzca con ombligo central levantado en la periferia lleva pliegues color marrón oscuro.

Los microcultivos resembrados en agar-papa mostraron: micelio filamentosos fino y ramificado, hifas septadas con diámetro 1-2 µm, provistas de microco-

nidias piriformes, hialinas, medían $2 \times 3 \times 6 \mu\text{m}$, unidas al micelio por un pedículo corto (radulosporas). Se visualizaron también conidios acrógenos en forma de rosetas o “duraznos en floración” (figura 4). En

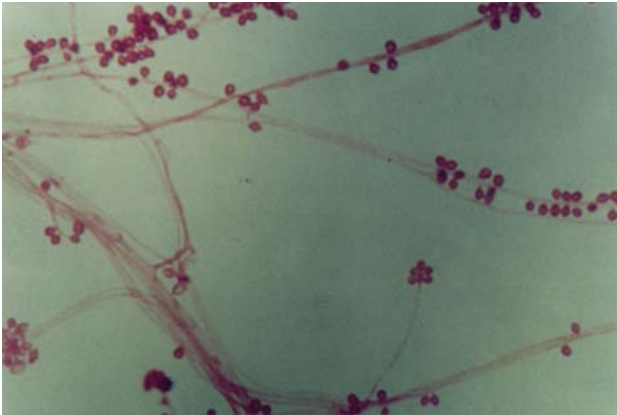


Figura 4. Microcultivo en agar-papa. Los filamentos miceliales delgados llevan insertados los microconidios piriformes. En el cuadrante inferior derecho, se ve un tallo más largo, que remata en la roseta “durazno en floración” azul-algodonoso x 1,250.

los microcultivos resemebrados en agar-extracto de malta se observaron otras microconidias más grandes, triangulares, con la pared más gruesa, pigmentadas fuertemente por la melanina (figura 5).

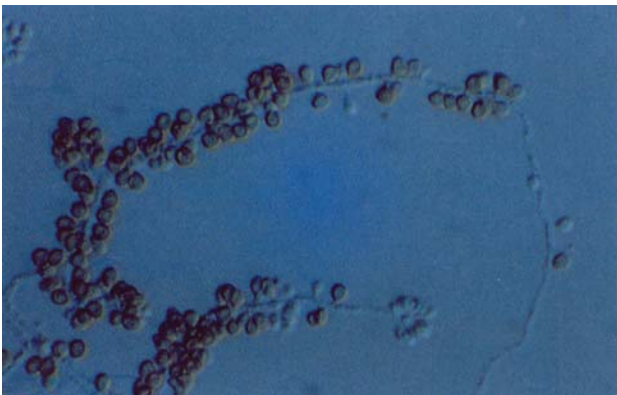


Figura 5. Agar extracto de malta. El micelio incurvado lleva conidios triangulares y melánicos, muy abundantes. Esta morfología se ha encontrado en las cepas virulentas. Microscopía campo-claro x 1250.

En el medio agar-cerebro-corazón crecieron colonias cremosas, suaves, grisáceas, formadas por levaduras naviculares o en forma de puro, diámetro

de 3 a 5 μm (figuras 6 y 7). Las levaduras eran tiamina-dependientes. El hongo se identificó como: *Sporothrix schenckii*, cepa melánica, experimentalmente resultó ser virulenta en el conejo y cobayo.

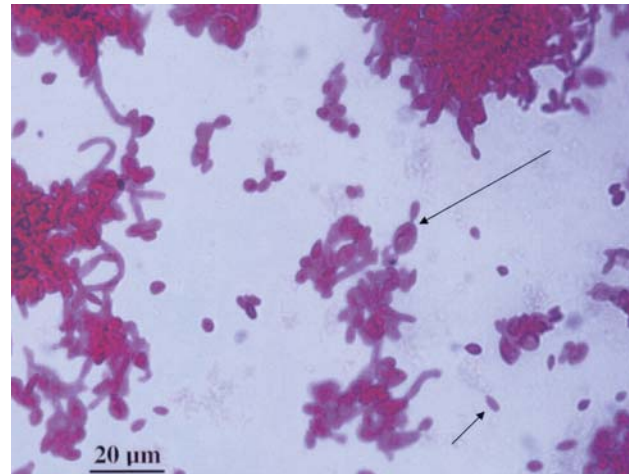


Figura 6. Microcultivo agar-cerebro-corazón, 37°C. Se observan levaduras ovoides, gemantes (flecha larga), otras tienen forma navicular (flecha corta). Tinción PAS x 1,250.

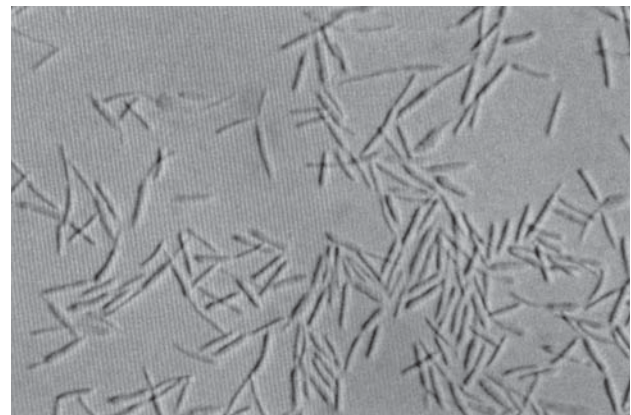


Figura 7. Exudado obtenido del testículo de un cobayo, inoculado con *Sporothrix schenckii*. Innumerables levaduras en forma de puro habanero. Microscopía de campo-claro x 1,250.

A posteriori se demostró, con la tinción de inmunofluorescencia directa, la excreción de las levaduras en la expectoración del enfermo (método de Kaplan-González-Ochoa). La prueba de aglutinación de látex en el suero resultó positiva 1:512 y la fijación del complemento a título de 1:128. Se diagnosticó:

esporotricosis pulmonar cavitada y activa del lóbulo superior izquierdo, en enfermo inmunocompetente, quizá de origen ocupacional.

Se indicó tratamiento con itraconazol oral, 400 mg diarios, dividido en dos dosis, tomadas con alimentos cremosos. El enfermo ganó 6 kg de peso en cuatro meses, mejoró sustancialmente su capacidad física y laboral, la febrícula y la hemoptisis desaparecieron. La hemoglobina medida tres meses después del tratamiento fue de 14.1 mg/dL y la velocidad de sedimentación regresó a la normalidad. Doce meses después del tratamiento la pared de la caverna se adelgazó y la lesión disminuyó sustancialmente en tamaño. El título de anticuerpos de fijación del complemento se redujo a 1:4 y la aglutinación de látex 1:2. El cultivo de la expectoración fue negativo a los tres meses de la quimioterapia antifúngica, no hubo recaída clínica ni micológica en el periodo de seguimiento de dos años. El enfermo fue dado de alta por curación, se le recomendó usar guantes y cubrebocas al manipular la tierra, el musgo de los pantanos y otros materiales vegetales.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las enfermedades pulmonares a considerar son: el absceso pulmonar piógeno suele cursar con fiebre alta, expectoración mucopurulenta abundante, a veces fétida, leucocitosis con neutrofilia, la localización es más frecuente en los lóbulos inferiores. La tuberculosis pulmonar tiene preferencia por los lóbulos superiores, la forma o tamaño de la caverna no ayuda en el diagnóstico diferencial con las micosis profundas; por esta razón se deben ordenar las baciloscopias en serie y el examen microscópico de la expectoración, en búsqueda de hifas, levaduras características o esférulas con endosporas, afinado por el uso de los anticuerpos fluorescentes o sondas moleculares específicas.^{4,5}

El patrón de referencia es el cultivo de *Mycobacterium* sp o de los agentes micóticos en medios selectivos, con cloranfenicol añadido. La mucormicosis es más prevalente en los enfermos diabéticos o neutropénicos, y el aspergiloma intracavitario muestra una imagen radiográfica característica.

La lectura de las pruebas cutáneas para hongos se considera positiva si es mayor de 5 mm de in-

duración. Leída a las 48 h en el caso presentado la esporotricina preparada con polisacárido resultó positiva, aunque la confirmación diagnóstica se estableció firmemente al haberse cultivado *Sporothrix schenckii* a partir del lavado bronquial selectivo. La seropueba de aglutinación de látex con sensibilidad del 94% es rápida y confiable (título 1:4 o más) apoyada por la fijación del complemento a título de 1:16 o más, según la experiencia del laboratorio. El cáncer pulmonar y las bulas enfisematosas son más prevalentes en fumadores crónicos o en los expuestos al polvo de asbesto, diagnósticos poco probables.⁵⁻⁷

DISCUSIÓN

La esporotricosis cutánea en las diversas modalidades clínicas es muy prevalente en la República Mexicana y varios países latinoamericanos; sin embargo, las localizaciones pulmonares se han publicado pocas ocasiones.⁸

En Estados Unidos se han reconocido más de 150 casos de esporotricosis pulmonar, principalmente en estados vecinos a las cuencas de los ríos Mississippi y Missouri, sobre todo en las personas de 30 a 60 años de edad, con predominio de los varones, a razón de 6:1. Se ha considerado que la diferencia de género es ocupacional; por ejemplo, en los jardineros, los trabajadores de los invernaderos y aserraderos, los alfareros que manejan la paja seca, quienes están encargados de extraer, secar y manipular el musgo de los pantanos o la tierra rica en humus vegetal,⁸ las esporas penetran al pulmón por inhalación.⁹⁻¹⁴ La esporotricosis exclusivamente cutánea y las formas diseminadas parecen incrementarse en los enfermos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, aunque la asociación con esporotricosis pulmonar ha sido rara en esa subpoblación.^{15,16}

Las variantes morforradiográficas (imagenología) de la esporotricosis pulmonar suelen incluir los infiltrados nodulares e intersticiales, el síndrome de consolidación pulmonar, la linfadenopatía mediastinal, aunque dos tercios de los enfermos manifestaron cavernas unilaterales del lóbulo superior, más rara vez bilaterales, de pared irregular, rodeadas por un infiltrado.^{9-11,14,17}

El nivel líquido intracavitario y los derrames pleurales aparecieron rara vez.¹⁷ Se publicó un caso único de empiema por *Sporothrix schenckii*.¹⁸

El tratamiento con yodo ha funcionado bien en las dermatosis y la neumotitis focal no-cavitada,^{2,9} no así en esporotricosis pulmonar-cavitada, en la que se logró curar sólo uno de cada 14 enfermos tratados,¹⁰ la tasa de curación con anfotericina-B endovenosa varía de 35 a 50%,¹⁹ en el laboratorio se han identificado cepas del *Sporothrix schenckii* resistentes a la anfotericina B.^{19,20}

El itraconazol oral es un fármaco lipofílico y fungistático, que inhibe la síntesis del ergosterol y de las envolturas fúngicas.²¹⁻²⁴ Aunque la información publicada sobre tratamiento es limitada, los clínicos tienen opción de usar anfotericina-B de inicio, seguida por itraconazol durante uno a dos años; cuando esté indicado se podrá completar con lobectomía quirúrgica. Al usar estos recursos teóricamente se podría curar entre 70 y 80% de los enfermos;²¹ sin embargo, el itraconazol oral es menos tóxico y puede aplicarse en los enfermos ambulatorios, bajo supervisión estricta.

El tratamiento con yodo es menos efectivo pero de bajo costo, podría indicarse en las lesiones nodulares localizadas de los enfermos inmunocompetentes.^{1,21}

Es importante tener en mente la esporotricosis pulmonar, efectuar el estudio clínico-ocupacional detallado, solicitar los estudios de gabinete y laboratorio pertinentes, de mayor sensibilidad y especificidad, sin olvidar el costo,^{1,2,5,21} y la aceptabilidad para el enfermo; por ello, escribí esta nota, espero sirva a los clínicos inquietos, deseosos de prestar atención médica de calidad.

El razonamiento crítico y la investigación micológica son deseables en países como México, donde las micosis profundas son endémicas y multifactoriales, es importante aprender a reconocer los agentes causales, la epidemiología e investigar las posibilidades de tratamiento efectivo.²⁴⁻²⁷

REFERENCIAS

- Bonifaz A. Micología Médica Básica. México: Méndez-Cervantes, 1990;pp:167-86.
- Arenas R. Micología Médica Ilustrada. Clínica, Laboratorio y Terapéutica. México: Interamericana McGraw-Hill, 1993;pp:145-51, 177-83.
- Davies SF. An overview of pulmonary fungal infections. Clin Chest Med 1987;8:495-512.
- Gatti F, de Vroey C, eds. Human Mycosis in Tropical Countries. 2ª ed. Bologna, Italia: Pub Assoc Ital "Amicidi R Follereau", OCSI. 1991;pp:161-261.
- Jay SJ, Platt MR, Reynolds RC. Primary pulmonary sporotrichosis. Am Rev Resp Dis 1977;115:1051-56.
- England DM, Hohholzer L. Primary pulmonary sporotrichosis: Report of eight cases with clinicopathologic review. Am J Surg Pathol 1985;9:193-204.
- Watts JC, Chandler FW. Primary pulmonary sporotrichosis. Arch Pathol Lab Med 1987;111:215-7.
- Conti-Diaz IA. Epidemiology of sporotrichosis in Latin America. Mycopathologia 1989;108:113-6.
- Plus JI, Opal SM. Pulmonary sporotrichosis: review of treatment and outcome. Medicine 1986;65:143-53.
- Gerding DN. Treatment of pulmonary sporotrichosis. Semin Respir Infect 1986;1:61-65.
- Breeling JL, Weinstein L. Pulmonary sporotrichosis treated with itraconazole. Chest 1993;103:313-4.
- Sharkey-Mathis PK, Kauffman CA, Graybill JR, et al. Treatment of sporotrichosis with itraconazole. Am J Med 1993;95:279-85.
- Dall L, Salzman I. Treatment of pulmonary sporotrichosis with Ketoconazole. Rev Infect Dis 1987;9:795-8.
- Winn RE, Anderson J, Piper J, et al. Systemic sporotrichosis treated with itraconazole. Clin Infect Dis 1993;17:210-17.
- Bolao F, Podzanczer D, Ventin M, et al. Efficacy of acute phase and maintenance therapy with itraconazole in an AIDS patient with sporotrichosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:609-12.
- Heller HM, Fuhrer J. Disseminated sporotrichosis in patients with AIDS: case report and review of the literature. AIDS 1991;5:1243-6.
- Rohatgi PK. Pulmonary sporotrichosis. S Med J 1980;73:1611-7.
- Fields CL, Ossorio MA, Roy TM. Empyema associated with pulmonary sporotrichosis. S Med J 1989; 82: 910-13.
- Parker JD, Sarosi GA, Tosh FE. Treatment of extracutaneous sporotrichosis. Arch Intern Med 1970;125:858-63.
- Baker JH, Goodpasture HC, Kuhns HR, et al. Fungemia caused by an amphotericin-B resistant isolate of *Sporothrix schenckii*. Arch Pathol Lab Med 1989; 113:1279-81.
- Ramírez J, Roy TM. Chronic cavity pulmonary sporotrichosis: Efficacy of oral itraconazole. Kentucky Med 1998;96:103-5.
- Franzot SP, Hamdan JS. Effects of three azole derivatives on the lipids of different strains of *Cryptococcus neoformans*. Mycoses. 1995;38:183-9.
- Kauffman CA, Pappas PG, McKinsey DS, et al. Treatment of lymphocutaneous and visceral sporotrichosis with fluconazole. Clin Infect Dis 1996;22:46-50.
- Kauffman CA. Old and new therapies for sporotrichosis. Clin Infect Dis 1995;21:981-5.
- Restrepo A, Robledo J, Gomez I, Gomez I, et al. Itraconazole therapy in lymphangitic and cutaneous sporotrichosis. Arch Dermatol 1986;122:413-7.
- Lavalle P, Suchil P, De Ovando F, et al. Itraconazole for deep mycoses: preliminary experience in Mexico. Rev Infect Dis 1987;9:64-70.
- Borelli DL. A clinical trial of itraconazole in the treatment of deep mycoses and leishmaniasis. Rev Infect Dis 1987;9:57-63.

Histoplasmosis diseminada en un paciente con lupus eritematoso sistémico

Cynthia Mustieles,* Rocío Ramírez,* Haiko Nellen,** Brigitte Tejeda*

RESUMEN

Las infecciones ocasionadas por microorganismos oportunistas son frecuentes en pacientes con lupus eritematoso sistémico. En algunos pacientes es difícil distinguir entre el proceso infeccioso y la gravedad del lupus eritematoso sistémico porque ambos pueden manifestar síntomas similares. Se informa el caso de una mujer con fiebre que evolucionó a: anemia hemolítica, linfopenia, poliartritis, serositis, anticuerpos antinucleares y anti-DNA positivos con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico que recibió tratamiento con esteroides y diagnóstico posterior de histoplasmosis diseminada. La fiebre, el cuadro clínico atípico y reacción insuficiente a la terapia inmunosupresora deben poner en alerta al médico sobre una posible infección en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Palabras clave: histoplasmosis, lupus eritematoso sistémico.

ABSTRACT

Opportunistic infection is common in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). In some patients, it is difficult to distinguish between the effect of infection and exacerbation of SLE because both can produce similar symptoms. We present a case of a woman with fever who developed hemolytic anemia, lymphopenia, pleural and pericardial effusion, serum antinuclear antibodies and anti-DNA antibodies. She was diagnosed with SLE and received corticosteroids. After this, she developed disseminated histoplasmosis. Clinicians should be alert to the possibility of opportunistic infection in patients with SLE in cases characterized by fever, atypical clinical patterns, or poor response to immunosuppressive therapy.

Key words: histoplasmosis, systemic lupus erythematosus.

Mujer de 52 años de edad, sin antecedentes personales (de la enfermedad o heredables) de importancia. Padecimiento de tres meses de evolución, con manifestación de fiebre persistente de predominio nocturno hasta de 39.5 °C; daño general al estado de salud, pérdida de peso de 13 kg, mialgias y artralgias generalizadas. Recibió tratamiento inicial con antiinflamatorios no esteroides y antibióticos. Requirió transfusión sanguínea por anemia de 8 g/dL. La exploración física reveló una paciente consciente y orientada, con temperatura de 39°C, palidez generalizada, hepatomegalia de 3x3x3

cm y esplenomegalia, artritis y artralgias generalizadas. Los exámenes de laboratorio determinaron anemia de 7.7 mg/dL, linfopenia de 600 e incremento de DHL (1226). Parámetros normales de la glucosa, la urea y la creatinina y Coombs directo positivo. Las pruebas serológicas para citomegalovirus, toxoplasma y rubéola tuvieron resultados positivos sólo para IgG; el ELISA contra el virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis B y C fueron negativos y las pruebas de función tiroidea se reportaron normales. Los anticuerpos anti-DNA de doble cadena y los anticuerpos antinucleares se reportaron positivos. La radiografía de tórax demostró neumopatía crónica y cardiomegalia global. El ultrasonido abdominal y la tomografía axial computada corroboraron hepatomegalia y esplenomegalia. La panendoscopia y el ecocardiograma fueron normales.

Se estableció el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y se inició tratamiento con corticosteroides intravenosos durante 15 días. Por la persistencia de los síntomas se realizó laparotomía exploradora protocolizada que informó hepatoesplenomegalia,

* Departamento de Medicina Interna.

** Jefe del Departamento Clínico de Medicina Interna. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Correspondencia: Dr. Haiko Nellen. Departamento clínico de Medicina Interna, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Av. Cuauhtémoc 330, colonia Doctores, CP 06725, 4º piso, México, DF. Tel: 5627-6900 ext. 21909. E-mail: haiko.nellen@imss.gob.mx
Recibido: junio, 2005. Aceptado: agosto, 2005.

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

afectación en los ganglios mesentéricos; la biopsia se envió al laboratorio de patología.

Treinta y seis horas después de la cirugía, la paciente inició con incremento del trabajo respiratorio y taquicardia, con datos compatibles con edema agudo pulmonar; la radiografía del tórax mostró neumonía de focos múltiples. Se inició el tratamiento con vasodilatadores, diuréticos, heparina de bajo peso molecular y antimicrobianos, con mejoría parcial del cuadro clínico. Se realizó nuevo ecocardiograma que demostró derrame pericárdico de aproximadamente 170 cc, sin alteración sistólica o diastólica.

En el reporte histopatológico se observó la coexistencia de *Histoplasma capsulatum* en los ganglios linfáticos, el hígado y el bazo (figuras 1 y 2). Se inició el tratamiento con anfotericina B, a dosis de 0.5 mg/kg/d durante cinco días. De igual manera, la paciente tuvo dificultad respiratoria que ameritó intubación orotraqueal, con paro cardiorrespiratorio irreversible y maniobras de reanimación cardiopulmonar.

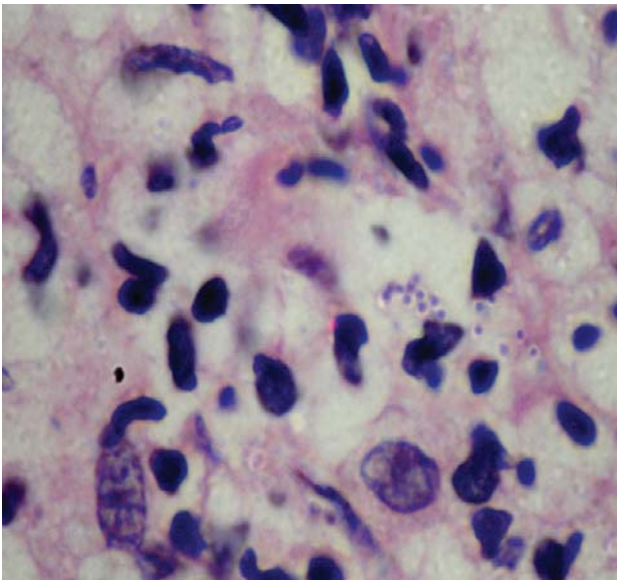


Figura 1. Corte histológico del ganglio linfático con granulomas y estructuras ovoides de 2 a 4 μ con halo periférico.

DISCUSIÓN

En 1950, las infecciones se consideraron causa importante de muerte en pacientes con lupus eritematoso sistémico; en la actualidad muestran cifras del 21 al

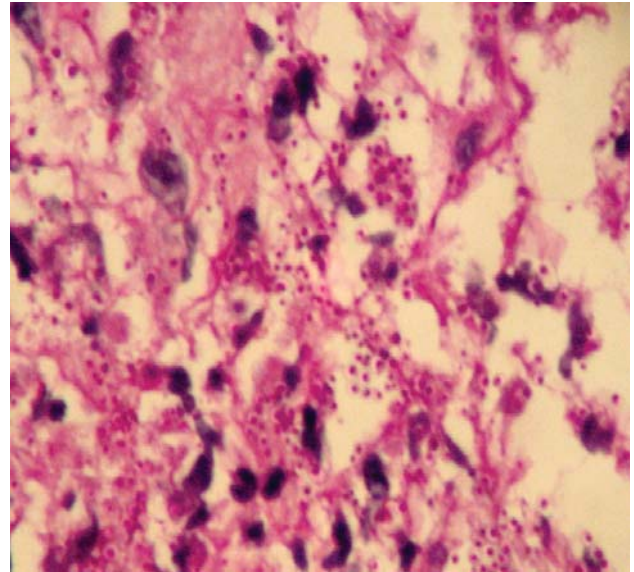


Figura 2. Corte histológico del ganglio linfático con proliferación de estructuras ovoides de 2 a 4 μ en el citoplasma de los macrófagos o fuera de éste, positivo con la tinción de PAS (40x).

50% de incidencia.¹ Los pacientes con lupus eritematoso sistémico manifiestan numerosas alteraciones celulares y humorales que se expresan de manera heterogénea y contribuyen de forma variable a la susceptibilidad de agentes infecciosos. El uso de corticoesteroides y otros inmunosupresores es, en parte, responsable del alto índice de infecciones en estos pacientes.²

Los fármacos inmunosupresores se consideran el tratamiento primordial del lupus eritematoso sistémico; sin embargo, no están exentos de efectos adversos. Se deben considerar los procesos infecciosos,³ como las principales causas de ingresos hospitalarios y quizá la principal causa de muerte en pacientes con esta enfermedad.⁴

Se han descrito defectos inmunológicos independientes del uso de fármacos inmunosupresores, como: en la fagocitosis por los macrófagos, disminución en función y número de neutrófilos, disminución de la producción de citocinas, anormalidades en el complemento y asplenia funcional.^{2,5} Se considera que los pacientes con lupus eritematoso sistémico pueden tener defectos intrínsecos en la respuesta inmunológica innata y adaptativa contra los microorganismos.⁵

Staples y col. investigaron el efecto dosis-dependiente de los glucocorticoides para el padecimiento de infecciones. La tasa de infección fue dos a cuatro veces mayor

en pacientes que recibieron 20 a 50 mg de prednisona, respectivamente; comparados con pacientes que no la recibieron. Las dosis máximas y acumuladas de glucocorticoesteroides son importantes para incrementar el riesgo de las infecciones.³

En un estudio retrospectivo de 87 pacientes con lupus eritematoso sistémico se determinaron los factores de riesgo para el padecimiento de infecciones. Cincuenta y siete de estos casos manifestaron procesos infecciosos. El análisis multivariado demostró que los esteroides intravenosos e inmunosupresores, son factores de riesgo independientes (en la muerte) después de 10 años de evolución del lupus eritematoso.⁶

Los pacientes con esta enfermedad son susceptibles a infecciones bacterianas, virales y microorganismos oportunistas. Las infecciones ocasionadas por estos últimos son comunes e incluyen: *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Nocardia asteroides* y *Pneumocystis carinii*;⁷ sin embargo, hay pocos reportes de histoplasmosis diseminada en los casos de lupus eritematoso sistémico.⁸

La histoplasmosis diseminada es una manifestación poco frecuente de la enfermedad; por lo general, afecta individuos inmunocomprometidos.⁹ Debido a que la inmunidad celular puede alterarse en los casos de lupus eritematoso sistémico, las deficiencias en el sistema inmunológico tienen función importante en la predisposición de estos pacientes a las infecciones oportunistas.^{8,10}

En un estudio de 58 pacientes con *Histoplasma capsulatum*, 63% recibieron fármacos citotóxicos y 57% esteroides. La infección diseminada ocurrió en 88% de los pacientes, con afectación principal en los pulmones y el sistema reticuloendotelial.¹¹

CONCLUSIONES

Se presentó el caso de una mujer sin antecedentes de importancia con: fiebre, complicación general del estado de salud, poliartritis, derrame pericárdico, anemia hemolítica, linfopenia, anticuerpos antinucleares y anti-DNA positivos, con criterios diagnósticos para lupus eritematoso sistémico, por lo que se inició tratamiento con glucocorticoides intravenosos sin mejoría de los síntomas, persistencia de hemólisis y fiebre que ameritó laparatomía exploradora protocolizada en la cual se

demostró la coexistencia de *Histoplasma capsulatum* y se inició tratamiento con anfotericina B.

Con base en lo anterior se concluye que el cuadro clínico de algunos procesos infecciosos es difícil de distinguir de los síntomas del lupus eritematoso sistémico.

Uno de los principales problemas en pacientes con fiebre y lupus eritematoso sistémico es distinguir si ésta es causada por la actividad de la enfermedad o por el proceso infeccioso: sin embargo, se debe tener en cuenta que ambas afecciones pueden coexistir.

Las infecciones ocasionadas por microorganismos oportunistas deben considerarse complicaciones importantes en el lupus eritematoso sistémico, ya que son síntomas difíciles de reconocer en pacientes con actividad de la enfermedad. Se debe tener principal atención en pacientes con afección tisular inexplicable, manifestaciones atípicas o pobre reacción al tratamiento inmunosupresor.

REFERENCIAS

1. Staples PJ, Gerding DN, Decker JL, Gordon RS. Incidence of infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1974;17:1-10.
2. Iliopoulos AG, Tsokos GC. Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1996;25:318-36.
3. Gescuk BD, Davis JC. Novel therapeutic agents for systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheum* 2002;4:515-21.
4. Bouza E, García-Lechuz J, Muñoz P. Infections in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Infec Dis Clin North Am* 2001;15:1-28.
5. Kang I, Hwan Park S. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15:528-34.
6. Noel V, Lorholary O, Casassus P, Cohen P, et al. Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:1141-4.
7. Sieving RR, Kauffman CA, Watanakunakorn C. Deep fungal infection in systemic lupus erythematosus- three cases reported, literature reviewed. *J Rheumatol* 1975; 2: 61-72.
8. Hansen KE, St Clair EW. Disseminated histoplasmosis in Systemic Lupus Erythematosus: Case Report and Review of the Literature. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28:193-99.
9. Caplivski D, Salama C, Huprikar S, Bottone E. Disseminated histoplasmosis in five immunosuppressed patients: clinical, diagnostic, and therapeutic perspectives. *Rev Med Microbiology* 2005;16:1-7.
10. Lionakis M, Kontoyiannis D. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet* 2003; 362:1828-38.
11. Kaukman CA, Israel KS, Smith JW, White AC, et al. Histoplasmosis in immunosuppressed patients. *Am J Med* 1978; 64:923-32.

Síndrome HELLP relacionado con pancreatitis aguda

José Antonio Trejo López,* Noé Contreras González,* Juan Manuel Barrera Ramírez,* Francisco Ayala González,* Luis Alberto Sánchez Pérez**

RESUMEN

Se comunica el caso de una paciente de 42 años de edad, con diagnóstico de enfermedad hipertensiva inducida por embarazo que se complica con el síndrome de hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y baja en el número de las plaquetas (HELLP) y con cuadro agudo de pancreatitis. La relación de la enfermedad hipertensiva inducida por embarazo con la pancreatitis aguda es rara y de alto riesgo para la madre y el feto; es más raro aún el síndrome HELLP junto con la pancreatitis aguda edematosa, ello manifiesta mayor riesgo para la madre y el feto. El diagnóstico se sustentó con historia clínica, estudios de laboratorio y gabinete (ultrasonido y tomografía abdominal); se obtuvo reacción satisfactoria al tratamiento médico. El caso ilustrativo es útil para tenerlo presente en otras situaciones semejantes.

Palabras clave: síndrome HELLP, pancreatitis aguda.

ABSTRACT

A case of female patient, who is 42 years of age, is presented with the diagnosis of systemic hypertension induced by pregnancy, complicated with a HELLP syndrome (hemolysis, liver enzyme elevation, and a decrease in the platelet count), and in a concomitant form, an acute pancreatitis state. The association of a hypertensive disease induced by pregnancy and an acute pancreatitis is rare and it has an elevated fetal-maternal death risk. It is even rare the presence of a HELLP syndrome, associated with an acute edematose pancreatitis, which in itself carries a greater death risk; the diagnosis is backed up with the clinical picture, laboratory exams, ultrasound and abdominal tomography. We had a satisfactory response, with the medical treatment; it is an illustrative case, which is useful as experience, so we can have it in mind in other similar situations.

Key words: HELLP syndrome, acute pancreatitis.

El síndrome de hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y baja en el número de las plaquetas (HELLP), se manifiesta en pacientes con hipertensión arterial inducida por embarazo. En el año 1982, el doctor Louis Weintein le da el acrónimo HELLP y lo distingue así: hemólisis microangiopática, elevación de enzimas hepáticas (disfunción hepática) y plaquetas bajas.^{1,3} No se conoce bien su origen, se tienen varias teorías al respecto: a) reacción inmunitaria de la madre al

material antigénico del padre que se encuentra en el trofoblasto; b) función endotelial alterada por estrés oxidativo en la que se afecta de manera importante la función del óxido nítrico; c) hiperreactividad vascular. Ocurre isquemia placentaria que se produce por afectación de dos tipos de células: las células del endotelio cuya alteración puede deberse a sustancias tóxicas del citotroblasto o al ataque de autoanticuerpos (IgG). Y las células del citotrofoblasto que tienen alteración en la expresión de moléculas de adhesión en su membrana celular. El daño de estas células provoca la liberación de sustancias vasoactivas y mediadoras de inflamación que ocasionan vasculitis placentaria; esta respuesta se extiende a todos los endotelios.^{17, 18}

La relación entre el síndrome HELLP y la pancreatitis aguda es muy rara y es de alto riesgo para la madre y el feto.⁴ La mortalidad materna del síndrome HELLP es del 5 al 25% y ocurre en 2 al 12% de las mujeres con hipertensión arterial; se considera la causa más importante de muerte materna, seguida de las infec-

* Servicio de Medicina Interna.

** Residente de tercer año de Medicina Interna.
Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, ISSSTE.

Correspondencia: Dr. José Antonio Trejo. Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional General Ignacio Zaragoza. Calzada Ignacio Zaragoza 1711, colonia Ejército Constitucionalista, CP 09220. Tel: 5744-4600, 5744-1505.

Recibido: septiembre, 2005. Aceptado: febrero, 2006.

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

ciones y las hemorragias. Sibai dio a conocer que este síndrome ocurre en 20% de los casos de preeclampsia y en 10% de los casos con eclampsia.^{4,5} La pancreatitis aguda que se relaciona con preeclampsia y eclampsia es rara, y la que se relaciona con el síndrome HELLP mucho más; es difícil diagnosticarla, y se conoce poco de su fisiopatología. Esta relación se reporta con una frecuencia de 1 en 12,000 nacimientos; se manifiesta en el tercer trimestre del embarazo o en el postparto.⁴ La colelitiasis es la causa más común, después el alcohol, el traumatismo y la infección.^{4,7} El embarazo incrementa las concentraciones del colesterol y de los triglicéridos, favorece la estasis biliar y la formación de litos. Durante la eclampsia se observan cambios: microtrombosis intravascular, trastornos de la coagulación y vasculitis; ello implica al riñón, al cerebro, al hígado y alteraciones placentarias que favorecen fenómenos isquémicos en el páncreas y el cerebro (esto se demuestra en una tomografía cerebral), la biopsia hepática tiene afectación vascular con dilatación sinusoidal, fibrina junto con trombosis y necrosis periportal. Las lesiones típicas en el síndrome de hemólisis son: elevación de las enzimas hepáticas y baja en el número de las plaquetas (HELLP).¹ Se demuestra el refuerzo en la agregación de trombos que se deben, quizá, a la deficiencia de la prostaciclina, como consecuencia de una toxina activada o anticuerpo que refuerza la degradación de la prostaciclina.^{5,6,8}

PRESENTACIÓN DEL CASO

Síndrome HELLP relacionado con pancreatitis y con paro cardiorrespiratorio

Mujer de 42 años, madre y abuela materna diabéticas que murieron por complicaciones de este padecimiento; tabaquismo desde los 17 años de edad, consume cinco a seis cigarrillos diarios hasta la fecha; menarquía a los 13 años, normorreica 30 x 4; cuarto embarazo, tres partos; embarazo actual de 35.4 semanas de gestación, control prenatal regular, colecistectomizada hace 13 años por coledocolitiasis. Inició su padecimiento actual con dolor abdominal en el epigastrio: intenso, transictivo, con náuseas y vómito ocasional. Acude a consulta médica con el tratamiento que se describe a continuación: ranitidina 150 mg cada 8 h y gel de hidróxido de aluminio y magnesio, mejora de manera

parcial por persistencia del dolor y por agregarse al cuadro clínico de cefalea universal constante; acude al servicio de urgencias. En enero del 2004 tuvo tensión arterial de 160/110, frecuencia cardiaca de 100 latidos por minuto, y frecuencia respiratoria de 22 respiraciones por minuto; examen general de orina con proteinuria; a la exploración tuvo edema de miembros inferiores e hiperreflexia universal. Se inició su tratamiento con cristaloides e hidralacina. Se decidió interrumpir su embarazo por vía abdominal; se realizó cesárea tipo Kerr. Signos vitales transanestésicos con presión arterial 120/60, frecuencia cardiaca de 100 latidos por minuto, saturación de oxígeno del 97 %. El neonato de sexo masculino pesó 2.300 kg, su talla fue de 48 cm y su apgar de 5/7. La paciente ingresó a terapia intensiva con diagnóstico de síndrome de hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y baja en el número de las plaquetas (HELLP), tuvo mala evolución con inestabilidad hemodinámica e insuficiencia respiratoria, por ello se le intubó y proporcionó apoyo ventilatorio mecánico (con ventilador de volumen); tuvo bradicardia sinusal (32 por minuto), se le aplicó atropina; sin embargo, presentó paro cardiorrespiratorio, se le asistió de manera inmediata con maniobras de reanimación cardio-cerebro-pulmonar y apoyo dopaminérgico; tuvo tensión arterial de 80/50. La evolución de la paciente fue mala; presentó datos clínicos de insuficiencia multiorgánica con insuficiencia cardiorrespiratoria, renal y trastornos en la coagulación. En sus exámenes de laboratorio tuvo elevación importante de transaminasas y baja en la cuenta plaquetaria. Los estudios radiológicos mostraron: hipertensión venocapilar, bloqueo aurículoventricular de tercer grado en el trazo del electrocardiograma, se mantuvo con apoyo ventilatorio y tratamiento con soluciones cristaloides y coloides. En su estancia tuvo sangrado del tubo digestivo alto. Se atendió con omeprazol con buena reacción, después se realizó una tomografía abdominal que reportó: pancreatitis edematosa Baltasar B; líquido libre en la cavidad; distensión del estómago transversal y yeyuno; aumento de tamaño de la cabeza y cuerpo del páncreas y la vía biliar aceptable. La paciente mejoró, se retiró del ventilador a los nueve días de estancia en la unidad de cuidados intensivos y se realizó su destete de la dopamina. Ingresó a medicina interna; ahí se diagnosticó con criterios de gravedad de

Ramson para pancreatitis aguda. Continúa con mala distribución corporal de líquidos, con síntomas abdominales, con distensión y con dolor en el epigastrio; con náuseas y con vómito ocasional; por ello continuó con tratamiento para pancreatitis aguda. El trazo de su electrocardiograma fue normal. La evolución de la paciente fue satisfactoria. Se registraron controles de laboratorio y estudios de gabinete (ultrasonido) que reportaron: páncreas edematoso; el hígado y la vía biliar normales. La tomografía abdominal de control mostró mejora del proceso edematoso del páncreas con disminución en su tamaño, sin zonas de necrosis; poco líquido peripancreático. Desde el punto de vista clínico la paciente mejoró y egresó del hospital en condiciones adecuadas, con estabilidad hemodinámica.

Resultados de laboratorio del 24 de enero de 2005: glucosa 93, urea 34, creatinina 7, bilirrubina directa de 1.01, indirecta de 94, deshidrogenasa de ácido láctico (DHL) 939, TGO 103, TGP 85, GGT 62, hemoglobina 14.9, leucocitos 9,800; plaquetas 85,000, examen de orina proteinuria de 300 mg, TP 12.1 con test 11.2, TPT 33.6" test de 30", INR 1.11. El 25 de enero: hb 13.4, leucocitos 11,630, plaquetas 55 000, glucosa 182, la DHL 1055, TGO 220, ALT 138, GGT 46, gasometría arterial pH 7.4, pC_{O_2} 28.4, O_2 89, y $NaHC_{O_3}$ 17, calcio 5.5. El 10 de febrero de 2005: TGO 21, TGP 19, GGT 120, fosfatasa alcalina de 297, DHL 606, amilasa 118, lipasa 84, leucocitos de 8,400 hb 12.2, plaquetas 399,000.

DISCUSIÓN

Se trata del caso de una mujer de 42 años de edad, con embarazo de 35.4 semanas, con criterios clínicos y de laboratorio del síndrome HELLP¹ y enfermedad hipertensiva inducida por embarazo. Desde el inicio de la enfermedad presentó síntomas de pancreatitis aguda, sus estudios radiológicos no mostraron datos específicos; sin embargo, por ultrasonido y tomografía abdominal se demostró inflamación del páncreas. La paciente fue colecistectomizada 13 años antes. Los estudios de laboratorio no demostraron hiperlipidemia, por ello no fue posible demostrar la causa de la pancreatitis.^{1,2,4} Cuando la paciente ingresó tenía disfunción orgánica múltiple que se complicó con paro cardiorrespiratorio. Se reanimó con RCP con buena reacción. Ingresó al momento a cuidados intensivos

en nuestro hospital para continuar su tratamiento. La relación de pancreatitis aguda con embarazo es rara y ocurre, de acuerdo con la bibliografía médica, en proporción de 1 en 1,000 o de 1 en 10,000 mujeres embarazadas.² Es difícil diagnosticar y vigilar el cuadro clínico por los síntomas del síndrome de hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y baja en el número de plaquetas (HELLP) y la pancreatitis aguda.^{3,4} Cuando se tiene pancreatitis durante el embarazo es más común que se relacione con enfermedad biliar (67% de los casos); el embarazo normal incrementa las concentraciones de colesterol en 50% y los triglicéridos dos a tres veces más de lo normal, los valores más altos se alcanzan en la mitad del tercer trimestre y regresan a las concentraciones normales una vez que se resolvió el embarazo^{7,8} (este incremento favorece la estasis biliar). La secreción de bilis se da con cantidades altas de colesterol; disminuye el ácido quenodesoxicólico y favorece la formación de cálculos. Las concentraciones plasmáticas de los triglicéridos se afectan por complejas interacciones (hormonas de distintas vías metabólicas y determinantes genéticos del metabolismo de las lipoproteínas). Así, parece que aumenta la síntesis hepática de las lipoproteínas de muy baja densidad (que se debe a la estimulación estrogénica), a la vez que disminuye su aclaración por descenso de la actividad de la lipoproteinlipasa, enzima que interviene en la hidrólisis de los triglicéridos transportados por los quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad. Todo ello condiciona el aumento de los triglicéridos.

Las hiperlipoproteinemias pueden producirse por desórdenes primarios (causas genéticas) del metabolismo lipídico o provocarse por causas no genéticas (desórdenes secundarios) del metabolismo lipídico.⁸ Otro mecanismo que favorece la pancreatitis es la isquemia (choque, vasculitis, hipoxemia aguda, émbolos).⁷ En pacientes con eclampsia o síndrome HELLP, el compromiso multiorgánico y los fenómenos vasculares tienen un papel muy importante en la fisiopatología que favorece un cuadro agudo de pancreatitis aguda.^{5,6} Esta relación es muy rara, los cambios fisiopatológicos no se conocen bien y son de alto riesgo para la madre y el feto. Deben tenerse presentes las alteraciones de la coagulación y la posibilidad de tener trombosis venosa junto con el síndrome

de hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y baja en el número de plaquetas (HELLP). Esto se debe a los estados de hipercoagulabilidad que se reportan en los casos de síndrome HELLP, con anomalías microvasculares que involucran al cerebro, la placenta, el hígado y el riñón.¹² El cuadro clínico que se tiene con epigastralgia, náuseas, vómito y fiebre requiere el apoyo de estudios de gabinete, sobre todo si se sospecha un cuadro clínico por pancreatitis aguda. El ultrasonido y la tomografía abdominal son de suma utilidad para confirmar el diagnóstico.⁹ Esta complicación se tiene, con frecuencia, en el tercer trimestre del embarazo o en el posparto inmediato e implica morbilidad materno-fetal elevada; en consecuencia, reporta incidencia mayor al 60% de recién nacidos pretérmino, mortalidad perinatal del 10 al 15% y mortalidad materna entre 5 y 15%. Otros estudios reportan, en las últimas dos décadas, mortalidad materna y perinatal entre 20 y 50% de los casos.^{8,10}

De acuerdo con la bibliografía médica se han publicado 150 diferentes evoluciones clínicas de pancreatitis aguda durante el embarazo o en el puerperio,¹⁶ la relación del síndrome HELLP con pancreatitis aguda edematosa es mucho menos frecuente. El tratamiento de la pancreatitis aguda edematosa en el síndrome de hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y baja en el número de las plaquetas (HELLP) no difiere de otras pancreatitis.^{8,10}

Es muy importante determinar la causa de la pancreatitis aguda porque permitirá proporcionar a la mujer embarazada o puerpera el tratamiento que más conviene. El control prenatal es fundamental para detectar la enfermedad hipertensiva inducida por embarazo, debido a que la atención oportuna dará lugar al tratamiento y la protección.¹⁷ Por la gravedad de esta enfermedad es necesario que el tratamiento sea multidisciplinario, con la participación de obstetras, neonatólogos, intensivistas, endoscopistas y cirujanos generales.¹⁶ El tratamiento tiene que individualizarse en cada caso.

A. En el síndrome HELLP relacionado con pancreatitis aguda edematosa se comunicaron buenos resultados del tratamiento médico con plasmaféresis y epoprostenol.³

B. El tratamiento médico de la pancreatitis en su etapa aguda no difiere de otras pancreatitis.^{8,10}

C. Las alternativas que pueden constituir el tratamiento quirúrgico más conveniente para padecimientos biliares en embarazadas o puerperas son colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y colecistectomía endoscópica.^{15,16}

REFERENCIAS

1. Badja, Troche, Naima, Pilles, et al. Acute pancreatitis and pre-eclampsia eclampsia: A case reported. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:707-9.
2. Sharp HT. The Acute Abdomen During Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45:405-13.
3. Huber W, Schweigart U, Classen M. Epoprostenol and Plasmapheresis in complicated HELLP syndrome with pancreatitis. *Lancet* 1994;343:848.
4. Vázquez J, Fuentes J, Orozco R, Sánchez E, et al. Pancreatitis aguda asociada con preeclampsia severa: reporte de un caso y aspectos clínicos. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 1997;11:162-5.
5. Castillo L, Delgado G. Síndrome de HELLP. *Rev Hosp Jua Mex* 2000;7:171-7.
6. Fuente D, González R. Síndrome de HELLP. *Med Uni* 2003;5:101-8.
7. Malagoni MA. Gastrointestinal surgery and pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:181-200.
8. Otero Y, Figueira A. Pancreatitis hipertriglicéridémica y embarazo. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2003;50:477-80.
9. Díaz-Pizarro J, Mijares-García J. Prevalencia de la pancreatitis aguda en el embarazo y puerperio. *Cir Gen* 2003;25:152-7.
10. Ramin KD, Ramin SM, Richey SD, Cunningham FG, et al. Acute pancreatitis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(1):187-91.
11. Segura M, Tamayo F, García-Gil JM, Aneiros J, et al. Pancreas: Acute pancreatitis in pregnancy may alter the fetal surfactant: an experimental study. *The British Journal of Surgery* 1995;82(11):125-6.
12. Paternoster DM, Rodi J, Santarossa C, Vanin M, et al. Acute pancreatitis and deep vein thrombosis associated with HELLP syndrome. *Minerva Gynecol* 1999;51:31-3.
13. Yamada K, Hamatani K, Nishimoto H. HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets). Syndrome and acute pancreatitis complicated with severe preeclampsia. *Br J Surg* 1995;82:125.
14. Devore GR, Braken M, Berkowitz RL. The amylase/creatinine clearance ratio in normal pregnancy and pregnancies complicated by pancreatitis, hyperemesis and toxemia. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:747-54.
15. Nesbit TH, Kay HH, McCoy MC, Herbert WN. Endoscopic management of biliary disease during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996;87:806-9.
16. Díaz P, Mijares G, Cárdenas L. Prevalencia de la pancreatitis aguda durante el embarazo y puerperio. *Cir Gen* 2003;25:152-7.
17. Martínez F, Aguirre A, Coronado M. Síndrome de HELLP-eclampsia. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2001;15:121-5.
18. Navarro V. Síndrome de HELLP y coagulopatía. *Rev Vene Anest* 2002;7:148-51.



Aspergilosis invasora: infección oportunista en el paciente inmunocomprometido. Comunicación de un caso y revisión de la bibliografía

Magally Arcos Zamora,* Leticia M. Pérez Saleme,* José Halabe Cherem**

RESUMEN

La aspergilosis invasora es un problema infeccioso que, por lo general, ocurre en el contexto de algún padecimiento que afecta la inmunidad celular, debido a que se trata de un microorganismo intracelular. Los factores de riesgo relacionados más frecuentemente son: infección por VIH en SIDA avanzado, pacientes con neutropenia grave, uso crónico de antibióticos de amplio espectro, esteroides o quimioterápicos, pacientes trasplantados, con disfunción de macrófagos e inmunodeficiencias adquiridas o congénitas. Se comunica el caso de un paciente con aspergilosis invasora.

Palabras clave: aspergilosis invasora, inmunocompromiso.

ABSTRACT

Invasive aspergilosis is considered an infectious catastrophe generally occurring in the context of some disease with compromise of cell immunity, because an intracellular microorganism causes it. The most associated risk factors are HIV infection in advanced AIDS, patients with severe neutropenia, chronic use of wide spectrum antibiotics, steroids or chemotherapy, transplanted patients, with macrophage dysfunction and acquired or congenital immunodeficiencies. It is presented the case of a patient with invasive aspergilosis.

Key words: invasive aspergilosis, immunocompromise.

Hombre de 36 años de edad, con los siguientes antecedentes de importancia:

Empleado de una aerolínea, con exposición a mielotóxicos, tipo solventes y combustibles, durante 15 años aproximadamente.

Se le diagnosticó diabetes seis años antes y está controlado con hipoglucemiantes orales (glibenclamida 5 mg cada 8 horas).

Fue internado en el Hospital General de Zona por desequilibrio hidroelectrolítico y se le encontró pancitopenia; por lo tanto, fue referido al Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

* Servicio de medicina interna.

** Profesor titular del curso de especialización en medicina interna.
Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, DF.

Correspondencia: Dr. José Halabe Cherem. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Av. Cuauhtémoc 330, colonia Doctores, CP 06720, México, DF.
Recibido: enero, 2006. Aceptado: abril, 2006.

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

A su ingreso tenía síntomas de: astenia, adinamia, fiebre intermitente de 39°C, pérdida de 6 kg y refirió dos meses de evolución. Durante la exploración física se encontró palidez generalizada, úlceras orales y taquicardia.

Los estudios paraclínicos a su ingreso con pancitopenia indicaron: anemia, leucopenia, neutropenia grave y trombocitopenia.

Se realizó aspirado de la médula ósea y se reportó infiltración del 100% de blastos linfoides. El diagnóstico inicial fue de leucemia linfoblástica L2.

Comenzó con tratamiento transfusional, con concentrado eritrocitario, aféresis y tratamiento con antibióticos, ya que el paciente tenía un proceso infeccioso en las vías aéreas superiores. Cumplió con el esquema antibiótico durante siete días con cefalosporina (cefotaxima 1 g, cada ocho horas) y se suspendió el proceso infeccioso.

Al séptimo día de su ingreso, y después de descartar el proceso infeccioso, se inició la quimioterapia OPAL:

- Vincristina 1.4 mg/m²sc

- Prednisona 60 mg/m²sc
- Daunorrubisina 45 mg/m²sc
- L-Asparginasa 7,000 US/ mg/m²sc

También se comenzó con la quimioterapia intratecal por demostración de infiltración al sistema nervioso central (cuadro 1).

Cuadro 1. Biometría hemática al momento de iniciar el tratamiento de quimioterapia con neutropenia grave

Hemoglobina	8.2 g/dL
Hematócrito	23.6%
Leucocitos	5,000
Neutrófilos totales	250
Blastos	28%
Linfocitos	63%
Plaquetas	115,000
DHL	253

Al día 14 de ser internado, después de siete días de quimioterapia, comenzó con dolor ocular y facial intenso, con aumento del volumen periorbitario. Durante la exploración física se observó desepitelización corneal y en la rinoscopia anterior septum anfractuoso y costras necróticas en el cornete medio y algunos micelios.

Se le efectuaron los siguientes estudios paraclínicos:

Rayos X de los senos paranasales que mostraron aumento de la densidad en el seno maxilar derecho (figura 1).

Tomografía axial computada que mostró aumento de la densidad de los senos maxilares y en la región periorbitaria, con probable afectación ocular derecha.

Se realizó legrado de los senos paranasales e impronta. En el examen histopatológico se reportó tejido necrótico con hifas de *Aspergillus* spp y se le administró anfotericina B, a dosis de 1 mg/kg (día 20 de internamiento).

Requirió antrectomía maxilar a los 21 días de internarse y seis días después eventración del ojo derecho (servicio de oftalmología), con ampliación sublabial + Denker derecho (servicio de otorrinolaringología) (figura 2).

Recibió tratamiento con anfotericina B, con dosis iniciales de 1 mg/kg, con el propósito de llegar a una dosis acumulada de 2.5 g; sin embargo, se disminuyó la dosis por la elevación de azoados y, posteriormente, se interrumpió por persistencia de hiperazoemia con



Figura 1. Rayos X durante el cuadro clínico.

dosis de 500 mg. Se sustituyó el tratamiento con itraconazol a 200 mg cada 12 horas por vía oral.

Egresó del hospital después de dos meses de su ingreso. Lo programaron para internarlo nuevamente y reiniciar la quimioterapia. Mejoró y hubo remisión completa del padecimiento hematológico; sin embargo, recayó 13 meses después, sin respuesta favorable



Figura 2. Radiografías después del tratamiento quirúrgico.

a un nuevo ciclo de quimioterapia. Actualmente se encuentra en tratamiento hematológico paliativo.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Leucemia linfoblástica L1 pre B temprana calla negativo (por inmunofenotipo) + infección oportunista relacionada con inmunosupresión grave.

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

Aspergilosis invasora en los senos maxilares y el globo ocular.

DISCUSIÓN

El paciente tenía factores de riesgo significativos para padecer infecciones oportunistas. En este caso se trató de una aspergilosis invasora en el seno maxilar derecho y la cavidad orbitaria (cuadro 2).

El diagnóstico de aspergilosis invasora en el seno maxilar derecho y en la cavidad orbitaria ipsilateral se realizó tomando en cuenta la historia clínica del paciente, como: antecedentes de neutropenia por padecimiento de base y de inmunosupresión grave por tratamiento quimioterápico sistémico e intratecal. En la exploración física se encontró edema maxilar y periorbitario. También hubo hallazgos en la rinoscopia y en los estudios paraclínicos, como en la radiografía y tomografía, y en el estudio histopatológico.

Cuadro 2. Factores que predisponen la sinusitis por *Aspergillus* spp

SIDA avanzado < 50 CD4/mm³
Neutropenia
Sinusitis u otitis crónica
Uso de antibióticos de amplio espectro
Uso de corticoesteroides
Quimioterapia antineoplásica

Fuente: Mylonakis E, Rich J, Skolnik P, de Orchis D, Flanigan T. Invasive *Aspergillus* sinusitis in patients with human immunodeficiency virus infection: Report of 2 cases and review. *Medicine* 1997;76(4):249-55.

ASPERGILOSIS INVASORA

La aspergilosis invasora se considera un problema infeccioso, que por lo general se manifiesta en el contexto de algún padecimiento que afecta la inmunidad celular, ya que se trata de un microorganismo intracelular. Los factores de riesgo más frecuentemente relacionados son: infección por VIH en SIDA avanzado, pacientes con neutropenia grave, uso crónico de antibióticos de amplio espectro, esteroides o quimioterápicos, pacientes trasplantados, con disfunción de macrófagos e inmunodeficiencias adquiridas o congénitas.

Las especies de *Aspergillus* son saprofitos que se encuentran en el mundo. Las especies comúnmente reportadas son: *Aspergillus fumigatus* y, en segundo lugar, *Aspergillus flavus*. Otras especies reportadas son: *Aspergillus amstelodami*, *Aspergillus avenaceus*, *Aspergillus candidus*, *Aspergillus carneus*, *Aspergillus caesillus*, *Aspergillus clavatus*, *Aspergillus glaucus*, *Aspergillus granulatus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae*, *Aspergillus quadrilineatus*, *Aspergillus restrictus*, *Aspergillus sydowi*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus ustus* y *Aspergillus versicolor*.

La infección primaria generalmente es por inhalación de esporas. El organismo se desarrolla mejor a 37°C. Las esporas son inhaladas fácilmente, se depositan en las vías respiratorias y producen gran variedad de síndromes clínicos respiratorios. Sin embargo, hay otros sitios de infección primaria, como las lesiones cutáneas, las heridas quirúrgicas, los oídos y la córnea. La infección se localiza en el sitio de la infección primaria, y puede quedarse ahí o diseminarse por contigüidad o

invasión vascular, con lo cual se generaliza la infección y afecta a más de un órgano.

Los pulmones, y en general las vías respiratorias altas, son el sitio más frecuente de infección primaria. El sistema nervioso central es uno de los sitios de mayor importancia para la infección secundaria y puede manifestarse como abscesos, ya sea simples o múltiples, meningitis, abscesos epidurales o hemorragia subaracnoidea. También, puede verse afectación ósea, ya sea por extensión directa, traumatismo o por vía hematogena, y es más común con enfermedades granulomatosas crónicas. Otras formas en las que se describió la aspergilosis invasora son: sinusitis por aspergilosis, aspergilosis cutánea, endocarditis, abscesos renales y aspergilosis hepatocelular (figura 3).

No se ha establecido valor para los exámenes serológicos. Las técnicas de biología molecular, por ejemplo PCR, se han utilizado para la investigación y reportan falsos negativos y positivos.

Aspergillus spp recuperado de cultivos de las vías respiratorias (esputo y secreción nasal) frecuentemente son resultado de colonización en el paciente inmunocompetente, pero pueden indicar enfermedad invasora en el paciente inmunocomprometido. El valor pronóstico positivo puede ser de hasta 80 a 90% en pacientes con leucemia o postrasplantados de médula ósea; sin embargo, el diagnóstico definitivo debe mostrar invasión en el estudio histopatológico. En caso contrario sólo será considerado colonización (figura 4).

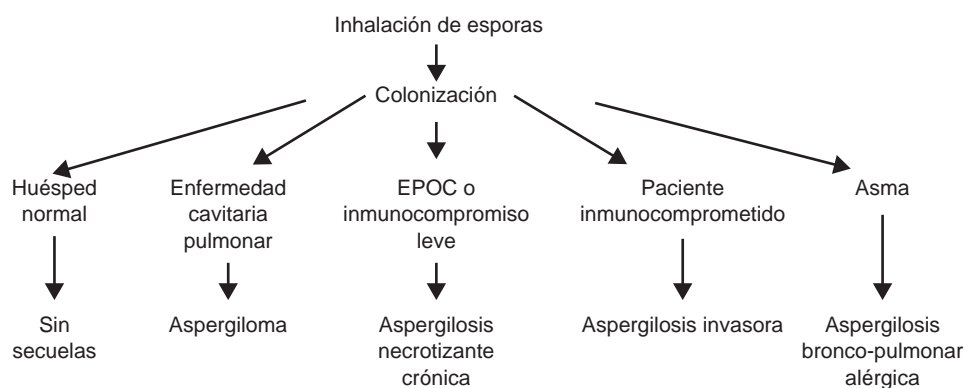


Figura 3. Síndromes clínicos relacionados con *Aspergillus* spp. Tomado de: Soubani A, Chandrasekar P. The clinical spectrum of pulmonary Aspergilosis. Chest 2002;121(6):1988-99.

DIAGNÓSTICO

El patrón de referencia para el diagnóstico es a través del cultivo y el estudio histopatológico. Las tinciones que mejor detectan *Aspergillus* spp son la de plata de Gomori-methenamine y el ácido peryódico de Schiff. Los cultivos de sangre, líquido cefalorraquídeo y aspirado de médula ósea en raras ocasiones reportan este saprofito. El estudio de imagen más útil para el diagnóstico es la tomografía o resonancia magnética y ofrece la ventaja de valorar mejor la extensión de la infección y la posible afectación ósea o del sistema nervioso central. Estas características hacen que estos estudios sean el primer paso en la evaluación de la gravedad y extensión de la enfermedad.

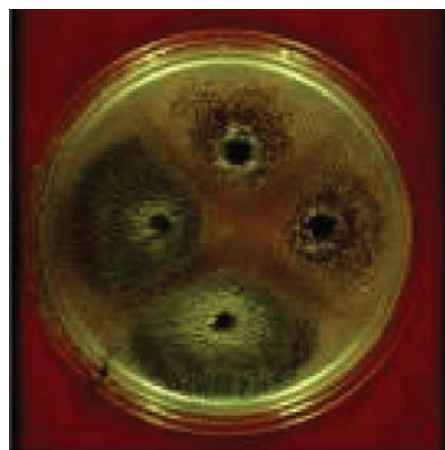


Figura 4. Cultivo con *Aspergillus* spp.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial es principalmente con la mucormicosis (zigomicosis) y se realiza por examen microscópico-morfológico de las hifas.

Las hifas de *Aspergillus* spp son tabicadas dicotomizadas y en ángulo agudo (figura 5).



Figura 5. Hifas de *Aspergillus* spp.

Las hifas de los zigomicetos son anchas, no tabicadas, en forma de cintas y ramificadas en ángulo recto (figura 6).

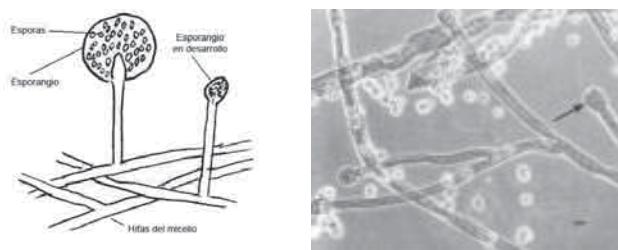


Figura 6. Hifas de zigomicetos.

TRATAMIENTO

La velocidad de progresión de esta infección se basa en la rapidez con la que evoluciona *Aspergillus* spp, por su tendencia a invadir vasos sanguíneos y el daño a las defensas del huésped. Por lo tanto, el pronóstico depende del diagnóstico oportuno, tratamiento antimicótico agresivo y eficaz, debridación quirúrgica extensa de la lesión micótica e incremento en el número de neutrófilos.

Los medicamentos antimicóticos disponibles actualmente para el tratamiento de la aspergilosis incluyen a la anfotericina B e itraconazol.

Se han aprobado tres nuevas fórmulas lipídicas de anfotericina B: complejo lipídico de anfotericina B (ABCL), anfotericina B colestiril sulfato (ABCD) y anfotericina B liposomal (L-amB).

Estas fórmulas ofrecen varias ventajas con respecto a la anfotericina tradicional; la única desventaja es el costo elevado (cuadro 3).

Cuadro 3. Ventajas de la anfotericina B lipídica

<p>Ventajas de las nuevas fórmulas lipídicas de anfotericina B: Alta concentración en órganos reticuloendoteliales (pulmón, bazo e hígado). Disminución de los efectos colaterales relacionados con la infusión. Disminución de nefrotoxicidad.</p>
--

Se recomienda que los medicamentos utilizados para infección invasora se administren a dosis pico recomendadas; por ejemplo: 1 a 1.5 mg/kg/día de anfotericina B, ≥ 5 mg/kg/día de fórmula lipídica de anfotericina (que se utiliza en caso de intolerancia, nefrotoxicidad o insuficiencia a la anfotericina tradicional) y ≥ 400 mg/día de itraconazol.

Se encuentran en investigación otras clases de triazoles, como el voriconazol y el SCH 56592 (posaconazole), que tienen actividad contra *Aspergillus* spp y se encuentran actualmente en la fase II o III de ensayos clínicos. La nistatina en complejo lipídico (IV) y otros triazoles orales BMS-207147 (ravuconazole) se encuentran también en fases tempranas de investigación.

El tratamiento con medicamentos puede complementarse con el quirúrgico. La biopsia para el diagnóstico definitivo y la escisión de la lesión fúngica (lesión pulmonar, ósea y en la piel, enfermedad senomaxilar, endocárdica, en el sistema nervioso central, etc.) se relacionan con mejor pronóstico.

El tratamiento profiláctico antimicótico no se ha establecido de rutina; sin embargo, puede ser considerado para pacientes en trasplante de médula ósea o con antecedentes de aspergilosis invasora y que deben continuar su tratamiento de quimioterapia.

Se menciona que ocurren del 50 al 60% de padecimientos cuando hay infección por *Aspergillus* spp durante el tratamiento de quimioterapia, y puede incrementarse hasta 90% en paciente con trasplante de médula ósea. En paciente con afectación del sistema nervioso central se relaciona con mortalidad de más del 90%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mylonakis E, Rich J, Skolnik P, de Orchi D, Flanigan T. Invasive *Aspergillus* sinusitis in patients with human immunodeficiency.

- ciency virus infection: Report of 2 cases and review. *Medicine* 1997;76(4):249-55.
2. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis* 2000;30:696-709.
 3. Anaissie E. Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: Experience at a cancer center and review. *Clin Infect Dis* 1992;14(Suppl1):S43-53.
 4. De Carpentier JP, Ramamurthy L, Denning DW, Taylor PH. An algorithmic approach to *Aspergillus* sinusitis. *J Laryngol Otol* 1994;108:314-8.
 5. Denning DW, Stevens DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: Review of 2,121 published cases. *Rev Infect Dis* 1990;12:1027-34.
 6. Hall PJ, Farrior JB. *Aspergillus* mastoiditis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;108:167-70.
 7. Hospenthal DR, Byrd JC, Weiss RB. Successful treatment of invasive aspergillosis complicating prolonged treatment-related neutropenia in acute myelogenous leukemia with amphotericin B lipid complex. *Med Pediatr Oncol* 1995;25:119-22.
 8. Holliday RA. Manifestations of AIDS in the oromaxillofacial region. The role of imaging. *Radiol Clin North Am* 1993;31:45-60.
 9. Teh W, Matti BS, Marisiddaih H, Minamoto GY. *Aspergillus* sinusitis in patients with AIDS: Report of three cases and review. *Clin Infect Dis* 1995;21:529-35.
 10. Yousem DM. Imaging of the sinonasal inflammatory disease. *Radiology* 1993;188:303-14.
 11. Soubani A, Chandrasekar P. The clinical spectrum of pulmonary *Aspergillus*. *Chest* 2002;121(6):1988-99.

CONSULTA RÁPIDA: Medicina clínica

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

ISBN 970-10-5480-6

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

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

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

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

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



Dr. Manuel Ramiro Hernández
Editor de la revista *Medicina Interna de México*
Presente

Estimado editor:

Me permito informarle que de acuerdo a los procedimientos de evaluación de Revistas Biomédicas Mexicanas establecidos por el Comité Editorial Artemisa para la permanencia de títulos en Artemisa y LILACS de aquéllas que cubren parámetros de calidad, puntualidad y regularidad en su publicación; la revista "**ASOCIACIÓN DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO**" fue incluida en el proceso correspondiente a 2005, el cual ha concluido con un resultado FAVORABLE.

El procedimiento se efectuó en dos etapas: en la primera se consideraron los criterios relacionados con el formato de la revista y de los artículos, así como el porcentaje de artículos originales publicados por volumen, en la segunda se seleccionó una muestra aleatoria del 15% del total de artículos originales, de revisión e informes de casos clínicos publicados durante el año 2004.

Cabe mencionar que el proceso de evaluación correspondiente a 2005, sufrió un retraso debido a que CENIDS elaboró en el primer semestre de 2006 el programa automatizado REVMEX en internet, para la dictaminación por pares, al que se puede acceder en la página de la Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y que utiliza indicadores basados en las normas de Vancouver del International Committee of Medical Editors en sus distintas versiones de 1978 a 1997, el cual sirve de guía para calificar el contenido de los artículos en cuestión.

Adjunto encontrará el resultado de la evaluación y le informo que el próximo proceso será en el año 2009.

A través de mi persona, este Comité extiende su reconocimiento por el valioso esfuerzo realizado en la publicación de esta revista y lo invita a continuar conservando la calidad de este importante medio de difusión científica.

Sin otro particular por el momento, aprovecho la oportunidad para enviarle un cordial saludo.

Dr. Armando Vieyra Ávila
Encargado del Despacho de la Dirección
Ejecutiva del CENIDS

**LA VIDA ES RIESGO****Autor:** Lifshitz A, Barrón-Vargas A**País de la editorial:** México.**Editorial:** Alfil.**Año de edición:** 2006.

Es un libro muy interesante en el que Alberto Lifshitz analiza diversos riesgos de la salud. No está dirigido sólo a público experto, lo que lo hace diferente de otras publicaciones anteriores del autor. El orden no es riguroso y permite plantear los problemas y soluciones de acuerdo con la frecuencia, el interés que se tenga o de manera recurrente; todos los temas resultan de gran interés. Quizá una de las mayores aportaciones del libro está en la introducción, en la cual se encuentran definiciones inteligentes, por dinámica y flexibles, de salud, enfermedad y los riesgos para ambas. Establece la responsabilidad del individuo con la salud, la enfermedad y los riesgos. Después, el autor desarrolla, con sencillez y claridad, diversos temas, como: migraña, astenia, qué es un síndrome, qué se obtiene de un *check up*, conceptos de celulitis (diferencias entre estética y nosológica), entre otros. Es indispensable conocer y saber de estos temas para simplificarlos y explicarlos; Lifshitz lo hace de manera acertada. Además, muchos de los temas están acompañados por caricaturas de Alberto Barrón, que también conoce y sabe de ellos y, a través de sus dotes de dibujante, hace más explícitos los conceptos. El libro puede recomendarse a los pacientes; sin embargo, para el médico será enriquecedor en la relación médico-paciente, ya que demuestra cómo tratar muchos temas médicos de manera sencilla, que algunas veces son muy complicados.

LOS SENDEROS DEL TRABAJO CLÍNICO**Autor:** Lifshitz A**País de la editorial:** México.**Editorial:** Alfil**Año de la edición:** 2006.

Recoge de manera espléndida muchos de los conceptos que Alberto Lifshitz ha utilizado durante muchos años. Analiza las dificultades, retos y responsabilidades del médico, y la importancia del paciente en la salud. Trata como prototipo del médico al clínico, y se refiere a las complejidades de su formación, al compromiso ante el conocimiento en su nuevo concepto flexible y cambiante, y a la necesidad y obligación de su búsqueda continua. Como analista de la actualidad, desentraña los problemas contemporáneos del ejercicio de la medicina, las posibilidades del ejercicio futuro y cómo los médicos pueden o tienen que enfrentarlos. Establece un enfoque ético con la práctica de la medicina y con otros aspectos como la enseñanza y el aprendizaje de la disciplina. Tiene comentarios muy interesantes de medicina y cultura, y analiza las interrelaciones entre ellas, las posibilidades de crecimiento mutuo y el enriquecimiento que puede suponer la cultura para el ejercicio de la medicina. Ofrece al lector un panorama del ejercicio de la medicina comprometido, serio e inteligente. Su lectura siempre será interesante y de extraordinaria utilidad para los médicos que comienzan a tener la responsabilidad de atender pacientes, ya sea durante la carrera en el inicio de los ciclos clínicos o al principio de la residencia.

Manuel Ramiro Hernández*Editor*