



ACADEMIA  
NACIONAL DE  
MEDICINA

COMITÉ DE  
EVALUACIÓN  
CLÍNICA-  
TERAPÉUTICA

**Coordinador:**  
Luciano Domínguez Soto

José Luis Arredondo García  
Raúl Carrillo Esper  
Teresa Corona  
Guillermo Díaz Mejía  
Luciano Domínguez Soto  
Julio Granados Arriola  
Gerardo Heinze Martín  
Mariano Hernández Goribar  
Enrique Hong  
Carlos Lavalle  
Alberto Lifshitz  
Armando Mansilla Olivares  
Roberto Medina Santillán  
Nahum Méndez  
Miguel A. Mercado Díaz  
Manuel Morales Polanco  
Jorge Moreno Aranda  
Adalberto Mosqueda Taylor  
Ricardo Plancarte  
Ma. Eugenia Ponce de León  
Hugo Quiroz Mercado  
Manuel Sigfrido Rangel  
Miguel Ángel Rodríguez Weber  
Jorge Sánchez Guerrero  
Juan José Luis Sierra Monge  
Manuel Torres Zamora  
Juan Urrusti Sanz  
Juan Verdejo Paris

# Boletín de información Clínica Terapéutica

VOLUMEN XV, NÚMERO 4 • JULIO-AGOSTO • 2006

## Contenido

Volver a lo básico II. La decisión terapéutica .....	1
Meningitis bacteriana .....	3
Influenza .....	4
Resveratrol .....	6

## Volver a lo básico II. La decisión terapéutica\*

### Introducción

Se puede afirmar que la decisión terapéutica es el acontecimiento culminante del acto médico porque al paciente y su familia, más que el nombre de su enfermedad, les interesa saber qué hacer para recuperar la salud. La terapéutica puede verse con la estrechez de quien la define como el estudio del tratamiento de las enfermedades, o con el concepto más moderno en el que se incluyen todas las intervenciones tendientes a modificar la historia natural de las enfermedades. Bajo esta conceptualización, cabe la designación incluso de una "terapéutica profiláctica". Hay terapéutica paliativa y la hay curativa, puede aspirar tan sólo a un control o una desaceleración, etiológica y antisintomática, genérica y específica, indispensable y superflua, farmacológica, higiénica, dietética, quirúrgica, psicológica, física; basada en la medicina científica y en las medicinas paralelas, popular o casera, activa o pasiva.

La idea que algunos tienen de que la terapéutica es una consecuencia automática del diagnóstico tiende a centralizar la

responsabilidad del clínico principalmente en el nombre de la enfermedad, lo que ha propiciado la terapéutica de *vademécum*, a todas luces inconveniente e ineficiente. En el otro extremo se encuentra quien considera a la decisión terapéutica tan compleja que rebasa cualquier intento por sistematizarla y que es sólo la experiencia la que hace al experto. No obstante, el avance en la investigación clínica ha generado las evidencias que ubican a las diversas medidas terapéuticas según su auténtica aportación; el mejor conocimiento de la historia natural de las enfermedades ha ayudado a estimar mejor las posibilidades de curación en cada una de ellas y de los riesgos de secuelas o de evolución crónica; la teoría de las decisiones ha permitido conocer los elementos que participan en ellas y cómo utilizarlos mejor en la terapéutica; las ciencias cognitivas han logrado penetrar en la mente del experto para descubrir las rutas de su pensamiento.

No hay que perder de vista que el objetivo de la medicina actual ya no es siempre el de curar las enfermedades a como dé lugar, a veces a expensas de los enfermos, sino que se centra en la calidad

\* La primer parte: "Volver a lo básico. Cómo hacer una receta" se publicó en el No. 1 del año 2004.

de vida. Esto supone que la decisión terapéutica no puede estar centrada en la enfermedad sino en el paciente. Esto exige también un diagnóstico que no sólo ubique a cada paciente en el casillero que le corresponde, sino que lo describa de la manera más individualizada posible.

La decisión terapéutica tiene por lo menos tres dimensiones: técnica, económica y ética, aunque sus límites se confunden.

## Dimensión técnica

En términos generales, la decisión parte del diagnóstico, se sigue del planteamiento de las distintas alternativas, del análisis comparativo de cada una de ellas con una estimación de los desenlaces que se podrían alcanzar, para culminar con la elección de la más conveniente. Dependiendo de la confiabilidad de los datos con que se cuente, las decisiones pueden hacerse en condiciones de relativa *certidumbre* si el terapeuta conoce el conjunto de estrategias posibles y los resultados esperados de cada una de ellas; en condiciones de *riesgo* si puede calcular matemáticamente la contingencia de que ocurran los distintos desenlaces de cada una de las alternativas, de modo que la selección puede hacerse utilizando un enfoque probabilístico; o en condiciones de *incertidumbre* cuando se desconocen las probabilidades de que ocurran los distintos factores que afectan el logro de los objetivos específicos y que están fuera del control del individuo que decide. En la práctica, muchas decisiones tienen que tomarse en condiciones de incertidumbre y, en el mejor de los casos, de riesgo. La investigación clínica tiene el propósito de que las decisiones dejen de tomarse en condiciones de incertidumbre y puedan tomarse en condiciones de riesgo y, si es posible, de certeza.

La incertidumbre en las decisiones terapéuticas deriva de varias fuentes: errores en la recopilación o interpretación de los datos clínicos; incertidumbre acerca de las relaciones entre esos datos clínicos y la presencia de la enfermedad; sobre los efectos del tratamiento; la variabilidad individual de las respuestas terapéuticas; el efecto placebo; la tendencia de algunas enfermedades a curarse solas y otras.

Una primera resolución se centra en la pregunta de si el paciente requiere o no de algún tratamiento; los elementos para este juicio incluyen la estimación de las probabilidades de que la enfermedad se autolimita, la existencia de tratamientos efectivos, los riesgos de estos tratamientos contrastados con su efectividad y hasta las presiones del paciente y de sus familiares. En efecto, muchas personas se han acostumbrado a que la consulta médica tenga que culminar con una prescripción, casi siempre medicamentosa. Médicos y pacientes parecen concordar en que todas las enfermedades y todos los síntomas deben ser tratados con medicamentos, pese a que en muchos casos se haya demostrado que el tratamiento no farmacológico es suficiente, si no es que preferible, y que en muchos otros prácticamente no es necesario tratamiento alguno o éste resulta irrelevante. Desde hace varias décadas existe una tendencia, cuidadosamente alentada por productores y distribuidores de medicamentos, a depender de una medicación para solucionar todos los problemas de la humanidad, ya sean físicos, mentales o sociales.

La decisión terapéutica depende en buena medida de la confianza que se tenga en el diagnóstico, de modo que existe un umbral terapéutico en el que la probabilidad de que exista una determinada enfermedad es suficientemente alta como para que se esperen confiadamente los beneficios y se puedan aceptar los riesgos. Por arriba del um-

bral terapéutico la decisión es casi automática; por debajo de él se requeriría acrecentar la información a modo de mejorar la confianza en el diagnóstico.

La siguiente pregunta se refiere a la necesidad de que el tratamiento sea o no medicamentoso. Una regla práctica podría ser la de no administrar medicamentos a menos que sea indispensable, puesto que, desde hace mucho tiempo, el asunto se plantea claramente como que no hay medicamento inocuo. Es más fácil prescribir que educar. Mucho se podría resolver con educación para la salud aun a nivel individual, pero ni el médico ni el paciente se suelen mostrar dispuestos a ello. Pero, además, la prescripción de ninguna manera releva de la responsabilidad de educar. Más aún, sin un proceso educativo concomitante, muchos tratamientos farmacológicos han fracasado o han sido dañinos.

La elección de los distintos tratamientos depende de la evidencia. Sin embargo, ésta se ha generado a partir de series homogéneas de pacientes con el menor número de variables de confusión presentes. La habilidad del clínico consiste en identificar si su paciente tiene las características que se asocian con una respuesta terapéutica similar a la que se observó en los estudios controlados, o bien si, dadas sus características individuales, cabría esperar una respuesta diferente. En otras palabras, la mayoría de los pacientes de todos los días no llenarían los criterios de inclusión de los ensayos clínicos que sustentan un tratamiento. Por ejemplo, éstos no aceptan pacientes que tengan varias enfermedades simultáneas, mientras que en la práctica clínica cotidiana la comorbilidad es más la regla que la excepción. Otras diferencias pueden ser la edad, la etapa de la historia natural, la magnitud del daño, etc.

Un problema adicional es la adherencia al tratamiento. Son muchísimas las variables que influyen en ella: si el paciente verdaderamente comprendió la prescripción, si su confianza en el médico es auténtica, si lo convenció, si son aceptables para él las incomodidades o sacrificios que implica el tratamiento, si valora suficientemente la recuperación o el mantenimiento de la salud, si tiene una orientación preventiva o una imagen de futuro, si cuenta con recursos para seguir la prescripción, etc.

La dimensión técnica de la decisión terapéutica no sólo abarca el medicamento y la dosis en el caso de la prescripción farmacológica. Tiene elementos *espaciales* (¿Dónde administrar el tratamiento? ¿Ambulatorio? ¿Domiciliario? ¿Hospitalizado? ¿En cuidados intensivos), *temporales* (¿Ahora? ¿Después? ¿Por cuánto tiempo?), de *persona* (¿Quién lo administra? ¿Con quién más?), de *cantidad* (¿Cuánto? ¿Cada cuánto?), de *calidad* (¿Cuál de todos? ¿Qué marca?).

## Dimensión económica

Al aceptar que, aun en las sociedades desarrolladas, las necesidades siempre superan a los recursos, se hace indispensable utilizar criterios de eficiencia en las decisiones. Hoy en día, que los costos de la atención médica han alcanzado una magnitud no imaginada previamente, la conciencia del terapeuta acerca del costo de las alternativas ha adquirido importancia. Es obvio que un axioma general de la decisión terapéutica es escoger el mejor tratamiento que tenga el menor costo, pero muchas veces no es sencillo. Los estudios que cuantifican los cocientes entre beneficio y costo pueden ayudarle al clínico, pero es el conocimiento que tenga de su enfermo el mejor elemento de decisión. La dimensión económica no tendría que entenderse como adaptar la decisión terapéutica estrictamente a los recursos disponibles; esta forma de ver a la administración médica ha generado mu-

chos problemas en la atención cuando los pacientes son deficientemente tratados porque no hay con qué tratarlos bien. Más bien se centra en la elección de la mejor alternativa posible, considerando no sólo su efectividad, sino también su costo.

## Dimensión ética

La responsabilidad ética del médico en la decisión terapéutica incluye la obligación moral de ofrecer a cada paciente la mejor de las alternativas existentes. Esto implica, desde luego, su compromiso con su propia actualización y con el juicio crítico de las distintas opciones terapéuticas, pero también la necesidad de tomar en cuenta los deseos, preferencias, temores, aversiones, principios y valores de los pacientes. Durante mucho tiempo las decisiones las tomó el médico sin tomar en cuenta al paciente, el que no tenía más que obedecer. En los últimos tiempos se ha reconocido el derecho del paciente a participar en las decisiones que le afectan, dado que lo que puede resultar más conveniente para el paciente desde el punto de vista del médico puede no serlo desde el del paciente. El reconocimiento del derecho a la autonomía o autodeterminación ha reemplazado, para muchos, el de beneficencia como primer principio de ética médica, y el modelo paternalista de la relación médico-paciente tiende a ser reemplazado por uno de asociación en el que ambos participan en las decisiones; al fin y al cabo, si el médico es un experto en enfermedades y tratamientos, el paciente lo es en su padecimiento. La autonomía, desde luego, tiene sus restricciones, pues sólo puede ejercerse si el paciente está sufi-

cientemente informado y es competente, es decir, es capaz de comprender y asimilar la información acerca de los riesgos, beneficios, resultados probables y alternativas que se le planteen.

La dimensión ética se relaciona con la dimensión económica cuando las decisiones se limitan al paciente del momento y se soslayan las necesidades de futuros pacientes, de modo que el dispendio mengua las oportunidades de estos últimos. En la búsqueda de la mejor alternativa pueden participar intereses que entren en conflicto con el de lograr la recuperación o el mantenimiento de la salud del paciente, por ejemplo, los compromisos con una casa comercial o con los objetivos de una investigación clínica. La formación ética del terapeuta, más que los códigos deontológicos, constituye la mejor defensa del paciente.

## Epílogo

La trascendencia de la decisión terapéutica contrasta con la poca importancia que suele recibir en los programas educativos. Han pretendido hacernos creer que la práctica médica es un asunto de dos columnas, diagnóstico y tratamiento; que a cada entidad diagnóstica corresponde una terapéutica, lo que, si bien puede tener propósitos didácticos, no hace honor a la complejidad de individualizar los casos. Si bien la medicina ha progresado a partir de generalizaciones, éstas se basan en las semejanzas y soslayan las diferencias asumiendo que no son importantes. El sustento básico de la decisión terapéutica es el conocimiento que el médico pueda tener de su paciente.

---

# Meningitis bacteriana

Es la inflamación aguda o crónica, de etiología diversa, de las meninges cerebrales. Su frecuencia varía entre 5 y 10 casos/100,000 habitantes, y es más frecuente en países en desarrollo comparados con los desarrollados; la mortalidad asociada varía de entre 2 y 10% en las zonas económicamente privilegiadas hasta 60 a 70% en las más pobres.

## Etiología

La etiología de la meningitis varía dependiendo de la edad del paciente y la zona geográfica donde se encuentre. En general, como regla de oro, hay que considerar a la meningitis como bacteriana hasta que se pruebe lo contrario. En México, *Streptococcus pneumoniae* es la causa más frecuente en todas las edades, seguida de gramnegativos, *Streptococcus agalactiae*, *Lysteria monocytogenes* y *Neisseria meningitidis*; esta última, casi inexistente en años anteriores, se ha informado recientemente como causa de brotes en niños y adultos. En neonatos los *S. agalactiae* y gramnegativos son la causa más frecuente, mientras que en sujetos inmunocomprometidos los más comunes son *S. pneumoniae* y *L. monocytogenes*. El antecedente de traumatismo sugiere la presencia de *S. pneumoniae* o bacilos gramnegativos, incluyendo *Pseudomonas spp.* En pacientes con cirugía de sistema nervioso central o sistemas de derivación, los más frecuentes son *Staphylococcus aureus* o *epidermidis*.

La colonización del tracto respiratorio es el paso inicial en la fisiopatogenia de la enfermedad y, aunque la colonización por microorganismos responsables de meningitis es un evento común, en general los recién colonizados

son los que tienen el riesgo más alto de desarrollar la enfermedad. Para la transmisión de estos microorganismos se requiere contacto cercano, por lo que el contacto casual no es habitualmente suficiente para que ocurra la transmisión. Ésta se presenta al toser, al estornudar, al hablar y en el hospital cuando se intuba o se da respiración boca a boca a un paciente enfermo.

## Manifestaciones clínicas

Los pacientes se presentan habitualmente con fiebre, dolor de cabeza progresivo, meningismo y datos de disfunción cerebral, como letargo, irritabilidad, confusión o delirio. Alrededor de 70% de los pacientes presentan la triada clásica de fiebre, rigidez de nuca y alteraciones del estado mental, pero casi en 100% tienen al menos uno de estos síntomas. La ausencia de ellos es más común en niños muy pequeños, en ancianos o en pacientes inmunocomprometidos. Los signos meníngeos de Kernig y Brudzinski, que incluyen la rigidez de nuca, la flexión brusca de los miembros inferiores y dolor intenso provocado al flexionar la cabeza, tienen en realidad una baja sensibilidad, por lo que su ausencia no debe descartar el diagnóstico.

La presencia de exantema, especialmente si éste se vuelve petequial, sugiere la presencia de *Neisseria meningitidis* y constituye una emergencia, dada la elevada mortalidad asociada a esta infección si no es tratada rápidamente.

## Diagnóstico

El diagnóstico debe comprobarse mediante el examen del líquido cefalorraquídeo. Existe cierta controversia sobre

si debe practicarse una tomografía computarizada de cráneo antes de la punción lumbar; sin embargo, esta cara costumbre retrasa el tiempo de diagnóstico e inicio de antimicrobianos; en ausencia de datos de focalización, convulsiones o inmunocompromiso, el riesgo de herniación por una punción lumbar es realmente muy bajo y puede realizarse la punción sin riesgo.

El líquido cefalorraquídeo (LCR) normalmente es transparente, agua de roca, con una presión de apertura 90 mmH<sub>2</sub>O; 0 a 5 linfocitos/μL; glucosa de 50 a 75 mg/dL; proteínas de 15 a 40 mg/dL; la relación glucosa líquido cefalorraquídeo:sangre, es mayor de 0.6. En el pacientes con meningitis bacteriana, la presión de apertura se eleva por arriba de 180 mmH<sub>2</sub>O; los leucocitos se encuentran entre 1,000 y 2,000/μL con 80% o más de neutrófilos, la glucosa disminuye por debajo de 40 mg/dL y las proteínas se encuentran entre 100 y 500 mg/dL; la relación glucosa líquido cefalorraquídeo:sangre disminuye a 0.3 o menos.

La tinción de Gram es muy importante para hacer el diagnóstico, y tiene una sensibilidad de entre 60 y 90% para el diagnóstico de meningitis bacteriana; los resultados pueden variar dependiendo del paciente y el microorganismo. El cultivo de LCR es positivo en 70 a 85% de los casos y los hemocultivos en 40 a 90%. Las pruebas de aglutinación en látex tienen una sensibilidad que va de 50 a 100%, y son particularmente útiles cuando el paciente ha recibido antibióticos antes de acudir al hospital.

En general, el uso de antibióticos no afecta la cuenta de leucocitos, la glucosa y las concentraciones de proteínas en LCR; sin embargo, sí puede afectar el Gram y el cultivo, especialmente cuando han transcurrido entre 4 y 8 horas de haberse administrado el antimicrobiano, por lo que la administración inmediata del mismo ante la sospecha de meningitis, justo antes de la punción, muy probablemente no reduzca su sensibilidad diagnóstica y sí, en cambio, puede salvar la vida.

## Tratamiento

El tratamiento empírico debe basarse en el Gram del LCR o, en ausencia de éste, de acuerdo a la edad y epidemiología de meningitis en la comunidad donde nos encontremos. En el cuadro I se dan algunos lineamientos sobre el uso de antimicrobianos; como en cualquier otra infección, el esquema deberá reducirse una vez identificado el microorganismo.

En pacientes con pobre respuesta clínica o microbiológica en meningitis causada por gramnegativos se han utilizado aminoglucósidos, particularmente gentamicina intratecal, con buenos resultados; sin embargo, el advenimiento de carbapenems y quinolonas ha reducido el uso de aminoglucósidos por esta vía. La duración del tratamiento antimicrobiano es todavía motivo de debate. En general, se recomienda dar tratamiento por 10 a 14 días para el caso de grampositivos y de 14 a 21 días para gramnegativos y *Lysteria monocytogenes*.

En niños se ha demostrado que el uso de corticosteroides antes o junto con la primera dosis de antibióticos disminuye el riesgo de mortalidad y secuelas como la sor-

Cuadro I.	
Tinción de Gram	Tratamiento
Cocos grampositivos	Ceftriaxona o cefotaxima + vancomicina
Cocos gramnegativos	Penicilina G
Bacilos grampositivos	Ampicilina o penicilina G + aminoglucósido
Bacilos gramnegativos	Ceftazidima + aminoglucósido
Edad	
Prematuros y neonatos de bajo peso	Ceftazidima más vancomicina
< 3 meses	Cefotaxima más ampicilina
3 meses a 60 años	Ceftriaxona o cefotaxima + ampicilina (vancomicina en presencia de <i>S. pneumoniae</i> altamente resistente)
> 60 años	Ceftriaxona o cefotaxima + ampicilina y vancomicina
Comorbilidad	
Alteración inmunidad celular	Ceftazidima o cefepime + ampicilina ± vancomicina
Neurocirugía o trauma craneoencefálico	Ceftazidima o cefepime; si hay derivación líquido cefalorraquídea, vancomicina

dera. Esto también se ha demostrado recientemente en adultos, en los que el uso de dexametasona redujo la mortalidad en pacientes con meningitis por *Streptococcus pneumoniae*. La dosis recomendada es de 0.15 mg/kg cada 6 horas y debe continuarse por 2 a 4 días. El uso de esteroides en otras etiologías no ha demostrado su eficacia, y deberá evaluarse en cada caso.

## Prevención

El uso de vacunas ha sido la medida más exitosa para reducir la frecuencia de meningitis, como lo fue con *Haemophilus influenzae*, cuya vacunación se asoció con una reducción de más de 90% en la frecuencia de este microorganismo. Este mismo fenómeno se está observando en países donde se ha vacunado contra *S. pneumoniae*. La vacuna polivalente (7 serotipos) en niños se ha asociado con menor frecuencia de infecciones invasivas, tanto en los niños como en los adultos que conviven con ellos.

Está disponible una vacuna contra las cepas A, C1Y y W135, que son las que con mayor frecuencia causan *N. meningitidis* (cepas A, C1Y y W135) que son brotes epidémicos en México y el mundo; se recomienda en sujetos expuestos, especialmente cuando hay numerosos casos en una población cerrada, como en universidades, cuarteles o cuando se va a viajar a una zona endémica.

El uso de antibióticos profilácticos está indicado en caso de contacto cercano con pacientes con meningitis por *N. meningitidis* o *N. influenzae*; la profilaxis se realiza con rifampicina o ciprofloxacina. La penicilina no reduce el estado de portador en pacientes con *N. meningitidis*, por lo que debe dárseles rifampicina o ciprofloxacina junto o después del tratamiento con penicilina.

## Influenza

Es una infección respiratoria aguda habitualmente autolimitada, producida por virus influenza tipos A o B. Se presenta generalmente en forma epidémica y se asocia con elevada

mortalidad. En México, las infecciones de vías respiratorias bajas por influenza son la octava causa de mortalidad general, con una tasa de 10/100,000 habitantes.

Los virus de influenza han sido causa de infecciones epidémicas que se diseminan en todo el mundo; desde 1580 se han identificado 31 pandemias. La más importante de todas ellas es la ocurrida entre 1918 y 1919, en la que 21 millones de personas fallecieron como consecuencia de esta infección.

La influenza es producida por ARN virus del grupo de los ortomixovirus, y se clasifica en tres grupos: A, B y C, basados en diferencias antigénicas, genéticas, estructurales y epidemiológicas. Estos virus tienen una envoltura de lípidos proveniente de la membrana celular. Los virus se designan de acuerdo al tipo, el lugar de aislamiento, el tipo de cepa y el año de aislamiento. Los virus A y B son infecciosos en humanos, mientras que el C es raro.

## Morfología

La influenza es un virus envuelto de 80 a 120 nm. En la envoltura se encuentran dos estructuras filamentosas constituidas por glicoproteínas que tienen actividad de hemaglutinina o neuraminidasa. La primera tiene actividad de receptor y le permite al virus unirse con las membranas celulares; la segunda hidroliza el ácido siálico y facilita su diseminación. La producción de anticuerpos contra hemaglutinina protege en contra de la infección. En la actualidad se han identificado 15 diferentes hemaglutininas y 9 neuraminidasas. Una de las principales características de este virus es su facilidad para producir variaciones antigénicas, las cuales son de dos tipos: menores (*drifts*) y mayores (*shifts*). Las variaciones menores se producen por mutaciones puntuales en la hemaglutinina y la neuraminidasa. La producción de anticuerpos contra estas variantes no es tan neutralizante, por lo que se produce selección inmunitaria de la nueva cepa y ésta predomina. Las variaciones mayores son producidas por la combinación de ARNs generalmente proveniente de otras especies, más frecuentemente de aves. Estas combinaciones se facilitan en una tercera especie, como el cerdo, que puede ser infectado por ambos virus. La introducción de este nuevo virus en la población inicialmente con un bajo grado de inmunidad explica la aparición de pandemias que se extienden rápidamente. La mayoría de las pandemias estudiadas en este siglo se han originado por nuevos virus provenientes de China, donde la circulación de virus ocurre durante todo el año y el contacto con aves y cerdos es muy estrecho. La introducción de un nuevo virus produce gran cantidad de casos. Después de varias "olas" de infección en la población aumenta el nivel de inmunidad, situación que favorece la selección de virus con cambios menores, produciendo pequeñas epidemias. Tras 10 a 30 años de circulación la inmunidad a estas variantes en la población es elevada y se generan las condiciones para la introducción de un nuevo virus.

Es importante señalar que hace ya más de 30 años de la aparición de una pandemia, por lo que existe intensa vigilancia epidemiológica, especialmente en el Lejano Oriente, donde se han originado todas las últimas pandemias, para prevenir la diseminación de un nuevo virus. La mayoría de las cepas que producen infecciones en el humano pertenecen a las combinaciones de hemaglutinina y neuraminidasa H1N1 y H3N2. En los últimos años se han producido pequeños brotes en Hong Kong y China continental por virus provenientes de aves, como H9N9 y H5N1; estas epidemias han ocurrido en sujetos con exposición cercana a aves y han cursado con elevada mortalidad. En estos casos, la transmisión de humano a humano no ha sido muy eficiente, afortunadamente limitándose así el número de casos. Sin embargo, existen evidencias de

que la gran pandemia de principios del siglo XX se originó a partir de una cepa de origen aviario que se adaptó y pudo ser transmitida eficientemente en humanos.

## Epidemiología

Las infecciones por este virus ocurren principalmente en el hemisferio occidental en los meses de invierno y se acompañan de elevada mortalidad, generalmente por neumonía. Las tasas de ataque son muy elevadas en los jóvenes, aunque la mortalidad es más elevada en adultos mayores de 55 años de edad. La mortalidad es particularmente elevada en pacientes con enfermedades subyacentes, incluyendo aquéllos con enfermedades cardiovasculares, respiratorias, insuficiencia renal, hemoglobinopatías, inmunodeficiencias y mujeres en el segundo o tercer trimestre del embarazo. Los brotes se caracterizan por aumento de las infecciones respiratorias en niños, seguidas por infecciones en adultos. Las infecciones tienen alto impacto en la economía debido al elevado grado de ausentismo laboral y escolar y al aumento en el uso de servicios de salud, incluyendo servicios de consulta externa, urgencias y hospitalización. Habitualmente un tipo de cepa viral predomina durante los brotes, aunque no es rara la presencia de dos cepas simultáneas.

## Manifestaciones clínicas

Los síntomas aparecen después de un periodo de incubación de 1 a 2 días, y se caracterizan por fiebre elevada, escalofríos, cefalea, mal estado general, mialgias y anorexia. La cefalea y las mialgias son generalmente los síntomas más importantes y correlacionan con el grado de fiebre. No son raros el dolor ocular y las artralgias; durante esta fase se presentan también síntomas respiratorios como disfagia, tos seca, obstrucción nasal y rinorrea; sin embargo, son opacados por la fiebre y el ataque al estado general. Estos síntomas duran generalmente 3 días, aunque la convalecencia puede durar 1 o 2 semanas.

Las complicaciones de la influenza son la neumonía primaria viral y la secundaria bacteriana. La primera es más frecuente en adultos jóvenes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o embarazo; se caracteriza por una evolución progresiva después de los clásicos 3 días de influenza, y la placa de tórax muestra un infiltrado bilateral sin consolidación; este síndrome no responde a antibióticos y la mortalidad es elevada. La neumonía bacteriana es más frecuente en mayores de 65 años; se caracteriza por empeoramiento de los síntomas respiratorios después de haber mejorado. Las bacterias causantes suelen ser *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*. Radiológicamente se observa consolidación.

Otras complicaciones incluyen otitis, *croup*, miositis, alteraciones cardíacas y del sistema nervioso central, como el síndrome de Guillain-Barré y el de Reye.

## Diagnóstico

El cuadro clínico característico sugiere infección por virus de influenza. La confirmación requiere el aislamiento viral de las secreciones nasales o faríngeas. Se dispone también de métodos que permiten la identificación de antígenos en las secreciones respiratorias; la sensibilidad de estos métodos varía entre 40 y 80%. La variación en la sensibilidad depende de la población estudiada (a más edad, menos sensibilidad) y el momento en que se toma la muestra, ya que la excreción viral es mayor al principio de la enfermedad. La especificidad es elevada: 80 a 100%. En

nuestro país existe una red de vigilancia de influenza en centros de atención de primer nivel de la Secretaría de Salud, que envían muestras para su confirmación en el laboratorio de referencia epidemiológica. Este laboratorio ha confirmado el predominio de circulación de virus en nuestro país durante el invierno y su correlación con las cepas circulantes en el hemisferio norte.

## Tratamiento

Aunque se dispone en la actualidad de cuatro antivirales con actividad contra el virus de influenza, sólo uno está disponible en nuestro país.

Los inhibidores de la proteína M2, como la amantadina y la rimantadina, tienen actividad únicamente contra el virus A. La inhibición de la proteína M2 produce alteraciones en el canal iónico, indispensable para la acidificación intracelular, permitiendo el transporte de las ribonucleoproteínas al núcleo. La amantadina se excreta por vía renal en forma inalterada; su margen de seguridad es pequeño, por lo que no es rara su toxicidad, especialmente en ancianos. La rimantadina tiene mejor tolerancia; se metaboliza en el hígado y se excreta por vía renal; ambos están autorizados para el tratamiento y profilaxis de la influenza. Su efectividad es mayor cuando se administran tempranamente en la evolución de la enfermedad. Se ha informado resistencia hasta en 1% de los aislamientos, asociada a una mutación en la proteína M2.

Los inhibidores de la neuraminidasa zanamivir y oseltamivir tienen actividad contra virus A y B. La inhibición de la neuraminidasa impide la diseminación del virus. Zanamivir se excreta inalterado por vía renal y está indicado para el tratamiento de la influenza en adultos y niños mayores de 7 años de edad. El oseltamivir se metaboliza en el hígado y su indicación es el tratamiento de adultos y niños mayores de un año de edad, así como la profilaxis en adultos y niños mayores de 13 años de edad.

## Prevención

Las vacunas inactivadas constituyen la medida más eficaz para la prevención de la influenza. La vacuna actual es un compuesto trivalente que contiene una mezcla de tres diferentes cepas, dos A (H1N1 y H3N2) y una B; las cepas se escogen de acuerdo a las que circulan predominantemente en China en la estación inmediatamente anterior y

que se sabe que se diseminan al hemisferio occidental. La vacuna es bien tolerada en adultos; sus manifestaciones secundarias más frecuentes son dolor y enrojecimiento en el sitio de la aplicación (60%); fiebre y mal estado general ocurren en 2 a 10%. Como se produce en huevos embrionados, está contraindicada en sujetos con alergia al huevo. La vacuna confiere protección de 70 a 90% cuando existe correlación entre las cepas de las vacunas y las que se encuentran circulando. La vacunación se asocia con disminución del ausentismo laboral y escolar, de las hospitalizaciones y de la mortalidad. En Japón, la vacunación universal de la población escolar se acompañó de menores tasas de mortalidad en adultos.

Existen también vacunas vivas-atenuadas obtenidas por adaptación en bajas temperaturas; estas vacunas tienen la ventaja adicional de su administración intranasal, produciendo también inmunidad local; su eficacia es de 85 a 95%, con bajos efectos secundarios.

Las indicaciones de la vacunación incluyen personas con riesgo mayor de complicaciones asociadas a infección por virus de influenza, como son los sujetos mayores de 65 años residentes de asilos, quienes padecen enfermedades cardiovasculares o pulmonares crónicas, diabetes mellitus, insuficiencia renal, hemoglobinopatías o inmunosupresión, mujeres que se encontrarán en el segundo o tercer trimestre del embarazo durante el invierno, niños y adolescentes en tratamiento crónico con aspirina, niños entre 6 y 23 meses de edad. Personas con un riesgo mayor de transmitir influenza a aquellos de alto riesgo, como trabajadores de salud, o contactos familiares de personas de alto riesgo.

La profilaxis mediante medicamentos como la amantadina se asocia con una tasa de protección de 70 a 90%. La profilaxis está indicada durante brotes a fin de prevenir la aparición de casos en sujetos de alto riesgo, especialmente en asilos u otras unidades de cuidados crónicos.

La prevención de la transmisión en el eventual caso de una nueva epidemia depende principalmente del aislamiento de los sujetos enfermos a través de las debidas precauciones del contacto y gotas, que incluyen el uso de guantes y cubrebocas cuando se atiende a pacientes o se espera tener contacto con secreciones. Como en otras epidemias, la interrupción de la transmisión puede ser nuestra única protección.

---

## Resveratrol

Hace aproximadamente 4,500 años, el *Ayurveda*, el libro medicinal de los hindús, describió al *darakchasava* (el jugo fermentado de uvas rojas) como cardiotónico. Por su parte, la Biblia describe que el jugo de uva o el vino tinto son un regalo de Dios, utilizado presumiblemente para purificar al cuerpo y al alma. En 1940, el resveratrol fue identificado como el componente medicinal de las uvas y se extrajo de las raíces secas de *Polygonum cuspidatum* (popularmente conocido como Ko-jo-kon en Japón) y se usó para tratar las hiperlipidemias. En la época moderna, el resveratrol ha sido redescubierto como un agente antiproliferativo para el cáncer. El efecto cardioprotector del resveratrol proviene de estudios epidemiológicos que indican que el consumo de alcohol ligero o moderado se asocia con menor incidencia de morbilidad y mortalidad por enfermedad coronaria cardíaca. La primera evidencia experimental del efecto cardioprotector del resveratrol proviene de estudios que mostraron un efecto protector

en corazones aislados a la isquemia de reperusión. Subsecuentemente, el resveratrol se encontró que protegía la mayoría de los órganos vitales, incluyendo al riñón, al corazón y al cerebro, del daño producido por la isquemia de reperusión. El mecanismo protector del resveratrol incluye su papel como antioxidante intracelular, agente antiinflamatorio, su capacidad de inducir la expresión de la sintasa del óxido nítrico y de inducir angiogénesis. Un sustancial cuerpo de evidencia provee gran soporte a la noción de que la cardioprotección mediada por el resveratrol se debe a un efecto de precondicionamiento: el mejor método existente para la protección del miocardio.

## Fuentes del resveratrol

La fuente más rica de resveratrol es la raíz de *Polygonum cuspidatum* (Ko-jo-kon), cultivada principalmente en China y Japón. La cáscara de las uvas contiene entre 50 y

100 mg de resveratrol, y se cree que son las responsables de las propiedades cardioprotectoras del vino tinto, que contiene entre 0.2 y 7 mg/L de vino. Además de las uvas, una gran variedad de frutas, incluyendo diversos tipos de moras, cacahuates y varias flores, también contienen resveratrol. El resveratrol se sintetiza en respuesta a estresores ambientales que incluyen a la privación de agua, la radiación ultravioleta y especialmente a infecciones por hongos. Así, la producción de resveratrol en las plantas puede considerarse parte de un mecanismo de defensa.

## Un antioxidante natural

El resveratrol es capaz de liberar ciertas especies reactivas de oxígeno. Aunque posee propiedades antioxidantes, el resveratrol no sólo funciona como antioxidante *in vitro*, sino que también puede liberar radicales hidroxilos con una constante ligeramente menor que el ácido ascórbico. Dependiendo de los sistemas biológicos, el resveratrol también puede liberar el anión superóxido ( $O_2^-$ ). Aunque el resveratrol se comporta como un pobre liberador de las especies reactivas de oxígeno *in vitro*, funciona como un potente antioxidante *in vivo*. El efecto antioxidante del resveratrol probablemente proviene de su capacidad de incrementar la síntesis del óxido nítrico, el cual también funciona como antioxidante *in vivo*, liberando de los radicales superóxido. En la isquemia de reperfusión del corazón, cerebro o riñón, el resveratrol induce la síntesis de NO y disminuye el estrés oxidativo. El NO se comporta como un potente antioxidante *in vivo*, ya que reacciona rápidamente cerca de la fase limitada de difusión con el  $O_2^-$  que se forma en la isquemia del miocardio por reperfusión. La afinidad del NO por el  $O_2^-$  es mucho mayor que la de la superóxido dismutasa.

## Un fitoestrógeno

El resveratrol se ha reconocido como un fitoestrógeno basado en su semejanza estructural con el dietilestilbestrol. El resveratrol se puede unir al receptor de estrógenos; por lo tanto, activa la transcripción de una respuesta estrogénica de genes transfectados al interior de las células. Sin embargo, la mayoría de los estudios *in vivo* han fallado en confirmar los efectos estrogénicos potenciales del resveratrol. A concentraciones fisiológicas, el resveratrol no parece inducir cambio alguno en el peso del útero, en el tamaño de las células epiteliales uterinas ni en el colesterol sérico.

## Beneficios sanitarios del resveratrol

Como se mencionó antes, varios estudios recientes demostraron la capacidad cardioprotectora del resveratrol. Tanto en experimentos agudos como en modelos crónicos de daño cardíaco el resveratrol redujo el daño producido por la isquemia de reperfusión. Además del corazón, el resveratrol también protege a los riñones y al cerebro del daño que produce la isquemia de reperfusión. El tratamiento con el resveratrol mejora significativamente la función ventricular posisquémica y reduce el tamaño del infarto, comparado con grupos control no tratados. La cantidad de moléculas pro adhesivas, incluyendo la molécula soluble intracelular adhesiva-1 (sICAM-1), la molécula de adhesión endotelial leucocitaria-1 (sE-selectina) y la molécula de adhesión de la célula vascular (Svacam-1) estuvo significativamente disminuida durante la reperfusión en el grupo tratado con resveratrol. El L-NAME, un inhibidor de la sintasa del NO, abolió completamente el efecto benéfico del resveratrol. Los resultados proveen soporte

a un efecto antiinflamatorio del resveratrol a través de un mecanismo dependiente del NO. El resveratrol suprimió la expresión aberrante del factor tisular y de las citocinas en las células vasculares. También inhibió la expresión del factor tisular en células endoteliales estimuladas con una variedad de agonistas, incluyendo la interleucina  $1\beta$ , el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  y el lipo-polisacárido.

## Liberador de especies reactivas de oxígeno

El resveratrol protege al corazón de especies reactivas de oxígeno que producen la toxicidad de la menadiona (vitamina  $K_3$ ) por inducir el sistema NADPH: quinona oxidoreductasa, una enzima detoxificante para las sustancias conteniendo grupos quinonas. El efecto cardioprotector del resveratrol también se atribuyó a su capacidad de regular aumentando la actividad de la catalasa en el miocardio. El resveratrol también funciona como un antioxidante *in vivo* y puede liberar al corazón de los radicales peróxido. Una preparación comercial de resveratrol hecha de la raíz de *P. cuspidatum* (Protykin) también libera de los radicales peróxidos y protege al corazón de la isquemia de reperfusión.

## Antiapoptosis

El resveratrol parece inducir una señal antiapoptótica para la protección del corazón. En arterias coronarias porcinas, el tratamiento breve con resveratrol inhibe significativamente a la proteincinasa mitogénica activada. También se ha demostrado una reducción de los cardiomiocitos apoptóticos en el corazón isquémico reperfundido que se pretrató con resveratrol.

## Preacondicionamiento farmacológico con resveratrol

El preacondicionamiento es la técnica más poderosa conocida para promover la cardioprotección. El método más generalizado para producir preacondicionamiento se realiza a través de episodios cíclicos de corta duración de isquemia, cada uno seguido por otro de corta duración de reperfusión. Este preacondicionamiento se consigue después de cuatro ciclos de isquemia de 5 minutos seguidos por 10 minutos de reperfusión. Este preacondicionamiento hace que el corazón resista al daño de isquemias subsecuentes letales. Estudios recientes determinaron que el resveratrol puede funcionar como un agente que produce un preacondicionamiento farmacológico que cumple varios de los criterios para el preacondicionamiento, incluyendo la activación de los receptores de adenosina  $A_1$  y  $A_3$ , PKC y el canal de  $K_{ATP}$ . Los receptores de adenosina producen un efecto antiisquémico. El preacondicionamiento protege al corazón por aumentar los mecanismos endógenos de defensa. Desdichadamente, el acondicionamiento isquémico que media la cardioprotección tiene duración limitada, el preacondicionamiento temprano dura algunas horas y el preacondicionamiento lento dura varios días. Hay, por lo tanto, la necesidad de identificar un agente farmacológico preacondicionador que produzca efectos duraderos. El efecto protege de la isquemia al miocardio a través del NO; el preacondicionamiento de los corazones por medio del resveratrol produjo cardioprotección, evidenciada por la recuperación funcional ventricular posisquémica (por la presión y el flujo aórtico desarrollados), la reduc-

ción del tamaño del infarto del miocardio y de la apoptosis a los cardiomiocitos. Adicionalmente, el resveratrol disminuyó la cantidad de especies reactivas de oxígeno demostrada por la menor formación de malondialdehído. Estos resultados sugieren que el resveratrol puede actuar como un preconditionador farmacológico del corazón por un mecanismo dependiente del NO.

## Propiedades angiogénicas del resveratrol

La angiogénesis terapéutica es el método de mejorar el flujo al tejido isquémico por la inducción de neovascularización por agentes angiogénicos administrados como una proteína recombinante o por terapia génica. En los últimos 10 años, las estrategias para producir revascularización o angiogénesis han progresado, concentrándose en el retoño de los capilares y el crecimiento de nuevos vasos que reemplacen a los viejos. Sin embargo, la mayoría de las estrategias involucran la administración de factores de crecimiento y, desafortunadamente, no se ha tenido éxito con dichas estrategias. El enfoque de usar resveratrol para inducir angiogénesis y aumentar la expresión de factores de crecimiento y sus receptores es una estrategia excitante y potencialmente muy importante para la protección del miocardio.

## Perspectivas futuras

El resveratrol tiene dos efectos principales: por una parte, protege a las células al potenciar una señal de supervivencia. Por otra parte, mata selectivamente a las células neoplásicas. Es un agente antiproliferativo para el cáncer, induce apoptosis en los tumores celulares y sensibiliza a las células cancerosas al inhibir la señal de transducción de supervivencia y los caminos antiapoptóticos. En contraste, el mismo compuesto inicia una señal de supervivencia en el tejido isquémico por inducir genes antiapoptóticos y bloquear la apoptosis en el corazón isquémico. A dosis bajas, el resveratrol estimula la angiogénesis, pero a dosis altas bloquea la respuesta angiogénica. El resveratrol se ha reconocido como un fitoestrógeno basado en su semejanza estructural con dietilestilbestrol, pero muchos estudios *in vivo* no confirman su potencial estrogénico. A dosis bajas el resveratrol libera de las especies reactivas de oxígeno, pero a concentraciones altas se comporta como un prooxidante. Una explicación para la dicotomía de las acciones del resveratrol podría relacionarse con las grandes diferencias de concentraciones en los distintos tejidos, en la farmacocinética, la biodisponibilidad y su metabolismo. En un estudio reciente se les administró vino tinto a unas

ratas (4 mL conteniendo 6.5 mg/L de resveratrol) y fueron sacrificadas a diferentes tiempos después de la ingestión. El resveratrol se absorbió rápidamente, siendo detectable en plasma (18 ng/mL) y en hígado (20 ng/mL) en 30 minutos, en riñón (20 ng/mL) en una hora y sólo fue detectable en el corazón después de dos horas y únicamente a concentraciones de 2 ng/mL. Por lo tanto, una baja concentración de resveratrol es suficiente para producir preconditionamiento en el corazón. De hecho, una concentración alta puede producir efectos tóxicos en este órgano. El vino tinto conteniendo 1.2 mg/L de resveratrol puede inhibir la agregación plaquetaria en 42%, aun cuando se diluya 100 veces. A una concentración tan baja como 100 nM/L, el resveratrol puede inhibir la expresión del factor del TNF $\alpha$  y la del ICAM-1. Es tentador especular que el NO puede desempeñar un papel crucial en la conducta dual del resveratrol, ya que también tiene dos efectos completamente opuestos. La expresión constitutiva de NO es protectora, pero es igualmente destructiva en las células a concentraciones altas. La activación de la iNOS y la eNOS juega un papel crucial en el preconditionamiento isquémico. Parece ser que la cardioprotección mediada por el resveratrol se produce a través del aumento en la expresión de la eNOS, que tiene un efecto preconditionador, más que una protección directa.

## Conclusiones

El preconditionamiento es el mejor método que se contempla para la cardioprotección; se logra sometiendo al corazón a una "carga terapéutica" de estrés, lo que genera alteraciones en la homeostasis cardiovascular y restablece una condición homeostática modificada que eleva las defensas cardiacas y puede proteger de efectos estresantes intensos. El método más comúnmente utilizado para producir preconditionamiento cardiaco es el preconditionamiento isquémico. Sin embargo, tal método no puede extrapolarse a la clínica. La búsqueda de agentes preconditionantes farmacológicos ha sido sumamente intensa y desesperada. El resveratrol parece cumplir con la definición de un compuesto farmacéutico preconditionante; sin embargo, aunque se ha realizado gran número de investigaciones sobre este fármaco, aún no se llenan los requisitos que solicitan la *Food and Drug Administration* (la agencia que regula los alimentos y los medicamentos en los Estados Unidos de América) o las oficinas reguladoras de medicamentos de otros países, por lo que actualmente sólo podremos ingerir resveratrol a través de una copa de vino tinto o de jugo de uva. Si pensamos en el efecto dual del resveratrol, debemos tener buen cuidado de no exceder la máxima dosis de dos copas de vino tinto recomendada frecuentemente por el gremio médico, principalmente los cardiólogos.



### MESA DIRECTIVA 2004

#### Presidente

Dr. Misael Uribe Esquivel

#### Vicepresidente

Dr. Emilio García Procel

#### Secretaria General

Dra. Teresa Corona

#### Tesorero

Dr. Alejandro Treviño Becerra

#### Secretario Adjunto

Dr. Antonio Marín López

#### Editor del Boletín

Dr. Juan Urrusti Sanz

#### Diseño y formato

Paracelsus, S. A. de C. V.  
Editorial Alfíl, S. A. de C. V.