



INFORMACION CLINICO • TERAPEUTICA

COMITE DE EVALUACION CLINICO Y TERAPEUTICA

Coordinador: Carlos R. Pacheco, **Secretario:** Guillermo S. Díaz Mejía, **Vocales:** José Luis Arredondo, Aquiles R. Ayala Ruíz, Carlos Campillo Serrano, Mariano Hernández Goribar, Enrique Hong Chong, Carlos Lavallo Montalvo, Alberto Lifshitz Guinzberg, Ernesto Macotella Ruíz, Juan Maldonado, Marco A. Martínez Ríos, Miguel Angel Montoya Cabrera, Fernando Quijano Pitman, José Rojas Dosal, Alejandro Ruíz Arguelles, Ricardo Sánchez Martínez, Miguel Tanimoto, Alejandro Treviño Becerra, Juan Somolinos Palencia, Roberto Uribe Elías, Juan Urrusti Sánz.

Cocaína y sus efectos endócrinos

La cocaína es una droga multicitada en la literatura secular por su impacto social como es la adicción, mortalidad asociada, repercusiones económicas, e implicaciones legales que, en conjunto, han contribuído a trastornar el balance de las relaciones humanas. Muchos de sus efectos son desconocidos aunque abunda la evidencia sobre alteraciones fisiológicas de neurotransmisores en el sistema nervioso central. Estas anomalías de neurotransmisión se han podido estudiar por sus efectos secundarios en endocrinología clínica. La frecuencia del abuso de cocaína en México es desconocida. En los Estados Unidos se estima que existen tres millones (otros dan la cifra de entre 15 y 20 millones) de usuarios regulares. Entre los mecanismos de acción sobre el sistema nervioso central se ha aceptado que bloquea los receptores de dopamina y norepinefrina, la liberación de dopamina mediada por calcio y al parecer puede disminuir también la actividad de tirosina-hidroxilasa. Dopamina y catecolaminas (epinefrina y norepinefrina) son los mediadores químicos principales que se producen en el sistema nervioso central, siendo el precursor principal dopamina. Para que ésta última dé lugar a la formación de catecolamina se requiere la participación de una enzima o catalizador de tirosina-hidroxilasa: dopamina + tirosina-hidroxilasa = catecolaminas (epinefrina y norepinefrina).

El empleo crónico de cocaína disminuye la producción

de dopamina neural sin que se modifiquen sus concentraciones en distintos tejidos.

Se han observado efectos sobre la producción endógena de sustancias opioides: el cerebro es capaz de formar sustancias semejantes a la morfina derivadas del opio por lo que se les ha denominado opioides; de éstas las principales son: beta y gamaendorfinas. Los opiáceos exógenos potencian los efectos de la cocaína. Las concentraciones elevadas de cocaína en ratas provocan disminución de los niveles hipofisarios de beta-endorfina. Estos cambios bioquímicos ocurren con preferencia a nivel central como reflejo de una modificación en la actividad de neuronas tuberoinfundibulares del hipotálamo. Por ello es dable esperar anomalías endocrinas diversas.

Dado que el abuso de cocaína depleta la dopamina, es posible detectar concentraciones elevadas de prolactina en plasma. La prolactina es una hormona secretada por la hipófisis anterior. Los efectos que tiene en el humano son: a) promover la lactancia; b) regula la actividad de las gónadas tanto masculinas como femeninas y c) interviene en la osmolaridad de plasma. Estructuralmente se parece a la hormona de crecimiento, por lo que cabe también sea mitogénica. Cuando la prolactina se encuentra elevada en sangre se la asocia con frecuencia a tumor hipofisario, hipotiroidismo, ingesta de tranquilizantes, estrés o apremio, cirugía torácica, e histérectomía; es causa de galactorrea, amenorrea y esterilidad. En hombres privados agudamente de cocaína, los niveles promedio de prolactina plasmática se han encontrado aumentados, hasta por espacio de cuatro semanas. También se ha observado moderada hiperprolactinemia en hombres bajo abstinencia de cocaína

en comparación con hombres que nunca la han utilizado. También se han encontrado concentraciones aumentadas de hormona de crecimiento en plasma, sin alteraciones en los niveles de cortisol. Contrario a lo esperado, no se han observado alteraciones gonadales del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal en hombres bajo régimen de abstinencia a cocaína. Sin embargo, falta información de los cambios que se suscitan a corto y largo plazo con la administración de cocaína. Por otra parte la cocaína aplicada a ratas produce modificaciones sobre la esfera gonadal, con cambios en los ciclos del estro y la ovulación. La producción *in vitro* de la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas o GnRH también se ha encontrado disminuida en preparados hipotalámicos de ratas tratadas con cocaína y estimuladas con norepinefrina. Asimismo la formación de neurotransmisores (dopamina, serotonina) por los mismos preparados hipotalámicos, se halla alterada en su respuesta a progesterona (hormona de origen suprarrenal y gonadal). Las cantidades de hormona luteinizante producidas por la hipófisis se han encontrado disminuidas en las distintas fases del ciclo estral, con hormona folículo-estimulante normal. Aunque la documentación de alteraciones endocrinas en clínica todavía es escasa, el uso crónico de cocaína puede provocar elevación de la prolactina secundaria a una disminución de dopamina con alteración simultánea del eje gonadal vía producción anómala de beta-endorfinas, ejemplo: cocaína----disminuye dopamina y endorfinas, aumenta prolactina----disminuye actividad gonadal.

Litotripsia extracorpórea de los cálculos biliares

En 1971 se establecieron las bases para la fragmentación de cálculos por maniobras extracorpóreas. El procedimiento fue perfeccionado y, a partir de 1983, se utiliza en el tratamiento de los cálculos renales. En 1985 se iniciaron en Alemania los estudios para valorar su utilidad en el tratamiento de los cálculos biliares.

El principio básico consiste en la emisión de una onda de choque, que se dirige hacia un punto determinado, el foco, que es en donde debe encontrarse el cálculo. Las ondas de choque son de alta presión y obedecen a las leyes de la acústica. La duración del pulso es menor a un segundo. Para producir las ondas se utilizan generadores de alto voltaje y electrodos colocados bajo el agua que al crear "chispas" provocan una súbita evaporación del agua entre los electrodos. Esto

crea una onda de presión con alta velocidad y energía. Dado que se requieren altos grados de energía y presión, es necesario la utilización de anestesia, sedación o analgesia, ya que se produce dolor durante el tratamiento. La localización del cálculo se efectúa mediante rayos X o ultrasonografía.

Se han desarrollado otros generadores de ondas de choque como el electromagnético, y el más reciente utiliza unidades de piezocerámica que se expande al aplicarle tensión. Al utilizar miles de elementos de cerámica se alcanza una elevada densidad energética en el foco, de tal manera que es posible fragmentar y pulverizar el cálculo. La ventaja de este diseño es que el foco de la onda de choque es menor y requiere menos cantidad de energía total, el tratamiento resulta indoloro y es innecesaria la anestesia, la sedación o la analgesia. Además, tanto la localización del cálculo como el tratamiento en sí, son solamente ultrasonido y no se requiere control electrocardiográfico durante el procedimiento.

No todos los pacientes con cálculos vesiculares son candidatos a litotripsia. Hay indicaciones para ello, entre las que se encuentran las siguientes: antecedentes de dolor vesicular; presencia de uno a cuatro cálculos de colesterol con diámetro máximo de 40 mm; vesícula funcional en la colecistografía oral. Quedan fuera pacientes embarazadas o quienes tengan complicaciones de la litiasis vesicular, trastornos de la coagulación no corregibles, con cálculos calcificados, o vesícula no funcional en colecistografía oral.

Actualmente menos del 30 por ciento de los pacientes con cálculos vesiculares pueden recibir el tratamiento.

La desaparición de los cálculos ocurre unos cuantos días después de la aplicación de las ondas de choque pero en la mayoría de los casos transcurren de dos a cuatro meses antes de que hayan desaparecido por completo.

Independientemente del sistema empleado, por vía oral se deben administrar solventes del tipo del ácido quenodesoxicólico, ursodesoxicólico o una combinación de ambos para lograr la disolución completa de los cálculos vesiculares.

La tercera parte de los pacientes presentaron dolor de tipo biliar después del procedimiento que se atribuye a la salida de pequeños fragmentos por el colédoco; en ocasiones se ha informado episodios de pancreatitis.

La litotripsia extracorpórea se ha utilizado también en enfermos con litiasis de los conductos biliares. La indicación precisa es la falla de las maniobras endoscópicas para su extracción. En estos casos es requisito haber practicado previamente esfinterotomía endoscó-

pica y no es necesario el uso de solventes por vía bucal.

Los resultados obtenidos indican que este tratamiento es útil, seguro y representa una alternativa en pacientes seleccionados con cálculos tanto en la vesícula como en los conductores biliares.

Referencias

1. Eli C, Kerzel W, Heyder N y col. Piezoelectric lithotripsy of gallstones. *Lancet* 1987; 2: 1149-1150.
2. Sackmann M, Weber W, Delius M y col. Extracorporeal shock-wave lithotripsy of gallstones without general anesthesia: first clinical experience. *Ann Intern Med* 1987; 107: 347-348.
3. Sackmann M, Delius M, Sauerbruch T y col. Shock-wave lithotripsy of gallbladder stones. *N Engl J Med* 1988; 318: 393-397.
4. Sauerbruch T, Delius M, Paumgartner G y col. Fragmentation of gallstones by extracorporeal shock-waves. *N Engl J Med* 1986; 314: 818-822.
5. Sauerbruch T y col. Fragmentation of bile ducts stones by extracorporeal shock-waves. *Gastroenterology* 1989; 96: 146-152.

Tratamiento de la fiebre

La fiebre es, después del dolor, la causa más frecuente de consulta médica. Considerada un síndrome por su heterogeneidad etiológica y por los numerosos síntomas y signos que lo componen. Provoca sensaciones tan desagradables como mialgias, escalofríos, confusión, insomnio, inquietud y varias más que frecuentemente obligan al paciente a buscar ayuda o a procurar su remedio. Las tentativas de tratamiento de la fiebre datan de los inicios de la medicina, y varios de los remedios populares actuales tienen sus raíces en prácticas ancestrales. Las alternativas terapéuticas de la fiebre incluyen los llamados medios físicos, los antipiréticos y los antitérmicos. Muchos de los remedios tradicionales se inscriben en alguno de estos capítulos.

La fiebre es una manifestación de diversas enfermedades, de manera que el único tratamiento racional de la fiebre es el de las enfermedades que la producen. Por tanto, el primer postulado en el tratamiento de la fiebre es el diagnóstico etiológico. No obstante, a veces este diagnóstico tarda en llegar o la terapéutica tiene un efecto lento, de modo que el paciente puede necesitar un tratamiento antisintomático, que le quite las molestias en tanto se identifica la causa o se manifiesta la curación. En todo caso, hay que dejar bien sentado que el tratamiento antisintomático no es, nunca, un sustituto del tratamiento etiológico.

Conviene recordar que la fiebre no es más que la expresión clínica de la activación de una serie de complicados sistemas relacionados con la resistencia

del organismo a las agresiones, y que cualquier tratamiento que suprima la fiebre plantea el cuestionamiento de si no, al mismo tiempo, se está bloqueando el mecanismo de defensa subyacente. La experiencia clínica y los resultados de estudios experimentales apuntan en el sentido de que los tratamientos antipiréticos no afectan substancialmente los mecanismos de auto-defensa del organismo que son concomitantes con la fiebre, de modo que no existe contraindicación, sustentada en evidencias científicas, para utilizarlos. No obstante, la fiebre puede ser un indicador útil para juzgar si la enfermedad empieza a ceder o continúa activa, y los tratamientos antipiréticos pueden enmascarar esta señal.

También hay que hacer mención que no siempre que se eleva la temperatura del cuerpo en un paciente se puede hablar de fiebre. Hay dos circunstancias que se caracterizan por elevación térmica: la fiebre y la hipertermia. La fiebre es el resultado de la activación de mecanismos termogénicos hipotalámicos, en la que participan diversos mediadores humorales como la interleucina-1, el factor de necrosis tumoral (TNF o caquectina) y el interferón, todos los cuales parecen propiciar la síntesis de prostaglandinas E hipotalámicas, de modo que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden antagonizar este efecto. La hipertermia en cambio, se debe a una deficiencia en los mecanismos normales de termorregulación, como sucede en las lesiones hipotalámicas, en la exposición prolongada a una temperatura ambiente elevada, en la interferencia con los mecanismos normales de disipación del calor (anhidrosis, ropa muy abrigada, intoxicación por anticolinérgicos) o en la excesiva producción de calor metabólico (por ejemplo, en el hipertirodismo y el feocromocitoma).

En la hipertermia no se encuentran activados los mecanismos de defensa contra la agresión como ocurre en la fiebre, no aparecen los mediadores humorales que se secretan en la fiebre y no se activa la síntesis local de prostaglandinas E hipotalámicas, de manera que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas no parecen tener una indicación racional en la hipertermia.

Los medios físicos

El uso de estos procedimientos parte del principio de que el organismo humano se comporta como cualquier cuerpo inerte de la naturaleza siguiendo las leyes físicas de transferencia de calor. De acuerdo con esto, colocar al enfermo febril en una temperatura ambiente fría propicia la transferencia de calor del cuerpo más caliente al menos caliente, en este caso el ambiente que rodea al paciente, y la temperatura corporal del enfermo

disminuye. Con este propósito se han utilizado distintos métodos, los más comunes son aplicación de bolsas de hielo en lugares estratégicos (frecuentemente se escogen la cabeza, el abdomen o las ingles) de alcohol etílico restregado en la superficie del cuerpo, enemas de agua helada y baños de tina o regadera con agua templada.

La racionalidad de estos procedimientos se desvanece cuando se toma en cuenta que los organismos homeotérmicos no se comportan como cuerpos inertes, pues tienen sus propios sistemas termorreguladores que les permiten tener una temperatura constante a pesar de que ocurran variaciones importantes en la temperatura del medio que los rodea. Esta capacidad de mantener una temperatura constante mediante la activación de sistemas termogénicos o termolíticos, según el caso, se mantiene aún en presencia de fiebre. En otras palabras, la fiebre no es más que el resultado de la elevación del punto de referencia del termostato hipotalámico, de manera que tiende a mantener una temperatura más alta que la normal, pero a través de los mismos mecanismos que mantienen la temperatura en condiciones normales. Esto quiere decir que la aplicación de hielo, por ejemplo, en la piel de un paciente con fiebre estimula los termorreceptores periféricos y el hipotálamo recibe la información de que el medio ambiente está frío con lo que la respuesta fisiológica integrada tiene que ser un aumento en la producción de calor. La aplicación de frío en la fiebre equivale, entonces, a "echarle leña a la hoguera". Es cierto que la temperatura, medida con el termómetro clínico, efectivamente desciende, pero hay que considerar que este descenso es artificial, puesto que mientras la piel se enfría, el interior del cuerpo permanece caliente o incluso aumenta su temperatura.

Varios de los métodos de control térmico por medios físicos se han desechado porque se asocian con consecuencias graves para los pacientes: los enemas de agua helada han propiciado colapso circulatorio; la aplicación de alcohol etílico en la piel ha originado intoxicación alcohólica en niños pequeños.

La idea actual sobre el uso de los medios físicos es la de favorecer la disipación de calor de la manera más natural posible, sin estimular la termogénesis. En la mayor parte de los casos basta con eliminar el exceso de ropa, ingerir agua fresca y mejorar la ventilación de la habitación. Hay que recordar que la fiebre se acompaña, en la primera fase, de alucinación senestésica de frío, de manera que el paciente tiende, instintivamente, a cubrirse con más ropa y esto propicia una mayor elevación térmica.

La mejor indicación para el empleo de los medios físicos es la hipertermia, no la fiebre. En casos de

hipertermia el organismo se comporta de una manera más parecida a un cuerpo físico inerte o, mejor aún, se conduce como un organismo poiquiloterma que tiende a adoptar la temperatura del medio que lo rodea.

Fármacos antipiréticos y antitérmicos

Muchos medicamentos se han utilizado para el tratamiento farmacológico de la fiebre y de la hipertermia y se pueden adoptar dos modalidades: administrar el medicamento a intervalos regulares con el fin de evitar la elevación térmica, o bien administrarlo cada vez que la temperatura ascienda por arriba de cierto límite que origine molestias suficientes para justificar su empleo (la consabida PRN). La primera modalidad es mucho más eficaz, pero enmascara más la evolución natural del padecimiento que origina la fiebre.

La lista de medicamentos antipiréticos y antitérmicos incluye salicilatos (ácido acetil-salicílico, salicilato de sodio, salicilato cálcico, salicilamida); aminofenoles (acetaminofén, acetanilida, fenacetina); ácidos arilalcanoicos (buprofén, fenopropén, ketopropén, naproxén); fenilpirazoles (antipirina, aminopirina, dipirona, fenilbutazona y oxifenbutazona); ácido mefenámico; indometacina y corticoesteroides. Todos ellos tienen efectos colaterales y no muestran diferencias muy grandes en su potencia antipirética.

Los más utilizados en la práctica son aspirina, acetaminofén y dipirona. La aspirina se recomienda en dosis de 300 a 1000 mg cada 3 ó 4 horas en los adultos; en los niños se utilizan dosis de 10 a 20 mg/kg de peso cada 6 horas sin exceder de 3.6 g por día; debe recordarse que está contraindicada en los niños menores de un año por el alto riesgo de intoxicación con acidosis metabólica grave e insuficiencia renal, también se suele contraindicar en los niños que padezcan o estén convalecientes de influenza o varicela pues en estos casos se ha propuesto una relación de la aspirina con el síndrome de Reye.

El acetaminofén se recomienda en dosis de 300 a 600 mg cada 4 ó 6 horas en los adultos, y de 10 a 15 mg/kg de peso cada 4 ó 6 horas en el niño en éste último, y sobre todo en el lactante, se le considera el medicamento de elección para el tratamiento farmacológico de la fiebre; a la dosis terapéutica es un medicamento muy bien tolerado y sin efectos secundarios; por el contrario, cuando se administra en grandes cantidades provoca una intoxicación grave, frecuentemente mortal.

Seguido también para el adulto el acetaminofén constituye una buena alternativa, y la decisión de utilizar este medicamento o elegir la aspirina depende de las características del enfermo, pues en algunos puede

estar contraindicado (enfermedad péptica, trastorno de la hemostasia, empleo de anticoagulantes y otras).

La dipirona se utiliza mucho en nuestro país, a pesar de que en otros países ha sido proscrita. Las razones por las que se utiliza tan frecuentemente son que es relativamente potente, que se puede utilizar tanto por vía bucal como por las vías intramuscular, intravenosa y rectal, que actúa en forma rápida, que no suele producir efectos gastrointestinales molestos como otros antipiréticos y que ha sido ampliamente promovida por la industria farmacéutica. La razón de que se haya prohibido su venta en otros países es que se le ha relacionado con agranulocitosis grave y porque puede propiciar colapso vascular, sobre todo cuando se administra por vía endovenosa.

La aspirina y el acetaminofén parecen ejercer su efecto antipirético impidiendo la síntesis de prostaglandinas hipotalámicas principalmente. Ninguno de ellos provoca descenso de la temperatura en individuos eutérmicos, al menos a las dosis habituales. Por esta razón se puede calificar con toda propiedad como antipiréticos, como antifebriles, porque para que se manifieste este efecto tiene que haber fiebre. La dipirona, en cambio, si bien es capaz de inhibir la síntesis de prostaglandinas, también puede provocar hipotermia en individuos sin fiebre, aparentemente por una estimulación inespecífica de los mecanismos termolíticos. Esto explica también el efecto vasodepresor que se observa a

veces después de la administración endovenosa, y le confiere un cierto papel en el tratamiento de la hipertermia.

El naproxén se ha utilizado en el diagnóstico diferencial de la fiebre y se ha propuesto que, a dosis de 250 mg dos veces al día, disminuye la elevación térmica en pacientes con fiebre por neoplasia, en tanto que este efecto no se observa en la fiebre debida a infección.

El riesgo que tiene la fiebre de provocar lesiones graves es relativamente bajo pues provoca aumento regulado de la temperatura que nunca excede los 41.7°C, lo que generalmente no provoca daño tisular. Solamente los niños con convulsiones febriles, los pacientes con insuficiencia cardiaca o al borde de ella, los que presentan síndromes de hiperviscosidad, los enfermos con insuficiencia hepática o renal graves, los que tienen desequilibrios hidroelectrolíticos y algunos más tienen peligro de complicaciones por la fiebre. En la gran mayoría de los individuos la prescripción de un tratamiento antipirético tiene el único propósito de aliviar las molestias.

La hipertermia, en cambio, si puede propiciar consecuencias serias, incluso la muerte, pues puede alcanzar los 46°C y provocar daño en los tejidos. El tratamiento de la hipertermia constituye un fin en sí mismo y, frecuentemente, es una auténtica emergencia médica.

