

Etiología del hipocratismo digital

MANUEL MARTINEZ-LAVIN*

El hipocratismo digital es una deformidad singular por varias razones: es quizás el signo clínico más antiguo, razón por la cual lleva el epónimo del Padre de la Medicina. Es inconfundible, para reconocerlo basta la inspección acuciosa de los dedos. Su aparición anuncia en la mayoría de los casos un grave padecimiento, asentado la más de las veces en el tórax.¹ Por otro lado, no se han aclarado los mecanismos por los cuales diversas patologías inducen la expresión de tan peculiar deformidad digital. Sin embargo, en los últimos años se han logrado avances significativos a este respecto.²

El objetivo del presente trabajo es analizar adquisiciones recientes en la etiología del hipocratismo digital.

Definiciones

El tema está lleno de controversias e incertidumbres, producto de observaciones empíricas en casos aislados.² En esta área son excepcionales los estudios metódicos. Por eso es primordial definir las entidades a discutir.

Hipocratismo digital. Es la deformidad globosa de la punta de los dedos (Figura 1); sinónimos: dedos en palillo de tambor, dedos en cabeza de serpiente o acropaquia. Hemos propuesto el índice digital como un método sencillo para definir con números esta deformidad y clasificar la gravedad de la anomalía, lo que permite comparar grupos de pacientes y/o respuestas a tratamiento.³

Osteoartropatía hipertrófica (OAH). Es un síndrome clínico-radiológico caracterizado por proliferación excesiva de piel y tejido óseo en la parte más distal de las extremidades la cual se manifiesta como hipocratismo digital y neoformación perióstica (Figura 2); sinónimos: osteopatía hipertrofiante, enfermedad de Bamberger y Marie.

Trabajo de ingreso presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 13 de marzo de 1991.

* Académico numerario. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

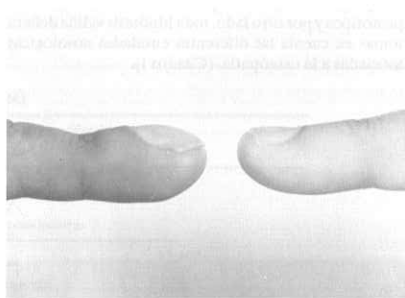


Figura 1. Deformidad globosa del dedo hipocrático comparada con la morfología digital normal.



Figura 2. Proliferación perióstica avanzada de tibias y peronés en un paciente con cardiopatía congénita cianótica.

Hay quienes insisten en que el hipocratismo digital y la OAH son entidades diferentes.^{4,5} A nuestro parecer hemos presentado evidencia de que las dos entidades son estadios del mismo padecimiento,^{6,8} y así se las considerará en este artículo.

Factores de crecimiento: Son hormonas polipeptídicas de reciente descripción y tienen acción anabólica, tanto parácrina como endócrina, sobre diferentes células, en especial sobre los fibroblastos. Entre los factores de crecimiento se consideran al epidérmico, al derivado de plaquetas y a los insulinoideos.^{9,22}

Clasificación: Para estudiar su etiología una clasificación adecuada de la OAH es de primordial importancia, ya que esto permite por un lado identificar a los prototipos y por otro lado, toda hipótesis válida deberá tomar en cuenta las diferentes entidades nosológicas asociadas a la osteopatía. (Cuadro I).

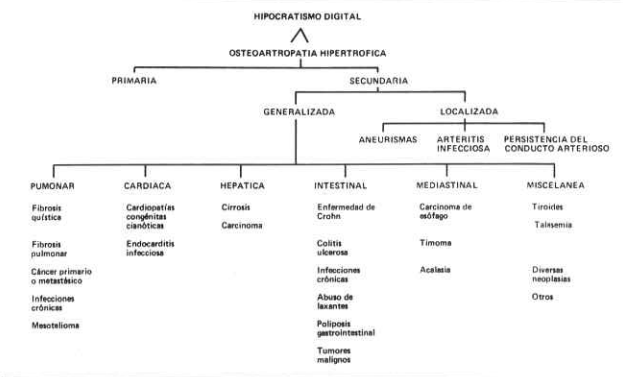
vasodilatación como mecanismo reflejo.

Esta teoría se origina en la observación empírica con cinco casos inoperables de cáncer de pulmón a los cuales se les practicó vagotomía durante la exploración quirúrgica, desapareciendo el dolor óseo en el post-operatorio.¹¹ Esta manera de pensar no explica los prototipos de la OAH (los casos primarios y los asociados a CCC) ya que en estas patologías no hay afección del nervio vago. Tampoco explica los casos localizados de OAH secundarios a endarteritis.

La otra hipótesis -a la cual nosotros nos adherimos- es la humoral.⁸ Fue originalmente propuesta por Marie.¹² Sugiere que la OAH aparece cuando el pulmón falla en inactivar una sustancia normalmente presente en la circulación venosa central. Tal sustancia pasaría a la circulación sistémica e induciría la acropaquia. El paradigma de esta teoría serían las CCC en las cuales el

Cuadro I

**Clasificación del hipocratismo digital
y de la osteoartropatía hipertrofica**



Los prototipos son la forma primaria en la cual no existe enfermedad concomitante⁹ y por lo tanto la osteopatía se puede estudiar en su manifestación "pura" y la asociada a cardiopatías congénitas cianóticas (CCC) pues todos los pacientes con estas cardiopatías presentan hipocratismo digital,³ y más de la tercera parte manifiestan el síndrome completo (OAH).¹⁰

Etiología: en este respecto existen dos corrientes de opinión: La neurogénica que sugiere un impulso que nace del órgano enfermo, viaja a través del nervio vago e induce la OAH a través de fenómenos que incluyen

pulmón queda excluido de gran parte de la circulación. Ya se han discutido los mecanismos por los cuales aparecería la OAH en otro tipo de patología toraco-abdominal.⁸

Se han sugerido varias sustancias como posibles responsables de la osteopatía; ninguna propuesta ha resistido los estudios metódicos. Nosotros estudiamos dos que en aquel entonces estaban en boga; la ferritina¹³ y la prostaglandina E₂;¹⁴ comprobamos que ninguna estaba anormalmente elevada en los pacientes si se los comparaba con un grupo control apropiado.

En 1987 propusimos una hipótesis unificadora para la OAH en la cual planteamos sus posibles mecanismos patogénicos. Postulamos que en el epicentro de la OAH debería de estar la hiperactividad de uno de los factores de crecimiento recientemente descritos.⁸ La razón fue que previamente habíamos demostrado que la OAH no era un padecimiento inflamatorio ni autoinmune⁹ sino un síndrome proliferativo de piel y tejido óseo; por lo tanto el fibroblasto debería ser la célula blanco.

Siguiendo este orden de ideas, meses más tarde Dickinson y Martin propusieron que el factor de crecimiento podría ser el derivado de plaquetas.¹⁵ Ellos escogen a las plaquetas **basados** en el modelo matemático de Trowbridge et al.¹⁶ Este modelo establece que la fragmentación progresiva de cualquier cuerpo produce partículas de diferentes tamaños. Si se ordenan dichos fragmentos de acuerdo a su volumen la gráfica resultante tendrá una configuración logarítmicamente normal (log-normal). Las matemáticas consideran que la curva de distribución de volumen log-normal representa necesariamente un fenómeno de fragmentación. Trowbridge et al observaron que la curva de distribución del volumen plaquetario (CDVP), independientemente de número y tamaño de las plaquetas, conserva su característica log-normal. En base a esto y en contra del concepto tradicional, según el cual las plaquetas se forman en la médula ósea, proponen que en situaciones normales todas las plaquetas se forman en el pulmón como producto de la fragmentación progresiva de los megacariocitos en ese árbol arterial.¹⁶ Hay que aclarar que esta teoría no ha sido validada por los hematólogos.¹⁷

Basándose en este modelo matemático Dickinson y Martin propusieron que en las CCC los grandes fragmentos megacariofíticos no entran a la circulación pulmonar debido a los cortocircuitos, sino que pasan directamente a la circulación sistémica y se impactan en su parte más distal, liberando factores de crecimiento e induciendo la acropauquia.¹⁵

De ser ciertas estas premisas, se esperaría que los pacientes con CCC tuvieran en la circulación venosa periférica trombocitos de gran tamaño y, lo que sería más definitorio, que la CD VP perdiese su configuración log-normal ya que las plaquetas serían heterogéneas en el sentido estricto de la palabra y sólo parte de ellas se originarían en el pulmón.

Estudiamos entonces 14 pacientes con CCC e hipocratismo digital y un grupo control adecuado. En todos ellos medimos el volumen plaquetario medio y la CDVP. Los resultados fueron impresionantes. A diferencia de los controles, los pacientes tuvieron un volumen plaquetario medio significativamente mayor. Todos los controles mostraron una CDVP log-normal. En contraste, la

curva de los pacientes fue aberrante. La observación de los frotis de sangre de los pacientes corroboró la presencia de macrotrombocitos que llegaban a tener el tamaño de los eritrocitos.¹⁸ Observaciones posteriores han corroborado nuestros resultados. Las figuras 3A, 3B y 3C dan ejemplos demostrativos. Estas gráficas fueron hechas con un contador diferente al de nuestro estudio original. Aquí utilizamos el equipo SA-1000, el cual además de separar, medir y graficar el tamaño de las plaquetas hace lo mismo con los eritrocitos. Así se puede estudiar la interdependencia de los volúmenes plaquetarios con los eritrocitos. La línea de las abscisas mide el tamaño de las partículas; la primera gráfica corresponde a las pla-

Figura 3A.

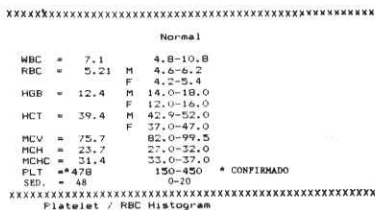


Figura 3A, 3B y 3C. Curvas de distribución de los volúmenes plaquetarios y eritrocíticos. La curva de la izquierda corresponde a las plaquetas, mientras que la de la derecha mide el tamaño de los eritrocitos. A) Paciente con artritis reumatoide sin hipocratismo digital, se muestra trombocitosis pero la curva plaquetaria conserva su configuración log-normal. B) Paciente con enfisema pulmonar, cianosis, poliglobulia sin hipocratismo digital. La curva plaquetaria conserva una distribución log-normal. C) Paciente con cardiopatía congénita cianótica con poliglobulia y marcado hipocratismo digital. La curva plaquetaria es aberrante, finaliza en una cuesta ascendente que se funde con la curva eritrocítica.

Figura 3B.

```

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
Normal
WBC = 8.0      4.8-10.8
RBC = 5.78    M 4.6-6.2
HGB = 19.4    F 4.2-5.4
HCT = 55.7    M 14.0-18.0
MCV = 96.4    F 12.0-16.0
MCH = 33.5    M 42.9-52.0
MCHC = 34.9   F 37.0-47.0
PLT = 207     82.0-99.5
SD = 1        27.0-32.0
SD = 1        33.0-37.0
SD = 1        150-450
SD = 1        0-20
Platelet / RBC Histogram

```



quetas y la segunda a los eritrocitos. Las ordenadas miden el número relativo. La figura 3-A corresponde a un paciente de 40 años de edad con artritis reumatoide activa, sin hipocratismo digital; se aprecia trombocitosis y microcitosis. A pesar de la trombocitosis la CDVP tiene un ascenso rápido y descenso lento típico de la configuración log-normal. La figura 3-B pertenece a un paciente de 68 años de edad con enfisema pulmonar, poliglobulia, cianosis, sin hipocratismo digital. La CDVP se conserva log-normal y se observa poliglobulia (hematocrito 55.7). El histograma 3-C corresponde a un paciente de 36 años de edad con CCC debida a transposición de los grandes vasos, con poliglobulia, cianosis y marcado hipocratismo digital; la CDVP es aberrante, perdió la configuración log-normal, finaliza en una cuesta ascendente que se funde con la curva eritrocitaria lo que demuestra la presencia de macrotrombocitos lo cual se corroboró con el examen del frotis sanguíneo.

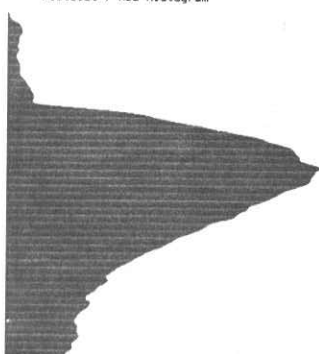
Como señalamos en nuestro estudio,¹⁸ existen otros datos clínicos y experimentales que sugieren que las plaquetas juegan un papel primordial en el desarrollo de la OAH; la peculiar distribución de la acropaquia que comienza en las partes más distales de las extremidades

Figura 3C.

```

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
Normal
WBC = 5.3      4.8-10.8
RBC = 9.13    M 4.6-6.2
HGB = 21.0    F 4.2-5.4
HCT = 66.9    M 14.0-18.0
MCV = 73.2    F 12.0-16.0
MCH = 23.0    M 42.9-52.0
MCHC = 31.5   F 37.0-47.0
PLT = 249     82.0-99.5
SD = 0        27.0-32.0
SD = 0        33.0-37.0
SD = 0        150-450
SD = 0        0-20
Platelet / RBC Histogram

```



y evoluciona en forma centrípeta^{7,19} sugiere que las plaquetas anormales son atrapadas y degranuladas en las partes más distales del torrente arterial, ya que estos elementos lo recorren en flujo axial. La activación plaquetaria explicaría los casos de OAH asociados a gran daño endotelial como son los de endocarditis o endarteritis infecciosa.

Por otro lado, se reconoce que los pacientes con CCC con frecuencia presentan trombocitopenia debido a un estado de hipermetabolismo plaquetario.²⁰ Otros estudios han encontrado que el plasma (pero no el suero) de los pacientes con CCC tiene niveles elevados de tromboglobulina B y el factor 4 plaquetario, lo que sugiere degranulación *in vitro* de las plaquetas.²¹ Todos estos datos apoyan la noción de que alguno de los factores plaquetarios tiene un papel primordial en el desarrollo de acropaquia.

La etiología del hipocratismo digital no solamente tiene valor arqueológico. El dilucidar sus mecanismos tendrá implicaciones en diversas áreas de la medicina, sobre todo en la cardioneumología.² El tiempo y desde luego, más investigaciones, señalarán si las propuestas aquí expresadas, son ciertas.

Referencias

- Martínez-Lavín M, Pineda C, Weisman M. Hypertrophic osteoarthropathy. En: Schumacher R, ed. *Primer on the rheumatic diseases*, cap 61. Atlanta Ga: The Arthritis Foundation 1988.
- Martínez-Lavín M. Osteopatía hipertrofiante: Nuevas perspectivas. *Rev Esp Reumatol* 1989; 16: 79-80.
- Vázquez-Abad D, Pineda C, Martínez-Lavín M. Digital clubbing: A numerical assessment of the deformity. *J Rheumatol* 1989; 16: 518-520.
- Doyle L. Pathogenesis of secondary hypertrophic osteoarthropathy: an hypothesis. *Eur Resp J* 1989; 2: 105-106.
- Shneerson J. Digital clubbing and hypertrophic osteoarthropathy: the underlying mechanisms. *Br J Dis Chest* 1981; 75: 113-131.
- Martínez-Lavín M, Pineda C, Vázquez-Abad C. Platelets and clubbing (carta). *Lancet* 1988; 1: 761.
- Pineda C, Guerra J, Weisman M, Resnick D, Martínez-Lavín M. The skeletal manifestations of clubbing: a study in patients with cyanotic heart disease and hypertrophic osteoarthropathy. *Semin Arthritis Rheum* 1985; 14: 263-267.
- Martínez-Lavín M. Digital clubbing and hypertrophic osteoarthropathy: a unifying hypothesis. *J Rheumatol* 1987; 14: 6-8.
- Martínez-Lavín M, Pineda C, Valdez T, Cajigas JC, Weisman M, Gerber N, Steigler D. Primary hypertrophic osteoarthropathy. *Semin Arthritis Rheum* 1988; 17: 156-162.
- Martínez-Lavín M, Bobadilla M, Casanova J, Attié F, Martínez M. Hypertrophic osteoarthropathy in cyanotic congenital heart disease. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1186-1193.
- Flavell G. Reversal of pulmonary hypertrophic osteoarthropathy by vagotomy. *Lancet* 1956; 1: 26-262.
- Marie P. De l'osteoarthropathie hypertrophique pneumonique. *Rev Med (Paris)* 1890; 10: 1-36.
- Castillejos G, Martínez-Lavín M. Discrepancy between arterial ferritin levels and the presence of digital clubbing (carta). *Clin Rheumatol* 1987; 6: 48-50.
- Martínez-Lavín M, Castillejos G. Ferritin and prostaglandins in hypertrophic osteoarthropathy. *J Rheumatol* 1986; 13: 834-835.
- Dickinson C, Martin J. Megakaryocytes and platelet clumps as the cause of finger clubbing. *Lancet* 1987; 2: 1434-1435.
- Trowbridge E, Martin J, Slater D. Evidence for a theory of physical fragmentation of megakaryocytes, implying that all platelets are produced in the pulmonary circulation. *Thromb Res* 1982; 28: 461-475.
- Radley J. Pulmonary platelet production: a physical analogue of mitosis? *Blood Cells* 1988; 13: 459-461.
- Vázquez-Abad D, Martínez-Lavín M. Macrothrombocytes in the peripheral circulation of patients with cardiogenic hypertrophic osteoarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 59-62.
- Pineda C, Martínez-Lavín M, Goobar D, Clopton P, Resnick D. Periostitis in hypertrophic osteoarthropathy. Relationship to disease duration. *AJR* 1987; 148: 773-778.
- Waldman J, Czapek E, Paul M, Schwartz A, Levin D, Schindler A. Shortened platelet survival in cyanotic heart disease. *J Pediatrics* 1975; 87: 77-79.
- Rosove M, Hocking W, Harving S, Perloff J. Studies of Beta-thromboglobulin, platelet factor 4 and fibrinogen in A. in erythrocytosis due to cyanotic congenital heart disease. *Thromb Res* 1983; 29: 225-235.
- Hall K. The potential role of growth factors in clinical medicine. *J Intern Med* 1989; 225: 35-36.

COMENTARIO

PEDRO ANTONIO REYES-LOPEZ*

Escuchamos con atención el trabajo de ingreso del doctor Manuel Martínez Lavín. Reumatólogo clínico, al completar su entrenamiento en el extranjero, se incorporó al Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Casa donde la actividad catalizadora del maestro Chávez, propició el nacimiento de la Reumatología como especialidad médica en nuestro país, bajo la figura de otro académico, el doctor Javier Robles Gil.

Desde el fin de la Segunda Guerra la Reumatología, en México y en el mundo, incorporó a su bagaje conceptual las ideas de avanzada de la Inmunología, la Bioquímica y de más reciente adición, la Biología Molecular. Los frutos dieron el ciento por uno, y los matices de esas ciencias básicas dan su fisonomía de la Reumatología contemporánea como una subespecialidad entre las de avanzada más conspicua en la Medicina Interna.

El doctor Martínez Lavín pronto ganó fama de buen clínico y fue factor determinante en el establecimiento del Curso Universitario que en el Instituto de Cardiología, forma Reumatólogos desde hace ya 11 años. Además de su actividad asistencial y docente, al iniciar su labor como investigador clínico, mostró perspicacia y oportunidad, su atención no siguió la vía común; se dirigió a un signo clínico humilde, tan simple que todos lo reconocemos a golpe de vista y no valoramos más, la deformidad peculiar de las últimas falanges en manos y pies, los "dedos en palillo de tambor", dedos hipocráticos, pues el signo lo describió el padre de la Medicina.

Pronto la inquietud científica de Martínez Lavín dio fruto: ideó un índice relacionando las dimensiones de la deformidad digital, y obtuvo así una variable dimensional en vez de una nominal u ordinal en el mejor de los casos; este facilita el estudio de la anomalía y homogeniza la observación. También, con ayuda de antiguos alumnos, ahora colaboradores entusiastas, describió las alteraciones óseas, del periostio y de las articulaciones en la osteoartropatía hipertrofica, la entidad nosológica de la que los dedos hipocráticos son un signo clínico. A las aportaciones descriptivas, que fueron reconocidas en revistas de circulación internacional, siguió la inquietud por conocer la fisiopatología de la proliferación tan notable del mesénquima en la osteoartropatía hipertrofica. ¿Cómo relacionar la insaturación arterial persistente con la generación de fibroblastos y matriz extracelular? Pronto descartó Martínez Lavín la teoría neurogénica, con sustento apenas anecdótico.

* Académico numerario.

dótico, y hombre de su tiempo, volvió su atención a la Biología, a las células y sus productos que modulan respuestas tisulares.

Descartó la influencia de sustancias presentes sólo en sangre venosa que escapan de una hipotética inactivación en la circulación menor; pero ese estudio le llevó a demostrar que las plaquetas son, probablemente, el eslabón que liga el corto circuito derecha-izquierda, la insaturación y el crecimiento anormal de las falanges. En efecto, los pacientes tienen plaquetas gigantes que escapan del cedazo pulmonar, y que al impacto en la circulación distal, liberan factores paracrinos que estimulan la proliferación del mesénquima y sus células. Esta teoría va encontrando apoyo, y ha hecho que Martínez Lavín sea

conocido y reconocido como uno de los expertos que organizan este año una reunión internacional para ahondar en el estudio de la Osteoartropatía hipertrófica y los dedos hipocráticos.

Tal vez podría anotarse en los planes a futuro en estos terrenos, un estudio prospectivo para explorar si el uso continuo de agentes que evitan la activación de las plaquetas, inhibe el desarrollo de la osteoartropatía en niños con cardiopatía cianótica congénita, y, por supuesto, la identificación RNAm en los fibroblastos de los tejidos en proliferación, incorporando la Biología Molecular a los cuidadosos estudios de Martínez Lavín y sus colaboradores.

