

Bioequivalencia

Cuando se descubre un nuevo fármaco se tiene que realizar una evaluación sumamente cuidadosa acerca de su efectividad y de su seguridad antes de ser introducido a la terapéutica. En la actualidad es frecuente que antes de que se apruebe el nuevo fármaco, se deba de contar con estudios clínicos en donde se avale que dicha sustancia se haya administrado a varios miles de pacientes, generalmente entre 10 mil y 20 mil. El objeto de utilizar tan alto número de pacientes es proveer a la terapéutica de nuevos medicamentos más efectivos y seguros que los conocidos. A los medicamentos fabricados con dichos fármacos originales se les conoce como medicamentos o productos innovadores. Frecuentemente, dichos medicamentos innovadores están protegidos por patentes, sin embargo, en algunos casos se suelen otorgar licencias para que otras industrias farmacéuticas puedan explotar, comercialmente, la misma sustancia, pero con una marca diferente. También puede suceder que después de que se vence una patente, diferentes laboratorios quieran producir sus propias marcas con base en el mismo principio activo, o bien que se exploten comercialmente en países en donde no existan patentes (como era México hasta 1992). Con el objeto de que los productos nuevos garanticen tener la misma calidad del compuesto innovador, es frecuente que las autoridades de salud de los países desarrollados exijan que la marca nueva basada en el principio activo conocido, sea tan efectiva como resultó ser el producto innovador. Hay dos formas de poder asegurar lo anterior: una es realizar un gran número de estudios clínicos para poder comparar ambos productos y determinar que en efecto son iguales o muy semejantes. Sin embargo, esto consumiría mucho tiempo y el costo sería sumamente alto. La otra forma de poder asegurar que ambos medicamentos son igualmente efectivos es mediante un estudio de bioequivalencia.

Así, se determina que dos marcas de medicamentos basados en el mismo principio activo y con la misma dosis y vía de administración (generalmente bucal), son bioequivalentes cuando producen una concentración máxima similar y un área bajo la curva de concentración sanguínea *vs* tiempo semejantes. La restricción del uso de radioisótopos en los voluntarios sanos y el descubrimiento de fármacos cada vez más potentes, ha obligado al empleo de técnicas analíticas muy sensibles como la gromatografía líquida de alta resolución, la cromatografía de gases (con detector de captura de electrones) y la cromatografía de gases combinada con espectrometría de masas. Es relativamente frecuente que se tengan que determinar cantidades del orden de nonagramos o aún de picogramos del fármaco por ml de plasma o de suero.

Aunque parecería obvio que varios medicamentos manufacturados con el mismo principio activo deberían de comportarse en forma idéntica, la realidad es que con relativa frecuencia se encuentra que algunos medicamentos genéricos (así se denomina a los medicamentos que tienen una marca distinta, pero tienen la misma sustancia activa y la misma dosis) no pasan una prueba de bioequivalencia. Las industrias farmacéuticas que producen productos no bioequivalentes son generalmente empresas pequeñas que no tienen capacidad de realizar un estudio de esta naturaleza, ni quieren costearlos para que los realice algún equipo de investigación perteneciente a una institución académica oficial y menos aún instituciones privadas que tienen costos más elevados.

Desgraciadamente se ha constatado en algunas ocasiones, que dichas empresas surten al sector salud, lo que puede resultar en tratamientos totalmente inadecuados, aun en el caso de que se haya hecho un buen diagnóstico y una prescripción adecuada. En tales casos lo que ocurre es que el medicamento no es absorbido en forma adecuada y por lo tanto no habrá bioequivalencia con el medicamento innovador. Si el medicamento en cuestión se tratara de un antibiótico y con el medicamento genérico sólo se alcanzara una fracción pequeña de la concentración que produce el medicamento innovador, es fácil predecir una falta de efecto terapéutico acompañada de un aumento de la resistencia bacteriana debida a que la concentración del antibiótico fue insuficiente para ejercer su efecto bactericida o bacteriostático en forma adecuada.

Los estudios de bioequivalencia se suelen llevar a cabo en voluntarios sanos que reciben en forma aleatoria una formulación del producto innovador, o del producto genérico. Las muestras de sangre se deben de tomar antes y a diversos intervalos después de la administración del medicamento, pero siempre deberán de prolongarse hasta cubrir tres vidas medias del medicamento. La definición más simple de vida media biológica es el tiempo que tarda la concentración sanguínea máxima de un fármaco en llegar a la mitad. Todas las formulaciones farmacéuticas que quieran compararse para investigar si son bioequivalentes deben de probarse en los mismos voluntarios sanos, para tratar de disminuir la variación biológica. Se sugiere que el intervalo mínimo entre dos administraciones sea de cinco vidas medias biológicas (frecuentemente se prefiere utilizar un intervalo ligeramente superior a dicho tiempo, para tener la seguridad de que ya no se encuentra ninguna concentración del medicamento cuando se administre la formulación siguiente). El número de voluntarios sanos que debe de incluir un estudio de bioequivalencia es difícil de fijarlo en términos absolutos, sin embargo, frecuentemente se acepta que el número mínimo deberá ser de 12 sujetos. Este número es

generalmente satisfactorio cuando se trata de fármacos que se absorben en forma rápida y completa, pero sobre todo cuando se sabe que hay poca variabilidad biológica. Cuando las sustancias se absorben lentamente, en forma incompleta o hay una variabilidad biológica considerable, se tiene que recurrir a un número mayor de sujetos. Aunque se puede recurrir a una ecuación para tratar de predecir cuál es el número necesario de voluntarios para cada fármaco; en algunos países se suelen utilizar rutinariamente 24 voluntarios sanos para realizar cualquier estudio de bioequivalencia.

En un estudio farmacocinético se pueden calcular muchos parámetros, sin embargo, los que se toman en cuenta para determinar la bioequivalencia son sólo dos: el más importante es el área bajo la curva, es decir, la concentración sanguínea (que puede medirse en el plasma, suero o en sangre total) medida a intervalos diversos que permitan observar el aumento del fármaco en la sangre, su nivel máximo y la forma en que decae su concentración hasta casi desaparecer (la observación debe de mantenerse por lo menos durante tres vidas medias biológicas del fármaco activo). Para que los medicamentos sean bioequivalentes, los datos deberán de ser sometidos a una prueba de intervalos de confianza (generalmente la de Westlake) en donde los datos reales deberán de quedar comprendidos entre 80 y 125 % del promedio obtenido con el producto innovador (100 %). El otro parámetro considerado en la bioequivalencia es la concentración máxima observada. Este parámetro nos permite distinguir a formulaciones que tienen diferente velocidad de absorción, ya que si alguna formulación se absorbera demasiado rápido podría dar lugar a efectos colaterales debidos a una concentración muy alta en un momento dado, por otra parte una concentración máxima baja podría resultar en una efectividad pobre. Sin embargo, se sabe que este parámetro puede ser más variable que el anterior, por lo que el sistema europeo acepta una variación de 70 a 136%, aunque en los EUA se sigue considerando como límites máximos de variación a 80 y 125 %.

A pesar de que los estudios de bioequivalencia se exigen en algunos países desde hace más de 20 años, en México no existe una legislación que clarifique cuándo se debe de solicitar un estudio de este tipo y más bien permiten que esto se determine por las autoridades del sector salud en forma discrecional. Hay varias razones por las cuales deberían de exigirse estudios de bioequivalencia en nuestro país, por lo menos en los fármacos en que se conoce que hay una variabilidad biológica importante. En primer lugar, para proteger la salud del pueblo mexicano a través de garantizarle medicamentos adecuados para tratar sus enfermedades. Por otra parte, se sabe que algunos medicamentos como la nifedipina parecen metabolizarse más lentamente por el mexicano (probablemente debido a un polimorfismo

genético), mientras que las sustancias que son acetiladas (como la isoniazida), parecen ser metabolizadas más rápidamente y por lo tanto tendrían un área bajo la curva menor que la reportada en otros países, y existen otros medicamentos como la combinación de trimetoprim con sulfametoxazol que tienen una bioequivalencia similar a la observada en países con población fundamentalmente caucásica). Por lo tanto, para poder asegurar que el efecto de los medicamentos será igual al observado en los sitios en donde se realizaron los estudios iniciales del fármaco, es indispensable que los medicamentos que se usan en México sean sometidos, no solamente a bioequivalencia en el caso de medicamentos genéricos, sino a biodisponibilidad en el caso de medicamentos originales novedosos, para poder modificar la posología de algunos medicamentos en México, cuando se juzgue necesario. Una razón adicional para realizar estudios de bioequivalencia, es la disparidad tremenda que existe entre la capacidad de realizar dichos estudios en México vs. EUA y Canadá. Si el tratado de libre comercio se aprueba, los medicamentos genéricos que provengan de esos países no tendrán ningún problema en ser introducidos a nuestro país, en cambio lo opuesto no podrá ocurrir en la gran mayoría de los casos debido a la falta de un estudio de bioequivalencia adecuado.

Actualmente hay varios sitios en donde se pueden realizar los estudios de bioequivalencia en México, pero sólo pocos de ellos llenan los requisitos internacionales para que sus reportes sean aceptados en otros países. Es probable que una forma de acelerar el proceso y aumentar los laboratorios y/o hospitales en donde se lleven a cabo estudios de bioequivalencia de acuerdo a los estándares internacionales, sería modificando la legislación mexicana al respecto y obligando a las industrias farmacéuticas a sufragar los costos de esta actividad.

Hiperplasia prostática

La hiperplasia prostática (HP), es la neoplasia benigna más común en el hombre. En estudios de necropsia la frecuencia a los 40 años es de 25%; llegando al 100% a los 80. Esto no significa que todos los que tienen la neoplasia microscópica, desarrollen la enfermedad clínica. Los síntomas se presentan en 10% a los 40 años y en 40% de los hombres a los 70. Es interesante señalar que los japoneses tienen una menor frecuencia de la enfermedad clínica que los caucásicos. En Estados Unidos el tratamiento quirúrgico de la hiperplasia prostática es la segunda en frecuencia en hombres por arriba

de 50 años (después de la extirpación de cataratas); alrededor de 400,000 prostatectomías se efectúan anualmente. El 30% de los hombres que lleguen a los 80 años, van a requerir tratamiento para la hiperplasia prostática obstructiva. Existen pocos estudios desde el punto de vista epidemiológico y de la historia natural de la HP, por lo que no es posible determinar, cuáles son las causas ambientales, culturales, sociales o genéticas que provocan la HP, por lo tanto no hay medidas preventivas.

La hiperplasia prostática es el resultado del crecimiento sin control de varios elementos celulares de la glándula prostática, para que este fenómeno ocurra, actualmente se reconocen dos factores; uno la vejez, y la presencia de andrógenos. Se ha considerado que la HP no es una condición premaligna, ya que la neoplasia benigna o maligna, se desarrolla en regiones diferentes de la glándula, probablemente con etiologías independientes. El cáncer de próstata (CAP) se desarrolla con mayor frecuencia en la zona periférica, mientras la HP, en las glándulas peri-uretrales, de la región proximal de la uretra prostática por arriba del *verum montanum*. La proliferación celular en ambos padecimientos puede tener una influencia sistémica o local parecida, ya que 25% del CAP se origina en la región central de la próstata.

La edad se ha considerado como un factor de riesgo para el desarrollo de HP en el hombre. Paradójicamente la HP se desarrolla cuando la función testicular se encuentra declinando, siendo los andrógenos un elemento esencial en la patogénesis de la HP. La castración o el hipopituitarismo antes de los 40 años inhibe el desarrollo de la HP. El crecimiento prostático puede tener una regresión después de la orquitectomía o tratamiento anti-androgénico como los análogos LH-RH. El crecimiento prostático anormal parece ser mediado por andrógenos, ya sea en forma activa o permisiva. El crecimiento prostático normal, depende de la circulación androgénica en todos los mamíferos, pero es también importante reconocer que el crecimiento prostático anormal (HP) es un padecimiento que se presenta únicamente en el perro y en el hombre adulto, esta especificidad de especie, debe dirigir la atención a la naturaleza de las hormonas circulantes de estas especies o en particular a las características bioquímicas de las células blanco que facilitan la propensión a un crecimiento anormal. Igualmente interesante es la posible relación directa anatómica entre los testículos y la próstata en estas dos especies.

La enfermedad sintomática se presenta generalmente después de los 50 años, los cambios histológicos tempranos, relacionados a la patogénesis de la HP, se observan como focos microscópicos de hiperplasia y se pueden reconocer

entre los 25 y 30 años, muy poco tiempo después que la glándula ha llegado a su tamaño maduro que se calcula en aproximadamente 20 gramos. Estos cambios microscópicos se pueden identificar en las próstatas de varones, que viven en los países orientales u occidentales, indicando que existen factores biológicos de iniciación similares, sin embargo el desarrollo de la HP clínica es menor en los países orientales, esto puede sugerir factores dietéticos, esto también sucede con el CAP.

La posibilidad de compuestos estrogénicos débiles en la dieta, producen una supresión del crecimiento prostático y es una de las teorías que actualmente se está manejando. Esto se apoya en que los orientales que emigran hacia el mundo occidental, desarrollan tanto la HP como el CAP en la misma frecuencia que el resto de la población.

La actividad funcional de la glándula prostática adulta es dependiente en gran parte de la concentración plasmática de testosterona, de la cual 90 al 95% de la producción (6 a 7 mgs.), se encuentra sintetizada y secretada por las células de Leydig en los testículos, por la influencia de la hormona luteinizante de la hipófisis los niveles son controlados en retroalimentación negativa con esteroides sobre el eje hipotálamo hipófisis. Los testículos también secretan estrógenos, la secreción mayor se produce de la conversión periférica de andrógenos provenientes de la suprarrenal o de la gónada, por medio del sistema enzimático aromatasa que se encuentra en el músculo y en el tejido adiposo, el resto de la producción de la testosterona proviene directamente de la glándula suprarrenal o del metabolismo periférico de la androstenediona, sin embargo no se ha logrado determinar que exista una influencia de estos esteroides de 19 carbonos, en el crecimiento y función de la próstata. La testosterona pasa libremente a la glándula prostática, y ahí se convierte en dehidrotestosterona DHT por acción de la enzima 5-alfa reductasa. La DHT es el andrógeno más potente que existe. El tejido prostático se encuentra formado por dos componentes, uno glandular donde su función y crecimiento depende de la actividad androgénica y la porción del estroma, donde los estrógenos tienen influencia en su crecimiento. El factor androgénico no explica en forma completa la fisiopatología de la hiperplasia, por lo que existen evidencias de otros factores como responsables de la HP. El factor epidérmico de crecimiento (FEC), es el factor de crecimiento en la próstata humana, que mejor se ha descrito. Es una proteína pequeña con una cadena simple de 53 alfa aminoácidos que se produce en la próstata, y se ha aislado tanto en el líquido prostático como seminal, se han encontrado receptores del (FEC), el 80 a 89% del tejido prostático extirpado quirúrgicamente (HP), y en forma contraria en próstatas normales de hombres por debajo de 30 años no hay receptores de este factor de crecimiento. Existen otros factores de crecimiento como son

factores de transformación alfa y beta, factor de crecimiento de fibroblastos. Existe una plétora de información de estos péptidos o factores de crecimiento en la próstata, pero todavía se encuentra fragmentaria la información. Se sabe que el tejido prostático hiperplásico y normal difieren en la producción o en la respuesta a estos factores de crecimiento. El estudio de los factores de crecimiento ha aumentado su complejidad para entender el desarrollo y el control de la próstata.

Se han invocado otras teorías como es el de las células clonales en donde su multiplicación es independiente de andrógenos, y se ha considerado como un reedespertar de las células primordiales de la próstata.

También hay influencia de la porción glandular sobre el estroma y viceversa. La prolactina tiene una influencia directa sobre la proliferación de las células epiteliales en la próstata y existe evidencia de que la prolactina puede aumentar la incorporación de testosterona al tejido prostático. Desde el punto de vista funcional, la próstata se encuentra inervada tanto por el sistema simpático y parasimpático, y son fundamentales para mantener la integridad estructural y funcional. La próstata tiene en su parte capsular y estromal, gran cantidad de receptores alfa que mantienen una contracción persistente a nivel de la uretra prostática. El diagnóstico de HP obstructiva, se establece con los síntomas de la exploración física, exámenes de laboratorio y gabinete. Los síntomas se han dividido en obstructivos, caracterizados por retardo en el inicio de la micción, disminución del chorro miccional, pujo, prolongación del tiempo de la micción, sensación de vaciamiento incompleto y goteo terminal, este complejo sintomático "de prostatismo", resulta por la obstrucción.

No hay correlación entre el volumen de la próstata y la presencia o no de síntomas. Esto depende de la distribución anatómica del crecimiento, ya que la zona periuretral producirá más síntomas que los lóbulos laterales, por lo tanto el tamaño de la próstata no es un indicativo de la severidad del problema. Entre los síntomas irritativos están la polaquiuria, urgencia, incontinencia secundaria a urgencia y escasa cantidad de volumen urinario; todo esto se asocia a un trastorno a nivel del músculo detrusor de la vejiga y se ha producido probablemente por la obstrucción crónica.

El tacto rectal, es sin duda uno de los elementos importantes para determinar el crecimiento prostático, sobre todo para el diagnóstico diferencial con el carcinoma de próstata el tono del esfínter anal en ocasiones puede orientar en el diagnóstico diferencial con vejiga neurogénica.

Entre los estudios de laboratorio la química sanguínea

es importante, ya que una de las complicaciones que pueden surgir por la obstrucción crónica es la insuficiencia renal el examen general de orina y urocultivo para determinar las repercusiones a nivel de la función renal, así como la presencia de infección urinaria. Uno de los marcadores más útiles con los que contamos es el antígeno prostático específico (APE) que es una glicoproteína con 240 aminoácidos y un peso molecular de 133,000 Daltons, el APE es una procaza miembro de la familia de las kaliceínas y su función es la licuefacción del semen, su vida media es de tres días. Tiene características bioquímicas e inmunológicas diferentes a la fosfatasa ácida. El APE se produce exclusivamente en la próstata normal; con hiperplasia y cáncer aun cuando los niveles son diferentes a lo normal (0-4 ng/ml). En el CAP estadio DII (metástasis).

Se encuentra elevada en 98% de los pacientes, en este estadio (D-II), las falsas negativas son del 2%. Pero también se encuentra elevado en la hiperplasia prostática en 20% entre 4 y 10 ng/ml; 5% por arriba de 10 ng/ml. El valor predictivo positivo de APE, por arriba de 4 ng. puede ser de 15 a 20% y arriba de 10 ng es del 30 al 50%. Por lo tanto es un marcador útil en el diagnóstico diferencial entre carcinoma de la próstata e hiperplasia.

Los estudios específicos como la urografía excretora, se deben llevar a cabo únicamente en pacientes con historia de hematuria o la presencia de hematuria microscópica; el ultrasonido transrectal de la próstata en pacientes con tacto rectal sospechoso y/o antígeno prostático específico elevado. Uno de los estudios útiles no invasivo es la urofluometría, la cual consiste en determinar la velocidad y la fuerza del chorro miccional; debe relacionarse con los síntomas. Los estudios más sofisticados como la urodinamia, únicamente se indican cuando existe sospecha de vejiga neurogénica, secundaria a diferentes padecimientos neurológicos.

Hay que recordar que los síntomas de prostatismo se pueden presentar en otras entidades como son: estenosis de la uretra o estenosis del cuello vesical, vejiga neurogénica, cáncer vesical, cáncer de próstata, litiasis vesical, procesos inflamatorios de la vejiga o de la próstata, incluyendo tuberculosis y otros padecimientos infecciosos.

En cuanto al tratamiento quirúrgico la prostatectomía o adenoidectomía, tanto abierta como transuretral, es el más efectivo, sin embargo, es el que mayor morbilidad tiene. Es fundamental señalar que el tratamiento quirúrgico de la hiperplasia prostática únicamente extirpa el adenoma, ya sea por vía abierta (prostatectomía suprapúbica), o por vía transuretral, pero la próstata permanece, por lo que estos pacientes aun después de operados deben seguirse por la posibilidad de desarrollar un cáncer de próstata o nuevamen-

te crecimiento del adenoma. El único padecimiento en donde se hace una extirpación total de la próstata es en el carcinoma.

En cuanto al tratamiento médico la ablación androgénica es la más antigua y se conoce desde hace varios siglos que la extirpación de los testículos reduce el volumen prostático. Existen bloqueadores androgénicos como los análogos LH-RH, bloqueadores periféricos como la flutamida, estrógenos, ciprotterona y progestágenos. Estos se han utilizado poco por los efectos colaterales que producen como ginecomastia, disminución de la libido, impotencia, enfermedad cardiovascular, costo, etc. Recientemente se ha descubierto un medicamento que bloquea en forma selectiva a la enzima 5 alfa reductasa responsable de la conversión de testosterona a dehidrotestosterona, en los estudios clínicos de más de tres años se ha demostrado que es efectiva en un 40% de los casos con reducción del volumen prostático, mejoría sintomática y del flujo urinario; los efectos colaterales son mínimos, sin embargo este medicamento llamado finasteride no es curativo y al suspenderlo, nuevamente se incrementa el volumen de la próstata, se debe de administrar por lo menos de 3 a 6 meses para observar si hay o no respuesta. Hay que vigilar periódicamente con APE y tacto rectal, ya que este medicamento reduce el antígeno prostático específico.

Como la acción de este medicamento es tardía no se puede utilizar en problemas agudos de obstrucción urinaria.

Otro grupo de medicamentos que se están utilizando son los bloqueadores alfa-adrenérgicos que se utilizan en pacientes con hipertensión arterial. En nuestro país tenemos dos: la prazosina y la terazosina. La efectividad se encuentra en 55% de los pacientes, su mecanismo de acción es bloqueando los receptores alfa y produciendo aumento de la luz de la uretra prostática y apertura del cuello vesical. Sus efectos colaterales son hipotensión postural y sequedad nasal. Existe otro grupo de medicamentos derivados de plantas (fitoterapia) como el *Pygenium Africanum*, *serenoa repens*, *curcubita pepo* y *polenex*. En estudios clínicos de estas sustancias no se han efectuado doble ciego con placebo, por lo que no ha sido posible demostrar que son mejores que el placebo.

Existen otros tipos de medidas en enfermos específicos como es la hipertermia con microondas aplicada directamente a través de la uretra o transrectal; utilización de férulas en la uretra prostática y la aplicación de rayos laser por vía transuretral, ésta se encuentra todavía en fase experimental.

Las complicaciones de la HP obstructiva son: hematuria, insuficiencia renal, retención urinaria aguda,

infecciones urinarias, sepsis, litiasis vesical y vejiga hipo o hipertónica.

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (aaFL) está integrado por la asociación de estos anticuerpos con trombosis arterial o venosa, trombocitopenia y/o pérdida fetal. El síndrome puede ser primario o asociado a enfermedades del tejido conjuntivo.

Los aaFL constituyen un grupo de anticuerpos dirigidos contra una amplia gama de fosfolípidos aniónicos, entre ellos la cardiolipina.

Los anticuerpos se detectan a través de 2 diferentes pruebas: anticoagulante lúpico (aL) determinado por TPT prolongado que no se corrige con plasma fresco y anticuerpos anticardiolipina (aCL) determinados por ELISA de fase sólida.

Las hipótesis acerca de los posibles mecanismos de trombosis en pacientes con aL y/o aaCL incluyen: inhibición de la síntesis de prostaciclina por las células endoteliales, lo que favorece la agregación plaquetaria, disminución de la fibrinólisis, inhibición de la activación de la proteína C que normalmente actúa degradando los factores Va y VIIIa en presencia de fosfolípidos y de proteína S, y por otra parte favorece la fibrinólisis, e inhibición de trombomodulina, que junto con la trombina forma un complejo indispensable para la activación de la proteína C.

Se ha sugerido que la neutralización de fosfolípidos en la activación de la proteína C podría ser una de las causas de trombosis asociada a anticuerpos antifosfolípidos.

Debido a que los métodos utilizados para detectar aCL son más sensibles, es más frecuente encontrar aCL positivos que aL. Alrededor del 35% de los pacientes que tienen aCL no tienen aL; por otro lado, algunos pacientes pueden tener aL o VDRL falso positivo sin que se detecten aCL por RIA o ELISA. Los anticuerpos detectados por estas pruebas parecen ser distintos y pueden estar dirigidos contra diferentes epitopos. Ya que los pacientes pueden tener un anticuerpo u otro, se deben determinar ambos anticuerpos.

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario

El concepto de aaFL primario fue sugerido por vez primera en 1988 por Asherson y col. Como ya se mencionó incluye la asociación de trombosis vascular, pérdida fetal y hemocitopenia (trombocitopenia) con aCL IgG y/o IgM y/o aCL. Los pacientes con este síndrome deben tener por lo menos una manifestación clínica, más un dato de laboratorio durante la enfermedad.

La manifestación clínica más común es tromboflebitis. Se ha estimado que 19% de los pacientes con trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar tienen aaFL detectado por aL o anticuerpos aCL. La tromboflebitis superficial puede simular eritema nodoso, particularmente si está muy localizada. Prácticamente cualquier territorio puede estar involucrado por episodios trombóticos venosos: venas superficiales y profundas de miembros inferiores, renales, hepáticas, vena central de la retina, vena cava superior e inferior.

La oclusión vascular cerebral es la segunda manifestación en frecuencia en el síndrome de aaFL primario. Debe sospecharse en sujetos jóvenes, principalmente del sexo femenino. Los infartos cerebrales son con frecuencia recurrentes y pueden evolucionar a demencia por infartos múltiples (encefalopatía isquémica).

Aproximadamente la tercera parte de los pacientes con síndrome de anticuerpos aFL tiene trombocitopenia que es generalmente de moderada intensidad.

El daño renal no se limita sólo a infartos por oclusión de pequeños vasos, también se ha reportado estenosis o trombosis de la arteria renal. La enfermedad vascular difusa consecutiva a trombos de fibrina en los vasos glomerulares puede producir deterioro paulatino de la función renal. La glomerulopatía isquémica termina en glomerulosclerosis.

Livedo reticularis es una manifestación cutánea de vasculitis que se ha asociado a síndrome de aaFL primario; sin embargo, es más frecuente observarla en la forma secundaria del síndrome y asociado a *lupus* eritematoso sistémico (LES).

Por otro lado los aaCL se han asociado con abortos de repetición, óbitos y sufrimiento fetal.

Otras manifestaciones clínicas asociadas a aaFL son: *Coombs* positivo con o sin hemolisis, síndrome de Sneddon (*livedo reticularis*, hipertensión arterial y manifestaciones neurológicas), hipertensión pulmonar, migraña, lesiones valvulares de mitral y aórtica y esplenomegalia.

Finalmente debe mencionarse que en los últimos años

se ha observado que algunos pacientes con aaFL pueden tener un curso clínico agudo que Asherson califica como "catastrófico" y que tienen en común: evidencia clínica de *livedo reticularis*, infartos múltiples, acrocianosis, gangrena digital, úlceras isquémicas, compromiso renal acompañado de hipertensión arterial, afección del sistema nervioso central (que incluye trastornos de la conducta, labilidad emocional, confusión, estupor, convulsiones, estado epiléptico, hemiplegia) y oclusión venosa. Estos pacientes pueden fallecer súbitamente.

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos secundario

Se ha demostrado la asociación de anticuerpos aaFL con diversas enfermedades reumáticas aunque se demuestran con mayor frecuencia en pacientes con *lupus* eritematoso sistémico (LES). Entre otros padecimientos se han demostrado aaFL en síndrome de Sjogren, escleroderma, enfermedad de Behcet, polimiositis y artritis reumatoide (Cuadro I). Sin embargo, en estos padecimientos se encuentran a títulos bajos o moderadamente elevados y con predominio de aaFL IgM; opuesto a lo que se encuentra en LES en donde predominan los títulos elevados de clase IgG o la combinación de IGG e IGM.

Cuadro I. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos

Primario

Secundario

- Lupus eritematoso sistémico

- Otras enfermedades del tejido conjuntivo

artritis reumatoide

síndrome de Sjogren

enfermedad de Crohn

vasculitis

artritis temporal

Los anticuerpos anti-CL se encuentran en 40 a 50 % de los pacientes con LES y los títulos elevados se asocian significativamente con trombosis arterial o venosa.

Síndromes vasculares

La oclusión de grandes vasos arteriales (síndrome del arco aórtico, de la aorta abdominal y de las arterias femorales) en pacientes con LES fue reportada por vez primera en 1965. Asociadas a esta complicación se han reportado *livedo reticularis*, úlceras crónicas de miembros inferiores,

tromboflebitis recurrente, infartos cutáneos, así como episodios isquémicos transitorios y permanentes de miembros inferiores que pueden terminar en amputación. En estos casos se han demostrado anticuerpos antifosfolípidos; un cuadro clínico similar se ha reportado en pacientes con síndrome de aAFL primario.

Histopatología

La biopsia de las lesiones arteriales muestra trombos blandos, proliferación de la íntima e hipertrofia de la capa media. En ocasiones se demuestra infiltrado mononuclear de las arterias y vasculitis leucocitoclástica en la piel o el músculo.

Tratamiento

El tratamiento con anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios parece estar lógicamente indicado en aquellos enfermos que han desarrollado episodios de trombosis, aun cuando no está definido el tiempo que debe prolongarse su administración; algunos autores han demostrado la producción de nuevos episodios de trombosis al suspender la anticoagulación oral. Se ha observado mejoría dramática en pacientes con trombosis arterial cerebral o de miembros inferiores en riesgo de amputación con megadosis de metilprednisolona y ciclofosfamida intravenosa

Avances en el tratamiento del infarto agudo del miocardio

Introducción

La principal causa de muerte en México después de los 40 años es la cardiopatía aterosclerótica coronaria y se debe directa o indirectamente a un infarto agudo del miocardio (IAM).

La mortalidad actual del IAM es cercana al 30%. La mayor parte de los fallecimientos ocurren antes de que el paciente ingrese al hospital, habitualmente por arritmias ventriculares; en el resto se presenta durante su estancia hospitalaria, habitualmente por insuficiencia ventricular izquierda, que está en relación directa con la extensión del miocardio necrosado.

Analizaremos en forma resumida los aspectos más relevantes de los avances en la terapéutica del IAM.

Fase prehospitolaria

Es importante destacar la responsabilidad del médico *en*

enviar rápidamente al paciente con sospecha de IAM al hospital, porque de la detección, traslado y tratamiento *precozes* del IAM depende disminuir su morbimortalidad.

Las unidades de cuidados coronarios móviles, actualmente en boga, han contribuido a reducir la morbimortalidad del IAM en una forma significativa, tanto por la capacidad de tratar las arritmias ventriculares graves con lidocaína o con choque eléctrico, como por la administración temprana de medicamentos fibrinolíticos.

Fase hospitalaria

El tratamiento hospitalario del enfermo con IAM se orienta, por un lado, a reducir las demandas metabólicas del miocardio y por el otro a incrementar la perfusión coronaria, a través de reposo, oxigenación, analgesia-sedación, nitroglicerina intravenosa, además del tratamiento farmacológico o eléctrico específico para los trastornos del ritmo y/o la conducción. Esta fase del tratamiento se realiza en las unidades de cuidados coronarios intensivos durante las primeras 72 horas.

Avances en el tratamiento hospitalario

Recientemente surgieron 3 procedimientos que buscan disminuir el daño irreversible miocárdico, reperfundiendo lo más pronto posible la coronaria ocluida ya sea con fármacos fibrinolíticos o con procedimientos mecánicos como la angioplastia primaria o la cirugía coronaria directa.

Describiremos cada una de ellas brevemente

Tratamiento trombolítico

Actualmente se acepta que la lesión del endotelio vascular coronario provocado por fractura de una placa ateromatosa, ocasiona la activación de un complicado proceso, que finalmente conduce a la trombosis coronaria que al ocluir el vaso e impedir el flujo coronario provoca el IAM. Con estas bases fisiopatológicas renació con firmeza el tratamiento con drogas fibrinolíticas. Existen varios medicamentos trombolíticos, sin embargo los dos más estudiados y empleados, son la estreptoquinasa (SQ) y el activador humano de plasminógeno tisular (RT-PA). Los que describiremos brevemente.

a) Estreptoquinasa (SQ)

La SQ es un agente trombolítico no selectivo para la fibrina con el que se obtiene reperusión coronaria en 50% de los pacientes en quienes se les realiza coronariografía a los 90 min.: este porcentaje se incrementa hasta 85%, cuando la angiografía se realiza a las 24 horas. Esta última cifra es comparable a la que se obtiene con trombolíticos más

recientes. La reperfusión coronaria se asocia claramente a una mejoría en la función ventricular y a una reducción significativa en la mortalidad del IAM. Su efecto benéfico es definitivo cuando se administra antes de las 6 horas del inicio de los síntomas. El costo de la EQ es relativamente bajo.

b) Activador humano del plasminógeno tisular (RT-PA)

Con la clonación, expresión y producción por técnica de recombinación del activador humano del plasminógeno, se logró al final de la década pasada la aplicación clínica del RT-PA, que es un producto *selectivo* para la fibrina, cuya aplicación proporciona reperfusión coronaria en más del 80% de pacientes cuando se administra antes de las 6 horas del inicio de los síntomas del IAM. Sin embargo a pesar de este alto porcentaje de lisis del trombo intracoronario, en estudios comparativos que incluyen a más de 40 mil pacientes se observó una mortalidad similar a la obtenida con la SQ, a un costo 10 veces superior.

c) Terapia coadyuvante al tratamiento trombolítico

Estudios multicéntricos recientes han demostrado que no sólo es importante obtener la reperfusión precoz de la coronaria obstruida, sino también *mantenerla permeable*, es decir evitar la reoclusión una vez que desaparece el efecto del trombolítico, lo que se logra con la siguiente medicación coadyuvante.

1) *Aspirina*: la administración de 160 mg. de aspirina al día mejora notablemente el efecto benéfico de la trombolisis al reducir la incidencia de reoclusión y muerte.

2) *Bloqueo beta adrenérgico*: se ha demostrado que la administración intravenosa precoz de metoprolol en el enfermo con IAM tratado con trombolisis, reduce en forma significativa el reinfarcto y la isquemia recurrente.

3) *Heparina*: la heparina como terapia adyuvante a la trombolisis ha sido controvertida, por una parte se ha observado un efecto benéfico al reducir la retrombosis y por la otra se señala un incremento en la incidencia de sangrado.

En el momento actual sólo se acepta la administración de heparina junto con trombolíticos en el subgrupo de enfermos con alto riesgo de trombosis intracavitaria, vg. IAM anterior extenso.

4) *Otros fármacos*: aún no está demostrada la utilidad del empleo de nitratos, ni de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Los bloqueadores de canal lento de calcio han mostrado un efecto desfavorable.

En conclusión el manejo farmacológico actual del

paciente con IAM debe incluir: *trombolítico-aspirina-bloqueador beta*.

Intervenciones mecánicas

La reperfusión coronaria en el IAM también puede obtenerse mediante intervenciones mecánicas con angioplastia por medio de catéteres con globo introducidos por punción de la arteria femoral o con cirugía; mencionaremos brevemente los resultados obtenidos con cada una:

a) *Angioplastia en el IAM*: la angioplastia en el enfermo con IAM puede ser primaria, sin utilizar trombolíticos o bien de rescate, diferida, electiva o de emergencia, posterior a la aplicación de medicamentos trombolíticos.

b) *Angioplastia primaria*: este procedimiento se debe realizar antes de las 6 horas del inicio de los síntomas. Con él se logra *sin utilizar trombolíticos* tanto la destrucción del trombo como la disminución de la obstrucción causada por la placa aterosclerosa. *Este procedimiento es un buen método de reperfusión* especialmente en los pacientes con alguna contraindicación para trombolisis, sin embargo implica la necesidad de una sala de cateterismo y de un equipo humano experto en esta técnica, disponible las 24 horas los 365 días del año, ésta es la principal limitante para su aplicación. Hay que destacar que *su éxito primario es superior al 90% con sólo 10 por ciento de reoclusión*.

c) *Angioplastia inmediata postrombolisis*: está demostrado que la angioplastia inmediata postrombolisis *no mejora la función ventricular ni la sobrevida* cuando se practica en el enfermo sin isquemia residual postrombolisis, además de que se ha observado mayor mortalidad y un alto porcentaje de reoclusión aguda, asociada al procedimiento, razones por las que no se recomienda.

d) *Angioplastia de rescate*: la aplicación de la angioplastia *después* de una trombolisis *fallida*, lleva implícito un alto riesgo de morimortalidad. La mortalidad en las series oscila entre 10 y 17% con un alto índice de reoclusión por lo que tampoco se recomienda.

e) *Angioplastia diferida o electiva*: se entiende por ésta, aquella que se realiza entre las 48 a 72 horas posteriores a la aplicación del trombolítico en el paciente con IAM. En términos generales se acepta que la ACPTE en el enfermo con IAM no complicado *sin isquemia residual no representa una ventaja* en comparación al tratamiento médico, en cuanto a la función ventricular y la sobrevida.

Cirugía de revascularización miocárdica

La cirugía de revascularización es una alternativa terapéutica en el enfermo con IAM; puede ser primaria, directa, o de rescate.

a) *Cirugía directa*: por razones obvias la aplicación de la revascularización quirúrgica como método primario de reperusión es una alternativa *poco viable para la mayoría de los centros cardiológicos*, sin embargo los resultados son excelentes en los sitios en que la puede practicar.

b) *Cirugía de rescate*: la cirugía como método de rescate se aplica por una parte en enfermos con trombolisis fallida o reoclusión aguda postrombolisis, así como en pacientes que no son candidatos a angioplastia, ya sea por una anatomía compleja de las lesiones ateroscleróticas o por lesión crítica del tronco izquierdo. *La morbimortalidad de este método en ambos grupos es alta y no se recomienda.*

Conclusión

En IAM es una manifestación extrema de isquemia miocárdica, la mayoría de las veces asociada a enfermedad coronaria aterosclerótica y aún con una elevada morbimortalidad, especialmente extrahospitalaria.

En el momento actual la tendencia es hacia la *atención precoz del IAM* a través de unidades móviles con personal paramédico capaz de diagnosticar y tratar eficientemente el IAM en sus estadios iniciales. Por otra parte, en la fase hospitalaria, independientemente de las medidas terapéuticas generales y aquellas específicas para el manejo de los trastornos del ritmo y conducción, el empleo de trombolisis ha modificado favorablemente el pronóstico del enfermo con IAM, ello complementado con la aplicación racional de la terapia adyuvante a la trombolisis, especialmente aspirina y betabloqueadores. La angioplastia primaria y la cirugía coronaria directa y son buenos procedimientos para tratar el IAM, lamentablemente quedan restringidos para centros con capacidad de realizarla de urgencia.

El laboratorio clínico en el diagnóstico, clasificación y seguimiento de los pacientes con infección por VIH/SIDA

El laboratorio clínico juega un papel de gran importancia en el diagnóstico, clasificación y seguimiento de los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

(VIH). Su participación en el estudio de estos pacientes puede dividirse en diversas áreas como sigue:

Diagnóstico de la infección por VIH/SIDA. Uno de los elementos más importantes para establecer el diagnóstico de esta infección, lo constituye la demostración de anticuerpos séricos contra el virus. En sujetos infectados asintomáticos (que constituyen a la gran mayoría de los individuos afectados) sólo la presencia de estos anticuerpos y una historia clínica cuidadosa, permitirán establecer el diagnóstico de la infección.

Para investigar estos anticuerpos, en una primera fase debe realizarse una prueba de escrutinio o tamizaje, como lo son las pruebas inmunoenzimáticas conocidas popularmente como ELISA. La sensibilidad de éstas, aunada a buenas prácticas de laboratorio, determina que los resultados negativos sean muy confiables (>99%), de modo que cuando esto ocurre, no está indicado efectuar ningún otro procedimiento. Cabe aquí aclarar que en la mayor parte de los sujetos infectados por el VIH, la demostración de anticuerpos es posible hasta pasados tres meses después del contagio, que es excepcional en las primeras semanas siguientes al mismo y, que en una fracción pequeña de casos, la seroconversión no ocurre sino hasta doce meses después del contagio. Esta información debe tenerse en cuenta tanto para la indicación de la prueba, como para la interpretación de un resultado negativo.

Cuando una prueba inmunoenzimática para la detección de anticuerpos contra el VIH emite un resultado positivo, éste debe considerarse como *presuntivo* por la baja especificidad de estas pruebas. Diversos organismos internacionales recomiendan que cuando esto ocurre debe hacerse una segunda investigación de estos anticuerpos en una nueva muestra de sangre. De resultar positivo el resultado de la segunda determinación, se debe proceder a realizar una prueba confirmatoria. En la práctica, es posible evitar dilaciones y hacer la prueba confirmatoria inmediatamente después de obtener el primer resultado positivo, cuando la historia clínica ha puesto de manifiesto que el sujeto tiene factores de riesgo importantes para contraer la infección.

La prueba confirmatoria de empleo más común es la inmunoelectrotransferencia, conocida más popularmente como *Western Blot*. Con esta técnica, se pueden demostrar anticuerpos contra las diferentes fracciones proteicas de la estructura del VIH, lo que no sólo permite confirmar el diagnóstico de la infección, sino que también arroja un dato de valor pronóstico, ya que es bien conocido que en etapas tardías de la infección, desaparecen del suero los anticuerpos contra las fracciones p24 y p18, que son proteínas estructurales de la porción central (*core*) del VIH.

Adicionalmente, como elementos auxiliares para establecer el diagnóstico de infección por VIH/SIDA, es posible demostrar la presencia del antígeno p24 libre en plasma, que ocurre en etapas muy tempranas de la infección, habitualmente antes de que los anticuerpos puedan demostrarse, o detectar secuencias genómicas del VIH en leucocitos de sangre periférica, luego de que éstas hayan sido amplificadas mediante la reacción de polimerasa en cadena (PCR). Estos métodos son más especializados y sólo ocasionalmente se practican en los laboratorios clínicos de rutina.

Clasificación del Estado de la Infección por VIH/SIDA. Distintas instituciones y organismos nacionales e internacionales han propuesto alternativas para clasificar a los pacientes con infección por VIH/SIDA de acuerdo al estado de evolución. Algunos de los elementos para clasificar a estos pacientes son eminentemente clínicos (v.g. pérdida ponderal de cierta cuantía); sin embargo, otros están parcial o aun totalmente basados en hallazgos de laboratorio.

Entre las que se apoyan sólo parcialmente en el laboratorio, estarían aquellas pruebas que sirven para fundamentar el diagnóstico de las infecciones oportunistas que determinan que un paciente sea considerado, de acuerdo a algunas clasificaciones, como *caso de SIDA*. Como ejemplos de éstas, están las formas atípicas de infección por *Mycobacterium avium intracellulare*, la neumonía por *Pneumocystis carinii* y la infección por el *Cytomegalovirus*, condiciones todas en las que el laboratorio clínico permite confirmar la sospecha clínica de su presencia.

En la segunda categoría se encuentra un examen de laboratorio que día con día cobra mayor importancia en el estudio de estos pacientes, y que consiste en el recuento del número absoluto de las células T CD4+ en sangre. Esta determinación, que se realiza mediante la tinción de las células con anticuerpos monoclonales fluorescentes y su análisis subsiguiente por citometría de flujo, requiere de basta experiencia por parte del laboratorio ejecutor, ya que de su resultado depende la toma de decisiones, tanto relacionadas con la clasificación de cada caso, como con la aplicación de medidas terapéuticas.

El número absoluto de células T CD4+ tiende a declinar, con rapidez variable, desde el inicio del proceso infeccioso, y ha llegado a considerarse el mejor indicador, tanto de progresión de la enfermedad, como de respuesta a diversos esquemas de tratamiento. Tanta importancia se le ha dado a esta única cifra que, en fecha reciente, ha surgido la iniciativa, propuesta por un grupo de expertos de los Estados Unidos de América, de que un paciente sea considerado como caso de SIDA única y exclusivamente cuando sus células T CD4+ sean menores de 200/m, independientemente

de sus condiciones clínicas y/o de la presencia de infecciones oportunistas.

Seguimiento de la infección por VIH/SIDA. Al constituir el número absoluto de las células T CD4+, el mejor elemento para la vigilancia de la progresión de la enfermedad, es, a la vez, crucial para la toma de decisiones terapéuticas; los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica, entre otros organismos, recomiendan que a los sujetos seropositivos asintomáticos se les efectúe esta determinación en forma periódica.

Cuando la cifra alcanza 500m, debe de iniciarse terapia antirretroviral y, posiblemente en países o comunidades con alta prevalencia, también profilaxis para tuberculosis. A partir de ese momento, las determinaciones de células CD4+ deben de seguirse practicando, ahora con mayor frecuencia, para que, cuando esta cifra descienda a 200 células por mL, inmediatamente se instale tratamiento profiláctico para neumonía por *Pneumocystis carinii*. Cuando esta cifra ha sido alcanzada, ya no es realmente necesario seguir llevando a cabo estas determinaciones, puesto que no habrán de tomarse, en base a sus resultados, otras decisiones de tipo terapéutico.

Adicionalmente, algunos expertos u organismos le confieren valor pronóstico a los resultados de otras dos determinaciones de laboratorio, que también son indicadores de la progresión de la enfermedad: una es la demostración de antígeno p24 libre en plasma que, además de estar presente, como fue mencionado, en las fases iniciales del proceso infeccioso, también puede demostrarse en las fases tardías de la enfermedad; la otra es la cuantificación de la concentración sérica de b-2-microglobulina, cuyos niveles ascienden en forma inversamente proporcional a la disminución del número de las células T CD4+. Elevaciones exuberantes y súbitas de esta proteína pueden ser el indicador de la presencia de linfomas no-Hodgkin, una de las neoplasias que se observan con frecuencia elevada en los pacientes con infección por VIH/SIDA.

En resumen, el papel del laboratorio clínico en la infección por VIH/SIDA es tan relevante que puede afirmarse que no es posible que un médico o equipo de ellos asuma la responsabilidad de tratar pacientes con esta infección, si no dispone del apoyo de un laboratorio que reúna la infraestructura para llevar a cabo las pruebas que se han descrito, con el entrenamiento y experiencia del personal responsable de su ejecución. Por su parte, los profesionales del laboratorio deben obligarse a mantener sus procedimientos actualizados así como a implementar todos aquellos que aparezcan como nuevas y mejores herramientas para el cuidado de éstos y cualesquiera otros pacientes.

Osteoporosis y menopausia

El mecanismo responsable de la aparición del síndrome postmenopáusico es desconocido. Sin embargo, ha podido reconocerse la participación del sistema neuroendocrino vía conformación de catecolaminas, particularmente aquellas que intervienen en la formación de dopamina y norepinefrina, que actúan como neurotransmisores, modulando la conducta, estado de ánimo, actividades motoras y la función hipotálamo-hipofisaria. Entre los cambios más importantes para la salud de la mujer en esta etapa de su vida, se halla la osteoporosis. En la osteoporosis, hay reducción en la cantidad de hueso sin alteraciones en composición química. Los cambios más notables tienen lugar en el hueso denominado trabecular, donde se puede llegar a suscitar una pérdida hasta del 50% con la edad. La pérdida del hueso cortical tiende a evidenciarse en un tiempo posterior o más tardamente que el caso del hueso trabecular, con pérdida hasta aproximadamente del 5%. Tanto en hombres como en mujeres existe una pérdida de la masa mineral con la edad; después de los 30 años. Albright y col. fueron los primeros en sugerir una asociación entre osteoporosis y menopausia. Ellos postularon que la alteración era resultado de una formación deficiente de hueso por falla en los osteoblastos para conformar una matriz ósea. Sin embargo, la osteoporosis parece ser resultado no de una formación ósea deficiente sino más bien de una *reabsorción* ósea aumentada, que tal vez de como consecuencia un balance negativo de calcio.

Los estrógenos no parecen estimular la formación de hueso, pero pueden inhibir su reabsorción. En apoyo de esto último se han encontrado receptores de estrógenos en cultivos de varias líneas celulares óseas; también existe evidencia de que los estrógenos pueden estimular factores mitogénicos como FGF (factor fibroblástico de desarrollo) en el hueso o comportarse como antagonistas de hormona paratiroidea (PTH). Existen otros factores que también pudieran tener algún papel en el desarrollo de osteoporosis; así se tiene que es menos frecuente en raza negra que blanca, frecuencia menor en áreas donde se consume agua rica en fluor que disminuye a la actividad osteoclastica y retiene calcio y otras hormonas como tirocalcitonina formada en la tiroides que inhiben la resorción ósea. De aquí las formas de tratamiento existentes no son altamente eficaces debido al desconocimiento de todos los mecanismos involucrados en la preservación del hueso y regulación de un "MECANOSTATO" lo que deja ver un camino amplio por explorar y a efecto de poder reconocer cuál es el tratamiento que ayude a aumentar la masa ósea (10-30%) en el tiempo más breve.

Existen algunas observaciones fisiológicas, que han

ayudado a reconocer alternativas para tratar la osteoporosis en la mujer postmenopáusica. Así se ha visto, que la mujer ovariectomizada suele presentar masa ósea mucho menor que la mujer premenopáusica con promedio de edad semejante. Además, la mujer ovariectomizada exhibe una disminución del espesor cortical del hueso radial a pesar de ser tratada con distintos preparados y dosis de estrógenos.

Por otra parte, al compararse grupos de mujeres postmenopáusicas con y sin tratamiento a base de estrógenos, se ha encontrado franca disminución de la masa ósea en aquellas sin tratamiento. En las pacientes que han recibido tratamiento con estrógenos a largo plazo se ha obtenido antes del suministro de estradiol, aumento de la resorción ósea, formación normal de hueso y disminución de los niveles en suero de hormona paratiroidea (PTH). Después del tratamiento a corto plazo (meses) disminución de la resorción ósea con aumento en la concentración de PTH; a largo plazo la formación de hueso disminuye. Este conjunto de datos ha dejado ver que los cambios óseos suscitados alrededor de la menopausia no tienen su origen exclusivo en un déficit estrogénico sino también en una ruptura del balance de calcio, PTH y hormonas sexuales.

El tratamiento de las fracturas en pacientes con osteoporosis es un problema ortopédico y de rehabilitación, sin embargo, el dolor óseo agudo y crónico es problema que debe ser atendido por médicos de primer contacto.

Medidas generales.- La eliminación del dolor, alivio de las secuelas emocionales (depresión, reclusión, miedo a fracturarse), mejoría de la resistencia física y retorno a una vida razonablemente activa y cómoda de los pacientes amerita un esfuerzo riguroso y sostenido. Estos objetivos requieren de un trabajo de equipo que incluye a la enfermera, fisioterapeuta, nutricionista y familia del paciente. El cuidado y servicios de este equipo es más importante que cualquier tratamiento farmacológico. El programa básico consiste en ejercicio que debe adaptarse al caso.

Suplemento de calcio

La nutrición adecuada de calcio es crucial en las edades correspondiente al crecimiento y desarrollo que abarca hasta el fin de la tercera década de la vida. Más tarde debe evitarse todo lo que contribuya a disminuir la producción de calcio endógeno, por ejemplo la falta de ejercicio. Después de la menopausia en ausencia de reemplazo estrogénico la ingestión de calcio debe ser de 1.5 g/día vía consumo de alimentos y suplementos. Los suplementos de calcio se dan en dosis divididas con las comidas. Toda estrategia de prevención o tratamiento requiere incluir la ingestión de calcio.

Tratamiento farmacológico

1.- Estrógenos.- La sustitución estrogénica es de capital importancia para prevenir y controlar la osteoporosis en toda mujer adulta deficiente en estrógenos. De paso, la administración de estrógenos ofrece beneficio considerable en la prevención de morbilidad y mortalidad por cardiopatía isquémica. El tratamiento a largo plazo de la menopausia evita la pérdida ósea postmenopáusicas. El empleo de estrógenos por más de 6 años después de instalada la menopausia da como resultado ganancia ósea entre 3 a 5% en un período de 12 meses. La eficacia anti-fractura para todos los tipos de fractura ha sido demostrada con la utilización de estrógenos a largo plazo aún años después de suspenderlos. La dosis común es de 0.625 mg/día para estrógenos conjugados de origen equino (premarin) y 1 mg/día para estradiol micronizado, junto con una progestina (medroxiprogesterona, 10 mg/día) en caso que el útero esté conservado. Los estrógenos se administran los días 21 a 25 del mes y la progestina los últimos 10 días en que sean administrados los estrógenos. Los estrógenos se dan en forma continua sin progestina cuando no hay útero.

2. Calcitonina.- Es una hormona de origen protéico secretada por las células C del tejido tiroideo (32 aminoácidos y 3500 de peso molecular) que en condiciones normales antagoniza el efecto estimulante de los osteoclastos (células destructoras de hueso) ejercido por la hormona paratiroidea o PTH. En el tratamiento de la osteoporosis se utiliza la calcitonina de salmón en vez de la humana por tener más potencia y duración. La ganancia en masa ósea que se obtiene con el empleo de esta hormona es de 4 a 5% cuando se utiliza por espacio de casi un año parenteralmente a dosis de 100 UI. Su empleo continuado por un plazo mayor no se ha visto que modifique la masa ósea. Su eficacia anti-fractura se ha demostrado parcialmente por lo que requiere más investigación. El uso de calcitonina por vía nasal ofrece además el efecto antiosteoporosis de analgesia. El aerosol se utiliza a razón de 200 UI/día. Salvo por mareos, náusea y síntomas vasomotores esporádicos, no se han encontrado otros efectos colaterales.

3.- Fluor.- El tratamiento con fluor aumenta la masa de hueso trabecular, sobre todo de la columna vertebral. El fluor parece estimular la función de los osteoblastos (células formadoras de hueso) y no se le han demostrado efectos sobre el hueso cortical.

Los efectos colaterales incluyen gastritis, duodenitis, sangrado gastrointestinal y síndrome doloroso de extremidades inferiores, lo que suele limitar su uso. Sin embargo, tiene un efecto anabólico poderoso, es de costo bajo y puede utilizarse por vía bucal. Su eficacia anti-fractura no ha sido

establecida y requiere de mayor investigación.

4.- Bifosfonatos.- El etidronato es prototipo entre esta clase de agentes que semejan a los pirofosfatos excepto que el oxígeno de la configuración P-O-P se halla sustituida por un átomo de carbono. Esta sustitución hace que sea biológicamente inerte dejando intacta su capacidad para adsorberse a superficies del cristal óseo contribuyendo a que sean estables. El etidronato se ha utilizado mucho en el tratamiento de la enfermedad de Paget y sólo recientemente para osteoporosis por lo que se desconoce su efectividad anti-fractura. La dosis empleada es de 400 mg/día, por vía bucal, con restricción de calcio por 2 semanas seguidas de 11 semanas con suplemento de calcio únicamente. Tras 2 años de uso se ha obtenido ganancia de la masa ósea vertebral hasta del 5%, empero se requiere de más investigaciones.

5.- Otros agentes.- Agentes como el tamoxifen, calcitriol y hormona de crecimiento aunque promisorios, todavía requieren de evaluaciones clínicas a largo plazo. Aparentemente se hace necesario todavía conocer más acerca de los elementos que influyen en el metabolismo mineral óseo y a este respecto se ha podido comprender que existe un mecanismo fino (mecanostato) encargado de descartar hueso cuando el uso mecánico decae por debajo de un cierto nivel y añadir hueso cuando el uso mecánico rebasa un máximo determinado.

Por lo que un tratamiento verdaderamente efectivo al parecer deberá operar sobre un reajuste del "mecanostato" y no estimulando los osteoblastos o inhibiendo los osteoclastos que a la postre provocan ajustes del "mecanostato" citado.

Utilidad del análisis del contenido de ácido desoxirribonucleico (ADN) nuclear en pacientes con leucemia aguda

En los últimos años se ha popularizado el empleo de la citometría de flujo para cuantificar el contenido de ADN de los núcleos de las células en enfermedades neoplásicas, y se ha encontrado que la demostración de anomalías en éste, puede tener implicaciones pronósticas de importancia variable de acuerdo al tipo de tumor. Esta metodología se fundamenta en teñir el ADN con sustancias que, por un lado se intercalan en forma homogénea entre las bases nitrogenadas de la molécula, a la vez que, al ser estimuladas por luz, usualmente láser, emiten fluorescencia. La cuantificación precisa de la intensidad de fluorescencia permite saber la cantidad de ADN que tiene cada uno de los núcleos en estudio. Las anomalías que pueden detectarse por este método son dos: alteraciones en la velocidad del ciclo celular y/o presencia de poblaciones celulares aneuploides, *ita est*, que contengan una cantidad total diferente de ADN, menor o mayor a la normal. El método es incapaz de detectar traslocaciones ya que solamente mide la cantidad total de ADN y no su situación en los cromosomas. Sin embargo, tiene como ventajas, sobre el cariotipo, que puede analizar muchos miles de núcleos y cuantificar el ADN de todas las células de una muestra independientemente de que estas proliferen o no en cultivos *in vitro*. Esta característica ha permitido conocer que, en muchos casos de pacientes con leucemia aguda, el resultado del cariotipo puede ser normal aun cuando existan aneuploidías. Esto es debido a que con alguna frecuencia, las poblaciones hiperdiploides no proliferan *in vitro* y como consecuencia, el análisis citogenético se lleva a cabo solamente en las células normales que sí lo hacen. Aun cuando se dispone de información sobre el valor pronóstico de estas determinaciones en muy diversas neoplasias, en este comentario sólo se incluirá lo relativo a leucemias agudas.

Leucemia aguda mielóide. En este padecimiento ha podido establecerse que los pacientes de mayor edad tienen ciclos de replicación de sus células malignas más cortos (i.e. más rápidos) que los pacientes jóvenes o pediátricos y aun cuando no existen diferencias en la frecuencia con que se obtienen remisiones, entre quienes tienen ciclos rápidos o lentos, sí son más frecuentes las recaídas en los pacientes cuyos blastos proliferan más rápido. Es posible que la velocidad de ciclo se asocie a las recaídas por la mayor habilidad que tengan las células de reproducirse entre uno y

otro curso de tratamiento.

Leucemia aguda linfóide. En esta enfermedad, el pronóstico de los pacientes cambia dependiendo de la cantidad de exceso de ADN que tengan sus células malignas. Así, cuando existen hiperdiploidias moderadas (47 a 51 cromosomas) la sobrevida libre de enfermedad a 5 años es semejante a aquella de pacientes sin anomalías del contenido de ADN (46-55%), o de pacientes con hipodiploidias (55%) o pseudodiploidias (45%). Sin embargo, cuando el número de cromosomas es superior a 51 pero menor a 66, esta sobrevida se incrementa notablemente (>75%), principalmente cuando existe trisomía del cromosoma 6. En los casos *cuasi*-triploides (66-73 cromosomas) la sobrevida es semejante a la de los casos diploides (45/55%) y el fenotipo predominante es el de células pre-B. Finalmente, aunque raros, los casos *cuasi*-tetraploides (82-94 cromosomas) son de muy mal pronóstico, habitualmente de fenotipo T y con co-expresión de antígenos mielóides como el CD13, CD15 y CD33 misma que, en el pasado, se consideraba como un indicador de pronóstico sombrío *per se*.

Es indudable que la información obtenida del análisis del contenido celular de ADN de los blastos de pacientes con leucemia aguda, es un valioso complemento para el diagnóstico y más importante, para el establecimiento del pronóstico y por ende, para la toma de decisiones terapéuticas en estos padecimientos!

La sola clasificación morfológica de los pacientes con leucemia aguda ha quedado en el pasado. En la actualidad, es menester complementarla con reactivos inmunológicos y con técnicas de análisis de ácidos nucleicos. Sólo así podrá ofrecerse un mejor panorama de cantidad y calidad de vida a los pacientes afectados por este tipo de neoplasias.

Indicaciones y riesgos de la terapia hormonal ovárica con fines de sustitución

Indicaciones

1. "Bochornos" o *síntomas vasomotores*. El rubor o "bochorno" es el síntoma más común por el que una mujer postmenopáusica busca la atención médica. Se estima que 2/3 de las mujeres presentan síntomas vasomotores con la instalación de la menopausia. El 80% de las que presentan "bochornos" exhibirán molestias por más de 1 año y 25-50% por periodos superiores a los 5 años. El síntoma vasomotor es real puesto que se han registrado

cambios en la temperatura de la piel, resistencia dérmica y frecuencia del pulso al presentarse los síntomas. La terapia estrogénica disminuye en forma efectiva la frecuencia y severidad de los síntomas y mejora los patrones de sueño.

- 2. Molestias genito-urinarias.** Tras la menopausia aparecen cambios atróficos de la vagina que se acompañan de resequeidad vaginal, ardor, prurito, dispareunia, secreciones y eventualmente sangrados. Los pacientes pueden experimentar disuria y polaquiritia. Se ha podido apreciar que los estrógenos son efectivos para disminuir la atrofia del epitelio vaginal y los síntomas asociados. Algunos estudios indican que los estrógenos también pueden ser efectivos para mejorar la sintomatología urinaria.
- 3. Trastornos óseos.** La osteoporosis es uno de los dos problemas de salud más importantes asociados al climaterio. Se trata de una alteración caracterizada por reducción en la cantidad de hueso sin cambios en su composición química. Este proceso se acelera con la pérdida de la función ovárica, lo que al parecer da como resultado una mayor prevalencia de osteoporosis en mujeres que en hombres. Es un problema particular de la castración temprana y de pacientes con disgenesia gonadal. Otros factores como la inmovilización, raza blanca, dimensión corporal disminuida, consumo excesivo de alcohol, baja ingestión de calcio, y el tabaquismo pueden aumentar el riesgo de osteoporosis. Por sí misma, la pérdida de masa ósea produce escasos síntomas pero lleva a una reducción de la fuerza esquelética y susceptibilidad a fracturas. El cuerpo vertebral es el sitio más común de fracturas aunque pueden afectarse también el húmero, radio distal y fémur proximal. Las fracturas superiores del fémur son preocupantes pues destacan por su mortalidad y morbilidad. En los EUA se ha registrado que 1.2 millones de nuevas fracturas son debidas a osteoporosis anualmente, 2/3 de éstas las presentan mujeres.
- 4. Afección cardiovascular.** Se ha observado que la frecuencia de infarto del miocardio en la mujer aumenta con la menopausia. Esto se debe a que con la disminución de estrógenos desaparece también su efecto "protector" coronario, sin embargo el papel preventivo de los estrógenos sobre cardiopatía isquémica no ha sido aclarado. Aunque la preponderancia de datos publicados sugiere que el uso de estrógenos previene la isquemia coronaria; debe destacarse que sólo en un estudio se efectuaron evaluaciones al azar y el número de pacientes estudiadas fue pequeño como para ser definitivo.

- 5. Cambios dermatológicos.** Con la edad ocurren cambios aparentes de la piel, con adelgazamiento generalizado y pérdida de la elasticidad manifestada por arrugas. Con la menopausia disminuye el espesor de la piel y su contenido en colágena como lo demuestran mediciones hechas en muslos y antebrazos de mujeres. La restitución de estrógenos, se ha visto que aumenta tanto el espesor como contenido de colágena de la piel. No obstante, aunque estos hallazgos son de interés, los estudios al respecto carecen de solidez suficiente por faltar comparaciones entre placebos y controles así, como diseños al azar.

- 6. Cambios psicológicos.** El climaterio no parece estar asociado a un aumento en la frecuencia de enfermedades mentales; más bien correlaciona con una mayor frecuencia de sintomatología psicológica. Así se ha demostrado un mayor número de consultas por problemas psicológicos y empleo de psicotrópicos. Los mecanismos responsables de estos cambios, en la función cerebral, no han sido identificados. En estudios bien diseñados al tratamiento con estrógenos han mejorado las funciones afectivas y congoscitivas de mujeres postmenopáusicas. También se ha visto que los estrógenos disminuyen el periodo de latencia del sueño, así como el número de episodios del despertar con prolongación del sueño y movimiento ocular rápido.

Riesgos

- 1. Neoplasia uterina.** Se ha establecido que la terapia estrogénica sustitutiva correlaciona con una incidencia mayor de hiperplasia endometrial. La hiperplasia endometrial puede eventualmente conducir a carcinoma endometrial. En los últimos quince años, se han elaborado varios estudios de casos controlados reportándose un aumento de 2 a 15 veces en el riesgo de carcinoma endometrial asociado con el uso de estrógenos. Por fortuna, también hay estudios en donde se demuestra que el adenocarcinoma asociado al empleo de estrógenos es por lo general de bajo grado y etapa temprana, con aumento de la mortalidad sólo cuando estos tumores pasan inadvertidos. El riesgo de aparición de tumores exhibe al parecer relación directa con la dosis y duración de tratamiento. Así, se ha observado que la administración de estrógenos en forma cíclica (medicamento intervalo libre de medicamento) provee de poca a ninguna protección. El añadir una progestina a la terapia estrogénica, ha dado como resultado una disminución significativa en la incidencia de hiperplasia.

- 2.- Cáncer mamario.** La actividad ovárica disminuida es un factor de riesgo para desarrollo de cáncer mamario.

Otros factores son: la menarca temprana, baja paridad, primer producto después de los 30 años, obesidad, infertilidad anovulatoria y menopausia tardía. Estas observaciones han alertado sobre el posible papel de los estrógenos exógenos como causantes de cáncer mamario en mujeres asexuales. Sin embargo, ha sido sorprendentemente difícil comprobar la asociación de terapia sustitutiva estrogénica y cáncer de mama. En la década pasada, se han efectuado múltiples estudios de cohortes y casos controlados para tratar de esclarecer esta relación. El agregado de todos los estudios reportados no ha demostrado aumento de riesgo alguno para adquirir cáncer de mama con el reemplazo hormonal. Los incrementos sutiles en cuanto a riesgo, sólo se han descrito con uso prolongado de medicación, pero los riesgos relativos ocasionalmente han excedido de 2,0 y con frecuencia no han tenido validez estadística. Queda duda si estos cambios sutiles en riesgo relativo con el empleo prolongado de estrógenos es o no real.

3. *Problemas de coagulación.* Se ha visto que los anticonceptivos bucales elevan el riesgo de trombosis venosa ya sea evidente o subclínica. Pero el reemplazo estrogénico no se halla asociado a riesgo de mayor hipercoagulabilidad. Aunque estos hallazgos son tranquilizantes debe recordarse que han sido obtenidos de la población general y no de mujeres con alto riesgo para formar coágulos. El impacto que tienen los estrógenos exógenos sobre mujeres con alto riesgo sigue siendo desconocido.
4. *Hipertensión.* La hipertensión puede suscitarse en pacientes que utilizan anticonceptivos bucales que contienen estrógenos, y la elevación de la presión arterial es reversible cuando éstos son suspendidos. Sin embargo, cuando los estrógenos se dan con fines de sustitución, no se ha demostrado que eleven la presión arterial; los primeros estudios efectuados en este sentido reportaron que la hipertensión podía ocurrir o exacerbarse en mujeres bajo reemplazo estrogénico. Datos más recientes sugieren que la tensión arterial no se ve afectada, incluso puede disminuirse ligeramente con la administración de estrógenos.
5. *Litiasis vesicular.* Se ha reportado una frecuencia aumentada de enfermedad vesicular en mujeres bajo anticonceptivos bucales. En un estudio multiparticipativo se obtuvo un incremento de 2,5 veces para riesgo relativo de litiasis vesicular en menopáusicas usuarias respecto a las control. La mayoría de estudios subsiguientes han confirmado esta asociación. Por último, es de interés señalar que en un estudio prospectivo por cohortes se obtuvo un índice de riesgo para formar cálculos de 2,7 en usuarias

recientes y 1,6 en usuarias de por vida. El mecanismo por el cual los estrógenos pueden aumentar la frecuencia de enfermedad vesicular, se cree que es por aumento en la secreción de colesterol hepático en el líquido biliar.

Conclusiones

Se concluye que la terapia sustitutiva con estrógenos provee de más beneficios que riesgos a la paciente postmenopáusicas, con impacto de atención mayor sobre el sistema óseo por ayudar a su preservación y evitar el proceso de osteopenia y sobre el sistema cardiovascular, particularmente por la aparente facultad de evitar accidentes coronarios. Su uso en pacientes que preservaron el útero, debe asociarse al empleo de progesterona con objeto de prevenir la aparición de hiperplasia endometrial la que comúnmente se relaciona con carcinoma endometrial.

Tratamiento de intoxicaciones agudas mediante la administración de dosis repetidas de carbón activado “diálisis gastrointestinal”

Introducción

El uso del carbón como medicamento se remonta a la época hipocrática, pero no es sino hasta 1791, que Lowitz demuestra sus propiedades adsorbentes y por ende su mecanismo de acción. Lo anterior llevó al químico francés Bertrand, a emplearlo con éxito en el tratamiento de intoxicaciones agudas inducidas experimentalmente en animales de laboratorio. En 1831, el farmacéutico Touery, convencido de su efectividad, ingirió ante los miembros de la Academia Francesa de Medicina, varias dosis letales de estircimina mezcladas con 15g de carbón. No obstante no haber sufrido daño alguno, la demostración no impresionó a los académicos por lo que el carbón, como antídoto en humanos, no se llegó a utilizar sino ocasionalmente. Es hasta principios de este siglo que renace el interés por el carbón por lo que pronto alcanzó gran popularidad como antídoto general, ya que por su poder adsorvente contribuía de manera importante a prevenir la absorción de múltiples agentes presentes en la cavidad gástrica. Más tarde, en la década del 60, ocurre un nuevo avance cuando por diversas técnicas se consigue aumentar artificialmente su poder de adsorción, dando lugar a lo que actualmente conocemos como “carbón activado” (CA).

Preparación y propiedades físico-químicas

El CA se obtiene como producto de la combustión, y destilación de diversos materiales orgánicos, *IE.*: pulpa de madera, lactosa, sucrosa, almidón, cáscara de coco, hueso y otros. Al carbón obtenido se le somete a corrientes de aire o vapor de agua a temperaturas elevadas (600° a 900° C), con lo que los gránulos de carbón se fragmentan y de esta manera aumentan de manera considerable su poder de adsorción (activación). En nuestro medio está disponible el CA estándar que posee una superficie de adsorción de aproximadamente $1000 \text{ m}^2/\text{g}$, aun cuando existen otros carbones superactivados con superficies de 2500 a $3000 \text{ m}^2/\text{g}$, pero que son productos de importación y difícil adquisición. En casos de sobredosis las moléculas de los tóxicos se unen en la superficie del CA, ya sea por diferencias de carga eléctrica o por fuerzas de Van Der Wall, con lo que se inactivan y se evita su absorción.

Administración de CA en dosis múltiples

Hasta años recientes el CA se administraba en dosis única después del lavado gástrico, dejándolo por 30 minutos en la cavidad gástrica y extrayéndolo posteriormente. El conocimiento de la farmacocinética de numerosos medicamentos y otros agentes químicos, llevó al conocimiento de su biotransformación en el hígado y la producción de metabolitos activos, los cuales se excretan a través de la mucosa gástrica o intestinal, o bien por la bilis, siendo posteriormente reabsorbidos y llevados a la circulación general (circulación entero-hepática) por lo que continuaban ejerciendo su efecto farmacológico o tóxico. Esto hizo que se replanteara el procedimiento de administración del CA, siendo los finlandeses los primeros en administrar dosis repetidas de CA sin extraerlo, para de esta manera mantener una columna del mismo a lo largo del tracto digestivo, lo que permitía adsorber los metabolitos excretados y así prevenir su reabsorción y posterior efecto. El procedimiento fue posteriormente bautizado por Levy como "diálisis gastrointestinal" como hasta la fecha se designa.

Técnica de administración

Después de practicar el lavado gástrico con la técnica habitual, se administra la primera dosis de CA, $0,7$ a $1,0 \text{ g/kg}$, disuelto en 30 a 120 ml de agua, de acuerdo a la edad del paciente, agregando una dosis similar de sulfato de sodio o magnesio con objeto de estimular levemente la peristalsis. En forma subsiguiente únicamente se administra la misma dosis de CA, cada 4 horas, hasta completar 24 horas; a la dosis final se le vuelve a agregar el laxante.

Además de la evaluación clínica del paciente, la efectividad del procedimiento se establece, siempre que esto sea factible, con el monitoreo de las concentraciones

plasmáticas del agente responsable de la intoxicación. Se hace una primera determinación cuando se inicia el procedimiento a las 12 y 24 horas (eventualmente por un tiempo mayor). Con las cifras obtenidas se puede elaborar una gráfica, de preferencia en papel semilogarítmico, lo que permite calcular fácilmente la vida media del tóxico. El descenso de la vida media por debajo de los valores teóricos de referencia, es una prueba de la depuración del agente tóxico, lo que en general se traduce en mejoría clínica de la intoxicación.

Indicaciones

La diálisis gastrointestinal con CA estaría indicada teóricamente en todas las intoxicaciones causadas por fármacos o químicos cuyos metabolitos se excretan y reabsorban siguiendo el círculo enterohepático. En el momento actual se ha documentado su utilidad en las intoxicaciones por: carbamacepina, fenobarbital, aspirina, dapsona, difenilhidantoinato, diacepam, fenilpropanolamina, ciclosporina, difenhidramina, dipirona, fenilbutazona, imipramina (aun sujeto a controversia), tobramicina, digoxina y teofilina. En el caso de estos dos últimos medicamentos, el procedimiento ha sido útil aun cuando las intoxicaciones resultaran de su administración parenteral, ya que en ambos casos excretan metabolitos activos en el tubo digestivo, y la digoxina además los produce en el propio intestino.

Ventajas y efectos secundarios

El procedimiento señalado es en general seguro, eficaz, de bajo costo y factible de aplicar en cualquier servicio de urgencias. En la forma descrita es bien tolerado y no causa efectos adversos. Es preferible su administración a través de una sonda nasogástrica ya que por su aspecto muchos pacientes lo rechazan. Administrado en dosis elevadas puede causar constipación, de ahí la necesidad de agregar un laxante suave como el mencionado. El empleo de sulfato de sodio o magnesio a las dosis señaladas, no decrece la habilidad del CA para adsorber moléculas tóxicas, da lugar a un aumento suave de la peristalsis y en sí no produce efectos secundarios. Por el contrario, el empleo de sustancias hiperosmolares como el sorbitol o manitol, tal como lo han preconizado varios autores, ha originado efectos secundarios graves, en ocasiones más que la propia intoxicación, tales como hipotensión, deshidratación e hipernatremia, todo derivado de la carga hiperosmolar de esta mezcla que puede originar transudación masiva de agua libre al interior de la luz intestinal y secundariamente la deshidratación hipernatémica.

Conclusiones

Aun cuando queda por establecer la efectividad relativa de

la "diálisis gastro intestinal" contra los métodos tradicionales de hemodiálisis, hemoperfusión a través de columnas de carbón activado y diálisis peritoneal, las evidencias actuales permiten sugerir que el primer método es tan efectivo como los otros con las ventajas de su sencillez, bajo costo, efectos secundarios mínimos y lo que es más importante, su accesibilidad al clínico.

Los médicos y los alcohólicos anónimos

En vista de que el alcoholismo es una de las enfermedades de mayor prevalencia en nuestro país, sería ideal que el gremio médico y Alcohólicos Anónimos (AA), las dos instancias con mayores posibilidades terapéuticas, unieran sus esfuerzos para contener con este padecimiento. Sin embargo, hasta ahora no ha sido así, debido a una serie de situaciones que imposibilitan la cooperación. Los AA no confían y en ocasiones llegan incluso a rechazar a quienes ejercen la profesión médica, pese a que uno de sus dos fundadores pertenecía a ella y no obstante que en su discurso oficial la reconocen de manera abierta. Se trata, evidentemente, de una postura contradictoria pero explicable, ya que el movimiento surgió como una protesta y un intento de redimir al paciente alcohólico del abandono y la marginación en que lo mantenía la sociedad y el gremio médico. Según los planteamientos de esa organización, un alcohólico sólo puede ser comprendido y ayudado por alguien que haya experimentado y vivido los mismos sufrimientos que él. Por lo tanto, los médicos no están calificados para resolver estos problemas.

Entre los médicos, las actitudes hacia AA son variables. La gran mayoría permanece ajena al movimiento y desconoce su forma de operar. A otros les irrita el tinte religioso de su lenguaje. Sólo una minoría conoce bien la organización, porque forma parte de ella: son miembros activos que han asimilado la doctrina y la postura del programa, de la misma manera que los miembros no médicos. Al abordar con ellos el tema, se tiene la impresión de estar ante un miembro más de AA, y no con un profesional de la salud. Así, aunque gracias a la ideología de AA han podido resolver su situación frente a la bebida, esto mismo los invalida para ser un buen enlace entre esa institución y el gremio médico.

Son pocos los médicos no alcohólicos que conocen el programa de doble A y guardan hacia él una actitud profesional: misma que se recomienda ante cualquier método, procedimiento o recurso terapéutico. En el caso de AA, es conveniente mantener una postura objetiva y crítica que permita observar y conocer los mecanismos de acción, sus grados de efectividad y de eficacia, su situación en compa-

ración con otras opciones terapéuticas y la manera de poder aprovechar sus recursos.

Con el propósito de que los médicos se familiaricen con este movimiento y esperando iniciar una modesta aproximación a él, a continuación se hará una breve semblanza del origen y los principios de la agrupación, la forma en que desarrolla su labor y las evidencias de su efectividad terapéutica. Por último, se ofrecerán algunas pautas para que el médico pueda establecer una mejor comunicación con la organización en general y sus miembros en particular.

Las posibilidades de la colaboración con AA son sumamente prometedoras para aquellos que intentan ayudar a los pacientes con problemas de bebida. Se trata de una organización de una gran generosidad, con un fuerte espíritu de servicio, dedicada exclusivamente a la atención de este tipo de enfermos, de muy fácil acceso y con una cobertura que abarca todo el territorio nacional, así como todos los estratos sociales. En cuanto a membresía, México ocupa el segundo lugar en el mundo, después de Estados Unidos y Canadá, que forman un solo bloque. Se calcula que en nuestro país existen 13,000 grupos, con un promedio de 22 miembros cada uno. Hay incluso agrupaciones en lenguas indígenas. Para tener una idea del alcance de la organización, baste decir que de los 60,000 grupos que hay esparcidos en 112 países, los de Estados Unidos tratan a 650,000 alcohólicos al año, mientras que las clínicas especializadas y los médicos de ese país sólo atienden a la mitad de ese número.

Los AA se crearon en los años treinta. La anécdota de su fundación, además de interesante, permite entender su ideología y funcionamiento. Bill Wilson era un alcohólico crónico que había intentado en múltiples ocasiones dejar de beber y había ingresado varias veces al hospital. En su último internamiento, durante la fase de desintoxicación, sufrió una alteración de conciencia y dijo sentir la presencia de Dios. La vivencia lo convenció de que tenía una misión que cumplir: salvar a otros alcohólicos. De inmediato se dedicó infructuosamente a organizar algunos grupos, pero sólo empezó a tener buen éxito cuando conoció y reclutó a un médico alcohólico, llamado "Bob", que lo ayudó en esa tarea. En 1939, después de haber logrado la sobriedad y la recuperación "espiritual" de cien enfermos, publicaron el libro titulado *Alcohólicos Anónimos*, que hasta la fecha es el eje del movimiento.

La filosofía de los AA es una doctrina moral laica, con fuertes visos religiosos, que concuerda con los valores más representativos de la clase media puritana de Nueva Inglaterra. El movimiento no profesa ningún credo religioso específico, pero cree en la existencia de un poder superior en el que hay que confiar como fuente de ayuda y fortaleza. El

ingreso al grupo es un verdadero acto de humildad, pues implica el reconocimiento de la total impotencia y derrota ante el alcohol. La manera de vencerlo, de triunfar sobre él, es apelando a la fuerza que da el ser supremo y asistiendo a las reuniones periódicas del grupo.

Los AA están organizados en capítulos locales totalmente autónomos. Carecen de un organismo central y evitan la concentración del poder. Cultivan el anonimato de sus miembros, con el fin de garantizar el carácter confidencial, promover la humildad y evitar el surgimiento de líderes. No aceptan las jerarquías, pues consideran que los principios están por encima de cualquier individualidad. Son celosos de su autonomía, por lo que no aceptan donaciones del exterior y su subsistencia se basa exclusivamente en las cuotas voluntarias de sus miembros. Su nombre no puede ser usado para ningún otro fin que no sea el de su misión. No se involucran con otras causas y adoptan una actitud neutral frente a asuntos de controversia.

Los principios de AA se concentran en la doctrina de "los doce pasos", doctrina que va más allá del sólo hecho de dejar de beber y que promueve todo un cambio de vida. El seguimiento de los doce pasos implica cambios en los valores y en las relaciones interpersonales. El primer paso consiste en reconocer la impotencia frente a la bebida, rompiendo de ese modo con la negación. Los otros pasos son un camino de enmienda: se confiesa públicamente el mal que se ha hecho, se pide perdón y se replantea la conducta frente a aquellas personas que se sintieron durante la enfermedad. El paso doce es muy importante, pues consiste en llevar el mensaje del grupo a las personas que lo necesitan, esto es, una manera de recibir ayuda mediante el proceso de darla.

Las reglas que rigen el funcionamiento de AA son sencillas y flexibles. El único requisito para ingresar a la organización es el deseo de dejar de beber. La iniciación en el programa de los doce pasos se da en el momento mismo en que un enfermo conoce a uno de los miembros de AA, tiene acceso a la literatura o simplemente asiste a las juntas. La meta es la abstinencia total, la cual se alcanza mediante la incorporación al grupo. Para una mejor integración se recomienda un período de inducción de 90 días durante los cuales se asista diario a las juntas y se busque un padrino dentro del grupo, de preferencia alguien que tenga por lo menos un año de sobriedad y sea del mismo sexo.

Las juntas son de varias clases: de discusión, de estudio de los doce pasos y testimoniales. La mayor parte son cerradas, es decir, sólo para alcohólicos, aunque también las hay abiertas a familiares, amigos y médicos. Los grupos son bastante heterogéneos y no hay restricciones para entrar. Últimamente han surgido agrupaciones especiales para no

fumadores, homosexuales y médicos.

Existen muchas teorías y explicaciones en torno al funcionamiento de los doce pasos y la forma en que la doctrina ayuda a los enfermos; sin embargo, hasta el momento ninguna de ellas ha logrado dar una respuesta satisfactoria. Desde una perspectiva existencial, se dice que AA enfrenta al individuo con el sentimiento de finitud y le hace ver sus limitaciones esenciales al hacerlo admitir su impotencia ante el alcohol. Algunos autores consideran que la congruencia entre la acción y los principios del movimiento obliga a exigir honestidad de uno mismo y de los demás.

Desde el punto de vista de la teoría del aprendizaje, la conducta adictiva llega a ser incompatible para el individuo participante en AA, ya que a las reuniones sólo asisten personas cuyo único deseo es dejar de beber. De ese modo, se da un reforzamiento social y cognoscitivo en contra del alcohol: el paciente se siente vigilado constantemente en sus emociones y comportamiento. Además, aprende nuevos repertorios conductuales frente al impulso de beber, tales como acudir con alguien del grupo, apearse a los doce pasos o ir a alguna junta. Sea como sea, el éxito del programa de AA es incuestionable si nos atenemos a la aceptación que tiene entre los alcohólicos, a los juicios y testimonios de sus miembros y al reconocimiento general de la sociedad. Para todos ellos es, sin lugar a dudas, el mejor recurso terapéutico con que cuentan estos pacientes.

Sin embargo, si el programa se evalúa mediante la evidencia científica, no es posible compartir ese entusiasmo. Para empezar, los pacientes que acuden a AA no son representativos de la población total de alcohólicos. Sólo una minoría de los bebedores problema acuden a la organización. Un miembro de AA, tal como lo sugiere el sentido común, suele ser mucho más sociable y tendiente a afiliarse a grupos que un alcohólico que no participa en el programa. Además, los miembros de AA son individuos que han tenido mayores problemas con la bebida y mayor culpabilidad por su forma de beber. En este sentido, parece ser que AA no beneficia a bebedores poco sociables, con tendencia al aislamiento, ni a aquellos otros cuyo hábito no ocasiona problemas sociales o que pese a su alcoholismo, han aprendido a controlar su forma de beber.

Otro gran problema que plantea el programa de AA es la dificultad para evaluar su eficacia terapéutica. La mayoría de los especialistas consideran que se trata de una tarea con obstáculos muy difíciles de superar. Entre ellos se encuentra la heterogeneidad de los fenómenos adictivos, el anonimato de los miembros, la imposibilidad de experimentar con los componentes del programa, la ya mencionada autoselección de la afiliación y la falta de un grupo testigo con el cual

comparar resultados. En relación con este último punto, una revisión reciente del tema mostró que de todos los estudios que proclaman la eficacia terapéutica de AA, sólo dos compararon los resultados contra un grupo testigo y en ambos hubo fallas metodológicas graves que invalidan las conclusiones.

Sin embargo, el hecho de que no haya podido probarse científicamente la eficacia terapéutica de AA, no anula la utilidad clínica del programa. Simplemente muestra la complejidad del fenómeno adictivo y las dificultades que implica su tratamiento. Pese a estas limitaciones, es necesario que los médicos busquen la colaboración con los grupos AA, pues en ellos encontrarán valiosos aliados para ayudar a ese tipo de enfermos. Una colaboración fructífera involucra el conocimiento del programa por parte del médico mediante el estudio de su literatura, en general sencilla y poco extensa. Además, es recomendable que el médico asista a algunas de las juntas abiertas de la agrupación y escuche e interroge a sus pacientes que pertenecen a estos grupos.

La forma más frecuente de colaboración que puede establecer el médico con AA es referirle enfermos. Pero para que la referencia tenga éxito es indispensable que el paciente sienta la comprensión y el compromiso del médico hacia el programa. Así pues, es conveniente que sea el propio médico quien establezca la primera cita con la agrupación, entusiasme al enfermo respecto de sus perspectivas y evite secundar los sentimientos negativos que con frecuencia se generan hacia el grupo.

Dada la prevalencia del alcoholismo y en vista del costo social y humano de los problemas que genera, el gremio médico no puede darse el lujo de ignorar o desaprovechar ninguno de los recursos que puedan coadyuvar al tratamiento de los enfermos. Uno de ellos, de no poca relevancia, es la labor que desempeñan los grupos de AA, labor a la que los médicos debemos dedicar mayor atención.

Otitis media serosa

Otitis media serosa u otitis media secretoria son las denominaciones más comúnmente empleadas para referirse a esta patología, es una enfermedad muy frecuente, se presenta sobre todo en niños y es diferente de las formas más comunes de otitis media aguda o crónica.

Es de vital importancia que el médico general, el pediatra y en especial el otorrinolaringólogo logre un buen diagnóstico y un manejo oportuno de la otitis media serosa para así prevenir la aparición de la principal secuela de esta enfermedad que es la hipoacusia; y en esta forma evitar el

gran impacto que se presenta en la vida del paciente a la alteración de la audición ya que es ésta una de las principales vías de comunicación y relación de los seres humanos.

Esta entidad se conoce desde hace varios siglos, fue descrita por Adam Politzer en el año de 1867, desde entonces numerosas investigaciones han logrado reconocer la fisiopatología y los factores predisponentes de la otitis media serosa.

La otitis media serosa se puede definir como la presencia de líquido estéril en el oído medio, dicho líquido puede ser de carácter trasudado, exudado o mucoso.

Considerando la gran relevancia que tiene la Trompa de Eustaquio como participante en la etiopatogenia de la enfermedad, es importante comprender su anatomía y fisiología básica

Esta estructura fue descrita en 1562 por Eustaquio, descubrió su estructura, rumbo y relaciones con toda precisión llevando ahora su nombre; es un conducto que se extiende desde la pared anterior de la caja del tímpano a la rinofaringe sirviendo de paso a productos de secreción de la mucosa timpánica hacia la faringe e impidiendo su acúmulo dentro del oído medio. La longitud es de 37 mm; los dos tercios internos son cartilagosos y el tercio externo es óseo, el *ostium* timpánico está 2 cm. o 2.5 cm. más alto que el *ostium* faríngeo, la parte más estrecha se encuentra en la unión de los dos tercios cartilagosos con el tercio óseo y corresponde al Istmo de la Trompa de Eustaquio. Al nacimiento mide 18 mm. y en el lactante tiene una disposición más ancha y horizontal, lo que facilita las infecciones ascendentes desde el *ostium* faríngeo, a medida que se inicia el desarrollo se inclina hasta formar un ángulo de 45°.

Son tres las funciones principales de la Trompa de Eustaquio; la primera es la regularización de la presión del oído medio; es ésta la función principal permitiendo la ventilación del oído medio, de esta manera la presión del oído se mantiene igual a la presión atmosférica. La segunda es la de drenaje de las secreciones y *deitrusis* del oído medio hacia la faringe y como tercera función la Trompa de Eustaquio le da protección al oído interno previniendo la entrada de sonidos intensos al Organó de Corti.

Existen factores que predisponen a la otitis serosa, de ellos los más importantes son: en primer lugar los que producen obstrucción directa de la Trompa de Eustaquio, como la hipertrofia de adenoides en los niños, las fracturas del temporal o los tumores del adulto en la rinofaringe. En segundo lugar están los derrames que se originan en el oído medio como sucede con ciertos padecimientos alérgicos y el granuloma de colesterol y por último las anomalías congé-

nitas y de ellas la más importante es el labio y paladar hendido en los niños.

En relación a todos ellos se considera a la alergia como el factor predisponente principal, ya que aproximadamente 40 % de los pacientes con esta patología se les puede identificar un factor alérgico, sobre todo a nivel de la mucosa de vías respiratorias superiores.

La sintomatología no es muy fecunda, el síntoma más característico es la hipoacusia, en ocasiones el único; sin embargo puede ser muy variable y tiene como característica el que se modifica con los cambios de posición de la cabeza o bien con los estornudos o con el acto de sonarse. Otro síntoma que resulta habitualmente muy desagradable y frecuente es la percepción de la propia voz; a esto se le llama "egofonía", puede presentarse también vértigo, el cual es de naturaleza postural y es debido a la restricción del movimiento de las ventanas oval y redonda. La otalgia se presenta en el 50% de los pacientes, sólo que es de menor intensidad y duración que la de la otitis media aguda.

La exploración de la membrana timpánica por medio de una otoscopia es básica para el diagnóstico, en ella se pueden apreciar alteraciones en la forma y color, retracciones y en muchas ocasiones puede observarse a través de ella un nivel líquido, el cual cambia de posición cuando el paciente flexiona o extiende la cabeza.

En todos los casos de otitis media serosa es importante la valoración audiológica. Un estudio audiológico confiable es el realizado en niños mayores de 5 años; en ella debe aparecer una diferencia ósea aérea en las frecuencias graves que puede considerarse patognomónica de la enfermedad. La timpanometría es de utilidad para un diagnóstico precoz, ya que puede revelar en su fase inicial una disfunción tubaria la que se manifestaría por una curva característica del timpanograma.

No debe olvidarse nunca el completar el examen clínico con una exploración de nariz y de faringe, ya que en muchas ocasiones con dicho estudio se encuentra la causa de la enfermedad.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con todos los padecimientos que producen hipoacusia conductiva con membrana timpánica íntegra, de éstos los más frecuentes son la otosclerosis y la otitis media adhesiva crónica.

El tratamiento debe estar encaminado hacia el factor etiológico, lo cual no siempre es posible establecer, por lo que deberá seguirse siempre los pasos siguientes: 1.- Restablecer la permeabilidad tubárica, esto puede llevarse a cabo por medio de vasoconstrictores locales o generales, antihistamínicos, maniobras de Valsalva o insuflación tubaria.

2.- A pesar de que el contenido líquido del oído medio es estéril, internacionalmente se recomienda el uso sistémico de algún antibiótico, se aconsejan esquemas cortos del antibiótico adecuado, la razón primordial de esta conducta es la de evitar que el contenido líquido del oído medio se infecte a través de la Trompa de Eustaquio por las relaciones que tiene ésta con la nasofaringe, la cual habitualmente es portadora de gérmenes patógenos. 3.- El control clínico constante, estudiando los factores predisponentes y precipitantes. 4.- Debe valorarse perfectamente la indicación de adenoidectomía, recomendando en el mismo acto quirúrgico, el efectuar una amplia paracentesis timpánica, con estas medidas se puede lograr en el 90% de los casos un restablecimiento completo del paciente; cuando a pesar de ello la enfermedad vuelve se recomienda como quinto paso la aplicación de tubos de ventilación.

Fue Armstrong en los Estados Unidos quien primero recomendó el uso de los tubos de ventilación, creando así una trompa accesoría que permite la correcta ventilación de la caja. Las funciones de estos tubos son: 1.- Ayudar a la compensación adecuada de la presión atmosférica en ambos lados de la membrana timpánica. 2.- Favorecer el proceso de normalización de la mucosa del oído medio y 3.- En el 70 % de los casos, eliminar la hipoacusia conductiva que presentan los pacientes.

La técnica quirúrgica para aplicarlos es sencilla pero debe ser hecha exclusivamente por el otorrinolaringólogo, pues debe practicarse siempre bajo visión microscópica, con anestesia general o bajo neuroleptoanestesia; es recomendable llevarla a cabo en un hospital. La colocación del tubo de ventilación se hace previa miringotomía en el cuadrante postero inferior de la membrana timpánica. Existen en el mercado numerosos tubos de ventilación, todos son útiles pues están diseñados con la misma finalidad.

Es aconsejable no extraer los tubos de ventilación, sino dejar que se expulsen espontáneamente, esto sucede por migración epitelial y se presenta generalmente a los tres meses, si esto no sucediera al cabo de ese tiempo, es necesario retirarlos.

La aplicación de los tubos de ventilación no está carente de riesgos y de ellos el más frecuente es la perforación de la membrana timpánica, la cual queda como secuela en el lugar donde estuvo implantado el tubo de ventilación, con menos frecuencia puede ocurrir una otitis media supurada por haberse infectado el oído a través del tubo de ventilación durante su permanencia.

Las posibles complicaciones de la otitis media serosa que son evitables con un correcto manejo de la enfermedad son: la otitis media adhesiva crónica y la otitis media crónica,

ambas cursan con una importante disminución de agudeza auditiva.

Hipertensión arterial en el anciano: factores de riesgo

La hipertensión arterial constituye un factor de riesgo reconocido para desencadenar diversos eventos cardiovasculares en el anciano. Sin embargo, muchos médicos se han opuesto al tratamiento farmacológico, aun cuando dicho tratamiento es generalmente aceptado en el caso de los hipertensos jóvenes y adultos. El argumento más citado entre los que se oponen al tratamiento de la hipertensión arterial en el anciano, es el de la presencia de un aumento "fisiológico" dependiente de la edad en las presiones sistólica y diastólica, al menos en los países llamados "desarrollados". Es difícil establecer si tal argumento es cierto o no, pero lo que sí es claro es la gran incidencia de eventos cardiovasculares fatales y no fatales que pueden correlacionarse con la hipertensión arterial sistólica y diastólica. Aunque existe un aumento de la presión sistólica dependiente de la edad, aún en los grupos de mayores, la presión diastólica máxima se alcanza generalmente en la sexta década de la vida y después hay una disminución ligera; este cambio es responsable de la mayor prevalencia de hipertensión sistólica aislada en el anciano en relación a los grupos de menor edad.

La asociación de hipertensión arterial y disminución de la actividad cognoscitiva es frecuente en el anciano. Es indiscutible que la presencia de los diversos tipos de demencia senil se presentan generalmente en pacientes mayores de 60 años, sin embargo, diversos estudios experimentales y clínicos sugieren que la hipertensión arterial contribuye al deterioramiento del proceso mental. Es posible que en algunos casos se deba a la disminución de tejido cerebral posterior a los accidentes cerebrovasculares, aunque también se ha propuesto una disminución de la relajación arterial dependiente del endotelio debida al proceso de envejecimiento y a la hipertensión arterial.

Mortalidad cardiovascular en el anciano

La proporción de población mayor de 60 años ha aumentado 28% en los últimos diez años en una estadística llevada a cabo en 32 países. Durante este período, la mortalidad debida a trastornos cerebrovasculares en el anciano disminuyó 20% o más, en 22 de los 32 países. La mortalidad producida por enfermedad coronaria ha disminuido más de 10% en el anciano en 19 de los 32 países. Los cambios de mortalidad cardiovascular encontrados en el anciano fueron similares a los observados en el joven y en el adulto, lo que sugiere que los cambios en la curva de distribución de la presión arterial

hacia niveles más bajos ha sido un factor importante en la disminución de la ocurrencia de accidentes cerebrales vasculares y mortalidad cardiovascular total.

Efecto del tratamiento farmacológico antihipertensivo en el anciano

Varios estudios han mostrado que el tratamiento no farmacológico que incluye medidas como la reducción de peso, la restricción de sodio en la dieta y la actividad física reduce significativamente la presión arterial en pacientes hipertensos independientemente de la edad. Sin embargo, estas recomendaciones son frecuentemente difíciles de implementarse en el paciente anciano. Mas aún, no se conocen estudios controlados en donde se investigue la capacidad de estas medidas para reducir la morbilidad y la mortalidad cardiovascular en el anciano. Por lo tanto, sólo se puede referir en términos sujetos a comprobación científica al tratamiento farmacológico. Al investigar el efecto del tratamiento farmacológico en hipertensos mayores de 60 años, se encontró una clara disminución de la mortalidad ya sea total, cardiovascular, o cerebrovascular. Adicionalmente, el estudio de los casos de eventos no fatales reveló también una disminución importante de eventos cardiovasculares, cerebrovasculares, cardíacos, insuficiencia cardíaca congestiva, pero no modificó significativamente los casos de cardiopatía isquémica del miocardio.

Curva en forma de J en el anciano

El perfil hemodinámico del anciano es relativamente inestable comparado con el de los sujetos jóvenes, lo que ha hecho que algunos médicos sean cautelosos en disminuir la presión arterial en los ancianos hipertensos, a los niveles a los que se les baja a los pacientes jóvenes o adultos. Esto ha sido reforzado por la hipótesis de la curva en forma de J, descrita por Cruickshank y col. quienes asociaron una reducción de la presión arterial diastólica por debajo de 85 mmHg con una gran incidencia de infartos del miocardio fatales en pacientes hipertensos con anomalías electrocardiográficas previas al tratamiento. Aunque esto ha sido confirmado en otros estudios, dicha curva también se observó en pacientes bajo placebo, sugiriendo que la reducción excesiva de la presión arterial, ya sea espontáneamente o durante tratamiento farmacológico, es quizás un índice de labilidad del paciente individual, más que la causa del aumento en la mortalidad cardiovascular.

Tratamiento farmacológico de la hipertensión en el anciano

El tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial en el anciano en la mayoría de los estudios que involucran a un gran número de pacientes se ha hecho con diuréticos,

reserpina y antagonistas adrenérgicos β . No hay estudios prospectivos en donde se usen los nuevos fármacos como los antagonistas del calcio, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I a angiotensina II (ECA) o antagonistas adrenérgicos postsinápticos α_1 . A pesar de ello, hay suficiente evidencia de su eficacia antihipertensiva, tolerabilidad, seguridad y ausencia de interferencia metabólica para justificar su uso en los pacientes ancianos.

La propuesta de que los diuréticos y antagonistas del calcio eran más efectivos en los ancianos y que los antagonistas β y los inhibidores de la ECA tenían mejor efectividad en hipertensos jóvenes, se basó en los diferentes mecanismos involucrados en la génesis de la hipertensión arterial de acuerdo a la edad. Así, se pensaba que la hipertensión del anciano era debida a la expansión de volumen, mientras que la vasoconstricción mediada por angiotensina II parecía estar más involucrada en los hipertensos jóvenes. Sin embargo, el tema se ha revisado recientemente y se encontró que el efecto de los antagonistas del calcio en el paciente hipertenso de edad avanzada fue muy variable en cuanto a su eficacia. Es importante enfatizar que un porcentaje muy alto de los ancianos tienen hipertensión arterial sistólica, la cual es muy sensible a diversos agentes antihipertensivos, por lo que la terapéutica farmacológica debe de aplicarse con cautela en estos pacientes.

Conclusiones

1. La hipertensión arterial en el anciano constituye un factor de riesgo constante mayor, que el que ocurre en el joven o en el adulto.
2. La reducción de la mortalidad cerebrovascular y cardiovascular en la población mayor de 65 años, podría estar relacionada con un cambio en la distribución de los valores de presión arterial hacia valores más bajos.
3. Pruebas clínicas controladas realizadas con diuréticos y antagonistas β han mostrado que la reducción de la presión arterial disminuye significativamente la ocurrencia de eventos cardiovasculares en el anciano.
4. No hay bases suficientes todavía para postular qué agentes antihipertensivos son más eficaces en el anciano hipertenso.
5. El tratamiento farmacológico del anciano hipertenso debería iniciarse con dosis menores que en el paciente joven, para minimizar los efectos colaterales y reducir la presión arterial gradualmente, permitiendo así, la activación de los mecanismos autorregulatorios.

El tabaquismo y su control

El tabaquismo, analizado como causa única, es el factor más importante en el determinismo de muertes prematuras; también constituye la causa principal de morbilidad por enfermedades cardiovasculares, neoplásicas y pulmonares crónicas, entre las más importantes.

Al humo del tabaco se le han descrito más de 4000 sustancias nocivas tanto en su porción gaseosa como en la sólida; los más estudiados se pueden agrupar en el siguiente orden de importancia:

- 1.- Nicotina: adictivo, vasopresor estimulante y relacionado con alteraciones de las lipoproteínas y resistencia a la insulina.
- 2.- Acroleína y aldehídos: irritantes y precursores de inflamación crónica.
- 3.- Alquitrans y elementos radioactivos: cancerígenos
- 4.- Monóxido de carbono: tóxico y aterogénico.

Posiblemente como consecuencia de lo anterior, recientemente se ha registrado descenso en el tabaquismo en algunos países, sin embargo en otras regiones del planeta, el número de fumadores sigue aumentando y el consumo mundial de cigarrillos continúa siendo muy elevado.

A pesar de que millones de fumadores suspendieron el hábito a partir de que se hicieron del dominio general los daños a la salud causados por el tabaquismo, muchos adultos fuman todavía, y un hecho importante es que las encuestas recientes han mostrado que a las dos terceras partes de los fumadores les gustaría dejar de hacerlo.

En consecuencia todos los fumadores tienen el derecho de recibir motivación y apoyo para superar el hábito y si ellos tienen el derecho de recibir ayuda y de ser curados de su adicción, el responsable de proveer con estos servicios y tratamientos es el sistema de salud.

Es responsabilidad de todos los profesionales de la salud unirse a la batalla y combatir la epidemia del tabaquismo.

Existen métodos que les permiten ayudar a sus pacientes y son menos complicados de lo que se piensa.

La cesación del tabaquismo, además de ser una actividad preventiva debe ser una parte del tratamiento habitual y de la rehabilitación de las enfermedades a las que da lugar: infarto del miocardio, bronquitis crónica, cáncer bronquiológico, laringe-oral, digestivo, urinario, etc.

Los médicos deben contribuir a que otros profesionales de la salud hagan conciencia del problema del tabaquismo; deben informar a otros médicos sobre las nuevas oportunidades disponibles, del enriquecimiento de su trabajo al participar en el control del tabaquismo y de su responsabilidad social de involucrarse en la lucha contra esta dependencia, uno de los grandes problemas de nuestro tiempo .

Los profesionales de la salud, teniendo ya una buena información de que el tabaco es un factor mayor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares, pulmonares, obstructivas crónicas y las neoplásicas, en su mayoría muestran incongruencia entre sus actitudes y sus actividades en presencia de un paciente nicotino-dependiente que necesita un consejo o un tratamiento. Las explicaciones pueden ser:

- Falta de tiempo.
- Falta de remuneración por consejos de promoción de salud.
- Pesimismo a propósito de su capacidad de efectuar un cambio en el comportamiento de los pacientes.
- Sensación de infringir la libertad personal de los enfermos si se les aconseja cambiar su comportamiento y su estilo de vida.
- Falta de capacitación en actividades promocionales.

El tratamiento de la adicción a la nicotina, principio activo fundamental del humo del cigarro, es una nueva dimensión en el otorgamiento de cuidados a la salud, este tratamiento cuenta con suficiente documentación científica y ofrece una amplia variedad de técnicas y métodos para diferentes grupos poblacionales y con diferentes niveles de asistencia para el fumador.

Sin embargo se necesita prestar atención a los planes y estrategias para la cesación del hábito ya que se tienen que combatir las interacciones complejas entre la farmacología de la nicotina y la psicología del fumador; esta combinación es la que hace que para muchos fumadores sea especialmente difícil superar la práctica de fumar.

Tratamiento de la adicción al tabaco

Principios básicos

El tratamiento para la cesación del tabaquismo es un ejemplo típico de la "medicina de los estilos de vida" y se sustenta en tres componentes básicos:

- La combinación del tratamiento farmacológico con técnicas para la modificación del comportamiento en el manejo de los problemas modernos de salud, por ejemplo tabaquismo, hipercolesterolemia, diabetes, etc.
- La colaboración entre el médico y el "enfermo" en un

esfuerzo común para resolver un problema clínico.

- El reconocimiento de "efectos sinérgicos" de prevención y curación, ya que el tratamiento de la adicción al tabaco lleva consigo la reducción del riesgo de enfermedades pulmonares, cardiovasculares y neoplásicas y el tratamiento de las alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de la resistencia a la insulina es una forma de prevención del progreso de la aterosclerosis.

Para ayudar al fumador a suspender su hábito se debe contar con un sistema diversificado de técnicas las que deben incluir:

1.- Métodos para ayudar al paciente que está muy motivado y que su dependencia real es poco importante:

- * Medios masivos.
- * Folletería.
- * Actividades de autoayuda.

2.- Métodos para ayudar al paciente motivado y que es muy dependiente.

- * Terapia de reemplazo de la nicotina.

3.- Métodos que crean y mantengan la motivación como la base de todas las demás técnicas de intervención.

- * Educación para la salud.
- * Información y educación públicas

Terapéutica de sustitución de la nicotina

Se han intentado muchos métodos para tratar la dependencia a la nicotina, sin embargo todavía se espera que se mantenga el desarrollo tanto de las intervenciones farmacológicas como las no farmacológicas.

Hasta ahora la única droga que ha demostrado efectividad en el tratamiento de la dependencia a la nicotina, es la nicotina misma.

El objetivo fundamental es sustituir el fumar administrando dosis suficientes de nicotina para bloquear las manifestaciones del síndrome de abstinencia, las que si bien es cierto son mucho menos importantes que otras adicciones, también son las que determinan la reincidencia.

Una vez que se ha logrado adecuar la dosis por administrar, la que por cierto tiene que ser individualizada, se procede a disminuirla paulatinamente.

Las vías de administración de la nicotina, hasta ahora

más usadas son la bucal (chicles y caramelos) o la transdérmica (parches).

Los resultados positivos conseguidos varían mucho de acuerdo con el grupo que los reporta y se miden al terminar el tratamiento, generalmente superiores al 85%; a los seis meses bajan considerablemente (60%) y a plazo largo los reportes más consistentes lo sitúan entre un 20% y un 30%.

Aporte de proteínas y kilocalorías en el paciente con insuficiencia renal crónica

Existen puntos controvertidos y malas interpretaciones sobre la administración de los nutrientes en los pacientes nefrópatas, pero el papel de la dieta en el tratamiento de los sujetos con insuficiencia renal progresan a (IRC), cobra mayor interés y a su vez se ha prestado a errores comunes que entorpecen la evolución de estos enfermos, de ahí el interés en revisar el tema y en aportar recomendaciones generales.

El riñón es el órgano que se encarga de la eliminación de las sustancias nitrogenadas (urea, creatinina, ácido úrico, amonio) y en casos particulares aminoácidos; cuando disminuye la filtración glomerular por debajo del 70%, se acumulan en sangre, lo que se conoce como hiperazotemia; este es uno de los principales trastornos metabólicos en el paciente urémico crónico; que aunado a otros como acidosis metabólica, anemia crónica, hiperkalemia, hiperfosfatemia, retención hídrica, hipocalcemia e hipertensión arterial, etc.; son factores agravantes y desencadenantes del llamado síndrome urémico. Toda la poza metabólica está alterada (lípidos, carbohidratos, enzimas, hormonas, además el metabolismo del nitrógeno).

Lo anterior ha llevado a que en la fisiopatología de la insuficiencia renal crónica se invoquen varios factores y se trate de evitar, a través de medidas nutricionales que se basan en la restricción del nitrógeno dietético. Un término que identifica al problema, es: "la uremia es la intolerancia a las proteínas".

Los tratamientos dialíticos extraen los productos nitrogenados diferentes dependiendo del tipo, duración, intermitencia, antigüedad de la diálisis, de la alimentación y del estado de catabolismo del paciente.

La vida media de la urea en los sujetos normales es de siete horas, en tanto que en la IRC moderada a severa es hasta de siete días, por lo que una carga de urea se excreta normalmente en día y medio, y puede llevar una o dos semanas.

Por otro lado está aumentando el nitrógeno no protéico, los niveles alterados de aminoácidos no esenciales y esencia en plasma y la composición de los aminoácidos esenciales en los distintos órganos.

Los conocimientos actuales, poco precisos, cuestionan cuál debe ser la ingesta normal de proteínas por kilogramo de peso en sujetos normales que se ha establecido en un gramo por kilogramo de peso corporal, acompañado de un aporte de kilocalorías, 35 por kilogramo de peso. En los pacientes con insuficiencia renal crónica, el tratamiento llamado médico-dietético (útil antes de que se alcance filtración glomerular tope de 10 a 5 ml/min) se recomienda restricción de proteínas de 0.40 a 0.60 gr/kg, de peso en 24 horas y de éstas 50 por ciento *deben ser* de fuente animal, teniendo con ello un aporte de 20 a 25 gramos diarios de aminoácidos esenciales. Con esta dieta se evita la desnutrición del enfermo y la masiva acumulación de productos nitrogenados de desecho en la circulación sanguínea y en los tejidos.

Vale la pena anotar que existen otras experiencias con restricciones de proteínas, hasta 0.3 gr/kg al día e inclusive el aporte de 4 gramos de proteínas al día.

No se puede omitir el papel que juegan la administración de la dieta de los compuestos purínicos y el fósforo, ya que habitualmente al reducir las proteínas de origen animal se incrementan otros alimentos y con ello se aumentan indiscriminadamente alimentos de origen vegetal con alto contenido de purinas y de fosfatos, lo que va a dañar el tejido renal remanente. Para prevenir esto, a continuación se encuentran varios alimentos que al tener alto contenido de purinas, fosfatos y ser protéicos son muy adversos a estos pacientes, de ahí que se señale como alimentos no permitidos.

Alimentos no permitidos

Consomé, caldos, jugos de carne, mariscos, carne de res, cerdo, vísceras, sesos, frijoles, habas, lentejas, arvejo, garbanzo, espárragos, bizcochos, pastelería, salvado, germen, champiñones, chicharos, coliflor, espinacas, chocolate, cocoa, café y té concentrados.

Los requerimientos calóricos en los pacientes con IRC se han prescrito de 30 a 35 por kilogramo de peso al día. Un aporte adecuado de calorías mejora el balance de nitrógeno, sin embargo, tanto para el aporte de proteínas como de calorías se deben individualizar.

Mediante la diálisis peritoneal continua ambulatoria se logra la remoción continua de lo que el capilar peritoneal puede filtrar (líquidos, productos nitrogenados, electrolíticos

y proteínas), lo cual ocasiona, por un lado, remoción constante de sustancias, lo que produce mayor descenso en 24 horas de los valores del fósforo, potasio y específicamente de urea, creatinina, ácido úrico y quizás de muchas de las toxinas urémicas, lo que ocasiona mejoría del paciente, superior a la que estamos acostumbrados a observar en los métodos dialíticos intermitentes. Esta mejoría también es producida por el aporte adecuado de proteínas y calorías de la dieta; sin embargo la remoción de proteínas puede ser un factor adverso.

Algunos estudios han cuantificado la pérdida de 70 gramos de proteínas a la semana. Algo similar ocurre con los pacientes en hemodiálisis crónica.

La glucosa de la solución de diálisis representa 800 calorías al día, este aporte calórico nutricional indudablemente influye sobre el balance nitrogenado de estos pacientes; la formación de tejido magro y el crecimiento que se ha observado en los niños con insuficiencia renal, habitualmente no crecen.

Con el injerto renal funcionando se recobran todas las funciones renales y se restablece la homeostasis del nitrógeno, sin embargo en esos casos de función renal reducida aunada al efecto catabólico de los esteroides, el metabolismo nitrogenado requiere ser observado y enfocado con aporte de proteínas limitado en la dieta y con alto aporte calórico.

Las medidas para evitar la intoxicación nitrogenada en los pacientes con IRC son:

1. Mantener la filtración glomerular por arriba de 10 ml/min y evitar que se acumule la urea y compuestos similares.
2. Reducir la ingesta protéica de acuerdo a la caída de la función renal remanente; aportando proteína de origen animal en no menos del 50 por ciento del total, pero con aporte calórico óptimo.
3. Evitar los estados intercurrentes catabólicos, y si esto sucede se debe suplementar temporalmente el empleo de aminoácidos esenciales orales, parenterales o sus análogos los cetoácidos.

4. Extraer urea por vías anormales:
 - Hemodiálisis.
 - Diálisis peritoneal intermitente.
 - Diálisis peritoneal continua.

5. Tener al enfermo en diálisis en un estado de balance entre lo que recibe de proteínas y lo que pierde.

Aún quedan por investigar otros recursos para modi-

ficar el metabolismo anormal de nitrógeno y detener la producción de urea.

Como se puede apreciar, para el tratamiento del paciente con IRC se debe conjugar la homeostasis en base al metabolismo del nitrógeno y a la influencia que ejercen la función renal residual, la dieta, específicamente el aporte de nitrógeno, la generación cotidiana de urea y sustancias nitrogenadas, el estado nutricional y las modificaciones e influencias que le puedan ocasionar los diferentes tipos de diálisis. Podríamos pensar que lograr un "equilibrio nitrogenado" es lo ideal y que el futuro tratamiento del enfermo con IRP se enfocará al conocimiento científico de la hiperazotemia y cómo evitarla.

En la tabla se muestran los requerimientos nutricionales de proteínas, su contenido de alto valor biológico, las proteínas, las kilocalorías, el sodio, el potasio y los líquidos en 24 hrs; contiene siete renglones, en los que se indica en los tres primeros, los requerimientos nutricionales de acuerdo a la creatinina sérica sin tratamiento dialítico, mientras que en los seis restantes se describen los requerimientos nutricionales para los diferentes tipos de diálisis y el número de horas de diálisis a la semana. (En otra comunicación se analizará con más detalle la prescripción dietética del sodio, el potasio, el fósforo y los líquidos).

Prescripción de dieta para 24 hrs. en pacientes urémicos

Creatinina sérica o tratamiento dialítico	Proteínas Grs. - Kg.	% A.V.B.	Kil/Cal Kg - P.T.	Na 1 mEq	K mEq	Líquidos MI
Hasta 3 mg %	0.6	60	40	80	60-80	1000 a 15000
4 a 8 mg %	0.50-0.60	50	40	60-80	60	800 a 1000
9 a 14 mg % (preferible iniciar diálisis)	0.40-0.30	40	30-35	40-60	40	500 a 800
Diálisis peritoneal intermitente	1.0-1.5	60-50	40-50	60-80	40-60	500 N
Diálisis peritoneal continua ambulatoria	1.2	60-65	35	Libre	80	1500
Diálisis peritoneal semanal (hospitalaria)	1.02-1.2	60	35-50	60-N	60-80	600 a 1000
Hemodiálisis de alto flujo 3 veces 90 min x semana	1.2-1.5	50-70	50	120	N	N

Depende del volumen urinario, la presencia de hipertensión arterial, edema e insuficiencia cardíaca. N Normal. Alto valor biológico.

Concluyo resaltando que los aspectos nutricionales y dietéticos de los enfermos urémicos crónicos son de capital importancia, una valoración o prescripción inadecuada de nutrientes será responsable de que el paciente se desnutra (coloquialmente se conoce como paciente deteriorado), o progrese antes de lo debido a las etapas terminales de la IRP, emporcando.

Avances en la prevención y tratamiento de la meningococcal meningitis purulenta por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib)

La meningococcal meningitis bacteriana es el resultado de un proceso inflamatorio a nivel de las meninges y del encéfalo desencadenado en forma directa o indirecta por una reacción de antígeno-anticuerpo; siendo los antígenos bacterianos más frecuentes en la edad pediátrica, el Hib, *Streptococcus pneumoniae*, otros Gram positivos y algunas enterobacterias como *E. coli* y *Klebsiella* sp.

La frecuencia de esta patología es variable dependiendo de si se trata de hospitales generales o de concentración; en el primer caso, del número total de ingresos el 0.5 al 3.0% corresponden a la meningococcal meningitis bacteriana; a su vez en los hospitales de concentración el porcentaje aumenta de un 7.0 a 10% y en el caso particular de un hospital de concentración donde se atiende exclusivamente enfermedades infecto-contagiosas (Hospital de Infectología del Centro Médico La Raza del IMSS) durante el período de 1985 a 1989 en el área de pediatría la meningococcal meningitis purulenta ocupó el segundo lugar como causa de ingreso.

Se trata de una enfermedad eminentemente pediátrica; ya que 70% de los casos se presenta en menores de 5 años, ocurriendo el mayor número de ellos entre los 2 y 24 meses de edad. En nuestro medio en niños menores de 5 años el Hib y el *Streptococcus pneumoniae* representan 60% de los casos de meningococcal meningitis purulenta.

No obstante los grandes avances que se tienen en la obtención de nuevos antimicrobianos con propiedades farmacológicas que les permiten altas concentraciones en líquido cefalorraquídeo, penetrando adecuadamente a las meninges y un amplio espectro antimicrobiano, la letalidad del 10 al 30% y sus secuelas que llegan hasta un 40%, son muy altas e inaceptables.

De lo anterior se deriva la importancia que tienen los avances obtenidos en los últimos dos años sobre la prevención y tratamiento de la meningococcal meningitis por Hib. En el primer caso debemos señalar que ya se cuenta con una vacuna que protege a la población de mayor riesgo (2 a 24 meses de edad), dicha vacuna fue aprobada para su uso comercial en diciembre de 1990; se trata de una vacuna conjugada que contiene polirribosil ribitol fosfato y el com-

plejo protéico de la parte externa de la membrana de *Neisseria meningitidis* (PRP-OMP). La razón de esta conjugación es permitir que el polisacárido (PRP) se comporte como un antígeno dependiente de células T y dejar de esta manera una memoria inmunológica tanto humoral como celular, lo cual mejora la protección contra la enfermedad. Otra de las vacunas que también ha mostrado su utilidad en población de alto riesgo (2 a 24 meses de edad) es la conjugada con toxina diftérica mutante no tóxica (HbOC), ambas vacunas han demostrado una protección mayor al 85%.

Las recomendaciones para estas dos vacunas son las siguientes:

1. Todos los niños deben ser inmunizados a partir de los dos meses de edad o a la brevedad posible, con intervalos de cada dos meses (tres a cuatro dosis) (Tabla 1).
2. En lactantes que reciben la primera dosis después de los siete meses de edad, se recomienda una serie de dos dosis de PRP-OMP con el mismo intervalo en su administración (dos meses) y una tercera dosis entre los 15 y 18 meses de edad.
3. En pacientes que recibieron tres dosis de la vacuna HbOC deberán recibir una cuarta dosis a los 15 meses de edad.
4. La aplicación se puede hacer en forma simultánea a la administración de otras vacunas como DPT1, Sabin, así como vacuna triple anti-sarampión-rubeola y parotiditis (MMR) deberán utilizarse diferentes jeringas y aplicarse en diferentes sitios.

TABLA 1

VACUNA	NOMBRE COMERCIAL	EDAD DE ADMINISTRACION EN MESES
HbOC	HibTITER	2-4-6 y 15
PRP-OMP	Pedvax Hib	2-4 y 12

Otro de los grandes avances en esta patología ha sido el mejor entendimiento sobre las bases moleculares de la fisiopatología de la meningitis y sus implicaciones terapéuticas (Saez-Llorens y cols., 1990, Odio y cols., 1991). Estos investigadores lograron a través de la utilización de esteroides, previo al inicio de cefotaxima, disminuir considerablemente las consecuencias del fenómeno de inflamación en cascada y así limitar el daño neurológico y auditivo en los niños con meningitis purulenta por Hib, tratados en el Hospital del Niño de San José, Costa Rica.

Fisiopatología

Inicialmente se colonizan las vías respiratorias altas y de ahí

se produce una invasión al torrente circulatorio, produciéndose una bacteremia con invasión de las meninges y desencadenamiento del proceso inflamatorio, por la acción de endotoxinas. Estas sustancias junto con mediadores de la respuesta inmune, juegan un papel muy importante en la reacción inflamatoria del sistema nervioso central (SNC), presentándose edema cerebral generalizado, aumento de la presión intracraneana, con disminución del flujo vascular cerebral y daño del tejido. Estos mediadores de la respuesta inflamatoria estimulan a los macrófagos, produciéndose interleucinas y factor de necrosis tumoral (TNF) entre otros; las células del endotelio vascular se dañan permitiendo el paso de neutrófilos al SNC. Este fenómeno ha sido reproducido en un modelo animal por Ramilo y cols. 1990; administrando intratecalmente 10^2 a 10^5 IU de TNF-alfa purificado y 5 a 200 mg de interleucina 1B de conejo con lo cual se produce la inflamación.

Del mismo grupo de investigadores, esta vez Mustafa y cols. 1989 y 1990, encontraron una estrecha relación entre niveles de TNF e interleucina 1B y la prolongación de la fiebre así como secuelas neurológicas y auditivas; mostrando una estrecha correlación entre TNF, interleucina 1B y prostaglandinas E2 e I2 en 80 líquidos cefalorraquídeos de pacientes con meningocefalitis purulenta.

Todos estos fenómenos resultan en daño del endotelio vascular alterando la permeabilidad de la barrera hematoencefálica permitiendo el paso de leucocitos polimorfonucleares al SNC. Dependiendo de la magnitud y virulencia del inóculo bacteriano se desarrollará el edema vasogénico con el consiguiente paso de proteínas séricas al líquido cefalorraquídeo. El paso de sustancias tóxicas y leucocitos al espacio subaracnoideo contribuyen a la presentación del edema citotóxico. Todos estos eventos inflamatorios si no son controlados rápidamente, provocan alteraciones dinámicas del líquido cefalorraquídeo disminuyendo el flujo sanguíneo cerebral y aumentando el edema (fig. 1).

Tratamiento

Basados en la relación entre edema cerebral y daño neurológico, existen actualmente suficientes evidencias tanto en el modelo animal como en estudios clínicos en humanos (Arguedas y cols, 1991), que han demostrado la eficacia de la administración de dexametazona a dosis de 0.6 mg/kg/dosis c/6 h durante cuatro días, indicando la primera dosis 30 minutos antes del inicio del antibiótico (cefotaxima) en pacientes con me-

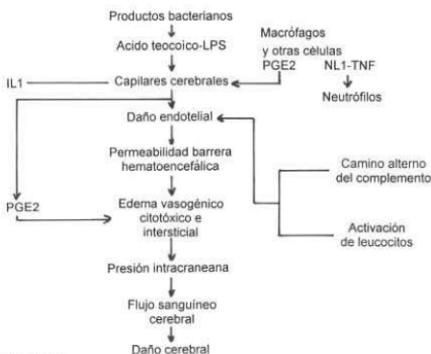


FIGURA 1

ningocéfaliis por *Haemophilus influenzae b* (Odiyo cols., 1991).

Basados en la información antes señalada la Academia Americana de Pediatría recomienda la utilización intravenosa de dexametazona en pacientes mayores de dos meses en quienes se documente la presencia de antígeno o frotis de Gram positivo en líquido cefalorraquídeo que sugiera meningocéfaliis por *Haemophilus influenzae b* (Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics 1990). Además del esquema antimicrobiano (tabla 2).

Una vez identificado el agente causal y dependiendo de la sensibilidad y resistencia *in vitro*, se dejará el antimicrobiano específico.

Profilaxis

Cuando se detecta un caso de meningocéfaliis purulenta por Hib se recomienda la prescripción de rifampicina a dosis

TABLA 2
TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPÍRICO Y ESPECÍFICO PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MENINGOCÉFALITIS PURULENTO *

EDAD	TRATAMIENTO EMPÍRICO	POSIBLE ETIOLOGÍA	TRATAMIENTO ESPECÍFICO	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (DÍAS)
1. NEONATOS	AMPICILINA MAS AMINOGLUCOSIDOS (AG)	STREPTOCOCCUS DEL GRUPO B LISTERIA MONOCYTOGENES BACILOS ENTERICOS GRAM NEGATIVOS	AMPICILINA + AG** AMPICILINA + AG** CEFOTAXIMA + AG**	18-14 18-14 14-21
2. UNO A TRES MESES DE EDAD	AMPICILINA MAS CEFOTAXIMA O CEFTRIAXOMA	IGUAL QUE LOS GRUPOS 1 Y 3	VER GRUPOS 1 Y 3	18-14
3. NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS	CEFOTAXIMA O CEFTRIAXOMA	HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B	CLORAMFENICOL O CEFOTAXIMA + DEXAMETAZONA O CEFTRIAXOMA O AMPICILINA SI ES SUSCEPTIBLE	18 7-18 18-14
		STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE MISERIA MENINGITIS	PENICILINA G CEFOTAXIMA O CEFTRIAXOMA O PENICILINA SI ES SUSCEPTIBLE	18-14 7-18 18-14
4. NIÑOS MAYORES DE 5 AÑOS	CEFOTAXIMA O CEFTRIAXOMA	STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE MISERIA MENINGITIS	VER ARRIBA	

* INCLUYE PACIENTES CON CATERES DE DERIVACION

** CONSIDERAR AMINOGLUCOSIDOS POR SU ACCION SINERGICA Y EVITA LA APARICION DE CEPAS RESISTENTES DURANTE EL TRATAMIENTO

de 20 mg/kg/día durante 4 días (dosis máxima diaria de 600 mg), recomendada en las siguientes condiciones

1. En contactos intrafamiliares donde existan menores de 4 años de edad; todos los miembros de la familia deben recibirla.
2. Si los niños son mayores de 4 años o han pasado más de dos semanas del contacto no está indicada la profilaxis intrafamiliar.
3. El antecedente de vacunación previa contra Hib no contraindica la profilaxis.
4. En el caso de contactos en estancias infantiles u otros sitios de reclusión o permanencia prolongada se recomienda la profilaxis en menores de dos años y en el supuesto de presentarse un segundo paciente con meningococcalitis por Hib en un periodo menor de 60 días, la profilaxis debe indicarse para todos los contactos.

Estenosis mitral

Introducción

La estenosis mitral pura (EMP) es la lesión valvular cardíaca más frecuente en todo el mundo. Se presenta en mujeres en proporción de cuatro a uno en relación a los hombres. En países en vías de desarrollo como México, aunque se ha observado disminución en su incidencia, aún sigue siendo un problema importante de salud. Algunos países desarrollados, principalmente del norte de Europa, han logrado erradicar este padecimiento.

Etiología

La estenosis mitral es casi siempre consecuencia de la pancarditis reumática, que se puede describir como la presencia del proceso inflamatorio sostenido, y de lenta progresión en el epi, endo y miocardio, asociado con una respuesta inmune anormal secundaria a una infección faríngea por estreptococo beta hemolítico del grupo A. Generalmente la carditis reumática se presenta entre los 5 y los 15 años de edad, dejando zonas de cicatrización en el tejido de conducción, en el miocardio y con más frecuencia en el endocardio. La deformación de la válvula mitral es variable en cada caso, con diversos grados de fibrosis y tejidos cicatriciales en las cuerdas tendinosas y músculos papilares, frecuentemente con calcificación y fusión de las comisuras.

Fisiopatología

Un amplio espectro hemodinámico puede observarse en la EMP, que depende fundamentalmente del grado de reducción en el área de apertura de la válvula mitral. El orificio mitral normal es de 4 a 6 cm²; en la EMP, se puede reducir hasta llegar en ocasiones a menos de 1 cm², con la consecuente disminución del flujo diastólico transmitral y el incremento en la presión en la aurícula izquierda.

Inicialmente el incremento en la presión auricular se presenta sólo con el ejercicio pero posteriormente aparece en reposo, surgiendo cambios morfológicos en la vasculatura pulmonar e hipertensión pulmonar de diversos grados.

Para adaptarse a la sobrecarga, el ventrículo derecho se hipertrofia y finalmente se dilata lo que condiciona insuficiencia de la válvula tricúspide con manifestaciones de insuficiencia cardíaca derecha.

Síntomas y signos

El síntoma fundamental en la EMP es la disnea, que habitualmente es progresiva, desde los grandes esfuerzos hasta llegar a la de mínimos esfuerzos e inclusive a la disnea paroxística nocturna y al edema agudo pulmonar, máximos exponentes de la hipertensión venocapilar pulmonar.

Al examen físico, se puede observar cianosis labial y diversos grados de congestión tanto pulmonar como venosa sistémica.

Los hallazgos más relevantes para establecer el diagnóstico de EMP son los siguientes signos de auscultación precordial: primer ruido brillante, segundo ruido reforzado, chasquido de apertura mitral, soplo diastólico de baja frecuencia (conocido en nuestro medio como retumbo) y refuerzo presistólico, todos estos datos de auscultación constituyen la clásica anomatopeya de Duroziez y se deben a los siguientes fenómenos.

El primer ruido brillante depende de la buena función ventricular izquierda, la intensidad del reforzamiento del segundo ruido depende del grado de hipertensión pulmonar. El chasquido de apertura es un ruido que se oye en la diástole precoz, que no existe en condiciones normales y que se debe a la excursión disminuida de las valvas en la diástole. Se presenta cuando las valvas aún están flexibles, a mayor estenosis valvular mayor presión en la aurícula izquierda y como consecuencia el chasquido de apertura mitral se escuchará más cercano al segundo ruido. Con este sencillo dato auscultatorio el clínico puede sospechar con bastante aproximación el grado de estenosis mitral.

El soplo diastólico, o retumbo, se ausculta mejor en el ápex del corazón con el paciente en decúbito lateral izquierdo y puede hacerse más aparente si el paciente previamente realiza un ejercicio sencillo.

El refuerzo presistólico es de tono más elevado y se origina con la contracción auricular, cuando existe ritmo sinusal, por aumento del flujo transvalvular.

Ninguno de estos signos es obligatorio e incluso cuando la válvula mitral está calcificada y existe hipertensión pulmonar severa, puede no auscultarse ninguno de los signos mencionados lo que se conoce como estenosis mitral muda.

Exámenes de gabinete

Rayos X: la telerradiografía de tórax muestra contorno de cuatro "arcos" en el borde izquierdo del corazón debido al crecimiento de la orejuela izquierda y a la prominencia de la arteria pulmonar, así como signos radiológicos de hipertensión venocapilar pulmonar (Fig. 1). En la proyección oblicua anterior izquierda se observa crecimiento del ventrículo derecho.

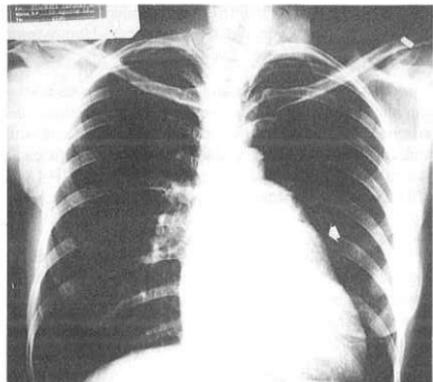


FIG. 1 Tele de torax. En el borde izquierdo se observan cuatro "arcos", la flecha señala el crecimiento de la orejuela izquierda.

Electrocardiograma: en ritmo sinusal se observa onda P "mitral", es decir, aumentada en su duración, bimodal en DII y predominantemente negativa en VI, así como datos de crecimiento ventricular derecho como son eje eléctrico desviado a la derecha y predominio de S en DI, V5 y V6 (Fig. 2). Frecuentemente se encuentra fibrilación auricular.

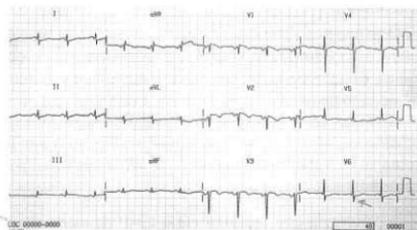
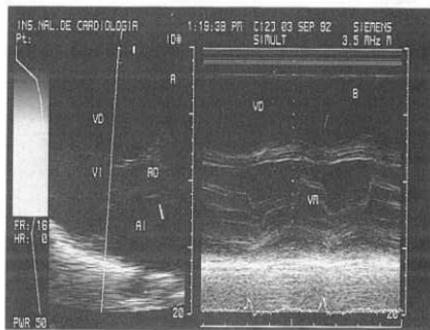


FIG. 2 Electrocardiograma. Se observa la onda p bimodal (flecha) causada por el crecimiento de la aurícula izquierda y ondas S en V6 por el crecimiento del ventrículo derecho (flecha).

Ecocardiograma: en el ecocardiograma se observa la válvula mitral poco móvil con disminución en la velocidad de apertura de las valvas, así como engrosamiento y reducción en su excursión. También fibrosis tanto en las cuerdas tendinosas como en los músculos papilares, y ocasionalmente trombos intra-auriculares. Con el ecocardiograma bidimensional se mide el área valvular y con el ecocardiograma Doppler, se debe descartar la presencia de insuficiencia mitral agregada. (Fig. 3). Se mide también el tamaño de las cavidades cardiacas y se estudia la función ventricular. Los datos ecocardiográficos son muy confiables.



3 Ecocardiograma. Bidimensional (A) y de modo M (B). Se muestra válvula mitral gruesa por fibrosis con disminución de su apertura máxima y fusión de comisuras datos diagnósticos de estenosis mitral. La aurícula izquierda se encuentra dilatada.

Cateterismo cardíaco: en la actualidad no se considera indispensable realizarlo para establecer el diagnóstico de la EMP debido a la calidad de la información que se obtiene por ecocardiografía.

Tratamiento

La EMP puede ser tolerada con pocos síntomas por mucho tiempo especialmente si el paciente permanece en ritmo sinusal. El tratamiento médico incluye digitálicos y diuréticos en caso de insuficiencia cardíaca. Los anticoagulantes coumarínicos están indicados en caso de fibrilación auricular, antecedente de algún fenómeno embolígeno o por la presencia de trombos en la intracavitarios demostrados por ecocardiografía.

La cirugía está indicada en la EMP de moderada a severa. Las alternativas quirúrgicas que pueden realizarse de acuerdo a cada caso son: comisurotomía mitral "cerrada o abierta", o bien reemplazo valvular mitral por una prótesis artificial, biológica o mecánica. Los resultados de la cirugía mitral han sido excelentes.

Desde hace varios años surgió la valvuloplastia mitral percutánea con catéter-balón como una alternativa más en el tratamiento de la estenosis mitral pura, recurso que ha cobrado gran actualidad en vista, por un lado, de la baja morbimortalidad, y por el otro, de evitar una cirugía de corazón.

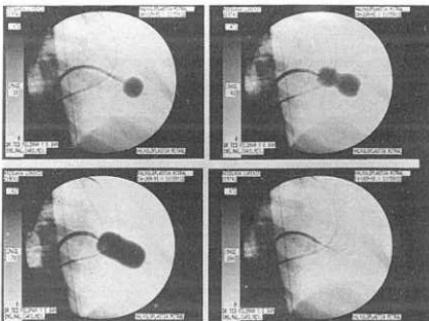


FIG. 4 Valvuloplastia mitral con balón de Inoue. Se observan en los cuatro cuadros de la composición la secuencia en que se infla el balón en la válvula mitral para dilatarla. Obsérvese en el cuadro superior izquierdo el inflado del balón en su segmento distal que se encuentra en su ventriculo izquierdo. En el cuadro superior derecho está inflado en sus dos segmentos, el superior en la aurícula izquierda y la cintura que se observa en el balón se debe a que está abriendo la válvula mitral en el ciclo estenosado. En el cuadro inferior izquierdo desaparece la cintura descrita por haberse abierto completamente la válvula mitral y en el cuadro inferior derecho, el balón se encuentra desinflado después de la dilatación.

La conducta actual en el Instituto Nacional de Cardiología de México en la EMP en la que el estudio ecocardiográfico demuestra un área valvular menor de 1 cm² con poca fusión subvalvular y mínima calcificación, es enviar directamente al paciente a valvuloplastia mitral

percutánea mediante catéteres balón; sin embargo, previa a la punción transeptal indispensable en este procedimiento, siempre se realiza un cateterismo diagnóstico para confirmar los hallazgos ecocardiográficos. A la fecha los resultados a nivel mundial, en más de 5,000 valvuloplastias mitrales con seguimiento a más de 5 años, son excelentes y en todo comparables a los obtenidos con la comisurotomía quirúrgica.

Tratamiento antiviral del SIDA

Características del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

El VIH pertenece a la familia de los retrovirus y a la subfamilia *Lentiviridae* que forman un eslabón entre los virus RNA y los virus DNA.

El flujo de la información genética, usualmente va de DNA a RNA. Por invertir este flujo de información, un grupo de virus recibe el nombre de retrovirus. Los retrovirus almacenan su información genética en el RNA y poseen una enzima, la transcriptasa reversa, que les permite sintetizar DNA viral, el cual se integra a los cromosomas de las células (provirus retroviral integrados, para servir en el futuro como base de la multiplicación viral).

Los lentivirus atacan fundamentalmente a las células inmunológicas (linfocitos T-cooperadores y células del sistema fagocítico mononuclear SFM) a las cuales destruyen, conduciendo con ello al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA); a este grupo pertenecen el VIH-1 y el VIH-2 ambos considerados como agentes etiológicos del SIDA.

El virus tiene un tropismo específico hacia las células que tienen un marcador CD4, linfocitos T-cooperadores. Tiene además afinidad hacia los linfocitos B, los macrófagos y los promielocitos a los que infecta en forma persistente, así como a células del Sistema Nervioso Central, oligodendrocitos y astrocitos.

Por la destrucción de los linfocitos cooperadores el paciente con SIDA es incapaz de controlar las infecciones y se favorece el desarrollo de neoplasias principalmente sarcoma de caposí.

Los estudios que describen la secuencia del genoma indican que la variación genética del virus es muy amplia. A pesar de esa variación parece que existen epítomos comunes puesto que en casi todos los pacientes se pueden detectar anticuerpos contra las proteínas de un solo virus prototipo. Todas las proteínas virales y sus precursores celulares son

antigénicos. Los antígenos más frecuentemente reconocidos por el sistema inmune son la proteína central (p24) y las glicoproteínas de la envoltura (gp41 y gp120) (Figura 1).

El VIH, al igual que muchos virus envueltos, es termosensible. Se ha demostrado que el virus en suero se inactiva al exponerlo a 560° C durante 30 minutos. Además, se inactiva fácilmente en autoclave o con éter, acetona, etanol en concentración superior al 20%, hipoclorito de sodio al 0.2% y glutaraldehído al 1%.

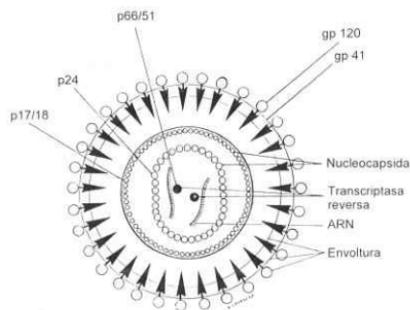


FIG. 1. Representación esquemática del VIH y de su estructura genética.

Se ha demostrado que los procedimientos recomendados por la OMS para preparar la vacuna contra la hepatitis B, inmunoglobulinas y albúmina a partir de plasma humano también inactivan el VIH.

Características de la interacción virus-hospedero

Todavía no se conoce con precisión lo que ocurre cuando el virus penetra en el organismo de un individuo, ni cuáles son las células que primero se infectan. Es muy posible que esto varíe dependiendo de la vía de entrada del virus (si penetra directamente al torrente circulatorio como en las transfusiones sanguíneas o si lo hace a través de las mucosas). De manera secuencial, los pasos que describen lo que parece ocurrir una vez que el virus penetra al organismo son los siguientes:

- 1) Las células (macrófagos fijos en tejidos, libres o monocitos

circulantes), serían las primeras en afectarse. Estas células poseen la molécula receptora CD4 y son más abundantes que los linfocitos T. No se sabe si en esta primera etapa también puedan infectarse los linfocitos T, ya que las probabilidades de contacto con el virus deben ser más reducidas.

- 2) La progeria viral replicada en estas células, ahora mucho más abundante, infectaría otras células del SFM y linfocitos T-cooperadores. La disminución progresiva de estos linfocitos determinará la inmunodeficiencia celular característica de los pacientes con SIDA, desarrollándose entonces la enfermedad.
- 3) Las células del SFM infectadas, en particular los monocitos, se distribuirán por todo el organismo. La interacción

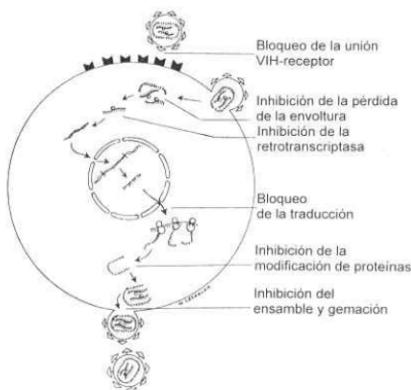


FIG. 2. Ciclo del virus de inmunodeficiencia humana y posibles formas de intervención de medicamentos.

virus-célula-huésped se puede resumir de la siguiente manera (Grafica 2): a) *Reconocimiento*: el virus reconoce a la molécula CD4 de la membrana de las células humanas a través de la glicoproteína gp 120; b) *Adherencia*: el VIH se adhiere a la membrana de la célula en una unión de tipo receptor-ligado; c) *Entrada*: una vez adherido el virus penetra por un mecanismo de endocitosis; d) *Activación de la enzima transcriptasa reversa*: la cual transcribe la información de su RNA en DNA de doble cadena; e) *Integración del DNA viral*: el cual se integra al genoma de la célula huésped, quedando entonces como

provirus; f) *Transcripción y traducción del DNA viral*: el DNA es transcrito por la maquinaria celular formando RNAm viral. Este RNA mediante complejos mecanismos de regulación será procesado para la traducción y síntesis de proteínas virales, o bien para los nuevos viriones; g) *Ensamblaje*: las proteínas y el RNA viral se ensamblan utilizando la fuerza interna de la membrana celular; h) *Salida*. La salida de nuevos viriones ocurre por gemación: la membrana celular envuelve a las proteínas y al RNA viral, quedando libres los viriones en el exterior de la célula.

El provirus integrado a los cromosomas de la célula infectada puede permanecer latente, durante un tiempo variable hasta que algún cofactor (como otros virus) lo active y se inicie con ello la replicación viral. Entonces el individuo pasa de la fase de latencia (portador asintomático) a la fase clínica de complejo relacionado al SIDA o propiamente el SIDA.

Tratamiento antiviral

El tratamiento de esta enfermedad constituye un verdadero problema. En primer lugar, el hecho de ser el VIH un retrovirus le confiere la capacidad de integrarse al genoma de las células donde puede permanecer latente y pasar inadvertido por muchos años. En segundo término, puesto que infecta una amplia variedad de células en el hospedero, las posibilidades terapéuticas son complicadas. En lo particular, al infectar las células del Sistema Nervioso Central, es necesario que el medicamento atraviese la barrera hematoencefálica.

Para comprender el mecanismo de acción de los diferentes antivirales, debe considerarse la estructura y el ciclo replicativo del VIH (Figura 2). La primera etapa en la que puede actuar un agente anti-VIH es en el momento en que el virus se adhiere a la célula.

Con el propósito de inhibir la adherencia del VIH a la célula, se ha planteado la producción de un anticuerpo que se fije a la envoltura viral neutralizando la habilidad del antígeno viral gp120 para adherirse al receptor de los linfocitos T cooperadores CD4. Este anticuerpo pudiera ligarse a una toxina y de esta manera podría adherirse y destruir células infectadas que expresaran proteínas virales en su superficie. Sin embargo, existen dificultades para la producción de un anticuerpo neutralizante eficaz. No todos los anticuerpos dirigidos contra gp120 bloquean la adherencia con CD4; por otro lado, a pesar de que algunos pacientes tienen anticuerpos neutralizantes, esto no impide el desarrollo de la enfermedad.

Otra estrategia ha sido producir una forma soluble de

CD4 que se pueda fijar al VIH y por lo tanto evite que el virus se una a su receptor celular. Recientemente, a través de metodología de DNA recombinante se produjeron estas moléculas solubles. *In vitro* pudo demostrarse que efectivamente se adherían a los sitios que fijan CD4 en la superficie de la envoltura viral e impedían que el virus infectara células T.

Después de que el virus se ha adherido a la célula, se fusiona con la membrana celular liberando su contenido hacia el citoplasma, donde la proteína interna se remueve parcialmente para exponer el RNA viral; posteriormente ocurre la etapa de replicación viral con la participación de la enzima transcriptasa reversa. Muchas de las acciones para obtener medicamentos antivirales, se han dirigido hacia la inhibición de la replicación viral. Uno de estos compuestos es la azidotimidina (AZT) retrovir (R) que pertenece a los dideoxinnucleósidos. El mecanismo de acción del AZT consiste en la incorporación, en su forma fosfatada al extremo de la cadena de DNA por lo que obstaculiza la incorporación de más nucleótidos inhibiendo la transcriptasa reversa. Las investigaciones clínicas hasta el momento han demostrado sin lugar a dudas, que la AZT puede prolongar la sobrevivencia y mejorar la calidad de vida en los pacientes con SIDA. Sin embargo, sus efectos tóxicos son importantes; de los más graves tenemos anemia y neutropenia.

Siguiendo con el ciclo viral, se presentan posteriormente varios eventos en los que pueden actuar los medicamentos antivirales. Es posible interferir con la producción de la segunda cadena de DNA bloqueando la enzima RNA-asa. Asimismo, se puede impedir que el DNA viral se integre al DNA de la célula huésped bloqueando otra enzima, la integrasa viral.

Otra forma de impedir la producción de proteínas virales es bloqueando los genes que regulan este proceso. La traducción del RNA viral se controla mediante secuencias reguladoras, llamadas terminales largas que se encuentran en cada extremo del genoma viral; varias proteínas virales regulan este proceso. Se ha visto que la replicación del virus puede modificarse por la acción de proteínas producidas por la célula huésped o por otros virus que infectan simultáneamente a estas células. Ciertos virus herpes producen una proteína llamada ICPO que también puede iniciar la replicación viral. En pacientes que estén infectados por un virus herpes al mismo tiempo que con el VIH puede ser posible retrasar la evolución del SIDA controlando la infección herpética con aciclovir que es un antiviral efectivo contra el virus herpes.

Se han investigado otros dideoxinnucleósidos buscando un medicamento que no tuviera los efectos tóxicos del AZT

y para aquellos pacientes con VIH resistentes a este fármaco. Dos de ellos son dideoxicitidina (ddC) y didoxinosina (ddl) VIDEX (R) los cuales reducen la replicación del virus y pueden mejorar la función inmunológica. Sin embargo, también tienen efectos secundarios como pancreatitis y neutropenia. Otra estrategia es la de los ensayos de combinaciones de AZT con DDI, con el propósito de disminuir las dosis y como consecuencia los efectos tóxicos de ambos medicamentos. En estudios preliminares han mostrado ser de utilidad.

En el futuro, a medida que se conozca más acerca de los diferentes sitios sobre los que se puede actuar en el ciclo de vida del VIH, será posible desarrollar nuevas terapéuticas. Una estrategia interesante es la posibilidad de desarrollar esquemas terapéuticos que combinen diferentes agentes y a través de los cuales se puedan obtener mejores resultados que con el uso de un solo fármaco. Varios investigadores han encontrado que con la combinación de antivirales como el aciclovir, ampliten, alfa interferón y AZT se obtiene un efecto sinérgico.

Al igual que lo que ocurre con el tratamiento de niños con leucemia, puede ser necesario emplear varias fases en la terapéutica. Por ejemplo, inicialmente puede ser necesario utilizar medicamentos relativamente tóxicos para lograr interrumpir la replicación del virus y destruir las células infectadas. Posteriormente este tratamiento puede continuarse con otro que localice sitios ocultos de infección. Finalmente, el paciente puede mantenerse con un régimen de dosis disminuidas cuyo objetivo sea evitar recaídas. El tipo de fármaco y su dosificación puede cambiar de una fase a otra. Un ejemplo de lo anterior sería utilizar un medicamento potente en las fases iniciales que resultaría demasiado tóxico para un mantenimiento a largo plazo. Por el momento, las recomendaciones terapéuticas para el tratamiento de pacientes con las siguientes características: a) pacientes asintomáticos pero con disminución de la cuenta de linfocitos T-cooperadores $< 500/\text{mm}^3$; b) pacientes con los primeros síntomas; c) pacientes con la enfermedad avanzada son: para adultos AZT retrovir (R), a dosis que van de 500 a 1500 mg/día dividido en 4 a 6 tomas; en niños se recomiendan dosis que van de 480 a 720 mg/m² de superficie corporal por día dividido en 4 tomas. Retrovir (R) se presenta en cápsulas de 100 mg y solución bucal de 1 g/100 ml.

En pacientes con enfermedad avanzada que muestren intolerancia o falta de respuesta al tratamiento con AZT, retrovir (R) se recomienda cambiar a DDI VIDEX (R).

Las dosis recomendadas para adultos son: pacientes con más de 75 kg de peso, 600 mg dividido en dos tomas al día. De 50-74 kg de peso, 400 mg al día dividida en dos tomas

y menos de 50 kg de peso, 250 mg/día dividida en dos tomas.

En niños se recomienda una dosis de 200 mg/m² de superficie corporal por día dividida en dos tomas. VIDEX (R) se presenta en tabletas de 100 y 200 mg, masticables o efervescentes; no se deben ingerir completas.

Es importante señalar que además de recibir el tratamiento antiviral, todos estos pacientes deben ser tratados de las infecciones por gérmenes oportunistas, que por su condición de inmunodeficientes frecuentemente los infectan, ejemplo: *Pneumocystis carinii*, *Candida* ssp, microbacterias y otros virus como citomegálico y herpes.

En nuestro país existe un Consejo Nacional para Prevención y Control del SIDA (CONASIDA) al cual se puede dirigir el personal médico para informarse sobre las características epidemiológicas, clínicas, terapéuticas, preventivas y sociales de ésta y otras enfermedades de transmisión sexual, los teléfonos del Consejo son: 341-54-54, 341-40-46 341-11-01 341-43-89

Retinoides orales. Tratamiento de acné y psoriasis

Generalidades de los retinoides

Los retinoides son sustancias derivadas de la vitamina A

Es bien conocido que la vitamina A tiene papel predominante en la regulación y diferenciación de los tejidos epiteliales; su deficiencia da lugar a hiperqueratosis y a metaplasia de las membranas mucosas. Estas alteraciones se observan no sólo en diversas dermatosis, sino también en padecimientos precancerosos de otros órganos.

Los principales retinoides orales en la terapéutica dermatológica son la isotretinoína (*Accutane* o *Roaccutane*) y el tretinato (*Tegison* o *Tigason*) el primero en el manejo del acné vulgar, nódulo quístico y el segundo en el correspondiente a la psoriasis severa o rebelde a los tratamientos habituales.

Los retinoides en general son drogas extremadamente útiles en trastornos de la queratinización por su propiedad antiproliferativa en ese tipo de tejidos ectodérmicos, pero además se ha podido demostrar que poseen efectos antiinflamatorios al ejercer cierta acción inmunomoduladora sobre linfocitos y macrófagos en la dermis.

Nos interesa en forma preferente referirnos a la isotretinoína y al tretinato (que son los dos retinoides orales ampliamente empleados en terapéutica dermatológica des-

de 1980. Aunque existen ambos en el mercado internacional desde la fecha ya señalada, en nuestro país sólo estarán disponibles a partir de mayo (isotretinoína) y octubre (etretinato). Los motivos de este retraso insólito con respecto al resto del mundo occidental, no vale la pena discutirlos.

Nuestra experiencia con etretinato en estudios clínicos fase III de farmacología, se llevó a cabo durante el período 1976-1980 y comprendió pacientes de psoriasis (80) y otras dermatosis (40).

Con respecto a la isotretinoína, no se elaboraron estudios de fase III en ningún país, fuera de los Estados Unidos de América. En contraste, no se efectuó ningún estudio de esta misma fase en este país, con etretinato.

Las principales diferencias entre etretinato e isotretinoína son:

- etretinato, tiene una vida media de 150 días, mientras que la de isotretinoína, es de 20 horas.
- etretinato, tiene su principal indicación en psoriasis eritrodérmica o en variedades clínicas rebeldes al tratamiento tradicional. Isotretinoína, tiene como indicación principal el acné nódulo quístico que es, la forma más severa de la enfermedad.
- Ambos productos son teratogénicos, por lo que su empleo debe limitarse en mujeres en edad fértil.
- En cuanto a efectos secundarios, la hiperlipidemia se observa más constantemente en los enfermos que ingieren isotretinoína, aunque es totalmente reversible con la interrupción del tratamiento.
- Ambos retinoides tienen como efectos secundarios constantes la sequedad de la mucosa labial en 100% de los casos y en forma un poco menos constante, la sequedad de piel y otras mucosas (80 - 90%); más esporádicamente, se puede observar alopecia, eccema *craquele* (eccema muy superficial), paroniquia, etc.

Todos estos efectos son dependientes de la dosis y disminuyen sensiblemente al bajarla.

Generalidades del acné vulgar

Se le conoce también como acné juvenil y es seguramente el padecimiento dermatológico más frecuente, ya que casi no hay ser humano que no haya tenido alguna manifestación aunque sea mínima de esta afección.

Se sabe que su etiopatogenia es multifactorial y que

tiene como base una alteración a nivel del folículo pilosebáceo, que acontece cuando se presenta la pubertad en el individuo y como consecuencia existen hormonas androgénicas suficientes que estimulan en mayor o menor grado la glándula sebácea, dando como resultado primario un aumento en el tamaño y la cantidad de grasa que aflora a la superficie cutánea en forma más o menos notable, como seborrea.

El factor mecánico originado por la proliferación celular a nivel del *ostium*, dará lugar a la aparición de la lesión primaria y primera del acné, que es el comedón o "espinilla" (abierto o cerrado); en forma posterior aparecerán el resto de las lesiones elementales, que son la pápula, la pústula y el nódulo, lesiones inflamatorias, conocidas vulgarmente como "barros"; al interrelacionarse otros factores como el bacteriano (*Propionibacterium acnes*) y el micótico (*Pityrosporum ovale*), sobre la grasa intrafolicular, aparecerá el proceso inflamatorio, originado por el desdoblamiento de la grasa en múltiples metabolitos, en particular los ácidos grasos libres, que son los directamente responsables de dicha inflamación.

La herencia es un factor muy importante en el acné vulgar y estará en estrecha relación con la mayor o menor gravedad de muchos de los casos de la enfermedad.

El diagnóstico de acné vulgar, no tiene, en general, ningún problema y lo habitual es que el enfermo llegue ya conociendo el nombre de su afección. A ello se debe, en buena parte, que muchos de estos pacientes acuden con cosmetólogos o culturas de belleza en demanda de auxilio.

Sin embargo en ocasiones, el diagnóstico con las múltiples dermatosis acneiformes, no es fácil y requiere de una pesquisa más o menos acuciosa por parte del clínico. Tal es el caso de las dermatosis acneiformes por medicamentos, como los esteroides por vía oral y/o tópica, los halogenados y multitud de otras drogas que aparecen en forma incesante en el mercado mundial; el empleo de cremas de belleza, "mascarillas" y maquillaje, da como consecuencia que en la cara, principalmente de las mujeres, aparezcan comedones y pápula - pústulas como derivación de la oclusión del poro folicular; el lavado excesivo también puede originar una dermatitis acneiforme o bien sostener el acné previamente establecido.

La dermatitis rosaceiforme o el acné rosácea, se observa en mujeres en edad premenopáusica y en este caso, predomina el eritema y las telangiectasias sobre las lesiones acnéicas propiamente dichas.

En el manejo y tratamiento del acné vulgar o juvenil se emplean múltiples preparados, cuya acción fundamental

es queratínolítica como el ácido salicílico en concentraciones de 3 a 5% y muy particularmente, el ácido retinóico o vitamina A ácida, que posee una inmejorable acción comedolítica; así mismo se usan antisépticos y antibacterianos que al actuar sobre la flora bacteriana normal de la piel, impiden que éstos gérmenes influyan en el desdoblamiento químico intrafollicular del sebo y se originen ácidos grasos libres que son los responsables principales de la inflamación en esta dermatosis.

También, se emplean antibacterianos por vía oral, en forma particular, la tetraciclina y la minociclina o tópicos, clindamicina y eritromicina. De este tipo de fármacos, se usan dosis por debajo de las acostumbradas en infecciones generalizadas o sistémicas, pero por tiempo prolongado, generalmente 6 a 8 meses en casos severos.

La diamino difenil sulfona (Dapsone, por vía oral también), tiene especial interés en el tratamiento de las formas más severas de acné vulgar, aunque su uso se limita un tanto, por la frecuencia con la que se puede observar anemia hemolítica y en ocasiones más raras, metalhemoglobinemia.

Generalidades sobre psoriasis

Esta dermatosis ocupa un lugar entre las quince o veinte más frecuentes en nuestro país. En otras latitudes, principalmente en el mundo anglosajón y en Europa en general, la psoriasis se sitúa entre las cuatro o cinco más habituales. En EUA, se calcula que 1% de la población general, posee este padecimiento en mayor o menor grado de severidad.

Clásicamente se trata de placas eritematosas, con escama muy gruesa y adherente que prefieren las superficies articulares para implantarse, aunque no son raras las formas generalizadas de la afección. En ocasiones, todo el tegumento cutáneo, está comprometido y esta variedad se conoce como psoriasis crítródermica. Casi siempre se encuentra afectada la piel cabelluda y se pueden observar el mismo tipo de placas invadiendo esta región; en las niñas las lesiones habitualmente inician como pequeñas depresiones sobre la superficie de la lámina ungueal (pozos psoriáticos) hasta llegar a engrosar toda la unidad y dar lugar a deformación con cambio de color, que para la vista de los no especialistas, luce semejante a la afección por dermatofitos.

En raras ocasiones la psoriasis prefiere las áreas flexurales y se les conoce como psoriasis invertida, cuyo diagnóstico, casi siempre debe confirmarse por el estudio histopatológico.

La etiopatogenia de esta enfermedad es desconocida aunque también en este caso, influyen múltiples factores.

El efecto sustancial es el recambio celular exagerado a nivel de la epidermis, que se traduce microscópicamente por la aparición de paraqueratosis en la capa córnea (presencia de células nucleadas a este nivel, que habitualmente no existe); así mismo, podemos observar agranulosis, acantosis y papilomatosis como los detalles microscópicos fundamentales de esta afección.

Existe también un factor hereditario familiar que en aproximadamente 50% de los casos, puede estar presente.

El diagnóstico de psoriasis, tampoco ofrece grandes problemas si se está enfrente de un enfermo con la apariencia morfológica y topográfica típica de la misma. El llamado signo del rocío sangrante (al tratar de desprender las escamas de alguna de las placas, por encontrarse éstas muy adheridas a los planos profundos, es de ayuda en casos de duda y en última instancia, el diagnóstico por medio del estudio microscópico y la adecuada correlación clinicopatológica, no dejan dudas.

En el manejo terapéutico de la psoriasis, se emplean agentes queratolíticos y reductores, de manera preferente el ácido salicílico y el alquitrán de hulla. Aunado a la aplicación tópica de preparados con estas sustancias mañana y noche, juega un papel importantísimo, la exposición solar diaria por 15 a 20 minutos.

Sin embargo el curso de la psoriasis es crónico y presenta alternancias de remisión de las lesiones hasta la normalidad y recaídas posteriores, con períodos variables para una y otra fase y dependiendo siempre de múltiples factores, destacándose con alguna frecuencia el que las situaciones de estrés exacerban el padecimiento.

En los casos severos de psoriasis se llega a recurrir al empleo de citostáticos como el metotrexate, que en realidad logra respuestas dramáticas, pero tiene muchos riesgos.

En fecha relativamente reciente la ciclosporina se ha indicado para este tipo de psoriasis graves, pero se trata también, de una droga con márgenes muy estrechos de seguridad y a mayor abundamiento, muy cara.

Etretinato en psoriasis

En el período 1976-1980, llevamos a cabo varios estudios clínicos de este medicamento en pacientes portadores de psoriasis grave o rebelde al tratamiento tradicional. Nos referiremos al último de los mismos, que tuvo las siguientes características:

Estudio abierto en 20 pacientes de psoriasis severa o grave.

- Seguimiento a un año.
- Dosis inicial de 1 mg/kg/día; progresivamente decreciente, hasta lograr (siempre de acuerdo con la mejoría observada) la dosis mínima de mantenimiento y en algunos casos emplear el fármaco en días alternos o incluso llegando a usar dosis mínimas en forma semanal.
- Como medicación tópica, sólo se empleó *cold cream*.
- Se realizaron estudios de laboratorio periódicamente.

Resultados

- 14 de los 21 pacientes enrolados en el estudio, mostraron mejoría de buena a excelente, al término de la semana 52.
- No hubo alteraciones importantes en los exámenes de laboratorio.
- Los efectos colaterales más frecuentes fueron sequedad de labios en 100% de los casos, sequedad de piel y otras mucosas 70%, en menor grado alopecia difusa y paroniquia. Todos ellos dependieron de la dosis y se hicieron menos importantes con la disminución de la misma, hasta desaparecer con dosis mínimas.

Isotretinoína en acné vulgar (nódulo quístico)

Con este retinoide, no se llevó a cabo ningún estudio de farmacología III en Latinoamérica, la experiencia que se tiene es personal y por lo tanto anecdótica. Sin embargo los casos observados por nosotros tuvieron el mismo excelente beneficio que se ha señalado en múltiples publicaciones de diversas partes del mundo.

Con el empleo de este retinoide, además de los efectos colaterales que se observan con el empleo del tretinato, se ha comprobado una mayor incidencia en relación a hiperlipidemia, que también es reversible con la suspensión del tratamiento. Los efectos colaterales son idénticos a los provocados por tretinato, aunque menos severos al parecer.

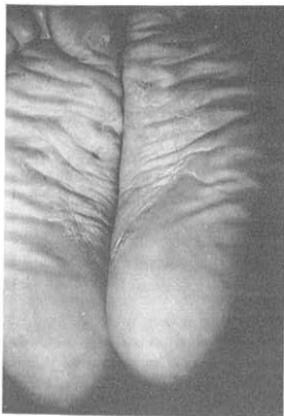
Comentario

Indudablemente se dispondrá en nuestro país de dos fármacos (que llegan con un retraso de 13 años, de enorme trascendencia en la terapéutica de algunas dermatosis comunes como el acné y la psoriasis, sin embargo, no hay que olvidar que ambas tienen indicaciones precisas. El tretinato en los casos severos o rebeldes de psoriasis, así como en otros trastornos de la queratinización, principalmente del grupo de las genodermatosis, como las ictiosis, queratosis pilar, etc. La isotretinoína, tiene su principal indicación en acné vulgar noduloquístico o bien, en otras dermatosis acneiformes, como el acné rosácea.

Pero además lo más importante de tomar en cuenta, es la posibilidad de problemas mucho muy serios, ya que por ambos fármacos son teratogénicos. De tal forma, se recomienda que en el caso de isotretinoína no haya embarazo sino hasta 6 meses después de la suspensión del fármaco; y en el caso de tretinato, hasta después de un año de haber terminado dicho tratamiento.



Enfermo con psoriasis severa, antes de tratamiento con tretinato



Mismo enfermo, un mes después de tratamiento

Osteoartritis de rodillas

La osteoartritis es una enfermedad crónica degenerativa multifactorial que afecta principalmente las articulaciones que soportan el peso corporal, tales como la columna vertebral, las articulaciones coxofemorales y las rodillas, aunque no exclusivamente. Los cambios degenerativos de huesos y articulaciones se observan también en manos, codos y hombros, aunque en estas últimas articulaciones los cambios degenerativos están en relación con el tipo de actividad que el paciente realiza (herreros, tenistas, etc.) o con factores hereditarios (nódulos de Heberden o de Bouchard).

Epidemiología

Se calcula que en Estados Unidos más de 16 millones de personas padecen osteoartritis, y de éstas 5 millones corresponden a osteoartritis de rodillas. Se presenta con mayor frecuencia después de los 35 años de edad. La osteoartritis sintomática de rodillas se presenta en 10% de las personas por arriba de los 65 años de edad. Es más común en la mujer que en el hombre. Es una enfermedad que puede producir invalidez importante y es la causa más frecuente de colocación de prótesis de rodilla en los Estados Unidos.

Factores de riesgo

Los estudios epidemiológicos han demostrado consistentemente una relación entre obesidad y osteoartritis, y en la mayor parte de los estudios esta relación ha sido mayor en la mujer que en el hombre.

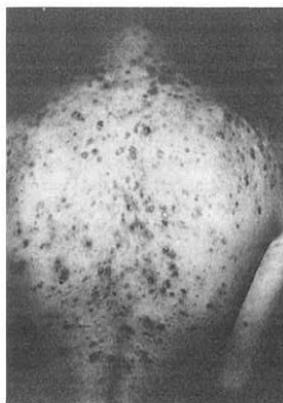
En el estudio Framingham (1948-1951) se demostró la asociación longitudinal entre la obesidad y el desarrollo de osteoartritis de las rodillas, 36 años después (1983-1985). El riesgo relativo de osteoartritis en el grupo de mayor peso corporal fue de 1.93 para la mujer y de 1.54 para el hombre.

Los defectos de apoyo constituyen otro factor de riesgo para el desarrollo de osteoartritis. El talón valgo, el pie plano y el *genu varo o valgo*, son defectos que deben corregirse a temprana edad, o tan pronto comiencen a presentarse.

La osteoartritis de rodillas puede ser secundaria a otras enfermedades reumáticas tales como artritis reumatoide y enfermedades por depósito de cristales.

Histopatología

En el cartilago con osteoartritis el contenido de proteoglicanos y glicosaminoglicanos se encuentra disminuido. Las enzimas proteolíticas juegan un papel importante en la degradación del cartilago articular. Entre estas, las proteasas ácidas (catepsinas) y las neutras (metaloproteasas) pueden degra-



Enfermo con acné nódulo quístico antes de tratamiento con isotretinoína



Enfermo con acné nódulo quístico un mes después de iniciado el tratamiento

dar los proteoglicanos y esto favorecer los cambios patológicos. Estos comienzan en el cartilago articular y se caracterizan por la presencia de fisuras superficiales y profundas que dejan al descubierto posteriormente el hueso subcondral. En un intento de reparación aparecen condrocitos neoformados y las áreas desprovistas de cartilago hialino son ocupadas por tejido conjuntivo y fibrocartilago. Recientemente se ha demostrado la presencia de fenómeno inflamatorio crónico en las márgenes de la membrana sinovial.

Cuadro clínico

Los síntomas principales son dolor y rigidez que se presentan al iniciar el movimiento articular, de tal manera que al paciente se le dificulta levantarse de la silla e iniciar la marcha por dolor y rigidez en las rodillas. Conforme el proceso degenerativo avanza se observa aumento de volumen articular a expensas de neoformación ósea y a mayor producción de líquido sinovial. La biopsia sinovial puede mostrar en las márgenes de la misma, ligero infiltrado inflamatorio que es el responsable, en parte, de la destrucción del cartilago y de la pérdida de la alineación articular.

Tratamiento médico

El objetivo primario en el manejo de la osteoartritis es mantener el estado funcional del paciente a través de la disminución del dolor. El tratamiento de la osteoartritis de rodillas incluye: agentes antiinflamatorios, infiltración periarticular e intraarticular de esteroides, inyección intraarticular de Itrio-90, reposo inicial, ejercicios que preservan el margen de movilidad, reducción de peso corporal, utilización de aparatos correctivos y de descarga, y la caminata.

En la tabla I se encuentran los antiinflamatorios no esteroides (AINE) más comúnmente utilizados y la dosis mínima y máxima a la que son administrados. El naproxén, la indometacina y el diclofenaco son los AINE que se prescriben con mayor frecuencia.

Aún permanece en el terreno de la discusión la inyección intraarticular de esteroides en osteoartritis de rodillas. En algunos estudios en que se comparó a los esteroides de depósito con la inyección de solución salina, no se encontró diferencia en el alivio del dolor y en la movilidad articular. En estudios más recientes se ha observado cierta ventaja de los esteroides de depósito. Es obligatorio el reposo de las articulaciones inyectadas con esteroides de depósito (triamcinolona y acetato de metilprednisolona [20 a 40 mg/articulación]) por una semana; esta medida por sí sola aumenta considerablemente la frecuencia de resultados favorables. Durante la semana de reposo, y las dos semanas

siguientes deben utilizarse aparatos de descarga tales como bastón y muletas.

Las medidas fisiátricas y de rehabilitación deben iniciarse inmediatamente después de la semana de reposo. Estas medidas incluyen calor profundo (diatermia), y movimientos de flexión y extensión, activos y pasivos, con el objeto de reforzar los músculos del cuádriceps crural que le dan estabilidad a la rodilla.

La sinovectomía por radiación es otra alternativa de tratamiento en pacientes con osteoartritis avanzada. El material que actualmente se utiliza es el Itrio-90. Este es un emisor de radiación beta que no daña las estructuras vecinas. La razón de su indicación terapéutica radica en el hecho de que en osteoartritis hay infiltrado inflamatorio en las márgenes de la membrana sinovial que favorece la destrucción articular. La vía de administración es intraarticular y la dosis es de 5 mCi (185 MBq). Al igual que con los esteroides de depósito, el paciente debe permanecer en reposo una semana.

Idealmente el tratamiento debe ser preventivo. La disminución de peso corporal en los pacientes obesos mayores de 35 años es una medida obligatoria. Aunque está bien establecido que la obesidad es un factor de riesgo para osteoartritis de rodillas, el efecto de la pérdida de peso en la prevención de la enfermedad no se conocía. Recientemente, el estudio Framingham demostró que la pérdida de peso reduce el riesgo de osteoartritis sintomática de rodillas en pacientes del sexo femenino.

Parte del tratamiento preventivo consiste en explorar las extremidades inferiores con objeto de detectar defectos de apoyo articular. El *genu varo* o *valgo* destruye los compartimientos medial o lateral y sus respectivos meniscos; el último puede acentuarse si existe caída del arco longitudinal de los pies. La corrección de estas deformaciones con la instalación de plantillas adecuadas y rodilleras evita en parte la progresión de las mismas. Las rodilleras con varillas laterales están especialmente indicadas en pacientes con *genu varo*, ya que la separación de las rodillas de la línea medial evita que las varillas internas se atoren unas con otras. Las varillas laterales evitan que la separación de las rodillas de la línea media continúe y a la vez le da al paciente mayor seguridad para la marcha.

Recientemente se llevó a cabo un estudio controlado, de 8 semanas, para evaluar el efecto de la caminata en 102 pacientes con osteoartritis de rodillas. Los 47 pacientes que caminaron mejoraron su estado funcional sin que se agravaran los síntomas articulares.

Finalmente debe mencionarse, que es el conjunto de todas las medidas anteriormente enunciadas, lo que da como

resultado la mejoría del paciente; una sola de estas medidas no es suficiente para resolver el problema articular de rodillas.

Referencias

1. Reumatología clínica. Ed. Limusa. 1990.
2. Kovar PA, Allegrante JP, Mackenzie R, et al. Supervised Fitness Walking in Patients with Osteoarthritis of the Knee. A Randomized, Controlled Trial. *Ann Int Med* 1992;116:529-534.
3. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, et al. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee Osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Int Med* 1992;116:535-539.
4. Drug treatment in Osteoarthritis. In *Osteoarthritis*. Clin Rheum Dis. W.B. Saunders Co. 1985;11:421-31.

XVIII Congreso Internacional de Quimioterapia (ICC) Estocolmo Suecia, Junio 27 de 1993

El (Congreso Internacional de Quimioterapia) es uno de los tres congresos internacionales más importantes de esta especialidad junto con el ICAAC y el ICID.

El congreso es organizado cada dos años en diferentes países, teniendo como objetivos primordiales presentar los últimos avances científicos en quimioterapia de enfermedades infecciosas y neoplasias, así como reunir a los científicos líderes en las áreas de infectología, oncología y microbiología.

Los principales tópicos abordados durante el XVIII ICC fueron quimioterapia antibacteriana e infecciones bacterianas, prevención de infecciones y tratamiento suprativo.

Tratamiento mejorado de las infecciones de vías respiratorias inferiores en pacientes de edad avanzada internados en instituciones

Los especialistas en enfermedades infecciosas analizaron el papel de las infecciones de vías respiratorias inferiores en los pacientes de edad avanzada. El profesor C. Gallinari (Ivry, Francia), presentó datos sobre los últimos desarrollos positivos en el tratamiento de las infecciones respiratorias inferiores con cefpodoxima proxetil, la cefalosporina de Roussel Uclaf de tercera generación, la cual presenta una mejor tolerancia que la combinación amoxicilina-clavulanato (co-amoxiclav) entre las personas de edad avanzada. Ya se ha demostrado que cefpodoxima proxetil es altamente eficaz y bien tolerada entre los pacientes de edad avanzada con otros factores de riesgo como la diabetes mellitus, abuso de alcohol/nicotina e insuficiencia cardíaca congestiva.

El profesor Gallinari presentó los resultados de un estudio multicéntrico francés que comparó la eficacia y tolerancia de 200 mg, dos veces al día de cefpodoxima proxetil, con 500 mg, tres veces al día de co-amoxiclav en el tratamiento de las infecciones de vías respiratorias inferiores en 112 pacientes institucionales de edad avanzada. Los delegados escucharon que después de los 65 años de edad, 30% de las muertes se debe a infecciones de vías respiratorias inferiores, las que plantean un grave problema en las clínicas geriátricas, pero a pesar de ello, escasos estudios de antibióticos se centran de forma específica en la población de edad avanzada.

El profesor Gallinari explicó que se recogieron muestras pulmonares para su cultivo mediante el cepillo de Wimberley o aspiración fibrótica en 109/112 procedimientos que se toleraron bien. Un total de 78 de 112 pacientes (70%), pasaron por un examen pulmonar fibroscópico positivo con al menos una cepa bacteriana presente en $>10^3$ ufc/ml en las muestras recogidas con el cepillo de Wimberley o $>10^3$ ufc/ml en las muestras recogidas mediante aspiración broncoscópica.

“Se aislaron 112 microorganismos; 69 bacterias grampositivas, 42 gramnegativas y un hongo, y únicamente se aisló un género de microorganismos en 65% de los pacientes. Aunque se aisló una amplia variedad de géneros bacterianos, no se distribuían de forma equilibrada entre los dos grupos; no obstante, la eficacia clínica al final del tratamiento era equivalente, con un índice de éxito de 38/54 (70%) en los pacientes tratados con cefpodoxima proxetil y de 39/58 (67%) en los pacientes tratados con co-amoxiclav”.

El profesor Gallinari concluyó que “el estudio ha demostrado que cefpodoxima proxetil es tan eficaz como la co-amoxiclav en el tratamiento de las infecciones de vías respiratorias inferiores en pacientes institucionales de edad avanzada, pero también demuestra que cefpodoxima proxetil presenta una mayor tolerancia, con 3/54 (6%) pacientes que experimentaron básicamente efectos secundarios gastrointestinales comparado con 10/58 (17%) en el grupo tratado con co-amoxiclav ($p=0.054$)”.

Roxitromicina: farmacocinética mejorada en comparación con otros macrólidos

En ocasiones se considera que la farmacocinética pertenece exclusivamente al campo de los farmacólogos, pero su importancia clínica sale a relucir en cuanto se hace necesario comparar determinados fármacos. Por ejemplo: la nueva generación de macrólidos presenta perfiles farmacocinéticos mejorados en comparación con eritromicina, el fármaco original de esta clase, y el 28 de junio de 1993, se presentaron nuevos datos en Estocolmo, en el I.C.C.

Concretamente, roxitromicina posee un perfil farmacocinético equilibrado si la comparamos con otros macrólidos. Combina la rápida absorción por vía oral con

una buena biodisponibilidad y su vida media de eliminación prolongada hace posible una dosificación de una vez al día.

A pesar de su baja dosificación, alcanza elevadas concentraciones en plasma con una sola dosis, si la comparamos con otros fármacos de su clase. El área bajo la curva de concentración/tiempo de roxitromicina es al menos más de diez veces superior a la de los otros macrólidos.

La penetración de roxitromicina en los tejidos es buena y persistente. Las altas concentraciones se consiguen en vías respiratorias superiores e inferiores, aparato genital y piel. Al igual que los otros macrólidos, roxitromicina presenta una buena penetración intracelular, pero su absorción es muy superior a la de la eritromicina. Esto constituye una posible ventaja contra las infecciones provocadas por microorganismos atípicos como los micoplasmas, las clamidias y las legionella, las cuales proliferan dentro de las células.

Se ha demostrado que a pesar de su prolongada vida media, roxitromicina tiene un potencial de acumulación bajo, evitándose de este modo las preocupaciones de ajuste de dosificación para los pacientes de edad avanzada y los que padecen deficiencias renales.

El profesor Nielsen (Universidad de Trondheim) resumió la importancia de la farmacocinética de roxitromicina diciendo que "la administración de una dosis por día, combinada con los excelentes niveles séricos y en tejidos conseguidos y el bajo potencial de acumulación, hacen de roxitromicina un fármaco eficaz en el armamento antibiótico".

Roxitromicina y *Helicobacter pylori*

Los resultados de un ensayo clínico presentados el 28 de junio de 1993, indican que hay nuevas esperanzas para las personas que padecen de úlcera duodenal, en forma de un tratamiento combinado para erradicar el *Helicobacter pylori* (HP). El empleo del nuevo macrólido de Roussel Uclaf, roxitromicina, en combinación con metronidazol y un inhibidor de la bomba de protones ha tenido resultados prometedores.

El papel etiológico del HP en la patogenésis de las úlceras duodenales ha sido una incógnita para los gastroenterólogos desde su cultivo con éxito en el año 1982. La infección por HP se detecta en al menos 95% de las personas que padecen úlcera duodenal. Es significativo que nuevas pruebas confirmen que la infección con HP conlleva un riesgo seis veces mayor de desarrollo de cáncer

gástrico. La erradicación de HP conduce a una recurrencia notablemente inferior de las úlceras duodenales, pero la confirmación de la relación con el cáncer gástrico debería fomentar más el desarrollo de un tratamiento eficaz. Sin embargo, la combinación de la erradicación óptima de HP junto con una tolerancia adecuada sigue siendo difícil de conseguir.

El hoy famoso esquema de "tratamiento triple" para la erradicación del HP consiste en sales de bismuto, metronidazol y amoxicilina o tetraciclina. Sin embargo, este tratamiento presenta inconvenientes importantes. El esquema es complicado y el elevado porcentaje de efectos colaterales provocan un bajo índice de obediencia por parte de los pacientes. La creciente resistencia al metronidazol, así como la alergia a la amoxicilina, son otros de los problemas. Recientemente, se han obtenido resultados positivos con un esquema mucho más simple gracias al empleo del nuevo antibiótico macrólido, roxitromicina, en combinación con metronidazol y el inhibidor de la bomba de protones lansoprazol. Roxitromicina presenta una estabilidad ácida mejorada, alcanza niveles en tejidos superiores a los de la eritromicina y presenta un perfil de tolerancia mucho mejor. Su administración en una toma por día también constituye un estímulo para preservar el cumplimiento del tratamiento.

Un ensayo piloto valoró los índices de erradicación de HP en veinte pacientes con úlcera duodenal a los que se administraron treinta miligramos de lansoprazol una vez al día durante cuatro semanas, trescientos miligramos de roxitromicina una vez al día durante dos semanas y quinientos miligramos de metronidazol dos veces al día durante los primeros diez días. La tolerancia a este esquema fue elevada y se consiguió un índice de 80% de erradicación de HP y uno de curación de las úlceras duodenales de 95%. Además, no se observó resistencia alguna a roxitromicina.

El Dr. Alain Burette (Bruselas, Bélgica) concluyó que "la estabilidad ácida de roxitromicina su perfil farmacocinético y la excelente tolerancia de los pacientes, hacen de la misma un candidato adecuado para su inclusión en un esquema simplificado para la erradicación de *Helicobacter pylori*".

¿Una solución al problema de *Streptococcus pneumoniae*?

Los especialistas en enfermedades infecciosas (ICC) repasaron el creciente impacto del *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina en el tratamiento de

la neumonía, así como el importante papel desempeñado por la cefalosporina de tercera generación de Roussel Uclaf y Hoechst AG, cefotaxima, que ha mantenido un bajo índice frente a las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina.

El profesor Fernando Baquero (Madrid, España), presentó datos epidemiológicos sobre la frecuencia de las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina en el sur de Europa, destacando tres áreas donde la resistencia es superior a 25%. Por ejemplo, en el centro de España, la resistencia actual es de 30-40%, mientras en el centro de Francia representa 25-30%. En la zona turca, checa y húngara, la proporción es superior a 40%.

El profesor Baquero sugiere que "una razón de este preocupante cuadro epidemiológico puede ser el uso indiscriminado de aminopenicilinas, en la práctica general, contribuyendo a la selección de neumococos resistentes a la penicilina".

Al describir con detalle la "concentración selectiva" en la preparación de antibióticos para subpoblaciones bacterianas resistentes el profesor Baquero explica que "los datos sugieren firmemente que en bajas concentraciones, es posible que cefotaxima tenga menores posibilidades de seleccionar las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina".

Al valorar el impacto clínico del problema, el profesor Ethan Rubinstein (Tel Hashomer, Israel), comentó que "la creciente resistencia a la penicilina en muchas zonas geográficas constituye un freno importante para el empleo de penicilina como tratamiento de primera línea, especialmente desde que los estudios de neumonía adquirida por una misma población demuestran que el agente etiológico más frecuente es *S. pneumoniae* en 15-40% de los casos".

El profesor Rubinstein continuó diciendo que "la cefotaxima y su metabolito activo, la desacetilcefotaxima, demostraba una bien establecida actividad antibacteriana de amplio espectro, que incluye a los neumococos resistentes a la penicilina. La combinación del metabolito activo con las características farmacocinéticas benéficas de la cefotaxima, que resultan en la buena penetración en los tejidos pulmonares infectados, permite esquemas de dosificación distribuidos en dos o tres tomas diarias".

Considerando el perfil de seguridad de la cefotaxima y su relación costo-beneficio, el profesor Rubinstein dijo que "su empleo es particularmente atractivo para el trata-

miento de la neumonía en las personas de edad y en los pacientes adultos inmunodeprimidos".

Cefpiroma: ¿una respuesta a las infecciones en las unidades de cuidados intensivos?

El 28 de junio de 1993 se presentó un importante estudio *in vitro* a nivel internacional, sobre las infecciones en las unidades de cuidados intensivos (UCI), diseñado por Hoechst AG y dirigido en colaboración con Roussel Uclaf, destacando las posibles ventajas en infecciones graves en las UCI ofrecidas por un nuevo tratamiento antibacteriano empírico con un espectro de actividad más amplio. El estudio demostraba que cefpiroma, cefalosporina de "cuarta generación" de Roussel Uclaf y Hoechst AG es significativamente más activa *in vitro* que ceftazidima, contra la mayor parte de los agentes patógenos en la UCI. Asimismo, el estudio también ha confirmado que cefpiroma posee una actividad equilibrada contra agentes patógenos grampositivos y gramnegativos.

Diseñado para valorar la epidemiología bacteriológica actual y para determinar la susceptibilidad de los microorganismos frente a cefpiroma y otros antibióticos empleados comúnmente en las UCI y en las unidades de hematología/oncología, el estudio *in vitro* se llevó a cabo en 13 países. El profesor Ludo Verbist (Leuven, Bélgica), presentó datos de 8 625 patógenos aislados: 100 muestras de pacientes con UCI consecutivas de 89 hospitales. Significativamente, más de 40% de los aislados eran *Enterobacteriaceae* cuyo tratamiento es difícil, mientras que *Pseudomonas aeruginosa* representaba 13% y el género de los enterococos 7%. Más del 35% eran cocos grampositivos (*S. aureus* estafilococos coagulasa negativos).

Se analizaron 10 antimicrobianos contra los agentes patógenos predominantes. Cefpiroma resultó uno de los más activos y, concretamente, el que mostraba mejor actividad contra los microorganismos predominantes, en comparación con la cefalosporina de tercera generación, ceftazidima.

El profesor Verbist concluyó que "este estudio mostró que el espectro de actividad ampliado de cefpiroma abarca a los principales agentes patógenos hallados en las UCI de Europa. No sólo se obtuvo una mayor actividad contra *Enterobacteriaceae*, incluyendo el género *Enterobacter* y el género *Citrobacter*, sino que también hubo una buena actividad contra los microorganismos grampositivos, en especial los estafilococos coagulasa negativos, cuya importancia crece día a día en las UCI y en

las unidades de hematología/oncología. Cefpiroma mostró una actividad excelente contra patógenos resistentes a las cefalosporinas de tercera generación y a la gentamicina, los fármacos más habitualmente empleados en las UCI hoy día. En términos globales, 83% de los microorganismos aislados mostraban susceptibilidad a cefpiroma, en comparación con 70% frente a ceftazidima.

En otro estudio sobre las infecciones en las UCI más orientado hacia los enfermos, se reunieron los datos de prevalencia de infecciones en más de 10 mil pacientes. Como media, 45% de los pacientes de las UCI tenía una o más infecciones, habiendo contraído la infección en la UCI 21% de los mismos.

Al presentar los resultados de este estudio (EPIC), el profesor Jean-Louis Vincent (Bruselas, Bélgica), comentaba que "los agentes patógenos predominantes en esas infecciones incluían una vez más a los patógenos difíciles de tratar, las Enterobacteriaceae resistentes (34%), *Pseudomonas aeruginosa* (25%) *S. Aureus* (21%), otros géneros de *Staphylococcus* spp (23%) y enterococos (9%)." Los resultados del estudio EPIC refuerzan la eficacia de cefpiroma como tratamiento empírico para la mayor parte de los agentes patógenos de las UCI.

Venciendo patógenos resistentes en la unidad de cuidados intensivos (UCI)

El 28 de junio, el profesor Harold Neu (Nueva York, Estados Unidos), examinó el problema creciente entre las poblaciones de pacientes de las unidades de cuidados intensivos, por la aparición de infecciones de verdadero riesgo para la vida, provocadas por bacterias multirresistentes difíciles de tratar. Haciendo referencia a los posibles enfoques para superar los problemas de resistencia, el profesor Neu destacó la importancia de cefpiroma, la cefalosporina de "cuarta generación" de Roussel Uclaf y Hoechst AG, la cual se considera que presenta un bajo potencial para desarrollar resistencia.

"Los pacientes permanecen en las UCI durante lapsos prolongados, y están expuestos a una gran variedad de antibióticos", dijo el profesor Neu, "provocando que muchos microorganismos se hagan resistentes". Sin embargo, los estudios recientes han demostrado que la resistencia a cefpiroma se desarrolla con menos facilidad que con otras cefalosporinas. Esta circunstancia se atribuye a la novedosa estructuración anfotérica de cefpiroma que, a través de su mecanismo de acción, le confiere una actividad aumentada contra los patógenos gramnegativos, incluyendo gran número

de cepas resistentes a las cefalosporinas de tercera generación.

Cefpiroma tiene un espectro antibacteriano que incluye a muchos patógenos gramnegativos con los géneros Enterobacteriaceae y *Pseudomonas* de difícil tratamiento. Además, a ciertos patógenos grampositivos, como los géneros estafilococos y enterococos. Los resultados de un reciente estudio multicéntrico *in vitro* de las infecciones en las UCI, diseñado por Hoechst AG y dirigido en cooperación con Roussel Uclaf, en el que se estudiaron 8 625 patógenos aislados de pacientes que se encontraban en la UCI, demostraron claramente este punto.

El análisis de los datos de susceptibilidad permitió al grupo de estudio, coordinado por el profesor Ludo Verbist (Leuven, Bélgica), valorar los índices de resistencia relativa de 10 antibióticos.

Contra las bacterias resistentes a la ceftazidima, la actividad de cefpiroma fue impresionante. De los siguientes microorganismos resistentes a ceftazidima, 69% de *E. coli*, 73% de los géneros de las enterobacterias, 71% de *S. aureus* y 89% de los estafilococos coagulasa negativos presentaban sensibilidad frente a cefpiroma. Esta elevada actividad contra los patógenos resistentes a la cefalosporina de tercera generación, convierte realmente a cefpiroma en la primera cefalosporina de "cuarta generación". Cefpiroma también demostró claramente tener una actividad mucho mayor contra gran número de los patógenos aislados resistentes a la piperacilina, incluyendo los de tratamiento difícil como los géneros *Enterobacter* spp y *Dlebsiella* spp. Cefpiroma demostró una mayor actividad que ceftazidima frente a los patógenos aislados resistentes a la gentamicina y frente al estafilococo dorado.

Cincuenta y cuatro cepas de estafilococos coagulasa negativos presentaron resistencia al imipenem y, de estos agentes patógenos, 67% presentaba sensibilidad frente a cefpiroma comparado con sólo 6% frente a ceftazidima. En términos generales, el estudio demuestra que cefpiroma es un agente antimicrobiano de alta eficacia para los pacientes de las UCI, ofreciendo una solución potencial a algunos problemas terapéuticos de los patógenos multirresistentes.