



**ÓRGANO DE DIFUSIÓN
CIENTÍFICA DE LA ESCUELA
DE MEDICINA
“DR. JOSÉ SIERRA FLORES”
DE LA UNIVERSIDAD DEL
NORESTE**

Rector

M.C. Jesús Martín Cepeda Dovala

Decano

Fundador y Editor Emérito
Dr. José Sierra Flores

**Director de la Escuela de
Medicina y del área de Ciencias
de la Salud**

Dr. Jesús Ramírez Martínez

**Decano de la Escuela de
Medicina**

Dr. Jaime Olvera Zozaya

Editor

Dr. Mario Zambrano González

**Coordinador de Postgrado
Escuela de Medicina**

Dr. Víctor Manuel Escobar Meza

Consejo Editorial

Dr. Rubén Sobrevilla Cruz

Dr. José G. Sierra Díaz

Dr. Antonio Escobedo Salinas

Dr. José Martínez Romero

Corrección de Estilo en Inglés

Dra. Alma Alicia Peña Maldonado

**Arte, Diseño y Composición
Tipográfica**

Lic. Ramiro Martínez Rostro

Fabiola Moreno López

Impresión

**REVISTA DE LA ESCUELA DE MEDICINA
“DR. JOSÉ SIERRA FLORES”
UNIVERSIDAD DEL NORESTE**

S.E.P. 04-2002-011612331900-102

Contenido

Editorial Dr. Mario Zambrano González	1
Nuestros Médicos “Dr. Jacinto Rojas Domínguez” Dr. Gabino Ramos Hernández	2
Desnutrición intrauterina y su relación con enfermedades en la vida adulta Dra. Elena Zambrano González	4
Caso clínico para autodiscusión Dra. Micaela Acosta Jiménez	12
Medicina Genómica: ¿Qué tan importante en la enseñanza? Dr. Luis Héctor García Izaguirre	15
“Síndrome de Eisenmenger en Adultos” Médico Interno de Pregrado Mateo Porres Aguilar	17
“Und so Weiter” Dr. Horacio Chivacuán	24

Editorial

En la vida cotidiana del quehacer médico, se encuentra uno con todo tipo de enfermedades en distintos pacientes, y con evoluciones también diversas.

La mayoría de las veces, las evoluciones son hacia la mejoría, pero con una frecuencia mayor de lo que quisiéramos, vemos, después del tratamiento médico o quirúrgico pacientes a quienes deseamos no haber tratado. Este sentimiento puede ser despertado por la actitud negativa del paciente o sus familiares, intolerantes a cualquier síntoma adverso, aún que se trate de la evolución normal de la enfermedad y su proceso de cura. También puede presentarnos esta sensación de desesperanza por una mala evolución, esperada por factores predisponentes a la complicación, o totalmente sorpresiva.

En cualquier caso, al vernos envueltos en el discernimiento de la situación, aceptar su existencia, y plantear la solución son el primer paso de rescate. Muchas veces nos resistimos a creer que nos está evolucionando mal un paciente y podemos hacer piruetas fisiopatológicas que expliquen los síntomas y signos adversos del enfermo. Nada más desastroso pues solo difiere la conducta correctiva. Una vez aceptada la situación y puesta en marcha la solución, el sentimiento de fracaso nos invade, aún con la comprensión y entendimiento de paciente y familiares. Ciertamente, este sentimiento en el fondo resulta ser de una gran vanidad pues, ¿como es posible que esto me pase a mí (que soy perfecto)!.

De cualquier modo es algo inevitable. En el hospital decimos que solo no rompe los platos quien jamás los lava. Enfrentarnos a pacientes complicados es algo ineludible, y uno quisiera saber quien va a tener una evolución mala para evitar su manejo, por el bien del paciente y el propio, pero eso no se puede. No existe un oráculo o una pitonisa que nos lo advierta. Lo único que podemos hacer es poner todo nuestro interés y empeño en cada paciente, como enfermo y como persona, y mantenernos actualizados. Ni somos dioses ni somos perfectos. Somos humanos, y eso nos obliga a actuar humanamente.

Dr. Mario Zambrano González

*Profesor de Técnica Quirúrgica y Coloproctología
de la Esc. de Medicina "Dr. José Sierra Flores" UNE.*

NUESTROS MÉDICOS



DR. JACINTO ROJAS DOMÍNGUEZ

Llegué a Tampico en Septiembre de 1963; mi amigo y paisano Lidio Martínez, dibujante y caricaturista, me recomendó para ingresar como reportero al periódico El Mundo; mi primer día de trabajo recibí instrucciones para acompañar al excelente reportero Benito Ramírez Álvarez a fin de conocer el medio. "Antes de trabajar debo asistir a mi ensayo de teatro, así que te esperas", dijo mi instructor.

Como no conocía la ciudad, tuve que esperarlo. Llegamos a un segundo piso de las calles Carranza y Aurora. El grupo ya había iniciado el ensayo y una persona se movía de un lado a otro con una dicción que atraía la atención, repitiendo los parlamentos y exigiendo a los actores absorbieran a los personajes.

Así conocí al Dr. Jacinto Rojas Domínguez.

Un año después, otra gran periodista, María Teresa Thompson me llevó al Hospital Civil de la calle Altamira y conocí de cerca la sala de Pediatría del cuarto piso y la labor que desarrollaba el Dr. Rojas Domínguez; junto con el Dr. José Luis Valdiosera emprendieron procedimientos de vanguardia como fue la venoclisis, la aplicación de la hidratación parenteral.

Para quienes trabajamos en el Hospital Civil y hoy en el Hospital General, nos acostumbramos a trabajar con grandes carencias, aceptamos a la pobreza como estímulo pero rechazamos a la miseria, material y mental, esto como enseñanza, porque Rojas Domínguez nunca toleró una negativa.

En Diciembre de 1958, la falta de presupuesto y la negativa del Gobierno del Estado para implementar apoyos, el impuesto sobre espectáculos había sido derogado, habían originado una crisis más y se necesitaba en el Hospital Civil, una sala de Pediatría digna y como le negaron ayuda, organizó un maratón radiofónico en la Plaza de la Libertad, día y noche a la intemperie, transmitió personalmente sin parar; creo que sin ningún problema porque su conversación y cultura no tenían límites. Vientos del norte, frío y llovizna, lo clásico del mes, lo atacaron durante tres días. La respuesta del pueblo lo obligó a seguir, hasta que enfermó; una bronconeumonía minó su entusiasmo. Tuvieron que obligarlo a hospitalizarse, lo hizo cuando supo que había reunido ciento cinco mil pesos. Una fortuna, sino, calcule usted, no se si estoy bien; nuestro peso costaba mil pesos más y el dólar estaba a \$8.50, creo. Suficiente para acomodar de 60 a 70 niños.

Tres años después ingresé como alumno a la Facultad de Medicina de Tampico y fui testigo de que la fatiga, la decepción, no eran barrera para su entusiasmo, cuando no daba clase de pediatría, dirigía grupos de teatro, patrocinaba eventos musicales. Ingresó como catedrático durante los primeros meses de 1956, oficialmente el 2 de Julio.

Fue el profesor fundador número 47 de nuestra Escuela, pero él quería una Universidad: Don Jacinto daba consulta gratuita los miércoles y domingos a los campesinos del Naranjal, oficialmente llamado Ejido Venustiano Carranza, que estaba frente al Rancho La Herradura. Terrenos áridos para la producción agropecuaria. Estas familias pensaron en permutar estos lotes por terrenos en otra parte, por ejemplo entre Manuel y González. Los ejidatarios comisionaron al Dr. Rojas para esta acción, conociendo su amistad con el recién nombrado Gobernador Dr. Norberto Treviño Zapata y le entregaron las escrituras.

Rojas Domínguez siempre militó en grupos políticos de oposición, desconfiado del sistema, formó una agrupación llamada Federación de Asuntos Universitarios para vigilar el buen uso de esas 94 hectáreas, ya destinadas a la naciente Universidad de Tamaulipas, así fue creado el Centro Universitario Tampico-Madero. Luego se formó el Patronato que presidió el señor H. H. Fleishman para la construcción de los edificios.

En 1968, siendo Director de Extensión Universitaria de la UAT tuvo un enfrentamiento con el Gobernador Lic. Praxedis Balboa en apoyo al Dr. Gerónimo González de la Garza, quien había sido obligado a renunciar a la dirección de la Facultad de Medicina. Renunció a su cátedra y abandonó la Universidad.

Tuve la suerte de sentir su trato y amistad. Al terminar mi servicio social ingresé como médico de guardia al Sanatorio Alijadores. Don Jacinto me encargaba a sus pacientes, que eran numerosos, Don Gerónimo era su cirujano, niños y adultos, el Dr. Jesús Pangtay era el ayudante quirúrgico. Nunca he visto a un equipo quirúrgico tan respetuoso, entre ellos y ante el paciente.

En cierta ocasión, lo noté inquieto y al preguntar, me dijo que en Houston había dos eventos importantes: uno, la presentación de no me acuerdo que orquesta u obra teatral, y otro, una oferta de colecciones discográficas de música clásica. Le propuse preguntar a sus pacientes hospitalizados si permitirían que yo los atendiera. Todos aceptaron y Don Jacinto pudo ausentarse, así era su afición al arte; dicen que murió escuchando su sinfonía favorita.

No he querido tocar la obra médica del Dr. Rojas Domínguez porque esta capítulo le corresponde al Dr. José Luis Valdiosera Zamora otro grande de la medicina tampiqueña.

Con esta breve semblanza tendrán idea de la personalidad del Dr. Jacinto Rojas Domínguez, tal vez incomprendible en esta época de indiferencia. Desde el día de su muerte, en vida hermano, en vida, en abril de 1992, a los 81 años, la ciudad le debe un reconocimiento.

No sé, una calle, una plaza, una de esas tantas que llevan nombres "genéricos" o de personajes que el tiempo hizo polvo o una placa dentro del Centro Universitario Tampico-Madero, los terrenos que tanto defendió de lo cual dá fé en sus memorias el Dr. Norberto Treviño Zapata.

Dr. Gabino Ramos Hernández

Desnutrición Intrauterina y su Relación con Enfermedades en la Vida Adulta

* Dra. Elena Zambrano González

RESUMEN

Investigaciones científicas tanto en humanos como en animales de experimentación han demostrado que condiciones intrauterinas subóptimas influyen negativamente en el desarrollo de la función neuroendócrina. Situaciones adversas en periodos críticos del crecimiento prenatal definen permanentemente cambios en el metabolismo del organismo. Los principales agentes de la programación intrauterina son los factores de crecimiento, los nutrientes y las hormonas. El retraso en el crecimiento fetal, que en cierta forma refleja la malnutrición materna, aumenta el riesgo de padecer enfermedades crónicas como consecuencia de la programación intrauterina. En específico, la desnutrición en etapas tempranas de la gestación, incrementa la predisposición a obesidad, diabetes no dependiente de insulina y enfermedades cardiovasculares. La patología no es causada por defectos genéticos, sino por la alteración de la expresión génica como consecuencia de la respuesta a los cambios ambientales durante el desarrollo fetal. Las adaptaciones prenatales que alteran permanentemente el metabolismo del adulto para responder favorablemente a las condiciones subóptimas de estrés, desnutrición o alguna otra carencia, pueden ser contraproducentes si el ambiente postnatal es diferente al esperado.

Palabras Claves: Programación, Intrauterino, Desnutrición, Desarrollo, Feto.

INTRODUCCIÓN

La programación fetal se define como el proceso mediante el cual condiciones anormales durante la vida intrauterina -como desnutrición o la exposición anormal a glucocorticoides- incrementan la susceptibilidad para el desarrollo de enfermedades en el adulto.

* Sistema Nacional de Investigadores, Departamento de Biología de la Reproducción. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

SUMMARY

Research from a wide range of scientific issues has shown that a suboptimal intrauterine environment adversely impacts the development of neuroendocrine function in humans and experimental animal models. Such programming implies that during critical periods of prenatal growth, permanent changes in metabolism or structures that persist throughout life result from adverse intrauterine conditions. Programming agents might include growth factors, hormones and nutrients. Fetal growth retardation, which reflect in large part maternal malnutrition, contributes to chronic disease risk through intrauterine programming. Undernutrition at early stages of development causes adaptations that program future propensity to obesity, diabetes type 2 and cardiovascular disease. The pathogenesis is not based on genetic defects but on altered genetic expression as a consequence of an adaptation to environmental changes during fetal development. The association of small birth size with chronic disease tends to increase with catch-up growth and obesity. Adaptations that permanently alter adult metabolism response in a direction optimizing survival under continued conditions of malnutrition, stress, or other deprivation, but such responses might be detrimental when the later environment is unexpectedly less challenging.

Key Words: Programming, Intrauterine, Undernutrition, Development, Fetal.

Investigaciones recientes provenientes de animales de experimentación y de la epidemiología clínica han mostrado que la calidad de vida en las primeras etapas del desarrollo puede afectar profundamente y de manera irreversible las características fisiológicas y metabólicas del adulto¹⁻⁶. Estos estudios proporcionan pruebas convincentes de que la salud de una persona está íntimamente relacionada a las condiciones que tuvo en las primeras etapas de su vida; las cuales pueden programar al hígado, corazón, riñones y

cerebro. El fenotipo del adulto es la suma de los factores genéticos, así como de la influencia del ambiente fetal y postnatal. Un ambiente intrauterino subóptimo tiene como consecuencia un impacto negativo en el desarrollo de la función neuroendócrina^{1,2}.

Dentro de los factores que afectan el desarrollo fetal, está el suplemento nutricional; el adecuado crecimiento fetal está directamente ligado con la salud y nutrición materna, así como el flujo sanguíneo uterino, incluyendo la función placentaria y el estado del sistema endocrinológico^{7,8,9}. De tal forma que si la demanda nutricional del feto es mayor que el aporte placentario, se originará una desnutrición fetal. (Figura 1).

Los ejemplos más estudiados de la programación durante el desarrollo son los relacionados a las enfermedades del corazón, a la estructura hepática y colesterol en sangre, diabetes y desarrollo pancreático, obesidad, cerebro y conducta, defensa inmunológica y actividad reproductiva

Existen estudios epidemiológicos realizados con poblaciones humanas que han padecido condiciones adversas en donde se correlaciona el factor de estrés intrauterino con patologías producidas en la vida adulta. Los hallazgos han mostrado que la influencia nutricional durante el embarazo es causa dominante de la programación fetal^{10,11}. Un ejemplo de este tipo de estudios es el realizado durante el bloqueo Nazi a Holanda Occidental en septiembre de 1944, y que coincidió con un invierno crudo y precoz, conocido como el "invierno hambriento holandés" con una duración de aproximadamente 8 meses. El fenotipo de las personas que nacieron de mujeres holandesas embarazadas cuando inició el periodo de mayor hambruna permitió conocer algunos efectos de la desnutrición prenatal en el humano. Las estadísticas demostraron una mayor predisposición a diabetes tipo 2 y a esquizofrenia con respecto a individuos cuyas madres no padecieron el estrés¹². También se observó que las mujeres nacidas bajo estas condiciones fueron más propensas a tener bebés con retraso en el crecimiento, dichos resultados sugieren que los efectos de las condiciones adversas durante la gestación pueden transmitirse a través de las generaciones por medio de mecanismos que no involucran cambios genéticos². Otra ciudad que sufrió la ocupación alemana fue Leningrado, desde el 8 de septiembre de 1941 al 27 de enero de 1944. Durante los 872 días del sitio la ración alimenticia administrada por día fue de 250 g a los trabajadores y de 150 g al resto de la población. Con estas condiciones extremas de restricción alimenticia aproximadamente dos millones de personas murieron. Los bebés sobrevivientes al sitio al llegar a la vida adulta presentaron una mayor susceptibilidad a enfermedades coronarias^{13,14}.

La investigación con animales de experimentación confirma los hallazgos clínicos y epidemiológicos. Las crías de ratas sujetas a dietas isocalóricas bajas en proteínas durante todo el embarazo, o en diferentes periodos de la gestación, han desarrollado hipertensión, así como intolerancia a la glucosa, en la vida adulta^{6,15,16}. Resultados similares se han obtenido con cuyos y ratas de madres expuestas a desnutrición hipocalórica^{17,18}.

Durante el desarrollo embrionario hay periodos críticos de vulnerabilidad a condiciones subóptimas que ocasionan que el producto sufra consecuencias patológicas a futuro. Esta vulnerabilidad ocurre a diferentes tiempos en los diversos tejidos, las células que se dividen rápidamente tienen un mayor riesgo de ser afectadas². Dentro de los factores que aumentan el riesgo están el exceso o deficiencia de químicos naturales como hormonas, vitaminas o nutrientes; exceso de químicos no naturales como el alcohol y la nicotina.; fuerzas físicas anormales como la hipertensión.

La programación anormal involucra varios cambios estructurales y asimétricos en diferentes órganos importantes como son el aumento o disminución del número absoluto de células en un órgano, el desequilibrio de la proporción y distribución relativa de diferentes tipos celulares en un órgano, la carencia o disminución en el suministro sanguíneo al tejido y la alteración y desequilibrio en la formación de receptores hormonales (abundantes o escasos) con la subsecuente retroalimentación positiva y negativa.

Los glucocorticoides tienen un papel crucial al final de la maduración de los órganos fetales, especialmente de los pulmones¹⁹. Estudios realizados tanto en ratas como en ovejas, han demostrado que la exposición materna a betametasona o dexametasona pueden inducir hipertensión en la camada^{20,21}. El estrés materno incrementa las concentraciones de glucocorticoides durante el embarazo, un exceso disminuye el crecimiento fetal lo cual se correlaciona con hipertensión en la vida adulta²⁰.

La desnutrición aguda durante el embarazo activa el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (EHHA) materno, lo que secundariamente ocasiona el aumento de las

concentraciones del cortisol plasmático, mismo que pasa por vía placentaria al producto. Por otra parte, la desnutrición durante el embarazo se acompaña de alteraciones en la síntesis de la 11 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 de origen placentario (11beta-HSD2)²². Esta enzima, que biotransforma al cortisol en cortisona, proporciona un efecto protector de la actividad biológica de los glucocorticoides. El tratamiento durante la gestación con el inhibidor de la 11beta-HSD2 (carbenoxolona) se acompaña de la disminución de peso al nacimiento y del desarrollo de hipertensión e hiperglicemia en la vida adulta²³. Por otro lado la importancia fisiológica de esta enzima placentaria es evidente en ratas, donde se observó una correlación significativa entre el peso al nacimiento y la actividad de esta enzima²⁰.

DESNUTRICIÓN EN LAS DIFERENTES FASES DEL EMBARAZO

Al inicio del embarazo la concentración de nutrientes influye tanto en el crecimiento del embrión como de los trofoblastos. El embrión de pocas células es particularmente sensible a la carencia nutricional. Concentraciones subóptimas de glucosa retrasan el desarrollo y crecimiento embrionario⁷. Paradójicamente, concentraciones altas de glucosa al inicio del embarazo, situación presente en la madre diabética, también retrasan el crecimiento fetal. Este efecto contrasta con lo que ocurre al final del embarazo, en donde los niveles elevados de glucosa originan un crecimiento acelerado –condición asociada con el desarrollo de malformaciones-¹⁰.

En la primera mitad del embarazo la placenta crece más rápido que el feto, de tal forma que la deficiencia de nutrientes afecta el crecimiento fetal a través del cambio de la interacción entre el feto y la placenta. La desnutrición severa materna restringe el crecimiento tanto fetal como placentario, sin embargo la desnutrición moderada origina un crecimiento normal de la placenta, mas no del feto^{1,10}. La desnutrición al final del embarazo puede ocasionar una desaceleración del crecimiento fetal y alterar la interacción metabólica entre el feto y la placenta. Una vez más, el crecimiento fetal se sacrifica para mantener la función placentaria.

La desnutrición aguda ocasiona un retraso en el crecimiento fetal asociado con catabolismo fetal, pero en cuanto se reanuda la ingesta nutritiva adecuada, el crecimiento se reinicia. En contraste, periodos prolongados de desnutrición pueden detener irreversiblemente el crecimiento fetal, lo que conlleva al subdesarrollo en el nacimiento⁷. Podemos afirmar por tanto, que los efectos de la desnutrición al final del embarazo dependen de la duración de la misma.

ENFERMEDADES CORONARIAS

A principios del siglo XX, la incidencia de enfermedades coronarias en países occidentales empezó a aumentar alarmantemente, al grado de convertirse en una de las mayores causas de muerte. A pesar de que la incidencia en enfermedades cardiovasculares está íntimamente relacionada al estilo de vida, no se puede descartar la influencia de la vida intrauterina.

Los estudios geográficos que realizó el Dr. David Barker en Inglaterra²⁴ muestran que las áreas donde hay una alta mortalidad neo y postnatal tienen una marcada elevación en enfermedades del corazón, asimismo, el bajo peso al nacimiento está relacionado con la mortalidad neo y postnatal. Estas observaciones orillan a la hipótesis de que los individuos que fueron sometidos al estrés que ocasionó la desnutrición, tendrán mayor riesgo de desarrollar infarto al miocardio en la vida adulta. (Figura 2).

DIABETES TIPO 2 Y RESISTENCIA A INSULINA

Una de las enfermedades más estudiadas del efecto del estrés intrauterino y las consecuencias en la vida adulta es la diabetes tipo 2. Existe una relación entre el bajo peso al nacimiento y las alteraciones en el metabolismo de la glucosa²⁵

En poblaciones donde hay una incidencia alta de diabetes, como en los indios Pima de Norteamérica, se encuentra una relación en forma de "U", observándose que la predisposición ocurre tanto en peso bajo como en alto al nacimiento^{10,25}.

Sin embargo, un estudio realizado con hombres de 65 años de edad en Hertfordshire¹, mostró que la incidencia de intolerancia a la glucosa era del 40% cuando el peso al nacimiento era menor a 2.54 Kg, en contraste con el valor del 14% para los que pesaron más de 4.31 Kg. El crecimiento fetal restringido ocasiona una disminución en el número de células beta del páncreas y por consiguiente una reducción en la capacidad de producir insulina. Esta puede ser una posible explicación de que las personas que nacen con bajo peso, tienden a ser resistentes a la insulina en la etapa adulta, y a tener

cambios metabólicos, en un intento del organismo por conservar energía.

La glucosa, la insulina y los factores de crecimiento similares a insulina (IGF) tienen un papel preponderante en la estimulación de la división celular durante la vida fetal. La resistencia específica de ciertos tejidos a la insulina, como el del músculo esquelético, puede ser un mecanismo de conservación de concentraciones de glucosa, como consecuencia se reduce el crecimiento y se obtiene músculo de menor masa y más delgado lo cual se denomina como el "fenotipo ahorrador". La hipótesis propone que la resistencia a la insulina en los adultos puede indicar una persistencia de adaptación fetal a la conservación de glucosa; sin embargo en el adulto la resistencia a insulina en el músculo esquelético ocasiona un rango alto de anomalías metabólicas (figura 3).

OBESIDAD

Un gran número de personas que viven en las sociedades occidentales tiene sobrepeso. Los datos epidemiológicos vuelven a confirmar el concepto de que la vida prenatal influye fuertemente en la forma de los cuerpos. La paradoja consiste en que son precisamente los bebés con bajo peso al nacimiento los que tienen mayor riesgo de obesidad cuando son adultos. Se observó que durante el "invierno hambriento holandés", mencionado anteriormente, el efecto de la desnutrición en la madre cuando el feto estaba expuesto a condiciones subóptimas únicamente al principio del embarazo, incrementaba la tendencia a la obesidad en la etapa adulta. Si por el contrario, la exposición a la desnutrición ocurría en el último trimestre del embarazo, o en los primeros meses de vida, la tendencia a la obesidad disminuía^{26,27}. Los datos sugieren que si la desnutrición ocurre al inicio de la vida fetal, los centros cerebrales para el control del apetito se programan de tal forma que el individuo tiene una tendencia a comer de más. El por qué los bebés que fueron desnutridos al final del embarazo tienen menor tendencia a la obesidad podría explicarse con la hipótesis del desarrollo de menor número de adipositos, debido a que la carencia ocurrió justo cuando las células se están dividiendo rápidamente, de tal forma que si hay pocos adipositos la tendencia a la obesidad será mucho menor²⁸.

Por otra parte, en los países en vías de desarrollo, la desnutrición es un problema común no sólo en las mujeres embarazadas sino en la población en general, por lo que los individuos se hacen más susceptibles a padecer enfermedades metabólicas, lo cual es mucho más evidente en aquellas personas que migran a las ciudades en busca de mejores oportunidades de vida, comparado con los que permanecen en su lugar de origen. Entre los casos documentados al respecto, la India es reconocida como el país en que hay mayor porcentaje de la población que padece diabetes tipo 2, asociada a altas tasas de enfermedades coronarias y obesidad, esta última principalmente caracterizada por depósitos de grasa en la región del tronco. En la India el peso al nacimiento es bajo en comparación con países desarrollados, el riesgo mayor a la obesidad lo padecen los niños que nacen pequeños y ganan peso rápidamente durante la infancia, lo cual sucede con mayor frecuencia en los niños citadinos con respecto a los rurales²⁹.

En resumen, la nutrición al principio de la vida predispone a los individuos para su constitución cuando son adultos: 1) La sobrenutrición incrementa el riesgo a la obesidad; 2) La desnutrición también está asociada con el incremento del riesgo de obesidad y 3) La nutrición óptima en la infancia, representada por alimentación de pecho, protege de la obesidad en el futuro^{28,30}.

FINAL

A pesar del gran número de estudios epidemiológicos reportados, los resultados al respecto no son concluyentes, por lo que es de suma importancia diseñar experimentos enfocados a contestar esta pregunta y esclarecer el mecanismo celular involucrado.

En esta breve revisión de la programación fetal y postnatal relacionada con ciertas patologías hemos visto que tanto la investigación clínica como la epidemiológica son muy importantes y se complementan. Ahora toca el turno a la experimentación en animales, donde se tengan factores controlados, para hacer un análisis real de las causas de dichas enfermedades y comprobar lo que clínica y epidemiológicamente se ha observado. Sólo mediante la investigación con factores controlados se lograrán realizar estudios celulares y moleculares en donde se podrá deducir cuál es el mecanismo involucrado que lleva a un efecto fisiológico o patológico como respuesta a diversos estímulos.

En este nacimiento del siglo XXI, en el que nos encontramos ante la posibilidad de llegar a dilucidar

el papel que la genética juega en nuestro destino, también tenemos el inmenso reto de investigar el peso que tienen los factores externos en la transformación que nuestros propios genes pueden tener, en el camino del genotipo al fenotipo de cada individuo.

Bibliografía:

1. Barker DJP. *Mothers, Babies and Health in Later Life*. 1998; London: Churchill Livingstone.
2. Nathanielsz PW. *Life in the Womb: The Origin of Health and Disease*. 1999; Ithaca, NY: Promethean Press.
3. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986;1:1077-1081.
4. Barbazanges A, Piazza PV, Le Moal M et al. Maternal glucocorticoid secretion mediates long-term effects of prenatal stress. *J Neurosci* 1996;16:3943-3949.
5. Hoet JJ, Hanson MA. Intrauterine nutrition: its importance during critical periods for cardiovascular and endocrine development. *J Physiol (Lond)* 1999;514 (Pt 3):617-627.
6. Langley-Evans SC, Gardner DS, Jackson AA. Maternal protein restriction influences the programming of the rat hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Nutr* 1996;126:1578-1585.
7. Gluckman PD. Editorial: nutrition, glucocorticoids, birth size, and adult disease. *Endocrinology* 2001;142:1689-1691.
8. Barker DJ, Fall CH. Fetal and infant origins of cardiovascular disease. *Arch Dis Child* 1993;68:797-799.
9. Delisle H. Fetal programming of nutrition-related chronic diseases. *Sante* 2002;12(1):5663.
10. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1344S-1352S.
11. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Colch)* 1998;95:115-128.
12. Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet* 1998;351:173-177.
13. Stanner SA, Bulmer K, Andres C, Lantseva OE, Borodina V, Poteen VV, Yudkin JS. Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross sectional study. *BMJ* 1997;315:1342-49
14. Stanner SA, Yudkin JS. Fetal programming and the Leningrad siege study. *Twin Res* 2001;4(5):287-92
15. Langley-Evans SC, Welham SJ, Sherman RC et al. Weanling rats exposed to maternal low-protein diets during discrete periods of gestation exhibit differing severity of hypertension. *Clin Sci (Colch)* 1996;91:607-615.
16. Langley SC, Jackson AA. Increased systolic blood pressure in adult rats induced by fetal exposure to maternal low protein diets. *Clin Sci (Colch)* 1994;86:217-222.
17. Woodall SM, Johnston BM, Breier BH et al. Chronic maternal undernutrition in the rat leads to delayed postnatal growth and elevated blood pressure of offspring. *Pediatr Res* 1996;40:438-443.
18. Robinson JS, Moore VM, Owens JA et al. Origins of fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92:13-19.
19. Nathanielsz PW. Comparative studies on the initiation of labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998;78:127-132.
20. Benediktsson R, Lindsay RS, Noble J et al. Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension. *Lancet*. 1993;341:339-341.

21. Dodic M, May CN, Wintour EM et al. An early prenatal exposure to excess glucocorticoid leads to hypertensive offspring in sheep. *Clin Sci (Colch)*. 1998;94:149-155.
22. Langley-Evans SC, Phillips GJ, Benediktsson R et al. Protein intake in pregnancy, placental glucocorticoid metabolism and the programming of hypertension in the rat. *Placenta*. 1996;17:169-172.
23. Lindsay RS, Lindsay RM, Waddell BJ et al. Prenatal glucocorticoid exposure leads to offspring hyperglycaemia in the rat: studies with the 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor carbenoxolone. *Diabetologia*. 1996;39:1299-1305.
24. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM et al. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993;341:938-941.
25. McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL et al. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ* 1994;308:942-945.
26. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 1976;295:349-353
27. Breier BH, Vickers MH, Ikenasio BA, Chan KY, Wong WP. Fetal programming of appetite and obesity. *Mol Cell Endocrinol* 2001;158(1-2):73-9
28. Martorell R, Stein AD, Schroeder DG. Early nutrition and later adiposity. *J Nutr* 2001;131:874S-880S.
29. Chittaranjan SY, The insulin resistance epidemic in India: fetal origins, later lifestyle, or both? *Nutrition Reviews* 2001;59(1):1-9.
30. Reik W, Constancia M, Fowden A, Anderson N, Dean W, Ferguson-Smith A, Tycko B, Sibley C. Regulation of supply and demand for maternal nutrients in mammals by imprinted genes. *J Physiol* 2003;547:35-44.

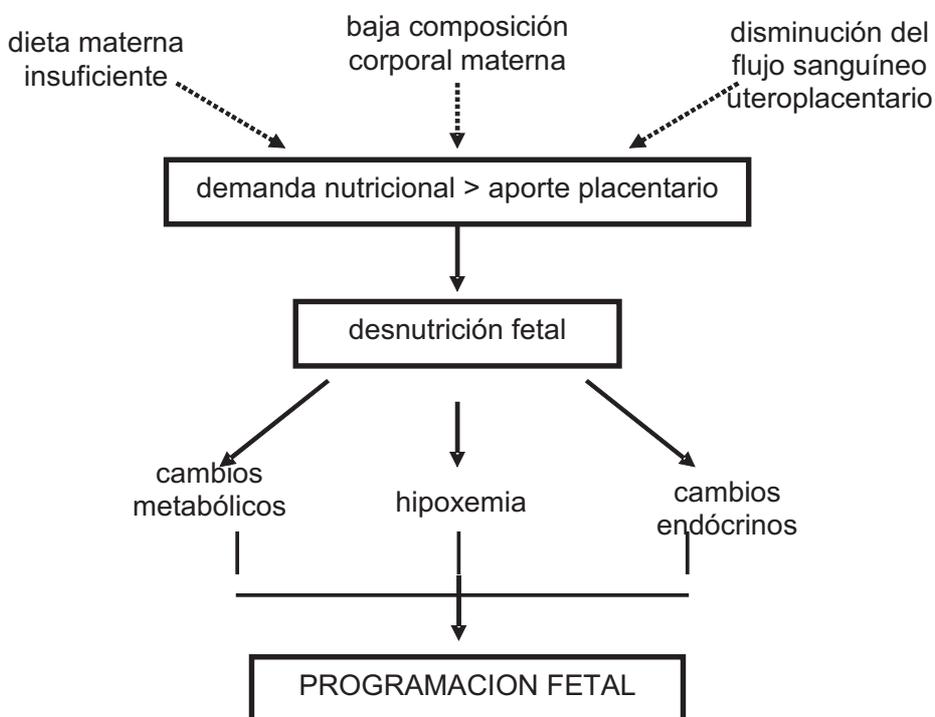


Figura 1 Mecanismos de adaptación fetal a la desnutrición.

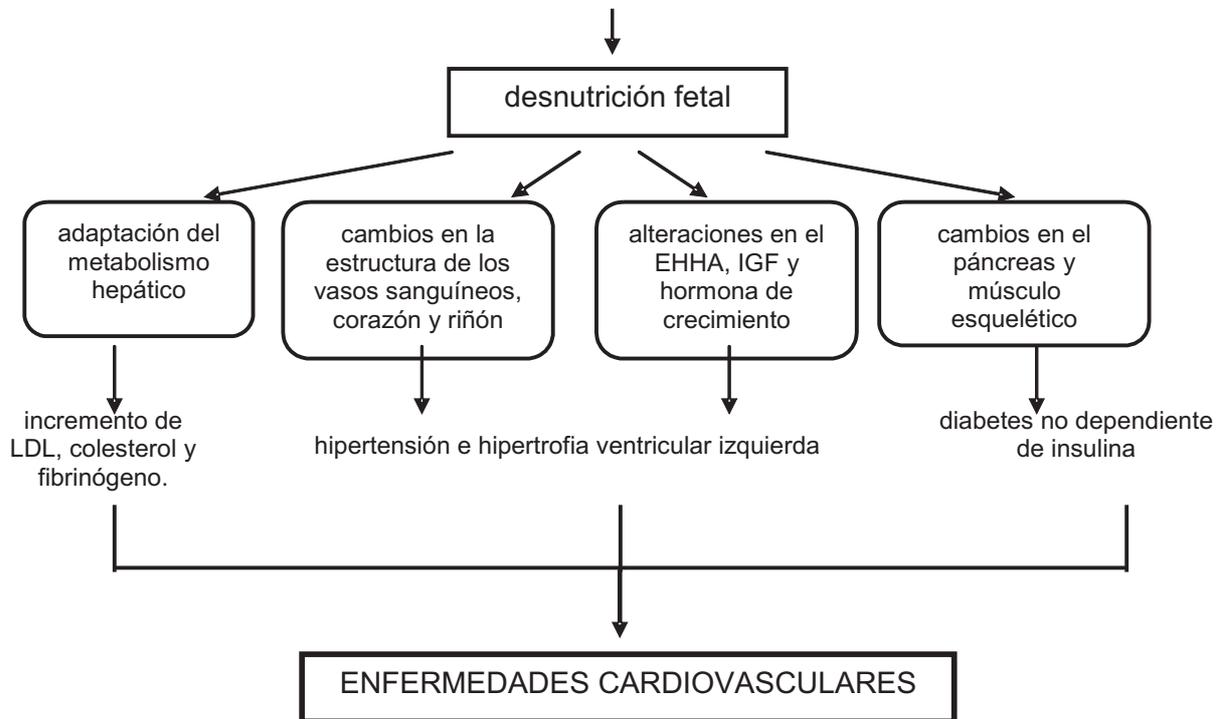


Figura 2. Posibles mecanismos involucrados en la desnutrición fetal y las enfermedades coronarias en la vida adulta.

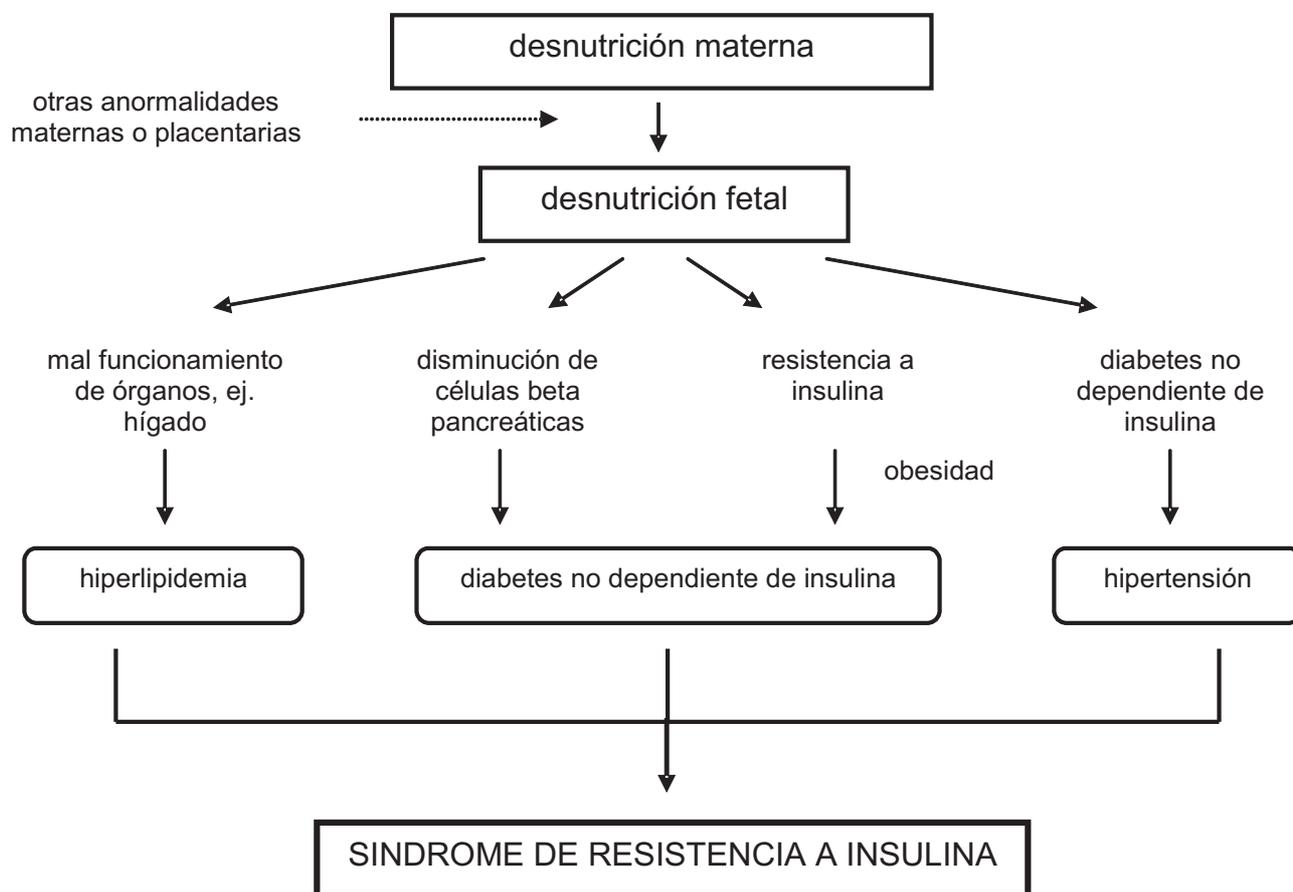


Figura 3. Posibles mecanismos involucrados de la desnutrición fetal y el síndrome de resistencia a insulina en la vida adulta.

Caso Clínico para Autodiscusión

* Dra. Micaela Acosta Jiménez

Esta es una Unidad de Autoenseñanza para que usted aprenda sin la necesidad de la presencia de un profesor. Se trata de un caso clínico para autodiscusión., consta de tres partes. En la primera parte se expone un caso clínico como se presentan en la vida real. En la segunda parte se dan opciones de diagnóstico, estudio y tratamiento; de estas opciones escoja la que considere correcta, si falla escoja otra hasta encontrar la verdadera. La tercera parte contiene la información pertinente que corresponde a las opciones antes señaladas.

PRIMERA PARTE

Se trata de paciente femenino de 8 meses de edad, llevada por su madre al servicio de urgencias por fiebre de tres días de evolución, entre 39-40° C, así como vómitos alimentarios en número de 3 en las últimas 24 horas, rechazo al alimento. No hay otra sintomatología. Somatometría: Peso- 8.5 Kg, Talla- 70 cm, PC-44.5 cm. A la exploración se encuentra paciente febril, 40° C, pero con buen aspecto, hidratada, fontanela anterior pequeña, normotensa, leve hiperemia faríngea y escaso escurrimiento retranasal. No hay alteraciones cardiopulmonares, abdomen globoso, blando, no se palpan visceromegalias y la peristalsis es normal. Hay leve hiperemia en el área del pañal. Se trata la fiebre con medios físicos y se le administran 80 mg de acetaminofén, la temperatura desciende a 37° C. Se realizan BHC (Biometría Hemática Completa) , EGO (Examen General de Orina), Urocultivo y radiografía de tórax. Se obtienen los siguientes resultados. BHC: Hb- 10.3 g/dL, Hto-30.8 %, Leucocitos 13 800 /mm³, neutrófilos 71 %, linfocitos 20 %, monocitos 6%, eosinófilos 2%, basófilos 1%. La radiografía de tórax fue normal.

EGO: pH-6.5, densidad 1020, cetonas +, proteínas, glucosa, bilirrubinas y hemoglobina negativas, nitritos positivos. Sedimento: leucocitos 12-15/c, bacterias escasas, cilindros hialinos 1-2/c, cilindros levemente granulados 0-1/c. Pendiente resultado de urocultivo. La paciente ingresó a la sala de pediatría.

* *Profesor de Pediatría de la Escuela de Medicina "Dr. José Sierra Flores" Universidad del Noreste.*

SEGUNDA PARTE

DIAGNÓSTICO

SECCION "A"

Con los datos clínicos y de laboratorio cuál es el diagnóstico de ingreso de esta paciente:

- | | |
|----------------------------------|------|
| 1. Bacteriemia oculta | (14) |
| 2. Meningoencefalitis Bacteriana | (09) |
| 3. Neumonía | (04) |
| 4. Infección del Tracto Urinario | (12) |
| 5. Infección Viral | (07) |

ESTANDAR DE ORO DEL DIAGNÓSTICO

SECCION "B"

A las 48 horas de estancia en la sala de pediatría, se obtuvo el resultado del urocultivo, el reporte fue: E. coli, más de 100 000 UFC/mL. De los estudios efectuados a esta paciente cuál es el estándar de oro para el diagnóstico:

- | | |
|------------------------------------|------|
| 6. Tinción de Gram de orina | (01) |
| 7. Microscopía para bacterias | (11) |
| 8. Urocultivo | (06) |
| 9. Examen de Tira Reactiva | (03) |
| 10. Cuenta de leucocitos en sangre | (13) |

EVOLUCIÓN

SECCION "C"

A las 72 horas de estancia intrahospitalaria la paciente estaba afebril, con buen estado general, con buena ingesta. En la historia clínica realizada en la sala de pediatría se reportó antecedente de una hermana de 3 años con ITU recurrente y malformación del tracto urinario (doble sistema colector), que había sido tratada en el mismo hospital. Con cuál de los siguientes estudios de imagen se iniciará la investigación de anomalías del tracto urinario en esta paciente:

- | | |
|---------------------------------|------|
| 11. Cistoureterograma miccional | (05) |
| 12. Ultrasonido renal | (10) |
| 13. Gamagrafía con ADMS* | (15) |
| 14. Urografía excretora | (02) |
| 15. Gamagrafía con MAG** | (08) |

* Acido Di-Mercapto Succinil

** Mercapto Acetil Glicina

TERCERA PARTE

INFORMACIÓN

01. La tinción de Gram de una muestra de orina es un buen método de diagnóstico, pero tiene falsos positivos que pueden ser debidos a lactobacilos en las adolescentes o comensales en la vagina. Esta no es la respuesta correcta, regrese a la sección B y elija otra opción. ¹

02. La urografía excretora es un método de investigación apropiado para descartar uropatía obstructiva, pero tiene el riesgo de exposición a radiación y reacción al medio de contraste iónico que pueden ser grave. Este no es el estudio de elección. Escoja otra opción de la sección C y siga adelante. ¹

03. El examen de la tira reactiva en orina para determinar nitritos es una prueba comunmente usada para para el diagnóstico presuntivo de ITU. La prueba se basa en el principio de que los nitratos excretados en la orina serán convertidos a nitritos por las bacterias de la orina. Las limitaciones de esta prueba son: algunas bacterias como *S aureus* y *Ps aeruginosa* no convierten nitratos a nitritos y en los pacientes con polaquiuria severa las bacterias no tienen tiempo suficiente para efectuar el proceso, esto da por resultado falsos negativos. Escoja otra opción de la sección B para continuar. ^{1,2}

04. Un estudio reciente encontró que 26 % de niños con fiebre y leucocitosis (leucocitos más de 20 000 mm³) tienen neumonía aún en ausencia de síntomas respiratorios. La paciente de nuestra historia tiene cuenta de leucocitos menor de 20 000 mm³ y la radiografía de tórax es normal. La paciente de nuestro caso no tiene neumonía, escoja otra opción de la sección A para continuar. ³

05. Este es el estudio de elección para descartar reflujo vesicoureteral, pero no puede detectar patología renal y tiene la desventaja de la exposición a la radiación. Este no es el estudio de elección para iniciar la investigación por imagen en nuestra paciente. ^{1,2}

06. El estándar de oro del diagnóstico de la infección del tracto urinario es el urocultivo que demuestra crecimiento de un solo germen con más de 10⁵ UFC/mL. Esta es la respuesta correcta, ahora ya puede pasar a la sección C. ¹

07. Se considera anormal la cuenta de más de 10 leucocitos por campo microscópico seco fuerte. Este componente del EGO no es suficientemente sensible y específico para establecer el diagnóstico como examen único. Esta no es la respuesta correcta, elija otra opción de la sección B para continuar. ^{3,4}

08. Este es un estudio de medicina nuclear dinámico, se usa para investigar uropatía obstructiva, con la ventaja de dar datos sobre la función renal y reflujo vesicoureteral. El estudio no está disponible en hospitales de segundo nivel y por lo tanto no puede ser usado para la investigación inicial de pacientes como la de nuestro caso. Escoja otra opción de la sección C para continuar. ¹

09. Aproximadamente 10 por ciento de los lactantes que tienen buen aspecto y fiebre mayor de 38° C tienen una infección bacteriana seria o meningitis. Estos pacientes ameritan estudio y manejos más agresivos. Criterios específicos llamados "Criterios de Rochester" han sido propuestos para identificar lactantes febriles en bajo riesgo para infección bacteriana grave. ⁵ Para pacientes mayores de un mes los criterios de bajo riesgo son: buen aspecto, ausencia de infección focalizada, cuenta de leucocitos en sangre entre 5 000 y 15 000 mm³, criterios que llenó la paciente de nuestro caso, como el EGO resultó anormal y orientó a infección urinaria no fue necesario efectuar punción lumbar, ni hemocultivos y se descarta la presencia de meningoencefalitis bacteriana. Escoja otra opción de la sección A para continuar.

10. Este es un estudio no invasivo y que no causa daño, se ha convertido en una "prueba de tamizaje" para detectar anomalías congénitas (hidronefrosis, duplicación renal, dilatación de la pelvis renal, riñones poliquísticos) o bien evidencia de infección, v.gr. pielonefritis. Puede detectar cicatrices del sistema colector y en ocasiones cicatrices de la corteza renal. Esta es la respuesta correcta. ¹

11. La enfermedad febril aguda en un lactante es un escenario clínico común y puede ser un reto diagnóstico. La mayoría de los lactantes febriles sin aspecto tóxico tienen una infección viral. ³ La paciente de nuestro caso tiene buen aspecto y fiebre, pero presenta leucocitosis con predominio de neutrófilos y un EGO anormal. Por lo tanto esta no es la respuesta correcta, elija otra opción de la sección A para continuar.

12. La infección del tracto urinario es un riesgo significativo en lactantes febriles con buen aspecto. En más del 20 por ciento de lactantes febriles se han reportado cultivos de orina positivos. Un estudio reciente de 2 400 lactantes febriles menores de 2 años reveló que la infección del tracto urinario tuvo una prevalencia mayor de 3 por ciento. La tasa varía con la edad y el sexo. Las niñas lactantes con fiebre inexplicable tienen alto riesgo para ITU. La paciente de nuestro caso tiene datos clínicos y de laboratorio que orientan a ITU, esta es la respuesta correcta. Ya puede pasar a la sección B.^{2,3}

13. En lactantes febriles el incremento de los leucocitos aumenta el riesgo para bacteriemia, cuando los leucocitos son menores de 15 000 mm³ la tasa es de 0.5 por ciento, pero aumenta a 18 por ciento cuando los leucocitos son mayores de 30 000 mm³. La paciente de nuestra historia tiene una cuenta de leucocitos menor de 15 000 mm³, lo que le da un bajo riesgo para bacteriemia y no es específica para el diagnóstico de infección urinaria, por lo tanto esta no es la respuesta. Escoja otra opción de la sección B y siga adelante.³

14. Un estudio prospectivo reciente de aproximadamente 9 000 lactantes febriles con buen aspecto demostró que *S. Pneumoniae* es el patógeno en 92 por ciento de casos de bacteriemia oculta. En este estudio, la incidencia de bacteriemia por neumococo se mantuvo constante de los 6 meses a los 3 años de edad. La paciente de nuestro caso está en la edad de presentar bacteriemia oculta por *S. pneumoniae*, pero no tuvo evidencia de una infección focalizada, su cuenta de leucocitos fue menor de 15 000 mm³ y los datos del EGO descartan la presencia de bacteriemia oculta como causa de la fiebre. Esta no es la respuesta, escoja otra opción de la sección A y siga adelante.³

15.- Este es un estudio de medicina nuclear, es el estudio de elección para descartar cicatrices renales, especialmente cicatrices corticales y para investigar la función tubular de los riñones. Como el estudio de imagen de la paciente está orientado a descubrir malformaciones congénitas de la vía urinaria, este no es el estudio de elección para esta paciente. Escoja otra opción de la sección C.¹

Bibliografía:

1. Kumar KR.. Urinary tract infections in children. *Aus Fam Phys* 2001;30:551-555.
2. Roberts K. The AAP Practice Parameter on Urinary Tract Infections in Febrile Infants and Young Children. *AFP* 2000;62:1815-1822.
3. Luszczak M. Evaluation and Management of Infants and Young Children with Fever. *AFP* 2001;64:1219-1226.
4. Jaskiewicz JA, McCarthy CA, Richardson , et al. Febrile infants at low risk for serious bacterial infection – an appraisal of the Rochester criteria and implications for management. *Pediatrics* 1994;94:390-6.
5. Velásquez-Jones L. Interpretación del examen general de orina. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 1983;40:274-282.



Medicina Genómica: ¿Qué tan Importante en la Enseñanza?

* Dr. Luis Héctor García Izaguirre

RESUMEN

Se hace una breve semblanza histórica de los iniciadores del estudio de la biología molecular en nuestra Universidad y en nuestra ciudad, y de cómo la genética y la bioquímica van dando paso a este nuevo campo que es la "medicina genómica", como parte cada vez mas importante del conocimiento médico. Se enfatiza la importancia que va adquiriendo y la que en el futuro tendrá, reflexionando sobre las limitaciones actuales y las posibles desviaciones a las que se puede llegar.

SUMMARY

A brief historical review is made about the beginners of molecular biology in our University and our city, and how genetics and biochemistry are being transformed into genomic medicine, as an each day more important part of the medical knowledge. Its increasing importance is stressed aswell as its future, making a reflection about its limitations and posible missleadings.

"Aunque nuestro conocimiento del hombre es muy incompleto, nos da sin embargo el poder de intervenir en su formación y de ayudarle a desenvolver todas sus potencialidades"
Alexis Carrel. La incógnita del Hombre.

Este artículo se dirige a las personas que inician su formación profesional en la carrera de medicina, con la intención de crear conciencia sobre la importancia de la genética, ya que es un campo en el que en un futuro no muy lejano, se deberán desempeñar todos los médicos generales o especialistas. La medicina genómica, la genética la bioquímica, y en especial la rama que surge de ellas, la biología molecular, serán herramientas principales en el campo médico de acuerdo a los avances del conocimiento en estos terrenos.

La medicina moderna ha ido pasando por ciertas etapas en su desarrollo que le han permitido crecer hasta alcanzar en el momento actual una madurez que abarca campos cada vez mas complejos, y ha ido incorporando conocimientos de otras áreas tan aparentemente lejanas como la ingeniería, la sociología, economía, antropología, psicología y humanística. Estas han transformado al profesional de la medicina en un individuo multidisciplinario de alto nivel en la búsqueda del conocimiento y su lucha contra las enfermedades y la muerte.

* *Maestro de Histología y Genética UNE*
Miembro Fundador de la Academia Nacional de Maestros de Bioquímica.

Actualmente el médico ya no es el individuo que conoce de anatomía, fisiología, farmacología y propedéutica, y que con un buen estetoscopio, baumanómetro, buenas intenciones y estudio constante se transformaba al pasar de los años en un excelente clínico. Ahora es además un verdadero tecnólogo, científico que se auxilia de instrumentos altamente sofisticados, técnicas y métodos matematizados, computadoras, programas, simuladores, rastreadores y equipos que le permiten incluso resolver problemas a largas distancias, o predecir, discutir y diagnosticar cambios que propician el inicio de una enfermedad insensible e invisible hasta ese momento, o curar enfermedades que se consideraban incurables, desarrollar fármacos cada vez mejores, y por que no, en un futuro generar hipotéticamente, quizás algo parecido a lo que denominamos vida. Si esto fuera así, se podría decir que el médico por estas habilidades adquiridas se está transformando en un semidiós al mas puro estilo de la mitología griega.

La formación profesional del médico siempre debe estar rodeada de personas dedicadas a estos campos para que el alumno pueda desarrollar al máximo sus capacidades y se vea iluminada por múltiples criterios y conocimientos que le permitirán en un buen desarrollo como profesionista en el futuro. En nuestra Universidad del Noreste, se han destacado muchos maestros por estas cualidades, como el Dr. Ramón Naranjo Jiménez (q.e.p.d.) quien fundó el Centro de Investigaciones Biomédicas de nuestra Universidad, a su regreso a Tampico después de trabajar como científico

investigador en la Universidad de Minnesota y en Nueva York con el Dr. Severo Ochoa cuando realizó sus trabajos acerca del RNA mensajero que le permitieron a ese equipo ser merecedor del Nobel de fisiología y medicina en 1959; la Dra. Cecilia Saenz de Ridaura (q.e.p.d.), quien tenía a su cargo la biblioteca de la UNE, y fue gran impulsora no solo de la genética sino de ciencias y artes entre maestros y estudiantes; y el Dr. José Sierra Flores, cirujano, fundador de la Universidad, líder nato y guía en muchos terrenos de muchas generaciones.

La ingeniería genética, la biología molecular y la medicina genómica formarán parte importantísima del perfil profesional del médico del siglo XXI, y con la conclusión del proyecto genoma humano, indudablemente tendrá que ser modificada la enseñanza de la genética médica en las escuelas de medicina, para transformarse en "medicina genómica", campo del conocimiento de punta en donde la biología molecular del gen, el mapa mórbido del humano completo y las técnicas de PCR, manipulación de genes, mapeos regionales, cultivo de tejidos y otras dominarán la medicina de mediados del siglo, y junto con la manipulación de embriones, la clonación, que por cierto siempre ha existido en la naturaleza, tanto en plantas como en animales (como ejemplo los gemelos monovulares o las formas no sexuales de reproducción en plantas sin que intervenga la mano del hombre), serán parte importante del perfil de egreso del estudiante de medicina.

Pero no hay que descuidar moralmente a la naturaleza, por que la intervención humana sí está realizando manipulaciones que van mas allá de lo que naturalmente se da, y que en concreto es el acelerar de manera exorbitante el proceso evolutivo de las especies. Lo que la naturaleza hace en miles de millones de años, el hombre, con las técnicas de ingeniería genética y clonación lo hace en unos cuantos días. ¿Que consecuencias representa esto último para la vida en la tierra, para el hombre mismo y para la medicina en general? ¡no lo sabemos! Y cuidado cuando no lo sabemos porque se nos puede revertir en contra. Sin embargo sabemos que bajo el efecto de doble filo dependerá de lo bien formado que esté el hombre tanto en los aspectos éticos como científicos y de la capacidad moral integral que se produzca al tomar sus propias decisiones.

Asimismo consideramos que la medicina genómica tomará de alguna manera el papel de la anatomía y fisiología de antaño en el manejo de las

enfermedades, su diagnóstico, pronóstico y tratamiento, pero: ¿En verdad conocemos tanto del genoma como para predecir una medicina de características casi divinas y que permita lo que en la época de los alquimistas se conocía como "la fuente de la eterna juventud"? entre otras cosas y ¿qué tan bueno sería esto? ¿no habrá problemas de sobrepoblación? ¿que no la enfermedad es una forma de control de la sobrepoblación?, y entonces: ¿aparecerán otras enfermedades producto de la evolución acelerada de virus, bacterias, hongos etc.?, ¿qué tan letales serán?. ¿Las conoceremos?, ¿cómo nos adaptaremos?, ¿cómo ayudará la moderna medicina genómica?

¡Cuidado!, algunos dicen que ya abrimos la caja de Pandora.

Yo creo lo contrario, hemos entrado a un campo fascinante del conocimiento de la medicina, ya lo verán las nuevas generaciones y serán ellas las que cosechen lo que nosotros vimos en sus albores y pusimos en sus corazones como maestros.

Estamos presenciando la revolución de la sociedad en donde la biología molecular es tan importante que como se dijera hace tiempo: "será para el siglo XXI lo que la física fue para el siglo XX", y sí estamos iniciando el surgimiento de una nueva cultura y sociedad; la sociedad del conocimiento, sumamente distinta a la actual que cambiará drásticamente al hombre, y en donde nuestros alumnos como presionales deberán tener una influencia definitiva para el buen desarrollo de la medicina moderna, basados en sus conocimientos de genética, biología molecular, ética y medicina genómica que nosotros, todos los maestros de la UNE, de alguna manera estamos inculcando. Así la responsabilidad de ser maestros nos lleva a la zona muy comprometida con el futuro de la humanidad y de los médicos. No desperdiciemos la oportunidad de hacer grandes a nuestros alumnos y salgamos airoso, así como nuestros maestros nos enseñaron.

Síndrome de Eisenmenger en Adultos

* Mateo Porres Aguilar

RESUMEN

El síndrome de Eisenmenger se caracteriza por una comunicación congénita entre las circulaciones sistémica y pulmonar que provoca vasculopatía arterial pulmonar obstructiva de tal gravedad que hay una inversión del corto-circuito bidireccional ó predominantemente de derecha a izquierda. En los últimos años han ocurrido importantes avances en el conocimiento de la fisiopatología en el síndrome de Eisenmenger, enfocándose en el mecanismo íntimo de daño vascular. La mayoría de los pacientes tienen una sobrevida de 20 a 30 años. Los cambios hemostáticos asociados a dicho síndrome pueden llevar al paciente a tener complicaciones tromboembólicas y sintomatología sugestiva de síndrome de hiperviscosidad. El manejo médico en estos pacientes ha mejorado, ya que desde el avance en el conocimiento fisiopatológico, han aparecido nuevas formas de tratamiento que incluyen el uso de análogos de prostaciclina como el Epoprostenol (Flolan) intravenoso en infusión continua y la administración subcutánea del Treprostinil sódico (Remodulin).

Palabras Claves: Síndrome de Eisenmenger, Hipertensión arterial pulmonar, Fisiopatología, Tratamiento.

CONCEPTO Y MARCO HISTÓRICO

En 1897 Vicktor Eisenmenger describió a un paciente con cianosis y disnea progresiva que había iniciado desde la infancia y que 30 años después falleció, consecuencia de una hemoptisis masiva. La examinación postmortem reveló la existencia de una comunicación interventricular (CIV) acompañada de una vasculopatía arterial pulmonar obstructiva (VAPO).

* Médico Interno de Pregrado
Hospital General Dr. Manuel Gea González SSA
Facultad Mexicana de Medicina
Universidad La Salle

SUMMARY

Eisenmenger syndrome is characterized by any systemic to pulmonary congenital communication causing obstructive pulmonary arterial vasculopathy severe enough to produce bi-directional or reversed shunt. In the last decada , there has been a significant advance in the knowledge of the pathophysiology of Eisenmenger syndrome, focusing in the intimal mecanism involved in vascular injury. Most patients survive for 20 to 30 years. The hemostatic changes associated with the syndrome may lead to thromboembolic events and symptomatology suggestive of hyperviscosity syndrome. The medical management of this condition has improved, furthermore, as a result of a better knowledge of the pathophysiology, new and promising forms of pharmacological treatment have appeared, including prostacyclin analogs, such as Epoprostenol (Flolan) for continuous intravenous infusion and Treprostinil sodium (Remodulin) for subcutaneous administration.

Key Words: Eisenmenger Syndrome, Pulmonary arterial hypertension, Pathophysiology, Treatment.

En 1958, Paul Wood acuñó el término *complejo de Eisenmenger* al referirse a una hipertensión arterial pulmonar irreversible producida por la inversión bidireccional ó predominantemente de derecha a izquierda de un corto-circuito ó *shunt* (1,2) a través de una CIV. Subsecuentemente, el término *síndrome de Eisenmenger* se utiliza para describir una vasculopatía arterial pulmonar obstructiva (VAPO) con cianosis, resultado de la inversión de un corto-circuito ó conexión anormal entre la circulación pulmonar y la sistémica.

Dentro de las cardiopatías congénitas más frecuentes que pueden desarrollar en sus estadios finales como consecuencia síndrome de Eisenmenger se encuentran la comunicación interauricular (CIA), la comunicación interventricular (CIV), persistencia del conducto arterioso (PCA), ventana aorto-pulmonar, corazón univentricular, entre otros.

FRECUENCIA

La frecuencia del síndrome de Eisenmenger (SE) dependerá del tipo de cardiopatía congénita con que se asocie. Aproximadamente un 11% de los pacientes con corto circuitos intracardíacos desarrollan SE (3). En la CIA, CIV y PCA la frecuencia es similar (15-20%); sin embargo, dada la elevada frecuencia de estas lesiones al nacimiento, dichas cardiopatías representan las causas mayoritarias del SE (4).

PATOLOGÍA

Desde el punto de vista anatómico, las condiciones reversibles de la hipertensión pulmonar secundaria al SE se encuentran asociados a la hipertrofia de la capa media y la vasoconstricción, por otra parte las condiciones irreversibles están asociadas a una arteritis necrotizante y las lesiones plexiformes en las arteriolas pulmonares. La clasificación histopatológica de la hipertensión pulmonar elaborada por Heath y Edwards (5) en pacientes con CIV establece 6 grados de lesión vascular y además es ampliamente usada para poder establecer la reversibilidad potencial de la hipertensión arterial pulmonar (*vease cuadro 1*). Dicha clasificación implica una serie de alteraciones secuenciales progresivas, siendo el grado I el estadio más leve y el grado VI el estadio más avanzado, sin embargo, estudios realizados por Wagenvoort sugieren que dicho orden progresivo puede no llevarse a cabo, ya que se encontró que las lesiones plexiformes se desarrollan en áreas afectadas por arteritis necrotizante. A pesar de que los grados I, II y III representan una progresión cronológica, existe evidencia de que el grado VI (arteritis necrotizante) aparece posterior a los grados I, II y III, seguida de los grados IV y V, que son los estadios finales. Los cambios morfológicos en la vasculatura pulmonar empiezan usualmente durante la infancia, sin embargo la sintomatología aparece hasta la juventud ó la edad adulta temprana.

FISIOPATOLOGÍA

En los pacientes con cardiopatías congénitas acianógenas (CIA, CIV, PCA, ventana aorto-pulmonar, etc.) la sangre inicialmente circula desde la circulación sistémica hacia la pulmonar (de izquierda a derecha) debido que las resistencias sistémicas se encuentran más elevadas. Si el defecto cardíaco es grande y el corto-circuito se mantiene por meses ó años, la exposición de la vasculatura pulmonar ante la presión sistémica elevada junto con el hiperflujo pulmonar lleva a cambios morfológicos progresivos en la microvasculatura (6) (*vease figura 1*), incluyendo hipertrofia de la capa media muscular, fibrosis de la capa íntima y oclusión arteriolar, como consecuencia final de ésta cascada fisiopatológica la presión arterial pulmonar llega a igualarse con la presión arterial sistémica, invirtiéndose el corto-circuito (de derecha a izquierda).

El escenario principal donde ocurre la VAPO está situado a nivel de las arteriolas musculares, siendo los actores principales que participan en la remodelación anormal la célula endotelial, la célula muscular lisa, la matriz extracelular así como el pericito que actúa como precursor del músculo liso e interviene en la extensión muscular lisa hacia la periferia (4).

Al igual que se ha señalado para otras formas severas de hipertensión arterial pulmonar (7,8), en los últimos años han ocurrido importantes avances en el conocimiento de la fisiopatología en lo que respecta a los mecanismos de daño vascular en la VAPO producida por el SE. Dichos mecanismos incluyen alteraciones genéticas, factores hemodinámicos asociados a la tensión de rozamiento (*shear stress*) provocado por el hiperflujo pulmonar, la disfunción endotelial con un claro imbalance vasoconstrictor/vasodilatador, trastornos electrofisiológicos del músculo liso a nivel de los canales de potasio dependientes de voltaje, alteraciones de la matriz extracelular y finalmente las alteraciones de otros procesos relacionados con la remodelación vascular como la trombosis, la angiogénesis y la apoptosis celular (7,8). A diferencia de la hipertensión arterial pulmonar primaria, donde el gen responsable está situado en la región 33 del brazo largo del cromosoma 2, en la VAPO producida por el SE esto no ha sido establecido (8).

Como posibles responsables en los pacientes con VAPO producida por el SE se han encontrado niveles elevados de tromboxano B-2 (vasoconstrictor), así como una disminución del óxido nítrico (ON) (vasodilatador y antiproliferativo), manifestado por la alteración en la relajación endotelio-dependiente. Del mismo modo se ha demostrado un incremento en la producción pulmonar de endotelina (vasoconstrictor y proliferativo) (4,7,8,9).

Otro camino para poder establecer vasoconstricción sostenida está dada por la disfunción de los canales de potasio dependientes de voltaje (K+v), que al aumentar la concentración intracelular de K⁺ en el músculo liso se activan los canales de calcio tipo L ó lentos, entrando calcio a la célula y activando el aparato contráctil ocasionando vasoconstricción sostenida (7,8). Recientemente se ha establecido que existe cierta inhibición de los K+v por acción del suero en pacientes con VAPO secundaria a cardiopatías congénitas (4,10).

Uno de los enigmas más importantes en relación a como las células musculares lisas y los fibroblastos migran hacia la luz de las arteriolas pulmonares hasta llegarla a ocluir ha sido motivo de estudio para Rabinovitch y colaboradores (3), quienes elaborando estudios experimentales mencionan que la lesión endotelial constituye el daño inicial, alterando la permeabilidad de éste, al estar permeable permite la penetración de factores presentes en suero, pudiéndose activar una elastasa endovascular, dicha elastasa activa a su vez varios factores de crecimiento como el factor básico de crecimiento fibroblástico (FBCF) y el factor transformador de crecimiento beta (FTCB), normalmente presentes pero inactivos. Una vez activados, dichos factores llevan a cabo una proliferación de músculo liso y tejido conectivo que en conjunto con algunas metaloproteinas activan a la tenascina, que es una glicoproteína amplificadora de dicha proliferación muscular lisa y tejido conectivo. Por otro lado la misma elastasa endovascular junto con los péptidos de elastina tienen la capacidad de degradar la lámina elástica de la íntima y activar a la fibronectina, otra glicoproteína responsable del cambio fenotípico del músculo liso, de contráctil a migratorio, proliferando en el lumen vascular (3).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Ante un incremento en las resistencias vasculares pulmonares en la adolescencia de estos pacientes, el flujo pulmonar va disminuyendo y los síntomas de congestión pulmonar van desapareciendo. Ya durante la vida adulta dichos pacientes acuden al cardiólogo por presentar síntomas sugestivos de bajo gasto cardíaco, como la disnea progresiva asociada a actividad física, fatiga con limitación marcada y cianosis central (11), dicha cianosis se vuelve más marcada ante un incremento progresivo de las resistencias vasculares pulmonares y la presión arterial pulmonar, sin embargo, estos síntomas pueden estar compensados por años. La sensación de palpitations es muy común en este tipo de pacientes y se deben principalmente a las arritmias asociadas al SE, como pueden ser la fibrilación auricular ó flutter auricular en un 35% de los casos y taquicardia ventricular en un 10%.

Por otro lado el paciente también puede acudir al médico por las complicaciones que puede traer el SE, como pueden ser la eritrocitosis secundaria a la desaturación progresiva de oxígeno en sangre que va a traer como consecuencia sintomatología de hiperviscosidad sanguínea (alteraciones en la visión, fatiga, cefalea, mareos y parestesias). La hemoptisis puede ocurrir, producto de un infarto pulmonar ó la ruptura de arteriolas pulmonares previamente dilatadas. Se ha demostrado alteraciones en la hemostasia por la desaturación arterial que tienen estos pacientes, pudiendo desarrollar trastornos hemorrágicos ó tromboembólicos (11,12).

La sintomatología sugestiva de insuficiencia cardíaca derecha no se manifiesta hasta que se tiene una hipertensión arterial pulmonar severa y/ó muy avanzada. Dentro de los factores de riesgo asociados a un mal pronóstico e incremento de la mortalidad en el SE se encuentran: edad temprana de referencia, clase funcional III y IV, arritmias supraventriculares, datos sugestivos de falla cardíaca derecha, síncope, hemoptisis, saturación de oxígeno muy baja y una creatinina y ácido úrico elevados (13).

A la exploración física se encuentra una cianosis marcada que es directamente proporcional a la severidad de la VAPO, además de que se puede encontrar en una buena cantidad de pacientes hipocratismo digital ó también llamado dedos en forma de palillo de tambor. Puede haber evidencia de distensión venosa yugular que clínicamente traduce hipertensión venosa y la presencia de ondas tipo V prominentes si existe regurgitación tricuspídea (11).

Los pulsos centrales y periféricos se encuentran disminuidos debido al hipoflujo hacia cavidades izquierdas y subsecuente bajo gasto cardíaco. En la exploración cardíaca se puede encontrar una hiperdinamicidad en área precordial con un levantamiento paraesternal derecho a la inspección, a la auscultación se encuentra el componente pulmonar del segundo ruido acentuado y desdoblado a pesar de hacer maniobras de Valsalva y de empuñamiento de la mano ó maniobra de handgrip. El soplo desarrollado por la CIV, CIA, PCA ó cardiopatía congénita subyacente desaparece cuando el SE se va gestando. Algunos pacientes presentan un soplo diastólico suave *decrecendo* causada por una regurgitación pulmonar (soplo de Graham-Steelle) ó en su caso un soplo holosistólico suave causado por una regurgitación tricuspídea (11). Usualmente se aprecia un cuarto ruido en cuarto espacio intercostal línea paraesternal izquierda.

Se puede presentar edema periférico con signo de Godette positivo y hepatomegalia a expensas de una importante congestión hepática cuando hay una franca disfunción ventricular derecha ó *cor pulmonale* crónico.

DIAGNÓSTICO

Los hallazgos electrocardiográficos demuestran una onda P acuminadas ó pulmonales, caracterizada por un aumento en su voltaje y sugestivo de crecimiento auricular derecho en derivaciones D-II, V-1 y V-2. También se puede encontrar hipertrofia ventricular derecha, así como desviación del eje de QRS a la derecha mayor de 90°.

Radiológicamente en la telerradiografía de torax en proyección postero-anterior (PA) se aprecia una dilatación importante de ambas arterias pulmonares con disminución en el patrón vascular periférico pulmonar. El SE secundario a una CIV ó una PCA generalmente muestra un corazón de tamaño normal calculado por el índice cardiorácico, sin embargo en pacientes con CIA si hay presencia de cardiomegalia importante calculado por el mismo índice (11).

En el ecocardiograma transtorácico hay evidencia de sobrecarga ventricular derecha e hipertensión pulmonar calculada por la velocidad del jet regurgitante a través de la válvula tricúspide y la diferencia de presiones ventricular y auricular derechas.

El cateterismo de cavidades derechas es imperativo en este tipo de pacientes, con el fin de establecer la gravedad de su hipertensión arterial pulmonar y cuantificar la magnitud del corto-circuito intracardiaco. Más aún, con este procedimiento invasivo se puede establecer la respuesta a largo plazo con vasodilatadores y la reversibilidad de la hipertensión arterial pulmonar a través de la prueba de vasoreactividad aguda, administrando vasodilatadores como oxígeno, óxido nítrico inhalado, adenosina ó epoprostenol intravenoso, observando si hay ó no disminución importante de las resistencias vasculares pulmonares(RVP). Una caída en las RVP mayor al 20% se considera una prueba vasoreactiva positiva con buena respuesta vasodilatadora a largo plazo, sobre todo con los antagonistas de los canales de calcio.

TRATAMIENTO

Hasta hace pocos años poco ó nada podía ofrecerse a los pacientes con SE, fuera de modificar su estilo de vida limitando el ejercicio y exposición a la altitud, evitando la deshidratación, embarazo y cirugías innecesarias ó dar alivio sintomático con la realización de flebotomías.

La flebotomía con reposición isovolumétrica está indicada actualmente en el marco de pacientes con sintomatología de moderada a severa sugestiva de hiperviscosidad sanguínea, más no se debe basar en los niveles de hematocrito. Debe insistirse en no llevarla a cabo de manera repetitiva por el riesgo de causar depleción de hierro, lo que disminuiría la capacidad deformable de la membrana eritrocitaria y condicionaría un incremento en la viscosidad intrínseca (12).

La utilización y el beneficio de la oxigenoterapia a largo plazo no es del todo validada. Un estudio prospectivo y controlado realizado en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez por el Dr. Sandoval y su equipo evaluó el efecto de la oxigenoterapia nocturna (8-10 horas) a largo plazo (2 años), sobre la capacidad de esfuerzo, calidad de vida y la sobrevida en 23 pacientes adultos con SE en etapa avanzada (14), la base racional para la elaboración de este estudio fue que se demostró que los pacientes con SE mostraban mayor

desaturación al adoptar la posición de decúbito supino (15); sin embargo dicho estudio la oxigenoterapia nocturna no mostró un efecto benéfico esperado en ninguna de las variables estudiadas.

Los diuréticos y la digoxina podrían estar indicados en presencia de manifestaciones francas de falla cardíaca derecha, recordando que los diuréticos tienen la capacidad de depletar volumen y agravar la sintomatología de la hiperviscosidad. La digoxina puede estar indicada ante la presencia de arritmias supraventriculares (11).

El uso de anticoagulantes en este tipo de pacientes ha sido tema de controversia, ya que por un lado los pacientes tienen un riesgo alto para desarrollar episodios trombóticos a nivel de la vasculatura pulmonar (11,13); y por otro la amenaza de hemoptisis fatal también está presente, por lo que la anticoagulación podría ser un arma de dos filos, estando indicada solamente en los casos cuya asociación de un proceso trombótico sea demostrable.

El avance en el conocimiento de la fisiopatología de la VAPO secundaria a una cardiopatía congénita acianógena ha permitido generar nuevas y prometedoras opciones terapéuticas. Basados en la favorable experiencia obtenida con la infusión continua intravenosa crónica de Epoprostenol (Flolan) en la hipertensión pulmonar primaria (7,8), el uso de este medicamento se ha extendido a pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a SE. Rosenzweig y colaboradores (16) mostraron tener efectos benéficos con epoprostenol en lo que a parámetros hemodinámicos corresponde, además de una mejoría estadísticamente significativa en la capacidad de esfuerzo y en la clase funcional de 20 pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatía congénita. Cabe señalar que esta forma de tratamiento está limitada por su dificultad técnica, el riesgo de complicaciones trombóticas y sépticas, y sobre todo que en nuestro país está limitada fundamentalmente por los altos costos.

Recientemente, intentando mejorar el riesgo/beneficio, se realizó un estudio multicéntrico internacional con 448 pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatía congénita en el que se valoró la seguridad y eficacia de otro análogo de prostaciclina, el Treprostinil sódico (Remodulin) que es administrado de manera continua por vía subcutánea (17). Dicho medicamento mejoró la capacidad de esfuerzo de los pacientes de una manera clínica y estadísticamente significativa, sobre todo el subgrupo de pacientes que se encontraban en clase NYHA IV y acaba de ser aprobado en el 2002 para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

El trasplante pulmonar ó trasplante cardio-pulmonar es una opción terapéutica en pacientes que tienen un mal pronóstico (síncope, falla cardíaca derecha refractaria, clase funcional de la NYHA IV e hipoxemia severa).

En el año de 1990 Fremes y colaboradores reportaron el primer transplantado unilateral pulmonar más corrección quirúrgica de una PCA en un paciente con SE (18). De manera subsecuente, otros investigadores también publicaron la evolución exitosa del trasplante uni ó bilateral pulmonar con la corrección quirúrgica del efecto intracardiaco con una disminución sostenida de la presión arterial pulmonar y las RVP. El porcentaje de sobrevida para los pacientes adultos a los que se les somete a un trasplante uni ó bilateral pulmonar anual oscila entre el 70-80%. La sobrevida a largo plazo es menos favorable, ya que menos del 50% de los pacientes tienen una sobrevida a los 4 años de realizado el trasplante (19).

PRONÓSTICO Y PERSPECTIVAS FUTURAS

El porcentaje de sobrevida entre los pacientes con SE es del 80% a 10 años posteriores al diagnóstico, 77% a 15 años, y 42% a 25 años (11,20). Un estudio reportó que el SE detectado durante la edad adulta, la reducción de flujo sistémico y el incremento de la presión intraauricular estaba asociada a un incremento en la mortalidad (21). Otro estudio reportó que la presentación clínica a menor edad, la clase funcional de la NYHA, la presencia de arritmia supraventricular y el crecimiento ventricular derecho detectado por electrocardiograma fueron factores independientes para incrementar la mortalidad en pacientes con SE (22).

Las potenciales intervenciones futuras incluyen a los inhibidores de la elastasa endovascular, los anticuerpos anti-factor de crecimiento fibroblástico y una terapia génica en donde sea posible reprogramar el fenotipo celular con la transferencia de genes al músculo liso con la finalidad de aumentar la producción endógena de prostaciclina y óxido nítrico ó bien inducir apoptosis celular específica. Hemos entrado a la era no solamente de

revertir la vasoconstricción, sino de soñar en que lo que pensábamos era irreversible puede ser realmente reversible.

Bibliografía:

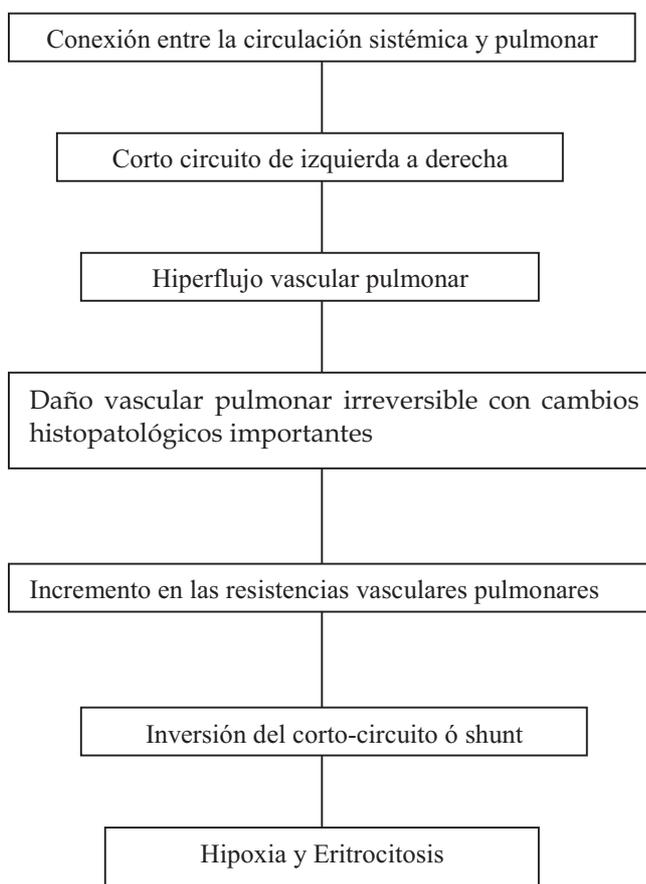
1. Wood P. The Eisenmenger síndrome or pulmonary hipertensión with reversed central shunt. *Br Med J* 1958;2:701-9.
2. Collins NR., Rabinovitch M. Pulmonary vascular obstructive disease. *Cardiol Clin* 1993;11:675-87.
3. Young D, Mark H. Fate of the patient with the Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol* 1971;28:658-69.
4. Sandoval J. Síndrome de Eisenmenger, avances en la patobiología y tratamiento. *Arch Cardiol Mex* 2002;72:Suppl I:S207-S211.
5. Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease. A description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation* 1958;18:533-47.
6. Vongspatanasin W, Brickner ME, Hillis D, et al. The Eisenmenger syndrome in adults. *Ann Intern Med* 1998;128:745-55.
7. Archer S, Rich S. Primary pulmonary hypertension. A vascular biology and translational research "work in progress". *Circulation* 2000;102:2781-91.
8. Porres AM, Ixcamparij C, Porres MM, et al. Hipertensión pulmonar primaria. *Rev Esp Med-Quir ISSSTE*. 2002;7:14-22.
9. Rabinovitch M. Pulmonary hypertension: pathophysiology as a basis for clinical decision making. *J of Heart and Lung Transplant* 1999;18:1041-53.
10. Limsuwan A, Platoshyn O, Yu Y, Rubin LJ, et al. Inhibition of K⁺ channel activity in human pulmonary artery smooth muscle cells by serum from patients with pulmonary hipertensión secondary to congenital heart disease. *Pediat Res* 2001;50:23-28.
11. Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. Congenital heart disease in adults. Second of two parts. *N Engl J Med* 2000;342:334-42.
12. Perloff JK, Rosove MH, Child JS, Wright GB. Adults with cyanotic congenital heart disease: hematologic management. *Ann Intern Med* 1988;109:406-13.
13. Daliendo L, Somerville J, Presbitero P, et al. Eisenmenger síndrome: factors relating to deteriorating and death. *Eur Heart J* 1998;19: 1845-55.
14. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, Martínez-Guerra ML, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger Síndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1682-87.
15. Sandoval J, Alvarado P, Martínez-Guerra ML, et al. The effect of body position on gas exchange in Eisenmenger's syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1070-73.
16. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999;99:1858-65.
17. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, et al.. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil , a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800-04.
18. Femes SE, Patterson GA, Williams WG, Goldman BS, et al. Single lung transplantation and closure of patent ductus arteriosus for Eisenmenger syndrome. Toronto Lung Transplant Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:1-5.
19. Bando K, Armitage JM, Paradis IL, Keenan RJ, et al. Indications for and results of single, bilateral and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:1056-65.
20. Saha A, Balakrishnan KG, Jaiswai PK, et al. Prognosis for patients with Eisenmenger syndrome of various aetiology. *Int J Cardiol* 1994;45:199-207.
21. Oya H, Nagaya N, Uematsu M, et al. Poor prognosis and related factors in adults with Eisenmenger síndrome. *Am Heart J* 2002;143:739-44.
22. Cantor WJ, Harrison DA, Moussadji JS, Connelly MS, et al. Determinants of survival and length of survival in adults with Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol* 1999;84:677-81.

CUADROS Y FIGURAS

CUADRO 1 CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA DE HEATH Y EDWARDS EN HIPERTENSIÓN PULMONAR

Grado	Características
Grado I	Hipertrofia de la capa media en arterias y arteriolas pulmonares
Grado II	Proliferación de la capa íntima y fibrosis + hipertrofia de la capa media
Grado III	Extensión de los cambios de la capa íntima y la conversión a un área de fibrosis
Grado IV	Dilatación arteriolar severa + aparición de lesiones plexiformes
Grado V	Lesiones plexiformes, angiomatosas, cavernosas, tortuosas y hialinización de la capa íntima
Grado VI	Aparición de arteritis necrotizante + necrosis fibrinoide focal

FIGURA 1 ALGORITMO FISIOPATOLÓGICO EN EL SÍNDROME DE EISENMENGER



"Und so Weiter"

* *Dr. Horacio Chivacuán*

A principios del mes de Diciembre de 2002 tuvimos la oportunidad de asistir al recital en el Casino Tampiqueño de un joven valor musical de la localidad, Marco Antonio Guzmán Torres. Marco se desempeña actualmente como pianista de la Orquesta Sinfónica de la UAT., ha recibido una esmerada educación musical en esta ciudad y tiene además una profesión paralela. El programa del recital estuvo pulcramente elegido y ordenado muy adecuadamente en orden cronológico: Bach, Haydn, Chopin, Debussy y Lecuona. En mi humilde opinión, las partes más interesantes del programa fueron la Suite Bergamasque de Debussy y la Malagueña de Lecuona. Pocas veces tenemos la oportunidad de escuchar la Suite completa pero muchos de nosotros conocemos bien el celeberrimo "Clair de Lune" que es solamente uno de los fragmentos de la Suite. La ejecución fue impecable, con gusto y temperamento. Al final el público pidió un encore y galantemente Marco nos deleitó con una interpretación excelente de la Consolación No 3 de Liszt, una elección inteligente y una ejecución límpida y conmovedora. La velada fue muy satisfactoria.

En otro escenario, asistimos al último concierto de la Orquesta Sinfónica de la U.A.T., el tradicional concierto de Navidad. En la primera parte escuchamos el Vals Triste de Sibelius, una pieza fuerte del repertorio de la orquesta, luego unas pequeñas obras para trombón y al final la suite del Cascanueces, otra pícece de resistance que no por ser muy frecuente en los programas de la orquesta ha dejado de ser encantadora y estimulante. Al parecer en la próxima temporada de primavera-verano escucharemos más obras de Tchaikovsky.

En el crepúsculo del calendario es natural que nos pongamos sentimentales y nostálgicos. Una pequeña digresión personal: nuestro muy amado y recordado amigo, Don Jacinto Rojas Domínguez, de grata memoria, al conversar sobre los lieder de Schubert me hizo una observación que el paso del tiempo, la experiencia y la lectura confirmarían,

"no dejes de escuchar los lieder de Wolf, son breves, pero son pequeñas joyas de una profundidad mayor que las de Schubert". Movido más por la curiosidad que por otra cosa busqué por mucho tiempo alguna grabación interesante, y tuve la fortuna de encontrar un disco compacto con el Italianisches Liederbuch completo, en las interpretaciones de Ingaard Seefried y Dieter Fischer-Dieskau, desde la primera canción quedé maravillado por lo exacto de la apreciación de Don Jacinto, y de ahí en adelante empecé a disfrutar no sólo de Schubert (con mucho el más prolífico compositor en este género con casi 600 obras y tres de los ciclos más famosos, Die Schöne Müllerin, Winterreise y Schwanengesang) sino de Schumann (¿quién puede sustraerse al encanto de Fritz Wunderlich cantando "In wunderschönen monnat Mai..."), Mendelssohn, Brahms, etc. Tenía Usted razón Don Jacinto, la música nos hace sentir que somos buenos, ¿o tal vez nos hace buenos?...

* *Anestesiólogo, Beneficencia Española de Tampico.*