

Presentación del CD-ROM RREMA 95 - Red de Revistas Médicas Argentinas*

El día 29 de marzo de 1995 logramos producir un hecho inédito en la historia de la *Revista Argentina de Anestesiología*, que para esa fecha ya llevaba 53 tomos publicados, algo así como más de 50 años de publicación continua. El hecho inédito fue lograr una reunión conjunta con otros editores de revistas para intercambiar opiniones sobre nuestras respectivas actividades. La idea primitiva fue la de reunir las revistas cuyas actividades giraban alrededor del quirófano y por ello invitamos a las de Cirugía, Cirugía Infantil, Medicina Intensiva, Cardiología y Farmacología Clínica. Aunque en esa primera reunión hubo dos ausencias, nada impidió que fueran echadas las bases de lo que posteriormente se denominó RREMA, *Red de Revistas Médicas Argentinas*. Reuniones posteriores nos permitieron integrar a otras prestigiosas publicaciones como *Medicina (Buenos Aires)* y ampliar las bases de la red, desechando la denominación de revistas afines al quirófano y, siguiendo el ejemplo de ARTEMISA, una red de revistas biomédicas que funciona en México, crear una *Red de Revistas Médicas Argentinas*. Desde la primera reunión, hace ya 2 años, se decidió la edición de un CD-ROM de las revistas, con textos y figuras completos, unido a un ágil sistema de búsqueda. Para esa fecha en nuestro país recién estaban asomando algunas presentaciones en CD de medios de comunicación y, con escasas excepciones, aún no existían medios de difusión electrónica de publicaciones científicas. El segundo paso fue la ubicación del encargado técnico que hiciese posible nuestra demanda. A propuesta de uno de los integrantes de nuestra red, pudimos contactarnos con el Ing. Rauch y el Lic. Romero, quienes prontamente se pusieron a nuestra disposición y, con la experiencia que ya tenían en el campo de la informática médica se pudo armar el CD-ROM que hoy ponemos a consideración de Uds.

No fue nada fácil armar un proyecto que partía de nada... nada más que del entusiasmo de los integrantes y la buena voluntad de trabajo exhibida en todo momento por el equipo informático. Todos sabemos que el campo de la informática es actualmente el niño privilegiado que crece con mucha más rapidez que el resto de las ciencias. Tan rápidos son los avances en la tecnología informática que hace sólo 20 años, en 1977, un alto directivo de una importantísima firma comercial dedicada a la computación a nivel mundial, no veía razón alguna para que los particulares tuvieran una computadora casera para uso personal. Sólo el Ingeniero podrá contar cuantas veces, en el término de 18 meses se cambiaron sistemas ya instalados por otros mejores, más rápidos y potentes.

La falta de ediciones electrónicas de las revistas, anteriores a 1995, nos hizo imposible juntar en el CD los últimos 5 años de edición como hubiese sido nuestro anhelo. Nos debíamos enfrentar a costos y tiempo que hubiesen demorado en demasiada la concreción del proyecto. Decidimos pues comenzar con el año 1995 y en sucesivas ediciones anuales agregar cada vez un año e incorporar nuevas revistas, hasta completar 5 años de información.

El primer globo de ensayo fue la edición en disquetes, 6 en total, del volumen 53 de la *Revista Argentina de Anestesiología*. Aunque el poco espacio en los disquetes limitaba mucho el sistema de búsqueda, aún así se obtuvo un excelente producto que nos permitió avizorar lo que podríamos obtener en la edición del CD-ROM.

Creemos firmemente en el futuro de la transmisión de información a través de los medios electrónicos; actualmente observamos que la mayoría de los equipos de computación que se venden en el mercado ya tienen incorporada la lectora del CD-ROM y que su difusión, será, sin duda alguna, cada vez mayor. En esta primera edición 1995 nos lanzamos tímidamente al mercado con 500 copias en la esperanza de la pronta multiplicación de esa cifra.

Umberto Eco afirmó alguna vez que poca información es mala pero el exceso de información es inútil, ya que obliga a la selección del material que una computadora pueda presentar y que puede

* Presentado en el Aula Magna de la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, el 12 de marzo de 1997.

ser de tal magnitud que se pierdan horas en la selección de lo que se está buscando. No obstante creo que lo segundo es mejor a lo primero y lo único que puede hacerse es una grosera selección de calidad del material que se coloca en una computadora.

Tal vez lo más importante sea la forma en que se presenta el acceso que se pueda tener para esta información, la rapidez que nos brinde el sistema para leer el resumen del artículo o la posibilidad de búsqueda por palabras o texto encadenados y, algo también muy importante, el idioma en que se presenta la información. Tradicionalmente el idioma científico es el inglés aunque hay que precisar que no siempre quien inicia una búsqueda lo haga en calidad de científico. Pueden buscarse casos clínicos, por ejemplo, sobre una determinada enfermedad o buscar información sobre algún evento sucedido en el quirófano o sobre los efectos de alguna droga y para ello la gran limitante ha sido el idioma inglés cuando el sistema informático es usado por un médico que no lo domina. Creemos que con este CD ROM comenzamos a revertir esta dificultad, además de dar a conocer nuestra propia producción. Pensamos que también llenamos otro gran vacío en la información: los médicos del interior del país, salvo en las grandes ciudades, tienen poca posibilidad de acceder rápidamente a una base de datos, y si bien la lectora del CD-ROM recién está comenzando a imponerse, quien quiera tener la disponibilidad de una consulta la podrá adquirir sin costos demasiado elevados.

No queremos dejar de mencionar que la edición del CD-ROM RREMA 95 no deja de lado otra gran herramienta informática: el Internet. La *Red de Revistas Médicas Argentinas* posee un nodo propio en el espacio cibernetico. La dirección de la página Web se puede encontrar en la portada del CD una vez que se ha instalado en la computadora. Esperamos que a partir de mediados del mes de abril próximo Uds. puedan encontrar los índices y resúmenes de los años 1995, 1996 y 1997 de todas las revistas que conforman la red, que son:

Medicina (Buenos Aires)

Revista Argentina de Cardiología (Sociedad Argentina de Cardiología)

Revista Argentina de Anestesiología (Federación Argentina de Asociaciones de Anestesiología)

Revista Argentina de Cirugía (Sociedad Argentina de Cirugía)

Revista Argentina de Cirugía Infantil

Revista Argentina de Farmacología (Asociación Argentina de Farmacovigilancia)

Acta Gastroenterológica Latinoamericana.

Colegas, dejo a vuestra disposición comprobar la calidad del producto que les ofrecemos.

Rodolfo Jaschek

Federación Argentina de
Asociaciones de Anestesiología,
Aranguren 1323, 1405 Buenos Aires

Síndrome de resistencia a glucocorticoides

Actualmente, el síndrome de resistencia a glucocorticoides (SRGC) es considerado una entidad muy poco frecuente, habiéndose descripto pacientes con manifestaciones clínicas y bioquímicas compatibles así como familiares portadores sanos, que sólo expresan alteraciones bioquímicas¹. La hormona liberadora de corticotrofina (CRH) producida por el hipotálamo estimula la producción hipofisaria de adenocorticotrofina (ACTH). Esta última a su vez estimula la producción adrenal de cortisol y secundariamente de mineralocorticoides y andrógenos por la glándula suprarrenal. El cortisol ejerce un retrocontrol negativo sobre la síntesis y secreción de CRH y ACTH. A diferencia del cortisol, los mineralocorticoides y los andrógenos no poseen efectos inhibitorios sobre la secreción de CRH ni la de ACTH. Este último punto es fundamental para comprender la sintomatología del SRGC.

Los efectos biológicos de los glucocorticoides están mediados por su unión a un receptor intracelular específico (acción genómica) y por acciones a nivel de la membrana plasmática (acción no genómica). Los miembros de la superfamilia de receptores de hormonas esteroideas comparten una estructura en común. En el extremo carboxilo terminal se encuentra el dominio de unión a hormonas, cerca del cual se encuentra el dominio de unión al ADN y en el extremo amino terminal se encuentra el dominio inmunogenético. En ausencia de estímulo hormonal, el receptor se encuentra en el citoplasma formando heterocomplejos a través de la unión de tres proteínas (hsp 90, hsp 70 y hsp 56) en el dominio de unión a hormonas del receptor de glucocorticoides. La especial interacción con la proteína hsp 90 parecería facilitar la unión del esteroide con el receptor y aumentar la efectividad en la respuesta a los glucocorticoides. Esta unión resulta en la liberación del complejo esteroide-receptor de la proteína hsp 90 y en el desenmascaramiento de dominios responsables de la dimerización, localización nuclear, unión al ADN y transactivación. Los monómeros o dímeros de los receptores unidos a esteroides parecerían introducirse en el núcleo por el reconocimiento de sus dominios de localización nuclear a través de proteínas de los poros nucleares. En el núcleo, los glucocorticoides unidos al receptor ejercen su acción por dos mecanismos. El tipo I es a través de la unión con porciones de ADN denominadas elementos respondedores a glucocorticoides (GREs) y es predominantemente estimulatorio, mientras que el tipo II que es principalmente inhibitorio involucra la unión del receptor de glucocorticoides con otros factores transcripcionales diferentes del ADN, como C-Jun entre otros^{2,3}.

El SRGC puede ser primario o adquirido. La resistencia primaria al cortisol es una enfermedad familiar o esporádica, caracterizada por aumento de las concentraciones séricas y urinarias del cortisol, con conservación del ritmo circadiano, resistencia adrenal a la supresión con dexametasona y ausencia de estímulos clínicos de síndrome de Cushing. La alteración primaria se encuentra a nivel del receptor de glucocorticoides. Al haber menor acción de glucocorticoides se produce un aumento de ACTH con el consiguiente estímulo de la glándula suprarrenal, lo cual provoca aumento de cortisol, mineralocorticoides y andrógenos. Este incremento de las concentraciones séricas de esteroides sexuales y mineralocorticoides sería en parte responsable de las manifestaciones clínicas del SRGC.

Una hipótesis alternativa es la posibilidad de que los niveles aumentados de glucocorticoides, interactúen con el receptor de mineralocorticoides ejerciendo de esta forma, un efecto mineralocorticoide. Este hecho es avalado por la presencia de un 100% de reactividad cruzada del cortisol con los receptores de mineralocorticoides⁴, y además estudios recientes demuestran que la enzima 11β hidroxiesteroide dehidrogenasa modula la actividad del cortisol a nivel del receptor a través de su metabolización. Una alteración a nivel de esta enzima podría tener relación con distintas patologías relacionadas con el cortisol⁵. Los estudios cuantitativos de receptores de glucocorticoides, revelaron gran variabilidad en relación con la alteración presente en el receptor, habiéndose descripto: disminución en el número, y afinidad de receptores en célula entera y en citoplasma celular, alteraciones de la capacidad de unión del ADN al receptor y una mayor termolabilidad⁶.

Los estudios genealógicos demostraron que podría tratarse de una enfermedad recesiva, con algunos pacientes heterocigotas y otros pacientes homocigotas, o bien de una enfermedad autosómica dominante con penetrancia variable⁷. En el año 1985, pudo clonarse el gen que codifica al receptor

de glucocorticoides humano, lo que permitió realizar estudios en la búsqueda de las bases moleculares del SRGC. De esta manera en 1991 se logró secuenciar el ADNc en la primera familia descripta, encontrándose una mutación puntual homozigota en el nucleótido 2054 con la sustitución de un residuo timidina por alanina lo que determina el cambio de valina por ácido aspártico en el residuo aminoacídico 641. Recientemente, se han publicado los resultados de los estudios moleculares llevados a cabo en otras dos familias afectadas. En dos individuos de una misma familia se encontró una mutación puntual homozigota en el nucleótido 2317 con la sustitución de alanina por guanina lo que causa el cambio del aminoácido isoleucina por valina en el residuo 729 y finalmente en el año 1993 Karl publica las alteraciones moleculares encontradas en un caso de SRGC caracterizadas por una delección puntual heterocigota asociada a la sustitución de aspargina por serina en el residuo 363^{7,8}. En resumen todas las familias estudiadas hasta el momento presentaron alteraciones moleculares similares caracterizadas por mutaciones puntuales.

Debido a la gran variabilidad de alteraciones moleculares, el SRGC tiene grandes diferencias en la forma de presentación. Las mutaciones de receptores son mecanismos comunes de resistencia hormonal, como es el caso de la resistencia a hormonas tiroideas, andrógenos, vitamina D y estrógenos⁹⁻¹² todas asociadas a mutaciones de sus respectivos receptores. Aún no está determinado si todos los casos descriptos de SRGC son causados por mutaciones del gen que codifica al receptor de glucocorticoides. Con respecto a esto último es interesante destacar que se ha publicado un caso de resistencia a vitamina D¹³ y dos casos de resistencia a mineralocorticoides¹⁴ sin alteraciones de los respectivos receptores.

Una posible etiología del SRGC que aún no ha sido evaluada es la posibilidad de que los pacientes presenten anticuerpos contra el receptor de glucocorticoides como puede verse en otras patologías hormonales. Con respecto a la resistencia adquirida a glucocorticoides, se han descripto casos en pacientes con anorexia nerviosa, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, linfoma maligno y en pacientes tratados con el antagonista competitivo del cortisol RU 486¹⁵. Asimismo se ha descripto la resistencia localizada a GC en pacientes con artritis reumatoidea, en la hipofisis de un paciente con síndrome de Nelson¹⁵ y en pacientes asmáticos en los que recientemente se describieron dos mecanismos diferentes de reducción de afinidad del glucocorticoide: tipo I, inducido por citoquinas y tipo II independiente de citoquinas³.

Como fue mencionado previamente, la clínica del SRGC es debida en parte al incremento de mineralocorticoides y andrógenos adrenales por el aumento de ACTH. En la mayoría de los pacientes publicados se observa hipersecreción de precursores de aldosterona (corticosterona, 11 desoxicortisol, desoxicorticosterona), provocando hipertensión arterial (HTA) que en las formas graves de la enfermedad se acompaña de hipokalemia espontánea o inducida por hidroclorotiazidas. En las mujeres portadoras del síndrome, el hiperandrogenismo se manifiesta por acné, hirsutismo y oligomenorrea. Estudios recientes demuestran que en pacientes que consultan por hirsutismo la incidencia de SRGC es mayor que la incidencia de hiperplasia suprarrenal tardía, concluyendo los autores la necesidad de incluir el dosaje de cortisol libre urinario (CLU) en la evaluación del hirsutismo⁶. Otros síntomas poco frecuentes que han sido descriptos son oligospermia, infertilidad e insuficiencia suprarrenal, mientras que en la población pediátrica se comunicó un niño con pubertad precoz.

En resumen el SRGC, puede abarcar un amplio espectro desde su presentación asintomática hasta el cuadro completo con HTA, hipokalemia, acné, hirsutismo, fatiga crónica y pubertad precoz en los niños. Por otra parte el SRGC ha sido descripto en pacientes con linfoma, anorexia nerviosa y SIDA, siendo en estos casos un síndrome adquirido⁶. Las técnicas actuales de biología molecular permitirían un detallado análisis de estos síndromes y su comparación con el de resistencia primaria.

El SRGC se caracteriza por un aumento del cortisol plasmático. La concentración y capacidad de unión de la CBG es generalmente normal, mientras que el cortisol libre plasmático y urinario están aumentados, lo que descarta la posibilidad de un trastorno en la portación. Los niveles séricos de ACTH se encuentran elevados en la mayoría de los casos y sólo algunos pacientes presentaron niveles normales. La conservación de los ritmos circadianos de cortisol y ACTH, es un dato de utilidad para distinguir el SRGC del síndrome de Cushing. El hipercortisolismo se presenta con resistencia a la administración exógena de dexametasona (DXM). Sin embargo, la dosis de dexametasona necesaria para inhibir la secreción endógena de cortisol es variable, de 1,5 a 6 mg. La inhibición con DXM junto con la presencia de resultados normales en los tests dinámicos (prueba de CRH, ACTH, hipoglucemia insulínica y test de metopirona), confirman que no existe alteración funcional del eje

hipotálamo-hipófiso-adrenal. La investigación del sector mineralocorticoide evidencia aumento de los precursores de aldosterona (corticosterona, 11 desoxicorticosterona, y dehidrocorticosterona), mientras que los niveles séricos o urinarios de aldosterona son generalmente normales con tendencia a valores bajos. El sector androgénico también está estimulado en la mayoría de los pacientes, encontrándose aumento en la concentración sérica de DHEAS y androstenediona. En pacientes con hirsutismo e irregularidades menstruales se encontró aumento de los niveles séricos de testosterona y DHEAS. Las glándulas suprarrenales evaluadas por TAC o ecografía demostraron tener un tamaño normal, o bien la presencia de hiperplasia bilateral.

Los métodos de evaluación de receptores para glucocorticoides utilizados para el diagnóstico de resistencia fueron variables según el estudio, sin embargo todos los autores midieron número y afinidad de receptores en célula entera ya sea utilizando linfocitos, o fibroblastos de piel, incubándolos con concentraciones crecientes de DXM marcada en presencia o ausencia de un exceso de DXM no marcada. Los resultados de este método mostraron la variabilidad del SRGC ya que hubo pacientes que evidenciaron tener número disminuido de receptores o bien disminución de la afinidad y hubo 2 pacientes que presentaron tanto número como afinidad conservados. Además se demostró termolabilidad de los receptores y alteración funcional mediante el test de supresibilidad de DXM en la incorporación de timidina tritiada por parte de leucocitos mononucleares.

El diagnóstico del SRGC debe ser sospechado en pacientes que consultan con alguno de los siguientes síntomas: hirsutismo, acné, pubertad precoz, HTA y/o hipokalemia. Se inicia el estudio con el dosaje de CLU, que si es normal descarta el SRGC mientras que si está aumentado debe complementarse con una prueba de inhibición con 1 mg de DXM para descartar otras causas de elevaciones del CLU (alcoholismo, depresión, falsas elevaciones del CLU, obesidad), que habitualmente inhiben bien con 1 mg de DXM. Si no se logra inhibición del cortisol el próximo paso es la investigación del ritmo circadiano de cortisol para descartar el síndrome de Cushing y pseudocushing (alcoholismo), ambas situaciones con ritmo alterado de cortisol. Si el ritmo circadiano está conservado se deben arbitrar los medios para el diagnóstico de SRGC.

El hallazgo de alteración en el número y/o afinidad de receptores de glucocorticoides en linfocitos o fibroblastos hace el diagnóstico de SRGC y puede completarse con los estudios moleculares con el objetivo de la búsqueda de mutaciones.

Cabe destacar que en la actualidad el estudio de receptores de glucocorticoides así como los estudios moleculares no se realizan en forma rutinaria dadas las dificultades técnicas de los mismos. El diagnóstico diferencial del SRGC se debe realizar con el Síndrome de Cushing y los estados depresivos. La mayoría de los individuos afectados son asintomáticos y no requieren tratamiento, sin embargo debe realizarse el diagnóstico no solo en aquellos individuos que presentan síntomas clínicos tales como hirsutismo, oligomenorrea, acné, HTA, etc., sino también para evitar el tratamiento inadecuado del síndrome de Cushing. Actualmente, el tratamiento que debería ser administrado a los pacientes sintomáticos, debe ser considerado experimental, ya que no hay suficiente experiencia con el mismo. Una terapia racional sería el uso de un glucocorticoide que logre inhibir los niveles aumentados de ACTH, y evitar de esta forma el estímulo sobre los otros sectores adrenales sin desarrollar características cushingoides. Esta terapéutica se basa en el hecho fisiológico de que los pacientes con SRGC responden a dosis crecientes de DXM. El glucocorticoide elegido es la dexametasona; así con el uso de esta droga a una dosis de 3 mg/día se logró mejoría de los síntomas y supresión en las concentraciones séricas de mineralocorticoides¹⁶. En cuatro mujeres adultas el uso de dexametasona en dosis de 1 a 1,5 mg/día mejoró el acné e hirsutismo, se normalizó la tensión arterial y en una paciente se revirtió el cuadro de esterilidad secundaria. El niño que presentó pubertad precoz se benefició tanto clínica como bioquímicamente con el uso de este fármaco¹⁶.

Por todo esto la dexametasona parece ser útil e inocua en el tratamiento del SRGC, con monitoreo clínico y bioquímico constante, utilizando como dosis de inicio 1 mg/día e ir incrementando la dosis posteriormente en función de la respuesta clínica hasta llegar a 3 mg/día.

En conclusión el SRGC es una forma generalizada de resistencia al cortisol causada por una alteración funcional de receptores para glucocorticoides y caracterizada por hipercortisolismo sin otras manifestaciones de exceso de glucocorticoides. La resistencia hipofisaria al cortisol provoca un aumento de la concentración sérica de ACTH con el consiguiente estímulo de la glándula suprarrenal lo cual desencadena aumento en la producción de cortisol, mineralocorticoides y andrógenos. El aumento de mineralocorticoides y andrógenos puede provocar HTA, hipokalemia, hirsutismo, acné y

pubertad precoz, mientras que al haber resistencia periférica al cortisol, los pacientes afectados no presentan signo-sintomatología del síndrome de Cushing.

El SRGC se presenta con hipercortisolemia, generalmente familiar, con ritmo de ACTH y cortisol conservados y respuestas normales a las pruebas de evaluación hipotálamo-hipófiso-adrenal. Estas características bioquímicas junto con la presencia de alteraciones cualitativas y cuantitativas de los receptores para glucocorticoides y mutaciones en el gen que codifica para el receptor, hacen el diagnóstico y son de utilidad para el diagnóstico diferencial con el síndrome de Cushing y otras causas de hipercortisolismo. Creemos necesario el dosaje de CLU en todas las pacientes que consultan por hirsutismo como lo demuestra un estudio reciente⁶.

Los individuos afectados del SRGC, con evidencia clínica de exceso de mineralocorticoides y andrógenos adrenales pueden requerir tratamiento. La dexametasona en dosis controladas suprime la secreción de ACTH, siendo el fármaco de utilidad terapéutica actual en el tratamiento del SRGC. Finalmente, quisieramos no sólo actualizar el tema sino también alertar al médico tratante a considerar el SRGC dentro de los diagnósticos diferenciales en pacientes que consultan por hirsutismo y otros síntomas descriptos anteriormente ya que la incidencia de este síndrome cambiaría sustancialmente.

Cecilia Calvar, Susana I. Deutsch, Alberto D. Intebi
Hospital Fernández, Cerviño 3356, 1425, Buenos Aires

1. Chrousos GP, Detera-Wadleigh SD, Karl M. Syndromes of glucocorticoid resistance. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1113-24.
2. Pratt WB, Hutchison KA, Scherrer LC. Steroid receptor folding by heat-shock proteins and composition of the receptor heterocomplex. *Trends Endocrinol Metab* 1992; 3: 326-33.
3. Bamberger CHM, Schulte HM, Chrousos GP. Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids. *Endocr Rev* 1996; 17: 245-61.
4. De Kolet ER, Rots NY, Van Den Berg DTWM, Oitzl MS. Brain mineralocorticoid receptor function. *Ann NY Acad Sci* 1994; 746: 8-21.
5. Palermo M, Shackleton CHL, Mantelo F, Stewart PM. Urinary free cortisone and the assessment of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in man. *Clin Endocrinol* 1996; 45: 605-11.
6. Stratakis CA, Karl M, Schulte HM, Chrousos GP. Glucocorticosteroid resistance in humans. *Ann NY Acad Sci* 1994; 746: 362-76.
7. Ray DW. Molecular mechanisms of glucocorticoid resistance. *J Endocrinology* 1996, 149: 1-5.
8. Karl M, Lamberts SWJ, Detera-Wadleigh SD, Encio IJ, Stratakis CA, Hurley DM, Accili D, Chrousos GP. Familial glucocorticoid resistance caused by a splice site deletion in the human glucocorticoid receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 683-89.
9. Sakurai A, Takeda K, Ain K, et al. Generalized resistance to thyroid hormone associated with a mutation in the ligand-binding domain of the human thyroid hormone receptor β . *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 8977-81.
10. Marcelli M, Tilley WD, Wilson CM, Wilson JD, Griffin JE, Phaul MJ. A single nucleotide substitution introduces a premature termination codon into the androgen receptor gene of a patient with receptor-negative androgen resistance. *J Clin Invest* 1990; 85: 1522-8.
11. Hughes MR, Malloy PJ, Kieback DG. Point mutations in the human vitamin D receptor gene associated with hypocalcemic rickets. *Science* 1988; 242: 1702-5.
12. Smith EP, Boyd J, Frank GR, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med*, 1994; 331: 1056-61.
13. Hewison M, Rut A, Kristjansson K, et al. Tissue resistance to 1,25-dihydroxy-vitamin D without a mutation of the vitamin D receptor gene. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 663-70.
14. Arai K, Chrousos GP. Syndromes of glucocorticoid and mineralocorticoid resistance. *Steroids* 1995; 60: 173-9.
15. Barnes PJ, Greening AP, Crompton GK. Glucocorticoid resistance in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 125-40.
16. Malchoff CD, Reardon G, Javier EC, et al. Dexametasone therapy for isosexual precocious pseudopuberty caused by generalized glucocorticoid resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1632-36.

Hipertensión resistente. Un problema difícil, pero solucionable

La hipertensión resistente (HR) implica una respuesta insatisfactoria al tratamiento instituido. El *Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* en su V informe (JNC-V), considera HR cuando la misma permanece por encima de 160/100 mmHg, si la previa era mayor de 180/115 mmHg, o por arriba de 140/90 mmHg, si la previa era menor de 180/115 mmHg a pesar de tomar tres drogas a dosis máximas¹. Recientemente, Kaplan ha definido la HR cuando la presión diastólica permanece por encima de 90 mmHg con el triple plan, sin tener en cuenta cuál era la presión inicial².

La prevalencia de la HR es difícil de estimar debido a diferencias como las apuntadas en los criterios utilizados para definirla^{3,4}. Yakovlevitch⁵ ha encontrado una prevalencia de 13% en pacientes derivados a centros terciarios. Kaplan⁶ considera que probablemente sea mucho más baja, quizás menos del 1%. A veces las razones de la resistencia pueden ser evidentes, mientras que otras pueden ser difíciles de precisar. Por esto frente a una HR, debemos formularnos algunas preguntas, para comenzar a buscar las probables causas del fracaso terapéutico:

¿La técnica y circunstancias de la determinación de la PA fueron las adecuadas? Por ejemplo, no sólo pensar en las dimensiones del manguito, si fueron las apropiadas, sino en otras consideraciones técnicas recomendadas por la *British Hypertension Society* en situaciones circunstanciales que pueden provocar aumentos transitorios de la presión como la cafeína o la nicotina.

¿Existe «resistencia de consultorio»? Varios estudios han demostrado que cerca de la cuarta parte de los pacientes con sospecha de HR, basada en mediciones hechas en el consultorio⁷ tenían la presión bajo control cuando las lecturas se hacían fuera del mismo.

¿Existe pseudohipertensión? En pacientes ancianos con vasos escleróticos, el método habitual de medición indirecta puede arrojar resultados más elevados que la presión intraarterial, por lo que se debe considerar esta posibilidad en todo paciente con HR que no presente las complicaciones que uno esperaría encontrar en los órganos blanco. En este contexto, la maniobra de Osler puede ser de utilidad⁸. La misma consiste en ocluir la arteria humeral inflando el manguito hasta una cifra de presión que supere la sistólica del paciente. Considerándose Osler (+) aquellos pacientes en los que a pesar de la oclusión producida se palpa la arteria radial. En tales pacientes Osler (+) se ha encontrado discrepancias mayores de 10 mmHg entre las lecturas con esfigmomanómetro y las mediciones de presión intraarterial, siendo las primeras más elevadas debido al endurecimiento de la pared arterial. No interpretar adecuadamente estas situaciones, puede resultar en una medicación innecesaria y potencialmente peligrosa.

Asimismo, otras consideraciones deben tenerse en cuenta antes de plantear la posibilidad de una probable hipertensión secundaria, como debería ser de regla en tal circunstancia. Por ejemplo:

¿Se adhiere el paciente adecuadamente a la terapia? La falta de cumplimiento de la terapia explica cerca del 50% de los casos de HR⁴. Los médicos tienden a creer que los pacientes cumplen con la medicación prescripta, pero los estudios sobre terapias para enfermedades crónicas o asintomáticas, como la hipertensión arterial, demuestran una proporción baja de cumplimiento. Con respecto a este problemático punto, puede haber responsabilidades tanto del paciente como del médico. Se debe procurar que las instrucciones sean claras, tratando de ser posible, de dosificar los medicamentos en una o dos tomas diarias para facilitar el cumplimiento.

¿Puede haber causas relacionadas con la medicación? Dosis muy bajas, o combinaciones inapropiadas de fármacos antihipertensivos se han demostrado como causa de HR en un porcentaje importante de pacientes⁵. Una causa de HR que a menudo no se tiene en cuenta, es la interferencia sobre el efecto antihipertensivo de un fármaco administrado con ese objeto, por otras drogas¹. Los simpaticomiméticos, los antiinflamatorios no esteroides y antidepresivos tricíclicos están entre las drogas que más frecuentemente pueden interferir con algunas medicaciones antihipertensivas.

¿Puede haber condiciones asociadas? Otros factores que pueden estar presentes en la HR son:

Obesidad: Los pacientes que aumentan de peso es más probable que se vuelvan resistentes a la terapia antihipertensiva. Se ha encontrado que pacientes resistentes, tenían con mayor frecuencia diabetes mellitus no insulino-dependiente que los que no eran resistentes; también, que hipertensos obesos con presión arterial bien controlada, tienen menos resistencia a la insulina que los obesos con HR⁹.

Alcohol: El alcohol ingerido en cantidades significativas eleva la presión. Por eso, deben considerarse los efectos del consumo excesivo del mismo, en el paciente con HR.

¿Puede estar el volumen aumentado? Una causa frecuente y que debe considerarse invariablemente en casos de resistencia es el volumen aumentado, generalmente por una terapia diurética inadecuada, junto con otros factores tales como una excesiva ingesta de sodio, daño renal progresivo, o retención de sodio y líquidos^{5, 6}. Este menoscipado fenómeno ocurre con el uso de drogas no diuréticas, las cuales, cuando comienzan a descender la presión arterial, desencadenan una variedad de mecanismos locales y hormonales que estimulan la retención del sodio. El minoxidil, un potente vasodilatador, es una de las drogas antihipertensivas que más frecuentemente está implicado en este mecanismo, pero otros fármacos pueden tener el mismo efecto, haciendo que la presión del paciente permanezca tan elevada como al inicio de la terapia. Este mecanismo no es desencadenado por los nuevos agentes bloqueadores de los canales del calcio ni los inhibidores de la enzima de conversión que pueden seguir actuando en ausencia de diuréticos⁶. Para hacer manejable esta situación se deben administrar diuréticos en dosis suficientes para mantener normal el volumen intravascular.

¿Ha llegado el momento de considerar la hipertensión secundaria? Si bien siempre que estamos ante una HR se debe plantear la posibilidad de una probable hipertensión secundaria, no deberían indicarse exámenes complementarios para detectarla antes de haber considerado las otras circunstancias que pueden estar implicadas en la HR, algunas de las cuales se han mencionado más arriba.

La hipertensión secundaria puede reunir alrededor del 11% de los casos de resistencia a la terapéutica⁵. La *enfermedad renovascular* es la más frecuente en esta situación. La prevalencia de esta forma de hipertensión secundaria es menor del 2% en la población hipertensa en general, pero podría aumentar significativamente en casos seleccionados como lo es la HR. Svetkey¹⁰ la observó en el 18% de pacientes no negros con HR. La enfermedad renovascular es relativamente difícil de identificar clínicamente. Por eso, se debe pensar en este diagnóstico en todo paciente con HR, particularmente si los niveles de presión son particularmente elevados, en pacientes con aterosclerosis generalizada o en aquellos cuya función renal se deteriora imprevistamente cuando se les da un inhibidor de la enzima convertidora.

No deben olvidarse otras causas frecuentes de HR, como las enfermedades parenquimatosas renales, el exceso de gluco y mineralocortoides, feocromocitoma, la reciente asociación de apnea de sueño e hipertensión, y menos frecuentemente la hipercalcemia, tumores del sistema nervioso central, porfiria, síndrome carcinoide y acromegalía⁴.

¿Qué hacer si no se detectan ninguna de las causas que expliquen HR? Eliminados los factores citados anteriormente, la mayoría de los hipertensos con resistencia verdadera pueden ser tratados ensayando nuevos regímenes terapéuticos⁵. La mayoría de los pacientes resistentes mejora sustancialmente cuando se reformulan sus medicaciones. Las modificaciones más usuales en la terapéutica consisten en el uso apropiado de diuréticos, el agregado o la sustitución por nuevos agentes, y el empleo limitado de simpaticolíticos. La resistencia a la terapia antihipertensiva con frecuencia es un reto terapéutico, que puede necesitar tanto de un preciso trabajo de diagnóstico, como de atención al estilo de vida, y a la utilización de la medicación por parte del paciente. No obstante, puede ser controlada con éxito en la mayoría de los casos.

Roberto F. Gallo*, Hector O. Alonso
• G. Carrasco 1290, 2000 Rosario

1. The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 1993; 153: 154-83.
2. Kaplan NM. Resistant hypertension: What to do after trying «the usual». *Geriatrics* 1995; 50: 24-38.

3. Frohlich DE. Classification of resistant hypertension. *Hypertension* 1988; 11(3Pt 2); 1167-79.
4. Setaro JF, Black HR. Refractory Hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 543-7.
5. Yakovlevitch M, Black HR. Resistant Hypertension in a Tertiary Care Clinic. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1786-92.
6. Kaplan NM. Treatment of hypertension: Drug therapy. In: Kaplan NM (ed). *Clinical Hypertension* (6th ed). Baltimore: Williams & Wilkins, 1994: 191-280.
7. Mejía AD, Egan BM, Schorck NJ, et al. Artefacts in measurement of blood pressure and lack of target organ involvement in the assessment of patients with treatment-resistant hypertension. *Ann Intern Med* 1990; 112: 270-7.
8. Greca A, Alonso H. Pseudohipertensión: una entidad subestimada en los gerontes, *Medicina (Buenos Aires)* 1990; 50: 83.
9. Isaksson H, Danielsson M, Rosenhamer G, et al. Characteristics of patients resistant to antihypertensive drug therapy. *J Intern Med* 1991; 229: 421-6.
10. Svetkey LP, Kadir S, Dunnick NR, et al. Similar prevalence of renovascular hypertension in selected blacks and whites. *Hypertension* 1991; 17: 678-83.

- - -

Though a little one, the master-word looms large in meaning. It is the open sesame to every portal, the great equalizer in the world, the true philosopher's stone, which transmutes all the base metal of humanity into gold... And the master-word is Work.

A pesar de su pequeñez, la palabra-maestra se proyecta grande en su significado. Es el abre sésamo de todos los portales, el gran estabilizador del mundo, la verdadera piedra filosofal que transforma todo el vil metal de la humanidad en oro... Y la palabra-maestra es Trabajo.

Sir William Osler (1849-1919)

Aequanimitas: The Master-Word in Medicine