

intoxicación deliberada con cipermetrina. Los resultados histopatológicos mostraron lesiones y cambios morfológicos hepatocelulares, como fibrosis e infiltrado inflamatorio<sup>9</sup>.

Por último, el penconazol es un derivado del triazol con actividad antifúngica sin gran potencial tóxico. Los azoles pueden llegar a provocar elevación transitoria y asintomática de las aminotransferasas, aunque también se han descrito hepatitis tóxicas que en ocasiones pueden llegar a fallo hepático fulminante<sup>10</sup>. En nuestra opinión, probablemente sea el penconazol el responsable del cuadro que presentó el paciente, ya que es el que más claramente se correlaciona con una hepatitis aguda, aunque no podemos descartar que se debiera a las otras 2 sustancias.

No existe un tratamiento específico para contrarrestar el daño hepático (excepto en la acetilcisteína en el caso de intoxicación por paracetamol), salvo la retirada de la sustancia sospechosa y tratar los síntomas que presente el paciente. Es recomendable reposo relativo en la fase aguda y evitar todo aquello que incremente el daño hepático, como medicación hepatotóxica, consumo de alcohol, etc. Por lo general, los síntomas mejoran al retirar el agente que produjo el daño, pero en ocasiones la enfermedad progresa pese a las medidas tomadas hasta insuficiencia hepática aguda irreversible.

A pesar del extendido uso de fitosanitarios en productos agrícolas destinados al consumo humano, no hay prácticamente datos en la bibliografía sobre hepatitis asociadas a su uso. Por ello debemos de tener presente la existencia de esta entidad, aún más en zonas agrícolas, donde el uso de productos agrosanitarios está especialmente extendido y existe una amplia población en riesgo de contacto debido a la cercanía de los cultivos, y la facilidad para su consumo sin tratamiento higiénico previo.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.10.014>

## Bibliografía

- Castell JV, Miñana MI. Hepatitis inducidas por tóxicos. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;5:16-22.
- Andrade RJ, Salmerón J, Lucena MI. Drug hepatotoxicity. En: Reddy KJ, Faust T, editors. *The clinician's guide to liver disease*. New Jersey: SLACK Inc; 2006. p. 321-43.
- Lozano-Lanagran M, Robles M, Lucena MI, Andrade RJ. Hepatotoxicidad en 2011: progresando decididamente. *Rev Esp Enferm Dig*. 2011;103:472-9.
- Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, Björnsoon E, Day CP, Serrano J, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: Summary of a clinical research workshop. *Hepatology*. 2010;52:730-42.
- Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Peláez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, et al. Drug-induced liver injury: An analysis of 461 incidences submitted to the Spanish Registry over a 10-year period. *Gastroenterology*. 2005;129:512-21.
- Perdices EV, Martín-Ocaña F, Lucena MI, Andrade RJ. Factores de riesgo y mecanismos de toxicidad hepática. Daño hepático inducido por medicamentos y tóxicos (excluido el alcohol). *Medicine*. 2012;11:573-80.
- Chung K, Yang CC, Wu ML, Deng JF, Tsai WJ. Agricultural avermectins: An uncommon but potentially fatal cause of pesticide poisoning. *Ann Emerg Med*. 1999;34:51-7.
- Castanha JC, Maioli MA, Medeiros H, Mingatto FE. Abamectin affects the bioenergetics of liver mitochondria: A potential mechanism of hepatotoxicity. *Toxicol In Vitro*. 2012;26:51-6.
- Dahamna S, Harzallah D, Guemache A, Sekfali N. Biochemical investigation of cypermethrin toxicity in rabbits. *Commun Agric Appl Biol Sci*. 2009;74:149-53.
- Saag MS, Dismukes W. Azole antifungal agents: Emphasis on new triazoles. *Antimicrob Agents Chemother*. 1988;32:1-8.

Antonio J. Hidalgo-Castellón\*, Juan Ignacio Ramos-Clemente y Miguel Angel Pérez

*Servicio de Medicina Interna, Hospital Infanta Elena, Huelva, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [anthidcas@gmail.com](mailto:anthidcas@gmail.com) (A.J. Hidalgo-Castellón).

## ¿Colecalciferol o calcidiol?

### *Cholecalciferol or calcidiol?*

Sr. Editor:

En el reciente artículo de Moyano Peregrín et al.<sup>1</sup> no se da una cifra precisa que defina la deficiencia de vitamina D (VD) y la establecen en unas concentraciones de calcidiol inferiores a 20-30 ng/ml. En la actualidad, sin embargo, el no clarificar este aspecto puede tener implicaciones en la práctica clínica habitual. En el organismo, la VD desempeña un papel fundamental en el metabolismo del calcio y se han descrito efectos pleiotrópicos beneficiosos. La forma activa de la VD, el calcitriol, necesita 2 transformaciones para ejercer sus funciones. Así, el colecalciferol sufre una primera hidroxilación en el hígado para formar calcidiol, y posteriormente una segunda en el riñón para transformarse en calcitriol<sup>2</sup>. La evaluación del estatus de VD en el organismo se efectúa mediante la medición en sangre de calcidiol, que es más estable que calcitriol<sup>2</sup>. Las concentraciones bajas de calcidiol en la población se han asociado a una mayor incidencia de neoplasias, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, esclerosis múltiple, asma y mortalidad<sup>2</sup>. En la actualidad, la medición de calcidiol forma parte de la evaluación rutinaria de muchos pacientes, tanto en asistencia primaria, como especializada. La tendencia de muchos clínicos al detectar unas concentraciones bajas de calcidiol es reponerlas con VD. Aparte de la indicación de la VD en enfermedades del metabolismo mineral, su uso a nivel poblacional para corregir una deficiencia-insuficiencia genera las siguientes dudas: ¿se han de tratar todos los valores bajos

de calcidiol?, ¿cuáles son los valores a alcanzar con el tratamiento? y, particularmente, ¿con qué VD nativa se ha de tratar: colecalciferol o calcidiol?

Parece razonable corregir los valores bajos de calcidiol. En la actualidad, se define como deficiencia unas concentraciones inferiores a 10 ng/ml, e insuficiencia, unos valores entre 10 y 30 ng/ml<sup>3</sup>. No obstante, a pesar de los efectos pleiotrópicos de la VD, no se ha conseguido demostrar en estudios controlados que la corrección de concentraciones bajas disminuya la morbimortalidad asociada a déficit o insuficiencia<sup>4</sup>. De hecho, no siempre en medicina se ha demostrado que la corrección de unos valores bajos de una variable determinada mejore la morbimortalidad asociada a su déficit<sup>5</sup>. Por otra parte, si de acuerdo con los valores establecidos en la actualidad como óptimos o normales de calcidiol (entre 30-100 ng/ml) encontramos que el 50% de la población mundial presenta deficiencia o insuficiencia, nos tendríamos que preguntar si deberíamos considerar el valor de 30 ng/ml como óptimo, y de hecho es tema de controversia<sup>2</sup>. La VD no está exenta de toxicidad y un reciente estudio poblacional efectuado en más de 247.000 sujetos pone de manifiesto que no solo se asocian con mortalidad unos valores bajos de calcidiol (4 ng/ml), sino también unas concentraciones consideradas «normales», de tan solo 56 ng/ml<sup>6</sup>, lo que soporta la idea de que unos valores óptimos estarían más bien entre 20-30 ng/ml<sup>6</sup>. Puede que concentraciones de VD consideradas «normales» no estén exentas de riesgo. De hecho, se ha descrito en mujeres posmenopáusicas tratadas con calcio y VD durante 2 años, un incremento de la morbilidad coronaria<sup>7</sup>.

En España, para tratar la deficiencia-insuficiencia de VD disponemos de colecalciferol y calcidiol. No obstante, se usan indistintamente y, en muchas ocasiones, sin conocer las diferencias

que existen entre ellos. El calcidiol (disponible en pocos países, entre ellos España) se utiliza con frecuencia por su comodidad (una ampolla cada 3-4 semanas), y muchas veces no se monitoriza la calcemia hasta meses después de su administración. Aparte del efecto tóxico que se puede originar, conviene resaltar que el organismo humano posee un mecanismo de hidroxilaciones para evitar precisamente una toxicidad asociada a la VD. Colecalciferol o ergocalciferol son las formas de VD nativa que sugieren las guías para reponer los niveles de VD<sup>8</sup>. Por otra parte, su dosificación diaria permite un margen mayor de precisión y menos toxicidad<sup>9</sup>. En resumen, calcidiol se utiliza para valorar el estatus de VD en el organismo, y colecalciferol o ergocalciferol (no disponible este último en nuestro país) para corregir la deficiencia o insuficiencia de VD, cuyo valor óptimo está por establecer, como ya se alertaba hace unos años en *Medicina Clínica*<sup>10</sup>.

## Bibliografía

1. Moyano Peregrín C, López Rodríguez F, Castilla Castellano MM. Vitamina D e hipertensión arterial. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:397-401.
2. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc*. 2011;86:50-60.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-81.
4. Manson JE, Mayne ST, Clinton SK. Vitamin D and prevention of cancer—Ready for prime time? *N Engl J Med*. 2011;364:1385-7.
5. Clarke R, Halsey J, Lewington S, Lonn E, Armitage J, Manson JE, et al. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease,

cancer, and cause-specific mortality: Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch Intern Med*. 2010;170:1622-31.

6. Durup D, Jørgensen HL, Christensen J, Schwarz P, Heegaard AM, Lind B. A reverse J-shaped association of all-cause mortality with serum 25-hydroxyvitamin D in general practice: The CopD study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2644-52.
7. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: Reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d2040. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d2040>.
8. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1911-30.
9. Heaney RP, Armas LA, Shary JR, Bell NH, Binkley N, Hollis BW. 25-Hydroxylation of vitamin D3: Relation to circulating vitamin D3 under various input conditions. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:1738-42.
10. Teresa del Campo M, Aguado P. Vitamina D: en busca del umbral óptimo. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:651-2.

José Mora-Maciá<sup>a,b,\*</sup> y Angels Juan Pérez<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Instituto Médico Tecnológico (Nefrología e Hipertensión), Barcelona, España

<sup>b</sup>Centro de Hemodiálisis Granollers, Fresenius Medical Care España, S.A., Granollers, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jmoramac@yahoo.es](mailto:jmoramac@yahoo.es) (J. Mora-Maciá).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.10.027>

## Infarto de miocardio y reloj biológico: papel de la melatonina

### *Myocardial infarction and biological clock: Role of melatonin*

Sr. Editor:

Hemos leído con gran interés el excelente artículo original de Barneto Valero et al.<sup>1</sup> acerca de la relación entre infarto de miocardio y ritmo circadiano, en un estudio retrospectivo de 709 pacientes con diagnóstico clínico de infarto de miocardio. El objetivo de esta carta es realizar una reflexión sobre los aspectos fisiopatológicos de la variabilidad circadiana en el infarto de miocardio, en relación con el reloj biológico.

Los ritmos biológicos no constituyen un fenómeno casual ni pasivo, sino que forman parte de una adaptación al entorno, fundamental para la supervivencia de las especies. Su persistencia en situaciones de condiciones ambientales constantes implica la existencia de un «reloj endógeno» que genera los ritmos y controla la periodicidad de ciertas variables<sup>2</sup>. En el hombre, las funciones de este «reloj endógeno» las desarrolla el núcleo supraquiasmático, que se encuentra en las paredes del tercer ventrículo cerebral, por debajo del hipotálamo y detrás del quiasma óptico. La glándula pineal es su transductor neuroendocrino. Esta glándula presenta 2 tipos celulares: pinealocitos, que sintetizan y secretan indolaminas (principalmente melatonina), y células de la neuroglía<sup>3</sup>.

La melatonina tiene un papel primordial en nuestro organismo. Se trata de una metoxiindolamina producida de forma circadiana, con síntesis y secreción masiva durante la noche. La evidencia acumulada documenta el papel crucial que esta indolamina desempeña en diversos procesos fisiopatológicos cardiovasculares: funciones antiinflamatorias, antioxidantes, antihipertensivas y posiblemente antilipídémicas<sup>4,5</sup>. Estudios clínicos realizados en seres humanos y en experimentación animal ponen de

manifiesto la relación entre la concentración sérica de esta hormona y la enfermedad arterial coronaria. A este respecto, nuestro grupo investiga desde hace varios años la relación existente entre la secreción circadiana de la melatonina y el infarto de miocardio, demostrando que la variación de esta indolamina puede influir, al menos en parte, en el desencadenamiento de esta dolencia<sup>5-8</sup>.

En los últimos años se ha podido comprobar que la forma de distribución de la presentación de los síndromes coronarios agudos a lo largo del día no es uniforme, sino que experimenta variaciones rítmicas: se ha demostrado con claridad que el comienzo del infarto de miocardio sucede con mayor frecuencia en las primeras horas de la mañana<sup>2,9</sup>. El mecanismo fisiopatológico que explica dicho fenómeno no es único, existiendo numerosos factores que contribuyen al mismo: elevación de las cifras de presión arterial y de la frecuencia cardíaca, incremento del tono vasomotor, mayor agregabilidad plaquetaria endógena, así como variación en los valores de ciertas hormonas circulantes, como la melatonina<sup>10</sup>.

La omisión de este tipo de información en el artículo de Barneto Valero et al.<sup>1</sup> podría privar a la comunidad médica de información potencialmente útil. La investigación en el campo de los ritmos biológicos en humanos hace necesarios más estudios que ayuden a aclarar los mecanismos que subyacen a la periodicidad de la presentación del infarto de miocardio, que indudablemente se reflejará en intervenciones terapéuticas que provean una mejor protección en momentos de mayor riesgo.

## Bibliografía

1. Barneto Valero MC, Garmendia Leiza JR, Ardura Fernández J, Casaseca de la Higuera JP, Andrés de Llano JM, Corral Torres E. Relation between myocardial infarction and circadian rhythm in patients attended in a prehospital emergency service. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:515-21.
2. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Kaski JC. Disruption of normal circadian rhythms and cardiovascular events. *Heart Metab*. 2009;44:11-5.
3. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med*. 1997;336:186-95.
4. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Avanzas P. The role of melatonin in acute myocardial infarction. *Front Biosci*. 2012;17:2433-41.
5. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Reiter RJ. Melatonin and cardiovascular disease: Myth or reality? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65:215-8.