

LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA Y LA CRISIS DE SALUD. PASADO, PRESENTE Y FUTURO

*Ramón Castro Álvarez**

La Sociedad Venezolana de Medicina Interna desde su fundación en 1956, ha venido brindando extraordinarios aportes para atacar la problemática de salud en nuestro país, y lo ha realizado de muy diversas maneras, desde las reuniones iniciales para actualizar temas de interés médico, hasta los cursos de educación médica continuada de la época actual; tenían aquellas reuniones la misma finalidad que las de hoy, es decir preparar a nuestros internistas y jóvenes en formación para diagnosticar y tratar eficientemente las enfermedades que diezman la población venezolana y, al mismo tiempo, proporcionarles una base definitiva como líderes del equipo de salud.

Con el transcurso del tiempo se fueron incorporando nuevas formas de comunicación e información que la sociedad utiliza para mantenerse en contacto con sus afiliados y con otros médicos interesados, así como también para hacer llegar su opinión y sus propuestas en materia de salud hasta los organismos oficiales; nos estamos refiriendo a los foros, entrevista de prensa, radio y televisión, y muy especialmente a las Jornadas Intercapitulares y a los Congresos de Medicina Interna que se realizan desde 1974, correspondiendo la primera sede a la Ciudad de Caracas, y la organización del evento a los distinguidos maestros Henrique Benaim Pinto y Augusto León entre otros; estos congresos en sus inicios tuvieron una periodicidad de cinco años, pero desde 1986 se acordó realizarlos cada dos años, siendo así que el pasado mes de mayo de 1998 arribamos a nuestro X Congreso Venezolano de Medicina

Interna celebrado exitosamente en Caraballeda, actual Estado Vargas.

La Ponencia Central de los congresos de Medicina Interna ha estado reservada con exclusividad para los temas sobresalientes de la especialidad, sobre todo los relacionados con aspectos filosófico-doctrinarios, definición de roles y campo de acción, interrelación con médico general y subespecialistas, formación académica y revisión curricular de los postgraduados, investigación y docencia en el campo de la Medicina Interna, niveles de atención médica, nuevos campos de acción y prevención.

En cada oportunidad la Ponencia Central de los Congresos de Medicina Interna ha permitido establecer fehacientemente que el Internista es el especialista del adulto con una sólida formación académica adquirida en riguroso postgrado, con un adecuado perfil que le permite transitar el ámbito médico desde la adolescencia hasta la senectud e integrar la problemática de su paciente según el entorno social, familiar y comunitario de donde proviene; tiene además una elevada capacidad resolutive y está preparado para atender exitosamente más del 80% de los motivos de consulta que se le presentan diariamente; por estas razones es el especialista ideal para constituir y coordinar el equipo de salud junto con Médicos Generales, Cirujanos, Pediatras y Ginecoobstetras, desde el ambulatorio y en cualquier centro de cuidados primarios, secundarios y terciarios, lo cual, además de brindar una excelente atención, produciría una notable reducción de costos para el Estado.

* Médico Internista.
Presidente de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.

Las conclusiones de cada Ponencia Central de nuestros Congresos también han permitido demostrar que la acción del Internista es definitivamente importante para atacar muchos problemas de salud pública en nuestro país; lamentablemente esas conclusiones llevadas a instancias oficiales como propuestas, no han tenido la aceptación esperada, por cuanto no existe en Venezuela una verdadera política de salud y las gestiones gubernamentales, en su gran mayoría, están mediatizadas por intereses subalternos orientados más hacia el campo político que al científico-epidemiológico; no obstante la Sociedad Venezolana de Medicina Interna sigue ejerciendo una tenaz lucha para lograr sus objetivos y en los últimos dos años se ha ocupado intensamente de la prevención, dirigida sobre todo a las principales causas de morbimortalidad registradas por el M.S.A.S. y a otras que, sin ocupar los primeros lugares en morbimortalidad son graves problemas de salud pública.

La Junta Directiva Nacional de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna acogió con entusiasmo la feliz idea del Dr. Luis Chacín Álvarez de crear Comisiones de Prevención y fue así como se decidió constituir 21 Comisiones Nacionales de Prevención a saber:

- 1 DIABETES
- 2 HIPERTENSIÓN ARTERIAL
- 3 DISLIPIDEMIAS
- 4 TABAQUISMO
- 5 OBESIDAD
- 6 ESTRESS Y SEDENTARISMO
- 7 CARDIOPATÍA ISQUÉMICA
- 8 ENFERMEDAD CEREBRO VASCULAR
- 9 ENFERMEDADES RENALES
- 10 ENFERMEDADES PULMONARES
- 11 CANCER
- 12 ENFERMEDADES INFECCIOSAS
- 13 SIDA
- 14 ENFERMEDADES HEPÁTICAS
- 15 ENFERMEDADES REUMÁTICAS
- 16 ENFERMEDADES OCUPACIONALES
- 17 ENFERMEDADES MENTALES
- 18 ENFERMEDADES VISUALES
- 19 VIOLENCIA Y ACCIDENTES DE TRÁNSITO
- 20 ENFERMEDADES DEL ADOLESCENTE
- 21 ENFERMEDADES GERIÁTRICAS

Los integrantes de cada comisión se dedicaron a trabajar en sus respectivas áreas recogiendo información y organizando las propuestas según niveles de prevención primaria, secundaria y terciaria (Leavel y Clark); estos trabajos fueron presentados el año pasado en dos eventos realizados en el auditorium del Colegio de Médicos del Distrito Federal, habiendo recibido una entusiasta aceptación por el público asistente y así terminó de cristalizar la idea de llevar esta temática como Ponencia Central del X Congreso Venezolano de Medicina Interna realizado, como dijimos antes, del 26 al 30 de Mayo de 1998; se acordó además recopilar todo el material de las diversas comisiones que cumplieran los requisitos para publicación, y fue de esta manera que nació el libro Prevención y Medicina Interna el cual fue bautizado al finalizar la Ponencia Central del mencionado Congreso, y un ejemplar del mismo le fue entregado al Sr. Ministro de Sanidad y Asistencia Social Dr. José Félix Oletta como una modesta contribución de la S.V.M.I. para el análisis y la búsqueda de soluciones a la crisis de salud que vive la nación.

A futuro, como segunda etapa, se tiene previsto instalar las Comisiones Sectoriales de Prevención que funcionarían en los diferentes estados donde la Sociedad tiene establecido un capítulo de acuerdo a su estructura y organigrama: finalmente las Comisiones Interinstitucionales de Prevención serán las encargadas de establecer la comunicación y operatividad con los centros dispensadores de salud, tanto del interior como de la capital, incluido M.S.A.S. como eje fundamental.

La Sociedad Venezolana de Medicina Interna tiene una clara percepción de la dramática crisis económica, política y social que atraviesa el pueblo Venezolano, y de su grave repercusión en materia de salud que es nuestro campo de acción; estamos muy claros también en la rigurosa justicia del reclamo gremial en lo concerniente a dotación de los hospitales, mejora de la infraestructura y adecuado salario, pero jamás avalaremos acciones que afecten la atención de nuestros pacientes y debiliten la ética médica; por estos razonamientos es que insistimos en la confección de una política de salud que tenga como pilares las especialidades de campo amplio: Cirugía General, Pediatría, Gineco-obstetricia y Medicina Interna en función armónica con las otras especialidades distribuidas, según las necesidades, desde los ambulatorios hasta los grandes centros hospitalarios de referencia (atención Primaria, Secundaria y Terciaria); de nuevo destacamos el hecho de que el Internista es un especialista ideal para

coordinar el equipo de salud debido a su excelente preparación y elevada capacidad resolutoria que conllevan a su vez a una menor inversión de recursos por parte del estado.

La S.V.M.I. con sus 1.343 afiliados se siente muy orgullosa de contar con un importante medio de divulgación, órgano oficial, la Revista Medicina Interna fundada en el año 1985 siendo su primer editor el Dr. Carlos A. Moros Ghersi quien desarrolló una fructífera labor durante 13 años y sigue prestando su inestimable colaboración como miembro del Comité de Redacción; actualmente la revista está dirigida por la Dra. Eva E. de Sekler destacada Internista, fundadora de la revista y expresidenta de la Sociedad.

La Revista *Medicina Interna* ha sido importante vehículo para transmitir durante años todo un cúmulo de información y de propuestas destinadas a organizar y mejorar la política sanitaria en Venezuela y la formación universitaria de los postgrados de Medicina Interna.

En Venezuela la población es de aproximadamente 23.342.435 de personas; si la necesidad de Médicos Internistas se estima en 1 por cada 8.000 habitantes, y nuestros asociados son 1.343, la relación es de 1 Internista

por cada 17.870 habitantes. Si tomamos en cuenta para mayor exactitud, que la población por encima de los 12 años de edad es de 15.000.000 de habitantes, la relación resultante y más fidedigna será de 1 Internista por cada 11.333 personas mayores de 12 años. Todas estas cifras son aproximadas por cuanto desconocemos cuál es el número de Internistas que no están inscritos en la S.V.M.I.

Entre las modificaciones curriculares más importantes que la Sociedad ha sugerido a los postgrados universitarios de Medicina Interna cabe destacar la creación del 4^{to}. año de la especialidad, en la convicción de proporcionarle mayor solidez profesional al egresado, y dotarlo de otra herramienta para su desempeño, que sería adquirida, según su preferencia, en ese 4^{to}. año (entrenamiento adicional en procedimientos diagnósticos, metodología de la investigación, medicina ocupacional, adolescencia, salud pública, etc.).

El futuro de la S.V.M.I. y del Internista como representante nato de la especialidad estará signado por la digna aplicación de la enseñanza de nuestros maestros, en armonía con los avances tecnológicos y el sentido humanitario que le caracteriza bajo principios de elevada moral, respeto a la persona enferma y a las Instituciones.

SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

Iván Stekman*

La asociación de moderados o altos títulos de autoanticuerpos antifosfolípidos con trombosis arterial, trombosis venosa, pérdida fetal recurrente o trombocitopenia recibe el nombre de SAF. El síndrome ocurre frecuentemente en pacientes con lupus eritematoso sistémico o relacionado con enfermedades autoinmunes. Cuando ocurre en ausencia de enfermedad autoinmune se ha llamado SAF primario¹. El SAF primario se ha asociado con una mayor frecuencia del HLA-DQ7, DR4 y DRw53², mientras que el SAF secundario a LES se ha asociado con el HLA-DQ6^{3,4}.

Los anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con sífilis, detectables por pruebas serológicas para sífilis y pruebas anticardiolipinas, no parecen estar asociados con SAF.

Contexto histórico de los anticuerpos antifosfolípidos (aAF)

Aunque el SAF es de reciente descripción, la historia de los aAF se remonta al año 1906, cuando Wasserman describió su prueba de fijación de complemento para detectar las reaginas en el suero de pacientes con sífilis. A comienzos de la década de los 40, Mary Pangborn identificó el componente antigénico de los extractos de tejido usado en estas pruebas como un antifosfolípido aniónico y que ella denominó *cardiolipina*⁵. Para los años 50 se observó que algunos pacientes tenían pruebas serológicas positivas para sífilis sin padecer la enfermedad y con el paso del tiempo, estos

pacientes desarrollaban a menudo lupus eritematoso sistémico (LES)⁶. Así mismo se observó que pacientes con LES e inhibidores adquiridos de la coagulación in vitro tenían pruebas falsamente positivas para sífilis⁷. Para 1972 estos anticuerpos recibieron la denominación de anticoagulante lúpico (ACL)⁸. En 1983, Harris y colaboradores detectaron aCL en pacientes con LES mediante el uso de técnicas de radioinmunoanálisis⁹; para esa misma fecha Hughes describió un síndrome clínico asociado a la presencia de aCL o VDRL positivo, caracterizado por trombosis venosas y/o arteriales, lívido reticular, accidentes vasculares cerebrales, abortos recurrentes y trombocitopenia, surgiendo de esta misma manera el concepto del síndrome de anticuerpos anticardiolipina¹⁰. Pronto se demostró que los anticuerpos presentes en estos pacientes podían reconocer otros anticuerpos aniónicos, por lo que el término se cambió al de SAF. En la actualidad, con la demostración de que estos anticuerpos reaccionan con complejos de proteína-fosfolípidos, tampoco parece ser adecuado el término de SAF, y se ha propuesto el término de síndrome de Hughes para esta entidad¹¹.

Los aAF, son inmunoglobulinas pertenecientes a las clases IgG, IgM e IgA; son más frecuentes los de tipo IgG.

TERMINOLOGÍA

Anticoagulante lúpico

Son anticuerpos que inhiben in vitro ciertas reacciones de la coagulación dependientes de fosfolípidos; tal es el caso de la

* Médico Internista y Reumatólogo.
Hospital Universitario de Caracas, Profesor de Clínica Médica. Escuela Luis Razzetti.

conversión de protombina a trombina. Esta actividad inhibitoria se piensa que está directamente relacionada con la especificidad antigénica más que con otras propiedades de los anticuerpos. La actividad anticoagulante de estos anticuerpos es evidenciable aun en bajas concentraciones de fosfolípidos, como por ejemplo, los ensayos de tiempo de coagulación de veneno de víbora de Russell y su inhibición con las concentraciones crecientes de fosfolípidos, así como también por preincubación con exceso de fosfolípidos. En presencia de anticoagulante lúpico, la mezcla de plasma de un individuo enfermo con la de uno normal, no es capaz de corregir la prolongación de la reacción de coagulación; este comportamiento se diferencia de lo que ocurre cuando existen deficiencias de factores. Los ensayos de anticoagulante lúpico han sido diseñados para detectar anticuerpos contra fosfolípidos aniónicos. Sin embargo, esas pruebas en las cuales se usan plasma total y ensayos de protrombinasa con componentes purificados, indican que ciertos anticoagulantes lúpicos son específicos ya sea para fosfolípidos unidos a protombina o β_2 -glicoproteínas¹². En conclusión, el anticoagulante lúpico es un grupo heterogéneo de autoanticuerpos que incluye al menos dos proteínas que pueden unirse a fosfolípidos.

Anticuerpos anticardiolipinas (aAC)

Los aAC son detectables en inmunoensayos de fase sólida; típicamente, estos son ensayos inmunoenzimáticos como "enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA)", en el cual el antígeno relevante, cardiolipina, está fijado en el fondo de un plato de microtitulación. No obstante, estas pruebas además de detectar anticuerpos aAC también detectan proteínas plasmáticas o del suero que se unen a las cardiolipinas que están cubriendo el fondo del plato, en particular anticuerpos contra β_2 -glicoproteínas. Por esa razón podemos concluir que los anticuerpos anticardiolipinas son heterogéneos incluyendo las proteínas que puedan unírseles.

Anticuerpos Antifosfolípidos (aAF)

Los aAF son detectables en los ensayos de anticoagulante lúpico, ensayos anticardiolipinas y en ciertas pruebas de serología para sífilis, de modo tal que estos anticuerpos pueden ser contra diferentes proteínas que se unan a fosfolípidos.

ANTICUERPOS DETECTABLES EN LOS ENSAYOS DE ANTICARDIOLIPINAS

Anti β_2 -glicoproteínas I (Anti- β_2 GPI)

En 1990, tres grupos identificaron independientemente anticuerpos "anticardiolipinas" que no se unían a las cardiolipinas en ausencia de suero o plasma¹³⁻¹⁴. El componente crítico fue β_2 -GPI la cual es una glicoproteína de 50 Kd que está presente en el plasma normal¹⁵⁻¹⁶ y con afinidad por los fosfolípidos aniónicos¹⁷.

In vitro β_2 -GPI inhibe la actividad protombinasa¹⁸, la activación de la vía intrínseca de la coagulación¹⁹ índice agregación plaquetaria²⁰ y generación por parte de las plaquetas del factor Xa²¹. Aunque los datos sugieren que la función de la β_2 -GPI es de naturaleza anticoagulante, sin embargo la diferencia heterocigota u homocigota de la proteína no se asocia con un riesgo aumentado de trombosis²². La β_2 -GPI se une a las membranas que contienen concentraciones fisiológicas de fosfolípidos aniónicos, y los niveles plasmáticos normales, probablemente β_2 -GPI, tiene poco efecto en las reacciones hemostáticas in vivo²³.

Importante es el hecho que los anticuerpos "anticardiolipinas asociadas" con SAF son directamente contra epítopes que se expresan en β_2 -GPI y no en cardiolipinas. Los reportes iniciales difieren si los anticuerpos "anticardiolipinas" se unían a β_2 -GPI en ausencia de fosfolípidos¹³⁻²⁴. Sin embargo, anticuerpos unidos a β_2 -GPI sola, han sido observados por otros grupos de investigación²⁵⁻²⁶. Se concluye entonces que la base de la discrepancia inicial es metodológica.

Actualmente con las técnicas de ELISA normalizadas, estudios recientes han comparado el ensayo de anticardiolipinas convencional con ELISA utilizando como antígeno β_2 -GPI libre de fosfolípidos^{27,28,29}. Los sueros de pacientes con SAF generalmente muestran una excelente correlación entre los 2 ensayos²⁶; no obstante, la discordancia entre ciertos sueros indica la existencia de subgrupos de anticuerpos.

Un pequeño grupo de sueros de pacientes con SAF son reactivos en los ensayos para anti- β_2 -GPI pero no al ensayo estándar de anticardiolipinas. La posible explicación es que esos anticuerpos son dirigidos contra epítopes en β_2 -GPI que no son accesibles a β_2 -GPI cuando está unida a las cardiolipinas. Otra posibilidad es que β_2 -GPI unida a las cardiolipinas no son susceptibles a ser agrupadas de manera de permitir un complejo bivalente con el anticuerpo. Tomando

como premisa que los anticuerpos son especie específicos, reconocerían a los componentes humanos, pero no a β_2 -GPI bovina utilizada como sustrato en algunos ensayos de cardiolipinas lo cual no es la situación en pruebas para detectar específicamente anti β_2 -GPI. este patrón de reactividad no parece estar asociado con SAF. Estos sueros pueden contener auténticos anticuerpos anticardiolipinas (β_2 -GPI independientes), anticuerpos especie específicos, o anticuerpos que reaccionan solo con el complejo β_2 -GPI-fosfolípido.

Anticardiolipinas

En adición a los anticuerpos a β_2 -GPI, el ensayo convencional para anticardiolipinas detecta anticuerpos auténticos anticardiolipina, ejemplos de esos anticuerpos son aquellos que se unen a cardiolipinas en ausencia de las proteínas del suero. La β_2 -GPI, inhibe la unión de esos anticuerpos a las cardiolipinas, presumiblemente por competencia por estructuras de fosfolípidos que son homólogas. Este efecto inhibitorio es mucho menos pronunciado con β_2 -GPI bovina, lo cual explica que esos anticuerpos son detectados en ensayos de anticardiolipinas convencionales en presencia de altos niveles de β_2 -GPI. bovina¹⁶. Los anticuerpos anticardiolipinas auténticos están asociados con sífilis y otras enfermedades infecciosas^{30,27} y pueden ocurrir en individuos aparentemente sanos. Ellos no parecen estar asociados con manifestaciones clínicas de SAF.

Algunos investigadores plantean que los anticuerpos anticardiolipinas en los pacientes con SAF no son directamente contra epítopes de β_2 -GPI, pero reconocen epítopes conformacionales en los fosfolípidos³¹. Este comportamiento no invalida que exista un subgrupo de anticuerpos relacionado con el sitio de unión del complejo β_2 -GPI-fosfolípido.

ANTICUERPOS CONTRA UNIONES DE CARDIOLIPINAS Y OTRAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Potencialmente, las anticardiolipinas pueden detectarse por las pruebas de ELISA, anticuerpos contra uniones de cardiolipinas distintas a la β_2 -GPI de suero humano o bovino. Como ejemplo, se ha demostrado que el factor H del complemento tiene una alta homología con β_2 -GPI, cuando está unido a cardiolipinas que cubren platos de microtitulación en las condiciones habituales usadas para la mayoría de los ELISA anticardiolipinas³². Sin embargo la posibilidad de

que los pacientes puedan tener anticuerpos contra el factor H no ha sido demostrada.

Antiprotrombina

Inicialmente se demostró la presencia de anticuerpos de alta afinidad contra protrombina en 2 pacientes con anticoagulante lúpico e hipoprotrombinemia³³. Los complejos circulantes de anticuerpos y protrombina fueron identificados en el plasma no diluido de los pacientes con aCI y niveles de protrombina normal^{34,35}. Se ha demostrado que los anticuerpos antiprotrombina tienen actividad de anticoagulante³⁵.

Permpikut y colaboradores aislaron una fracción de IgG con clara actividad de anticoagulante lúpico debido a la presencia de anticuerpos antiprotrombina en al menos 9 de 10 muestras de pacientes con anticoagulante lúpico³⁶. Recientemente se ha demostrado por ensayo de ELISA que en 77 pacientes de un total de 139 con anticoagulante lúpico, el 55% tenían anticuerpos antiprotrombina³⁷, además; el 70% aproximadamente estaban asociados a lupus eritematoso sistémico o SAF primario y 20% asociados con infecciones o malignidad³⁷.

Al parecer tanto los anticuerpos contra β_2 -GPI como anticuerpos antiprotrombina asociados a SAF tienen relativa baja afinidad intrínseca. Un alto porcentaje de anticuerpos antiprotrombina son especie específicos para la proteína humana. Los anticuerpos antiprotrombina no son detectables en ELISA anticardiolipinas convencionales; alguna razón de esto sería la baja concentración de protrombina en los pacientes³⁷.

Anti- β_2 -GPI

Está representado por un subgrupo de anticuerpos contra β_2 -GPI y que muestran actividad de anticoagulante lúpico. Es relevante como los factores anticoagulante lúpico anti- β_2 -GPI aumentan el débil efecto anticoagulante de esta proteína³⁸.

ANTICUERPOS CONTRA OTROS FACTORES COAGULANTES

La información es anecdótica, no obstante se describen contra el factor X y factor V inhibidores.

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

Algunos anticoagulantes lúpicos son verdaderos anticuerpos antifosfolípidos ya que se unen directamente a los fosfolí-

pidos en ausencia de proteínas plasmáticas; este hecho se considera controversial; los datos que soportan tal especificidad son limitados^{38,39}, lo cual dificulta la interpretación de las evidencias previas que señalan la existencia de anticoagulantes lúpico específicos para fosfolípidos de fase hexagonal cuando se sabe hoy que en el sistema de ensayo hay presencia de suero o plasma⁴⁰.

ANTICUERPOS NO DETECTABLES EN LOS ENSAYOS DE ANTIFOSFOLÍPIDOS CONVENCIONALES

Anticuerpos contra los componentes de la vía de la proteína C

Hay considerable interés en la posibilidad que anticuerpos asociados que SAF pueden inhibir la vía de proteína C, lo cual es de relevancia clínica en los mecanismos fisiológicos de anticoagulación⁴¹. También se han reportado anticuerpos antitrombomodulina⁴², complejos fosfolípidos-proteína y fosfolípido-proteína S⁴³.

Antivascular heparan sulfato proteoglican (vHSPG)/antiheparina

El antígeno es expresado en el endotelio vascular y juega un papel importante en su función y estructura, siendo requerido para la activación y óptima actividad anticoagulante de antitrombina III. Hay descripciones de autoanticuerpos a estas proteínas asociados a SAF⁴⁴.

Antianexina V.

Las anexinas son una familia de proteínas intracelulares calcio dependientes unidas a los fosfolípidos y tienen importancia funcional en los procesos de membrana tales como exocitosis. Las evidencias sugieren que anexina V (proteína-1 anticoagulante placentaria) –la más abundante de esta familia– está implicada en el desarrollo de SAF⁴⁵. Ella se considera una proteína intracelular, aún cuando ha sido detectada en sitios extracelulares, tales como sangre y líquido amniótico. Se desconoce si la anexina V extracelular es el resultado del daño tisular, secreción, apoptosis o juega un papel en la hemostasis⁴⁵.

Antiquinógenos, anti-CD36, antifosfolipasa A2

El primero que se menciona es requerido para unirse a ciertos anticuerpos contra fosfatidiletanolamina⁴⁶.

CD36 es una glucoproteína de 88 Kd expresada en las plaquetas y células endoteliales, de las cuales se reportan la unión de autoanticuerpos asociados a SAF⁴⁷.

La fosfolipasa A2 como blanco de autoanticuerpos en el contexto de SAF se ha basado en el hecho que fracciones de inmunoglobinas provenientes de algunos pacientes con SAF, inhiben la actividad de esta proteína⁴⁸.

Inmunopatogénesis del Síndrome Antifosfolípido (SAF)

Se conoce poco acerca de la respuesta inmune que induce la producción de anticuerpos asociados con SAF. Aún cuando existen análisis que sugieren la importancia de las células T, se ha demostrado el papel crítico de las células T cuando en modelos animales el SAF puede ser transferido por trasplante de médula ósea.

En los pacientes con SAF, frecuentemente existe más de un anticuerpo dirigido a uniones de proteínas y fosfolípidos^{49,50}. Un número de esos antígenos están asociados físicamente a complejos sustrato-coenzima-enzima ensamblados entre los fosfolípidos de membrana.

Esto sugiere que tales complejos pudieran ser in vivo los inmunógenos responsables de la respuesta inmune en SAF. Los mecanismos por los cuales estos complejos se vuelven inmunogénicos no se conocen.

Potencial efecto de los anticuerpos contra las uniones de proteínas plasmáticas y fosfolípidos

Las características que dependen tanto del anticuerpo (concentración, clase/subclase, valencia, afinidad, carga) como del antígeno (concentración, tamaño, valencia, localización, carga, propiedades químicas) juegan un papel determinante en la interacción que ocurre in vivo. A pesar de que la inhibición directa de la función del antígeno es por neutralización de un anticuerpo y/o disminución de los niveles de ese antígeno, ésta puede deberse también a la depuración de complejos inmunes antígenos-anticuerpo, lo cual se establece por la alta afinidad de los mismos, como es característico en los factores inhibitorios adquiridos; excepto en pequeños grupos de pacientes con anticoagulante lúpico e hipotrombinemia; los anticuerpos asociados con SAF no parecen tener tal actividad. La disposición de complejos inmunes induciendo inflamación y daño de tejidos como la enfermedad del suero y ciertas vasculitis no parecieran ocurrir con los

factores inhibitorios adquiridos o con anticuerpos asociados a SAF.

Al menos 2 mecanismos de los listados en la tabla I están asociados a la unión de anticuerpos a los antígenos presentes en la membrana celular y este evento puede ocurrir incluso si la afinidad intrínseca del anticuerpo es baja. Los datos indican que anticuerpos a β_2 -GPI son de baja afinidad⁵¹ y aumentan el efecto anticoagulante de esta proteína^{30,19}. Una hipótesis que se desprende de ese comportamiento biológico, podría ser la unión entre los anticuerpos y los antígenos existentes en las membranas disminuyendo la velocidad a la cual los antígenos se disocian de los fosfolípidos, de manera tal que alterarían la cinética de las reacciones dependientes de fosfolípidos en donde los antígenos están envueltos.

Mecanismos de Trombosis

Casi todos los estudios de mecanismos de trombosis en SAF fueron realizados previo a la nueva comprensión de la especificidad de los anticuerpos. La tabla II resume los mecanismos propuestos. Entre los muchos mecanismos trombogénicos implicados en el SAF, algunos de los más consistentes y con datos más reproducibles tienen que ver con la inhibición de la vía de proteína C. La importancia clínica del sistema de proteína C en la homeostasis normal es el hecho de su asociación con trombosis en casos de anormalidades hereditarias⁵² y aumento del riesgo de muerte fetal⁵³. Autoanticuerpos contra β_2 -GPI, trombomodulina, proteína C y proteína S, han sido implicados. Estudios recientes demuestran la unión de autoanticuerpos a la superficie de células endoteliales lo cual es dependiente de la presencia de β_2 -GPI. Se sabe que algunos de estos anticuerpos inducen la expresión de moléculas de adhesión vascular (VCAM-1), moléculas-1 de adhesión intercelular, así como aumento de la adhesión de monocitos en cultivo de células endoteliales.

Mecanismos de pérdidas fetales

Las pérdidas fetales asociadas con SAF, están representadas por un especial caso como es la trombosis placentaria. La causa inmediata de muerte fetal relacionada con SAF es la hipoxia debida a insuficiencia del flujo uteroplacentario⁵⁴.

Los estudios histológicos de la placenta revelan una vasculopatía de la arteria espiral materna que induce el infarto de la placenta⁵⁵. Este último puede resultar en disminución de la cantidad de anexina V en la superficie de las vellosidades placentarias en mujeres con SAF y pérdidas fetales recurrentes⁵⁶. Se ha implicado una reactividad de

autoanticuerpo contra las células del trofoblasto⁵⁷. En modelos animales de SAF, parece haber una falla gestacional debido a defectos de la implantación embrionaria⁵⁸.

Mecanismo de Trombocitopenia

La trombocitopenia asociada con SAF es presumiblemente debida a presencia de anticuerpos antiplaquetarios. La reactividad de algunos anticuerpos anticardiolipinas con plaquetas activadas requiere de la presencia de β_2 -GPI⁵⁹. Se han demostrado anticuerpos monoclonales murinos para β_2 -GPI que se unen a las plaquetas en presencia de β_2 -GPI⁶⁰. Por otro lado el CD36, una glucoproteína de la membrana de las plaquetas y de las células endoteliales puede ser un elemento diana de los anticuerpos antiplaquetarios en el SAF⁶¹.

Implicaciones clínicas de las pruebas de laboratorio

La identificación de β_2 -GPI, protrombina y otras proteínas como blanco de autoanticuerpos en SAF induciría a la mejora de pruebas clínicas. Autoanticuerpos contra β_2 -GPI son detectables en ELISAs^{62,63} en los cuales no hay antifosfolípidos y en ensayos de inmunotransferencia (inmunoblotting)⁶⁴. Los inmunoensayos que utilizan los antígenos de proteínas purificadas tienen ventajas sobre las pruebas de fosfolípidos convencionales. Como ejemplo: varios estudios han demostrado que la positividad de los ensayos para anti β_2 -GPI tiene una asociación mayor con las manifestaciones clínicas de SAF que cuando la positividad es detectada por el ensayo de cardiolipinas convencionales^{64,29}. Estudios prospectivos clínicos en los cuales los nuevos ensayos sean realizados en paralelo con pruebas de anticardiolipinas convencionales, son necesarios para determinar cual de los nuevos ensayos en realidad aumentan nuestra resolución diagnóstica y capacidad pronóstica.

Tratamiento

El hecho de que el SAF sea una entidad de descripción reciente y la circunstancia de no existir un buen número de estudios controlados en forma prospectiva en relación con el tratamiento de pacientes con esta condición, hace que aún no se tengan pautas óptimas de tratamiento para la enfermedad.

En el tratamiento del SAF se han utilizado esteroides, inmunosupresores, aspirina, plasmaféresis, dipiridamol, heparina y dicumarínicos.

El uso de esteroides e inmunosupresores estaría encaminado a disminuir o eliminar a los aAF. Sin embargo debido a los

Tabla 1

Algunos efectos potenciales de los autoanticuerpos contra las uniones de fosfolípidos-proteínas plasmáticas

1. Los anticuerpos pueden inhibir directamente antígenos con función enzimática o cofactor (anticuerpos neutralizantes).
2. Los autoanticuerpos y los antígenos pueden unirse a los antígenos en fase fluida y disminuir los niveles del antígeno en el plasma por la vía de depuración de complejos inmunes.
3. Los autoanticuerpos y los antígenos pueden formar complejos inmunes que se depositan en la pared de los vasos, induciendo inflamación y daño tisular.
4. Los autoanticuerpos pueden causar disregulación de las uniones antígenos fosfolípidos debido a entrecruzamientos de los antígenos con la membrana.
5. Los autoanticuerpos pueden iniciar eventos mediados por células por entrecruzamiento de antígenos unidos a la superficie celular o de receptores de superficie celular.

Tabla 2

Mecanismos propuestos de trombosis mediado por anticuerpos en el Síndrome Antifosfolípido

Mecanismo	Asociación potencial con autoanticuerpos
1. Inhibición de reacciones <ul style="list-style-type: none"> — Anticoagulantes — Inhibición vía Proteína C: <ul style="list-style-type: none"> • Inhibición de actuación • Inhibición de actividad • Anticoagulante proteína — Inhibición de la actividad antitrombina III — Inhibición de actividad anticoagulante 	Antitrombomodulina, antiproteína C, antitrombina Antiproteína C, antiproteína S, antifacto V, anti-β ₂ -GPI Anti-vHSPG, antiheparina, anti β ₂ -GPI
2- Inhibición de la fibrinólisis: <ul style="list-style-type: none"> • Incremento PAI-1 • Inhibición de la fibrinólisis dependiente del factor XII 	Desconocido Anti β ₂ GPI
3. Eventos mediados por células <ul style="list-style-type: none"> — Aumento de la actividad procoagulante de células endoteliales <ul style="list-style-type: none"> • Incremento de expresión de factor tisular • Incremento de expresión de moléculas de adhesión 	Desconocido Anti β ₂ GPI
4. Disregulación de ecosanoides <ul style="list-style-type: none"> • Inhibición de producción de prostaciclina por células endoteliales • Aumento de la producción de Tromboxano plaquetario • Aumento de la producción de PAF • Activación/agregación plaquetaria 	Anti-fosfolipasa A ₂ Desconocido Desconocido Anti β ₂ GPI, antitrombina

anti-β₂GPI = anti- β₂glicoproteína I; anti-vHSPG = antivascular heparan sulfato proteoglican; PAI-1=inhibidor del activador del plasminógeno 1; PAF = actor de activación plaquetaria.

efectos secundarios de estos medicamentos con su administración prolongada, hay acuerdo general en utilizar tratamiento con antiagregantes y/o anticoagulantes en estos pacientes.

Se ha recomendado la anticoagulación fundamentalmente a pacientes con trombosis venosas, administrándose en forma continua y prácticamente de por vida, manteniendo un INR (International Normalized Ratio) superior a 3⁶⁵. De un estudio realizado en una serie de 147 pacientes con SAF y seguidos desde 1983, 69% de ellos presentaron trombosis recurrentes; los que recibieron warfarina manteniendo un INR mayor a 3 no tuvieron ninguna recurrencia⁶⁶. Se ha tratado de usar anticoagulación oral manteniendo un INR menor a 3, en un intento de minimizar el riesgo de sangramiento pero con este esquema no se previene las recurrencias trombóticas.

En razón de que no está claro si el accidente vascular cerebral es mediado por plaquetas o por factores de la coagulación; no hay consenso para el uso de agentes plaquetarios activos (aspirina, ticlopidina o dipyridamol) o anticoagulantes (warfarina) como tratamiento. De acuerdo a lo que se obtiene por estudios retrospectivos, las personas tratadas con warfarina sufren recurrencias trombóticas al suspenderla, por otro lado, las personas que reciben warfarina a dosis bajas o moderadas (INR menor 3) sufren mayores recurrencias que las tratadas con dosis altas¹.

Un esquema de tratamiento a seguir en los casos de trombosis arteriales, sería la administración inmediata de heparina, seguida de la administración de warfarina por poco tiempo y luego aspirina de por vida (en casos de trombosis de pequeños vasos o primer episodio de trombosis en un vaso mediano. Para las trombosis de vasos medianos o grandes, o para aquellos casos donde no hay precipitantes aparentes. Lo recomendable es warfarina a altas dosis por vida¹.

En relación con las pérdidas fetales recurrentes se ha utilizado tratamiento con prednisona, aspirina y heparina, solas o combinadas.

En un estudio no aleatorio de pacientes sin lupus con altos títulos de IgG a CL y/o ACL y dos o más pérdidas fetales, se ensayaron tres regímenes de tratamiento que fueron igualmente efectivos: aspirina (81 mg/día), aspirina + prednisona (la prednisona inicialmente a 40 mg/día y disminuyendo rápidamente la dosis) o aspirina inicialmente (primeras 12 semanas), seguida de heparina de la semana 13 a la 32 (10.000 a 20.000 U/día) y retorno nuevamente a la aspirina⁶⁷. Se pudo observar que el éxito del tratamiento en un embarazo

no garantizó que funcionara en embarazos subsiguientes; un embarazo pudo llegar a término espontáneamente después de varias pérdidas. El esquema de administración aspirina/heparina fue menos tóxico que el Prednisona/aspirina⁶⁸. Se ha observado que la prednisona puede empeorar el pronóstico del embarazo en pacientes con aAF y pérdidas fetales previas.

Las recomendaciones actuales para pacientes con aAF durante la gestación son: a) administrar heparina (10.000 a 15.000 U/día) para aquellas que tengan antecedentes de trombosis previas; b) las embarazadas sin historia de trombosis, pero con antecedentes de pérdidas fetales, tratar solo con aspirina; c) las que tienen aAF pero sin sintomatología clínica, no deben ser tratadas¹¹.

Con la producción de un modelo animal del SAF, se ha especulado sobre la utilidad del tratamiento del mismo con IL3⁶⁹. Esto aguarda por comprobación en humanos.

La trombocitopenia moderada (mayor a 50.000) no necesita tratarse, a menos que se deba a un LES activo. Cuando es menor de 50.000, se pueden administrar dosis elevadas de esteroides.

El tratamiento del SAF "catastrófico" consiste en dosis elevadas de esteroides, anticoagulación, ciclofosfamida, plasmaféresis y gammaglobulina endovenosa. Esta eventualidad frecuentemente es fatal.

Bibliografía

1. Lockshin, M.D.: Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Rheum. Dis Clin. N.A.* 1994; 20(1): 45-59.
2. Asherson, R.A.; Doherty, D.G.; Vergani, D.; Khamashat, M.A. and Hughes, G.R.V.: Major histocompatibility complex associations with the primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*, 1992; 35:1124-1125.
3. Camps, M.T.; Cuadrado, M.J.; Ocón P.; et al: Association between HLA Class II antigens and primary antiphospholipid syndrome from the South of Spain. *Lupus*, 1995; 4:51-55.
4. Camps, M.T.; Cuadrado, M.J.; Ocón, P.; Sánchez-Lora, J.; et. al: Genetic differences between primary and secondary antiphospholipid syndrome. *Am J Med.* 1996.
5. Pangborn, M.C.: Isolation and purification of a serologic active phospholipid from beef heart. *J Biol Chem.* 1952; 142:247-256.
6. Moore, J.E. and Lutz, W.B.: The natural History of systemic lupus an approach to its study through chronic biologic fase positive reactors. *J Chronic Dis.* 1955; 1:297-316.
7. Conley, C.L. and Hartmann, R.C.: A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest.* 1952.
8. Feinstein, D.L. and Rapaport, S.I.: Acquired inhibition of blood coagulation. *Prog hermostas Thromb.* 1972: 1-75,95

9. Harris, E.N.; Garavi, A.E.; Boyle, M.L. et al: Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 1983; 2:1211-1214.
10. Hughes, G.R.V. Thrombosis, abortion cerebral disease and the lupus anticoagulant *B.M.J.*, 1983; 287:1088-1089.
11. Khamashata, M.A. El síndrome de Hughes: síndrome anticardiolipina o síndrome antifosfolípido. *Rev. Clin. Esp.* 1995; 195:5-7.
12. Bevers E.M.; Galli, M.; Barbui, T.; Comfurius, P.; Zwaal, RFA: Lupus anticoagulant IgG's (LA) are not directed to phospholipids only, but to a complex of lipid-bound human prothombin. *Throm Haemost* 66629, 1991.
13. Galli, M.; Confurjus, P.; Maassen, C.; Hemker, H.C.; De Baets, M.H. van Breda-Vriesman, P.J.C., Barbui, T.; Zwaal RFA; Bevers, E.M.: Anticardiolipin antibodies directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet* 335:1544-1547, 1990.
14. Matsuura, E.; Igarashi, Y.; Fujimoto, M.; Ichikawa K. Koike, T.: Anticardiolipin cofactor (s) and differential diagnosis of autoimmune disease, *Lancet* 336:177-178, 1990.
15. Steinkasserer, A.; Estaller, C.; Weiss E.H.; Sim, R.B.; Day, A.J.: Complete Nucleotide and amino acid sequence of human beta-2-glycoprotein I. *Biochem J.* 277:387-391, 1991.
16. Matsuura, E.; Igarashi, M.; Igaras, Y.; Nagae, H.; IckiKawa, K.; Yasuda, T.; Koike, T.: Molecular definition of human beta-2-glycoprotein by cDNA cloning and inter-species differences of beta-2-glycoprotein in alteration of anticardiolipin binding. *Int Immunol* 3:1217-1221, 1991.
17. Wurm, H.: beta-2-glycoprotein I (apolipoprotein II) interactions with phospholipid vesicles. *Int J Biochem* 16:511-515, 1984.
18. Nimpf, J.; Bevers, E.M. Bomans, P.H.H. Till, U.; Wurm, H.; Kostner, G.M.; Zwaal, R.F.A.: Prothombinase activity of human platelets is inhibited by β_2 -GPI I. *Biochim Biophys Acta* 884:142-149, 1986.
19. Schousboe, I.; β_2 -GPI I: a plasma inhibitor of the contact activation of the intrinsic blood coagulation pathway, *Blood* 66:1086-1091, 1985.
20. Nimpf, J.; Wurm, H.; Costner, G.M.: β_2 -GPI I (apo II) inhibits the release reaction of human platelets during ADP induced aggregation. *Atherosclerosis* 63:109-114, 1987.
21. Shi, W.; Chong, B.H.; Hogg, P.J.; Chesterman, C.N.: Anticardiolipin antibodies block the inhibition by β_2 GPI I of the factor Xa generating activity of platelets. *Thromb Haemost* 70: 342-345, 1993.
22. Banesi, LEJMM, van der Linden IK, Bertina RM, β_2 -GPI I deficiency and the risk of thrombosis. *Throm Haemost* 67:649-653, 1992.
23. Roubey, RAS, Harper M.F.; Lentz, B.R.: The interaction of β_2 -GPI I with phospholipid membranes (abstract). *Arthritis Rheum* 38 (Suppl 9): s211, 1995.
24. McNeil, H.P.; Simpson, R.J.; Chesterman, C.L.; Krillis, S.A.: Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: β_2 GPI I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci usa* 87:4120-4124, 1990.
25. Hunt, J.; Krillis, S.: The fifth domain of b2GPI I contains a phospholipid binding site (cys 281-cys288) and a region recognised by anticardiolipin antibodies. *J Immunol* 152:653-659, 1994.
26. Matsuura, E.; Igarashi, Y.; Yasuda, T.; Koike, T.; Triplett, D.A.: Anticardiolipin antibodies recognize β_2 GPI I. structure altered by interacting with an oxygen modified solid phase surface. *J Exp Med* 179: 457-462, 1994.
27. Matsuura, E.; Igarashi, Y.; Fujimoto M.; Ichikawa, K.; Suzuki, T.; Sumida, T.; Yasuda, T.; Koike, T.: Heterogeneity of anticardiolipin antibodies defined by the anticardiolipin cofactor. *J. Immunol* 148:3885-3891, 1992.
28. Balestrieri, G.; Tincani, A.; Spatola, L.; Allegri, F.; Prati, E.; Cattaneo, R.; Valesini, G.; Del Papa, N.; Meroni, P.: Anti-beta2GPI I antibodies: a marker of antiphospholipid syndrome? *Lupus* 4:122-130, 1995.
29. Roubey, R.A.S.; Maldonado, M.A.; Byrd, S.N.: Comparison of an enzyme-linked immunosorbent assay for antibodies to β_2 GPI I and a conventional anticardiolipin immunoassay *Arthritis Rheum* 39:1606-1607, 1996.
30. Roubey, R.A.S.; Pratt, C.W.; Buyon, J.P.; Winfield, J.B.: Lupus anticoagulant activity of autoimmune antiphospholipid antibodies is dependent upon β_2 GPI I. *J Clin Invest* 90:1100-1104, 1992.
31. Pierangeli, S.A.; Harris, E.N.; Davis, S.A.: Del Lorenzo G, β_2 GPI enhances cardiolipin binding activity but is not the antigen for antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol* 82:565-570, 1992.
32. Kertesz, Z.; Yu, B.; Steinkasser, A.; Haupt, H.; Benhan, A.; Sim, R.B.: Characterization of binding of human β_2 GPI to cardiolipin, *Biochem J* 310:315-321, 1995.
33. Bajaj, S.P.; Rapaport, S.I.; Fierer, D.S.; Herbs, K.D.; Schwartz, D.B.: A mechanism for the hypoprothrombinemia of the acquired hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome. *Blood* 61:684-692, 1983.
34. Edson, J.R.; Vogt, J.M.; Hasegawa, D.K.: Abnormal prothrombin-crossed-immunoelectrophoresis in patients with lupus inhibitors. *Blood* 64:807-816, 1984.
35. Fleck, R.A.; Rapaport, S.I.; Rao, L.V.: anti-prothombin antibodies and the lupus anticoagulant. *Blood* 72:512-519, 1988.
36. Permpikul, P.; Rao, L.V.M.; Rapaport, S.I.: Functional and binding studies of the roles of prothrombin and β_2 GPI I in the expression of lupus anticoagulant activity. *Blood* 83:2878-2892, 1994.
37. Arvieux, J.; Darnige, L.; Caoron, C.; Reber, G.; Bensa, J.C.; Colomb, M.G.: Development of and ELISA for autoantibodies to prothrombin showing their prevalence in patients with lupus anticoagulant. *Thromb Haemost* 74:1120-1125, 1995.
38. Pierangeli, S.S.; Harris, E.N.; Gharavi, A.E.; Goldsmith, G.; Blanch, B.W.; Dean W.L.: Are immunoglobulins with lupus anticoagulant activity specific for phospholipids? *Br. J Haematol* 85: 124-132, 1993.
39. Goldsmith, G.; Pierangeli, S.S.; Harris, E.N.; Gharavi, A.E.; Branch, B.W.: Inhibition of prothrombin activation by antiphospholipid antibodies and β_2 GPI I. *Br. J Haematol* 87:548-554, 1994.
40. Rauch, J.; Tannenbaum, M.; Tannenbaum, H.; Ramelson, H.; Cullis, P.R.; Tilcock, C.P.S.; Hope, N.J.; Hanoff, A.S.: Human Hydrindoma lupus anticoagulant distinguish between lamella and hexagonal phase lipid systems. *J Biol Chem* 261: 9672-9677, 1986.
41. Esmon, C.T.: The protein C anticoagulant pathway. *arteriocler Thromb Vase Biol* 12: 135-145, 1992.
42. Oosting, J.D.; Preissner, K.T.; Derksen, R.H.W.M.; De Groot, P.G.: Autoantibodies directed against the epidermal growth factor-like domains of thrombomodulin inhibit protein C activation in vitro. *Br J. Haematol* 85: 761-768, 1993.
43. Oosting J.D.; Derksen, R.H.W.M.; Bobbink, I.W.G.; Hackeng, T.M.; Bouma, B.N.; De Groot, P.G.: Antiphospholipid antibodies directed against a combination of phospholipid with prothrombin protein C, or protein S.: and explanation for their pathogenic mechanism? *Blood* 81:2618-2625, 1993.
44. Shibata, S.; Harpel, P.C.; Gharavi, A.; Rand, J.; Fillit, H.: Auto-antibodies to heparin from patients with antiphospholipid antibody syndrome inhibit formation of antithrombin III - thrombin complexes. *Blood* 83: 2532-2540, 1994.

-
-
45. Van Heerde, W.I.; De Groot, P.G.; Reutelingsperger, C.P.M.: The complexity of the phospholipids binding protein annexin V. *Thromb Haemost* 73: 172-179, 1995.
 46. Sugi, T.; McIntyre, J.A.: Autoantibodies to phosphatidyletanolamine (PE) recognize a kininogen-PE complex. *Blood* 86:3083-3089, 1995.
 47. Rock, G.; Chauhaa, K.; Jamieson, G.A.; Tandon, N.N.: Anti CD36 antibodies in patients with lupus anticoagulant and thrombotic complications. *Br J Haematol*, 88:878-880, 1994.
 48. Schorer, A.E.; Duane, P.G.; Woods, V.L.; Niewoehner, D.E.: Some antiphospholipids antibodies inhibit phospholipase A2 activity. *J Lab Clin Med* 120:67-77, 1992.
 49. Galli, M.; Comfurius, P.; Barbui, T.; Zwaal, R.F.A.; Bevers, E.M.: Anticoagulant activity of β_2 GPI I is potentiated by a distinct subgroup of anticardiolipin antibodies. *Thromb Haemost*, 68:297-300, 1992.
 50. Bevers, E.M.; Galli, M.; Barbui, T.; Comfurius, P.; Zaal, R.F.A.: Lupus anticoagulant IgG's (LA) are not directed to phospholipids only, but to a complex of lipid-bound human prothrombin. *Thromb Haemost* 66:629-632, 1991.
 51. Roubey, R.A.S.; Eisenberg, R.A.; Harper, M.F.; Winfield, J.B.: Anticardiolipin autoantibodies recognize β_2 GPI I in absence of phospholipid: Importance of antigen density and bivalent binding. *J Immunol* 154:954-960, 1995.
 52. Dahlback, B.: Physiological anticoagulation: Resistance to activated protein C and venous thromboembolism. *J Clin Invest* 94:923-927, 1994.
 53. Sanson, B.J.; Friederich, P.W.; Simioni, P.; Zanardi, S.; Huissman, M.V.; Girolami, A.; Ten Cate, J.W.; Prints, M.H.: The risk of abortion and stillbirth in antitrombin, protein C, protein S deficient women. *Thromb Haemost* 75: 387-388, 1996.
 54. Branch, D.W.: Thoughts on the mechanism of pregnancy loss associated with the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 3:275-280, 1994.
 55. De Wolf, F.; Carreras, L.O.; Moerman, P.; Vermynen, J.; van Assehe, A.; Renaer, M.: Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeat thromboembolic accidents, recurrent fetal loss and a lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol* 142:829-834, 1982.
 56. Rand, J.H.; Wu, X.X.; Guller, S.; Gil, J.; Guha, A.; Scher, J.; Lockwood, C.J.: Reduction of annexin V (placental anticoagulant protein I) on placental villi of women with antiphospholipids antibodies and recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 171:1566-1572, 1974.
 57. McCrae, K.R.; De Michele, A.M.; Pandhi, P.; Balsai, M.J.; Samuels, P.; Graham, C.; Lala, P.K.; Cines, D.B.: Detection of antitrophoblast antibodies in the sera of patients with anticardiolipin antibodies and fetal loss. *Blood* 82: 2730-2741, 1993.
 58. Sthoeger, Z.M.; Mozes, E.; Tartakovsky, B.: Anticardiolipin antibodies induce pregnancy failure by impairing embryonic implantation. *Proc. Natl Acad Sci USA* 90:6464-6467, 1993.
 59. Shi, W.; Chong, B.H.; Chesterman, C.N.: β_2 glycoprotein I is a requirement for anticardiolipin antibodies binding to activated platelets: differences with lupus anticoagulants. *Blood* 81:1255-1262, 1993.
 60. Arvieux, J.; Roussel, B.; Pouzol, P.; Colomb, M.G.: Platelet activating properties of murine monoclonal antibodies to β_2 GPI I. *Thromb Haemost* 70:336-341, 1993.
 61. Rock, G.; Chauhan, K.; Jamieson, G.A. and Tandon, N.N.: Anti-CD36 antibodies in patients with lupus anticoagulant and thrombotic complications. *Br J Haematol*, 1994; 888-878-880.
 62. Viard, J.P.; Amoura, Z.; Bach, J.F.: Association of anti β_2 GPI I antibodies with lupus type circulating anticoagulant and thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 93:181-186, 1992.
 63. Marinuzzo, M.E.; Forastiero, R.R.; Carreras, L.O.: Anti β_2 GPI I antibodies: Detection and association with thrombosis. *Br J Haematol* 89:397-402, 1995.
 64. Cabiedes, J.; Cabral, A.R.; Alarcón Segovia, D.: Clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome in patients with SLE associate more strongly with anti β_2 GPI I than with antiphospholipids antibodies. *J Rheumatol* 22:1899-1906, 1995.
 65. Asherson, R.A. and Cervera, R.: The antiphospholipid syndrome in evolution. *Ann. Rheum. Dis*, 1992; 51-147-150.
 66. Asherson, R.A.; Tikly, M.; Staub, H. et al: Infectious endocarditis, rheumatoid factor, and anticardiolipin antibodies. *Ann. Rheuma. Dis*. 1990; 49: 107-108.
 67. Branch, D.W.; Silver, R.M.; Blackwell, J.L. et al: Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: An update of the Utah experience. *Obstet Gynecol*, 1992; 80:614.
 68. Cowchock, P.S.; Reece, E.A.; Balalan, D. et al: Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies. A collaborative randomized trial comparing prednisone to low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 1992; 166:1318.
 69. Fishman, P.; Falach-Vaknine, E.; Zigelman, R.; et al: Prevention of fetal loss in experimental antiphospholipid syndrome: by in vivo administration of recombinant interleukin-3. *J. Clin Invest* 1993; 91:1634-1837.

PREVENCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS

Luis F. Chacín Álvarez*

La diabetes mellitus es la enfermedad metabólica más frecuente en nuestro medio, pues afecta a un millón de venezolanos, la mitad de los cuales no se ha diagnosticado. Significa este problema de salud pública un creciente factor de morbi-mortalidad, sufrimiento físico, años de vida perdidos, incapacidad y elevados costos para la estructura sanitaria nacional.

Es de vital importancia construir una barrera contra la expansión exagerada de la diabetes mellitus. Esta barrera no es otra que la acción preventiva. Numerosos estudios prospectivos, realizados durante las últimas décadas, han demostrado que la prevención de las enfermedades crónicas como la diabetes no es una ambición utópica sino es una realidad factible. Lo más frecuente es que los individuos estén sometidos a la acción de múltiples factores de riesgo en lugar de la acción dañina de uno solo, y es el diabético el típico ejemplo de la interacción de diferentes factores para producir daño aditivo sobre la macro y microcirculación^{1,2,3,4,5,6,7}.

En las últimas décadas se ha producido un extraordinario aumento de los casos de diabetes mellitus (DM) en el mundo entero. Se estima que cada 15 años se está duplicando la población de diabéticos, causando un impacto negativo para la calidad de la salud mundial; con severas repercusiones personales, familiares y sociales. Esta enfermedad, es un grave problema de salud pública y de muy altos costos, no distingue edades o niveles socio-económicos. Es necesario construir un muro de contención ante esa avalancha esperada de diabéticos y sus complicaciones. Esa "represa" no es otra cosa que la *prevención*.

El patriarca de la medicina preventiva en Venezuela, Dr. Francisco A. Rísquez afirmó: "*El fin supremo de la medicina es curar, más por encima existe todavía un propósito ideal: Prevenir, y para cuando esto es ya tarde y aquello no es posible, aún queda un recurso: aliviar*" (1927). El prócer cubano José Martí, dijo que "*es preferible colocar una baranda al borde del precipicio que construir un hospital al fondo del barranco*".

No queda otro remedio; es necesario que las instituciones sanitarias inviertan en prevención y control de las enfermedades crónicas, para mejorar la calidad de vida de la población y así también tratar de evitar los tremendos costos de los problemas médicos o quirúrgicos, visual, renal de tipo cardiovascular, neuropatías y las lesiones de los pies, características de esta enfermedad. Para la lucha antidiabética en Venezuela, es indispensable coordinar esfuerzos, y se hace vital el relanzamiento del Programa Nacional de Diabetes con el apoyo de la recién creada Comisión Presidencial de Lucha Antidiabética (COPLAD), a nivel central y en cada Estado, ad honorem, que haga más eficiente las iniciativas y esfuerzos tanto del sector público como privado. El decreto sobre la creación de la COPLAD, fue firmado por el Presidente de la República Dr. Rafael Caldera y el Consejo de Ministros en la última sesión del año 1997, decreto N° 2324 y apareció en la Gaceta Oficial 36381 del 26 de Enero de 1998. Fue juramentada en el Palacio de Miraflores el 19 de Agosto de 1998 y se encuentra actualmente en pleno funcionamiento. Esta iniciativa impulsada por un grupo de médicos, representantes de varias instituciones y sociedades científicas, logra culminar un proceso de varios años en que hemos venido planteando la necesidad de coordinar y unir

* Médico Internista.
Hospital Vargas de Caracas.

esfuerzos institucionales públicos y privados en respaldo al plan nacional de diabetes. Sin ninguna duda ha sido muy importante el apoyo brindado a la idea por el Ministro de Sanidad y Asistencia Social Dr. José Félix Oletta.

La prevención de la diabetes, así como de cualquier otra enfermedad, puede dividirse en tres etapas:

PREVENCIÓN PRIMARIA:

Son aquellas actividades dirigidas a prevenir en la población general o en los individuos con factores de riesgo, la aparición de la diabetes.

Diabetes tipo 1:

La herencia es un factor de riesgo irreversible. En hijos de personas con diabetes insulino dependiente (tipo 1), tienen un riesgo aproximado de 5% (2-3% si la madre es diabética y el doble es decir 5-6% si es el padre quien tiene la enfermedad). En la población general de raza blanca, este riesgo diabético es de 0,2 - 0,5%, es decir que personas con familiares en primer grado de diabéticos tipo 1 tienen 10 veces mayor riesgo de desarrollar diabetes. Las estrategias para evitar la DM tipo 1 (representan el 15% de todos los casos de DM), se están definiendo y se encuentran en etapas avanzadas de investigación. Entre ellas el papel de la lactancia materna (Se sabe que alimentar al niño recién nacido, durante los primeros meses de la vida, con lactancia materna, disminuye el riesgo de tener DM tipo 1). Hay controversia al respecto, algunos opinan que la leche de vaca "es inocente" hasta que se pruebe lo contrario. Mientras esta discusión se dilucida a través de estudios prospectivos y controlados, debemos recomendar la lactancia materna que no solamente es valiosa desde los puntos de vista nutricional, inmunológico y afectivo, sino que realmente puede tener beneficios en prevención primaria de DM tipo 1.

Las otras intervenciones preventivas consisten en tratamientos dirigidos al origen inmunológico de la enfermedad con inmunosupresores, inmunomoduladores, nicotinamida, insulino terapia, vacunaciones, etc... Al menos tres estudios prospectivos se encuentran actualmente en desarrollo. El European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT). Otro estudio sobre nicotinamida se realiza en Alemania (Deutsche Nikotinamid Interventionsstudie (DENIS). Gran expectativa está creando el Diabetes Prevention Trial-Type 1 (DPT-1). Este último estudio, planificado por el National Institute of Diabetes and Digestive and

Kidney Diseases, comenzó con una amplia pesquisa entre familiares directos de pacientes con DM tipo 1. Evaluando mas de 60.000 personas, de 3 a 45 años, a los cuales se les investiga anticuerpos contra células del islote (ICA), anticuerpos antiinsulínicos (IAA) y test de tolerancia glucosada intravenosa (IVGTT). Al determinar individuos de alto riesgo, con 50% de probabilidad de desarrollar DM tipo 1 en 5 años, se dividirán en dos grupos: uno de tratamiento experimental, al cual se administra inyecciones de insulina subcutánea BID, más insulina endovenosa al inicio del estudio y al final de cada año del estudio. Los sujetos con tratamiento tipo, sólo serán evaluados cada 6 meses. Otros individuos con riesgo intermedio, de 25 a 50% de posibilidad de desarrollar DM tipo 1 en 5 años, son elegidos para participar en la evaluación de insulina oral, con dos grupos: tratamiento activo y grupo placebo. Esta parte del estudio es doble ciega. El DPT-1 completarse en 6 años. Estas experiencias son netamente experimentales y hasta su conclusión no autoriza imitar tratamientos similares en casos individuales. En el futuro no muy lejano seguramente se podrá prevenir un buen número de casos⁸.

Diabetes tipo 2

La gran mayoría de los casos de diabetes es la DM No insulino dependiente (tipo 2), representan el 85% de todos los casos. *Los factores de riesgo* para desarrollar este tipo de diabetes son los siguientes: Tener mas de 40 años, sobrepeso u obesidad, historia familiar de diabetes, tener hipertensión arterial, colesterol o triglicéridos elevados, tener obesidad central, haber tenido diabetes durante el embarazo (gestacional), haber tenido hijos con peso al nacer superior a 4 kg. Son los factores que conforman el Síndrome Metabólico. El Dr. P. Zimmet revisa sus componentes y agrega algunos: Intolerancia glucosada, hiperinsulinemia, resistencia insulínica, microalbuminaria, resistencia a leptina, incremento de VLDL (triglicéridos), decremento de HDL (colesterol), hipertensión, obesidad central e hiperleptinemia⁹.

¿Entonces, como podemos prevenir la diabetes? Ya se ha determinado categóricamente que el cambio en el "estilo de vida" puede evitar y algunas veces revertir la presencia de esta enfermedad. Evitando o corrigiendo el sobrepeso y la obesidad mediante un plan nutricional adecuado, comiendo menos grasas y azúcares refinados, incrementando la actividad física aeróbica (por ejemplo, caminar diariamente 45 minutos o una hora). El ejercicio debe ser estimulado por el Estado, en forma planificada en grupos de población, a todas las edades, creando el hábito del ejercicio y el deporte desde

las escuelas, liceos, universidades, comunidades, lugares de trabajo y fábricas, etc. En algunos casos pueden utilizarse medicamentos útiles para mejorar la tolerancia glucosada. Ninguno de estos objetivos puede lograrse sin el desarrollo de la educación sanitaria, nutricional y diabetológica. Estudios recientes realizados en Suecia y en China de carácter prospectivo, han demostrado que la intervención, con medidas dietéticas y ejercicio, en comunidades y en personas con alteración de la tolerancia glucosada pueden reducir el riesgo de desarrollar DMNID hasta en un 50%. La prevención debe iniciarse in utero, realizando un buen control prenatal, evitando la desnutrición fetal y también la obesidad de la embarazada ya que muchas de nuestras embarazadas quedan con sobrepeso que después no logran rebajar, la diabetes gestacional debe ser diagnosticada y su tratamiento adecuado. En algunos casos realizar exámenes prenatales para conocer bienestar fetal, en especial en aquellas madres que tienen antecedentes de macrosomías fetales. La familia y la institución escolar juegan un papel fundamental para la atención nutricional durante la niñez. Educando a las encargadas de la alimentación del niño para evitar los muy frecuentes lactantes farináceos y los “gorditos” escolares. Debe insistirse en la calidad de los alimentos y bebidas de las cantinas escolares. Debe estimularse desde la infancia los hábitos deportivos; lamentablemente en la mayoría de nuestras instituciones escolares oficiales esta actividad no existe ni siquiera en la mente de sus directores. Es deseable que representantes del sector salud, sociedades científicas, universidades coordinen conjuntamente con gobernadores, alcaldes, asociaciones de vecinos, eventos como: cierre frecuente de avenidas o calles en las ciudades para facilitar caminatas, trote, aerobics o cualquier actividad deportiva similar. Son necesarios más canchas o terrenos para realización de deportes. Debe utilizarse los medios de comunicación (radio, televisión, prensa, etc.), nacionales, regionales o locales, para difundir mensajes repetitivos destinados a la transformación de estilos de vida inadecuados.

Estimular la construcción de comedores populares que expendan y enseñen hábitos adecuados de alimentación, desarrollar programas educativos en los institutos de educación para talleres de orientación, charlas, foros sobre la importancia de la buena alimentación y el ejercicio, riesgos de la obesidad, estrés, etc... Hacer programas educativos para talleres y autocontrol de peso, dictado por equipos multidisciplinarios de médicos, nutricionistas, psicólogos, etc., adaptar los planes nutricionales de acuerdo con edad, sexo,

estado fisiológico, ocupación, peso, actividad física-deportiva, consideraciones étnicas, económicas, familiares, sociales, etc., supervisar profesional de comedores escolares, industriales, universitarios, etc., ampliar la educación sanitaria y educar a los educadores para poder lograr la cooperación de los grupos de riesgo. “Podemos llevar el caballo al río, pero no podemos obligarlo a beber agua”, es decir se requiere una excelente relación médico-paciente, o mejor equipo de salud-persona sana en riesgo, para poder lograr cambios positivos de actitud ante la vida. En las unidades de diabetes, realizar charlas mensuales a los diabéticos, sus familiares y la comunidad general llevando hacia la comunidad este mensaje preventivo. La educación para la salud debe comenzar desde la primera infancia.

Debemos evitar la falta de adhesión de los pacientes con obesidad al tratamiento convencional con dieta y ejercicios, combatiendo la charlatanería y los métodos “alternativos” que distorsionan, retardan y dificultan la posibilidad de lograr un peso saludable.

Son numerosas las experiencias mundiales que afirman que el cambio del estilo de vida por hábitos más saludables permiten la reversión de factores de riesgo para el desarrollo de DM. La obesidad, particularmente entre los familiares inmediatos de diabéticos, es un condicionante principal para el desarrollo de DM tipo 1. Numerosas encuestas epidemiológicas afirman que el porcentaje de sobrepeso y obesidad en la población general se está incrementando. En el estudio de salud de las enfermeras, en Estados Unidos en 113.861 mujeres con edad de 30 a 55 años al inicio, después de un seguimiento de 8 años y en el estudio de los profesionales de salud con 51.529 hombres con edades de 40 a 75 años, seguidos por 5 años, se demostró lo siguiente: en mujeres con índice de masa corporal (IMC) de 23/24 kg/m² (que tienen un IMC normal) tenían un riesgo de DM 3,6 veces mayor que mujeres con IMC <22. Este riesgo relativo aumenta progresivamente al incrementar el IMC. Así con IMC >35 kg/m² el riesgo de DM es >60. Igualmente se observó en hombres con IMC >35 el riesgo de presentar DM fue de 40 veces mayor comparado con IMC de 23¹⁰. En ambos estudios se demostró que el ejercicio al menos una vez por semana se asoció con 30% de reducción en la incidencia de DM. En la ciudad China de Da Qing, desde 1986 se inició un estudio prospectivo, donde 110.660 hombres y mujeres fueron investigados con curva de tolerancia glucosada, de los cuales 577 se diagnosticaron con intolerancia glucosada. Fueron divididos en tres grupos de tratamiento: dieta solamente, solo ejercicio y dieta más ejercicio. Estas intervenciones produjeron reducción en el riesgo de presentar DM, en 31%, 46% y 42%

respectivamente. Los beneficios del ejercicio se obtienen aún con la realización de actividad física no intensa, como la caminata. Así lo demuestran estudios con mejora de la sensibilidad a la insulina¹¹.

Actualmente se encuentra en pleno desarrollo el estudio Diabetes Prevention Program (DPP), conducido en 25 centros norteamericanos en los próximos 6 años. Realizado en personas mayores de 25 años con intolerancia glucosada, con la participación de unas 4000 personas. Incluye un grupo de intervención con dieta y ejercicio, así como grupos de intervención farmacológica con Metformin 850 mg BID, Troglitazona 400 mg/día o placebo.

PREVENCIÓN SECUNDARIA:

Se basa en la pesquisa o detección de individuos asintomáticos que tienen la enfermedad y no lo saben, y donde la intervención médica temprana puede lograr los mejores resultados. Se fundamenta la prevención secundaria en el examen médico anual de personas sanas, en determinaciones causales como exámenes pre-empleo, para seguros médicos, y debieran hacerse glicemias, o al menos glucosurias a nivel de las evaluaciones de medicina vial o de certificaciones de salud y muy especialmente en estudios de poblaciones como por ejemplo el "Día Nacional de Detección de la Diabetes", o la pesquisa en diferentes localidades urbanas y rurales, grupos étnicos, etc., que nos permitan establecer la verdadera prevalencia e incidencia de esta enfermedad en nuestro medio.

Diabetes tipo 1

Con el conocido estudio Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) publicado en 1993, quedó plenamente establecido que el excelente control metabólico previene la aparición y progresión de las complicaciones crónicas en 60%¹².

Un total de 1.441 pacientes con DM tipo 1, 726 sin retinopatía al inicio (cohorte de prevención primaria) y 715 con retinopatía leve (cohorte de intervención secundaria), fueron asignados en forma aleatoria a tratamiento intensivo administrado por tres o más dosis de insulina diarias o por bomba externa de insulina, guiados mediante monitoreo frecuente de la glicemia; o con tratamiento convencional con una o dos dosis de insulina diaria. Este estudio nos dejó la gran enseñanza y el mandato de mejorar nuestros equipos de trabajo en las unidades de diabetes, hacerlo más eficientes en educación

e intentar en la mayoría de nuestros pacientes un control metabólico excelente, accesibles, donde los pacientes puedan consultar y ser atendidos a tiempo, son requisitos necesarios para poder evitar o disminuir la progresión hacia las complicaciones crónicas.

Diabetes tipo 2

Muy posiblemente los resultados del DCCT son aplicables al diabético tipo 2, pero no son exactamente extrapolables. Es por eso que desde 1977, comenzó a desarrollarse el más largo estudio terapéutico en DM tipo 2, para responder las interrogantes sobre control metabólico y complicaciones crónicas. Es el estudio UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Realizado en 23 centros, estudiando 5.102 pacientes, presentó sus datos definitivos al respecto en Septiembre de 1998 en el Congreso de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) realizado en Barcelona, España. Se efectuó con la finalidad de responder a las siguientes interrogantes: ¿El excelente control metabólico logrado con un tratamiento más intenso en los diabéticos tipo 2, evita o retarda las complicaciones? ¿cuál es el papel de la hipertensión arterial en las complicaciones y las ventajas o desventajas de la terapéutica antidiabética? La conclusión de esta importante investigación es que todas las personas afectadas por la diabetes tipo 2 deben realizar su mejor esfuerzo, junto con su equipo médico tratante para normalizar los niveles de glicemia y de presión arterial (en el caso de hipertensión asociada) dentro de límites más cercanos a lo normal y todos los días para evitar con eficacia las complicaciones crónicas. Durante un promedio de 11 años y medio, la reducción de Hb A1c tuvo la fuerza de reducir el daño en los ojos, riñón y nervios en 35%. Si además, hay excelente control de las cifras de presión arterial, se reduce el riesgo de insuficiencia cardíaca en 56%, de accidentes cerebrovasculares en 44% y de mortalidad por diabetes en 32%.

En otra investigación prospectiva, en Kumamoto, Japón, se realizó un estudio con 110 diabéticos tipo 2, con un grupo de insulino terapia intensiva y otro grupo con tratamiento convencional. Los niveles promedio de Hb A1c al final del estudio fueron de 7,1% y 9,4%. El grupo de tratamiento intensivo presentó 69% de reducción en retinopatía, 70% de reducción en nefropatía. Todavía no hay conclusiones en relación a complicaciones macrovasculares y buen control, los resultados del UKPDS no lograron demostrar que el excelente control metabólico pudiera prevenirlas, pero si aclararon que el tratamiento con hipoglicemiantes o insulina no empeora el pronóstico cardiovascular^{13,14,15,16,17,18}.

PREVENCIÓN TERCIARIA:

Incluye cada acción destinada a prevenir, retardar, o minimizar el desarrollo de complicaciones agudas y crónicas, en las personas que ya tienen el diagnóstico de diabetes. Para ello es indispensable mejorar la cantidad y calidad de las Unidades de Diabetes, desarrollar planes hospitalarios de atención integral, que logren combinar la asistencia eficiente y oportuna, la educación diabetológica y que incluya programas sociales como la "beca de Insulina", plan SUMED. Educación individual, grupal y colectiva, al diabético, a su familia, al personal de salud y a la comunidad.

Cuando el paciente diabético presenta complicaciones crónicas es muy importante no descuidar el control metabólico, así como los factores de riesgo cardiovascular. Es bien conocido que la hipertensión arterial, el tabaquismo y las dislipidemias se suman en sus efectos deletéreos micro y macrovasculares. De tal manera es de utilidad extremar su control. La utilización de fármacos inhibidores de la enzima convertidora pueden contribuir a revertir la microalbuminuria y están perfectamente indicados aún en casos con normotensión.

En nuestro medio es indispensable la coordinación de los servicios de Fisiatría y Rehabilitación, que son insuficientes en todo el país. Debe facilitarse el acceso a los mismos, así como a recursos protésicos, zapatos ortopédicos, sillas de ruedas, etc. Durante la última década se ha incrementado el número de unidades de diabetes en todo el país, hay una actividad constante de tipo asistencial con mayor énfasis en educación y apoyo social al paciente diabético; sin embargo cualitativamente no se dispone a nivel público de los recursos diagnósticos y terapéuticos fundamentales para evitar la progresión de complicaciones crónicas. No debe haber contradicción entre clínicos y sanitarios, la prevención debe hacerse a todos los niveles desde la comunidad, el ambulatorio y el hospital^{19,20}.

Referencias Bibliográficas

1. Chacín A., L.F. Editorial. Manifiesto de Iguazú. Avances contra la Diabetes. Año III(3);1. 1995.
2. Tuomilehto, J. Primary Prevention of NIDDM. *IDF Bull.* 40:21-27. 1995.
3. Chacín A., L.F. Editorial. Dos proposiciones de apoyo a la lucha antidiabética. Avances contra la diabetes. Año III(2);1. 1995.
4. Chacín A., L.F. Programa sanitario nacional "Beca de Insulina". Justificación, factibilidad y papel en la reactivación de la lucha antidiabética en Venezuela. *Arch. Hosp. Vargas.* 37:55-59. 1995.
5. Assal, J.P. Educating the diabetic patient. In: de Gruyter W. De. Concepts for the ideal Diabetes Clinic. Walter de Gruyter. 1992. 73-87.
6. Organización Mundial de la Salud. Prevención en Diabetes. Serie de Informes Técnicos 646. Segundo Informe. Ginebra. 1980.
7. World Health Organization. WHO Technical Report Series. 844. Geneva. 1994. Prevention of Diabetes Mellitus.
8. Mudaliar, S.R.; Henry, R.R. Strategies for preventing type II diabetes. What can be done to stem the epidemic? *Postgrad Med* 101:181-189. 1997.
9. Zimmet, P.; Mc Carty, D.; P. de Courten, M. The Global Epidemiology of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus and the Metabolic Syndrome. *J Diab Comp* 1997; 11:60-68.
10. Xiao-Ren P.; Guang-wei, L.; Ying-Hua, H.; Ji-Xing, W.; Wen-ying, Y. et al. Effects of Diet and Exercise in Preventing NIDDM in People With Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Care.* 20:537-544. 1997.
11. Mayer-Davies, E.; D'Agostino, R.; Karter, A.; Haffner, S.; Rewers, M.; et al. Intensity and Amount of Physical Activity in Relation to Insulin Sensitivity. *JAMA.* 1998;279:669-674.
12. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Eng. J Med.* 1993;329:977-985.
13. UKPDS 22: Effects of age at diagnosis on vascular complications of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1997; 20:1435-1441.
14. UKPDS 33. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352(9131):837-53.
15. UKPDS 34. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet.* 1998, 352(9131):854-65.
16. UKPDS 38. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *Brithish Med J.* 1998, 317(7160):703-13.
17. UKPDS 39. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of microvascular complications in type 2 diabetes. *Brithish Med J.* 1998, 317(7160):713-20.
18. UKPDS 40. Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Brithish Med J.* 1998, 317(7160):720-6.
19. Chacín A., L.F. Unidos Contra la Diabetes. Publicación de la Unidad de Diabetes del Hospital Vargas. Litopar C.A. 1998. 422 págs.
20. Chacín A., L.F.; Castro A., R. Prevención y Medicina Interna. Publicación de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Litopar C.A. 1998. 268 págs.

POLIFORMISMO DEL GEN DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA I, E HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN POBLACIONES NEGRAS DEL ESTADO MIRANDA

Antonio Delgado*, Ruben Palacio*, Juan Mendible**, Susana Celis, Rosa Farias*, Vladimir Mago*, Julmery Cermeño*, Francisco Fragachán*

RESUMEN

El polimorfismo Inserción/Delección I/D de la Enzima Convertidora de la Angiotensina-I (ECA-I) ha sido implicado en Hipertensión Arterial (HTA) y en otras enfermedades cardiovasculares. La controversia en algunos estudios de asociación ha sugerido que las diferencias étnicas deben ser consideradas.

Objetivo: Determinar la asociación entre el polimorfismo I/D con HTA y/o Actividad de la ECA-I en un grupo étnico bien definido. **Métodos:** Los pacientes (n=44) del presente estudio fueron tomados de las poblaciones negras de Ganga, Tacariguita y Guatirito del Edo. Miranda. Estas poblaciones presentan una contribución génica negra del 76-79%. Se dividieron en dos grupos: Hipertenso (n=21) PAS \geq 140 mmHg/PAD \geq 90 mmHg, y Control (n=23) PAS \leq 130 mmHg/PAD \leq 80 mmHg. El polimorfismo I/D fue determinado por PCR a partir del ADN leucocitario. Los genotipos DD fueron reamplificados con Dimetilsulfoxido 5% para evidenciar el enmascaramiento del genotipo ID. La actividad de la ECA-I fue determinada por espectrofotometría. **Resultados:** No hubo diferencia estadísticamente significativa en las frecuencias de los genotipos y los alelos entre ambos grupos ($p=0.942$ y $p=0.692$ respectivamente). La actividad de la ECA-I fue similar entre los genotipos en cada grupo. **Conclusión:** Los resultados del presente estudio no

lograron demostrar ninguna-asociación entre el polimorfismo I/D del gen de la ECA-I, la actividad de la ECA-I e HTA.

Palabras claves: Polimorfismo (genético), Genotipo, Enzima convertidora Angiotensina-I, Hipertensión arterial, Población negra.

ABSTRACT

Insertion/Deletion polymorphism of the Angiotensin-I Converting Enzyme gene and Arterial Hypertension in black Venezuelan population.

Background: Insertion/deletion (I/D) polymorphism of the Angiotensin-I converting enzyme (ACE) gene have been implicated in Arterial Hypertension (AH) and various cardiovascular disorders. Controversy of some association studies has suggested that ethnic differences should be considered. **Objective:** To assess the association between ACE I/D polymorphism and AH or ACE activity in a welldefined ethnic population in Venezuela. **Methods:** Patients of the present study were taken from black Venezuelan populations (Ganga, Tacariguita and Guatirito), in whom the prevalence of hypertension is 36.31%. These populations were previous studied, finding that the black (African) genic contribution was 76-79%. Forty-four (44) patients participated in this study: Hypertensive (n=21) Systolic blood pressure (SBP) \geq 140 mmHg/Diastolic blood pressure (DBP) \geq 90 mmHg, and Control (n=23) SBP \leq 130 mmHg / DBP

* Unidad de Hipertensión Arterial. Hospital Universitario de Caracas

** Laboratorio de Biología Molecular. Instituto de Medicina Experimental. UCV.

≤ 80 mmHg The I/D polymorphism of ACE was identified by polymerase chain reaction from leukocyte DNA. To avoid mistyping, a second reamplification of DD genotype was performed with 5% Dimethylsulfoxide. ACE serum activity was performed by spectrophotometric method. **Results:** The frequencies for genotypes and alleles were not significantly different between both groups ($X^2=0.119$, $p=0.942$ and $X^2=0.191$, $p=0.662$ respectively). ACE serum activity was not significantly different between the genotypes in each group (Hypertensive and Control). **Conclusion:** The present findings do not support the existence of an association between ACE I/D polymorphism and AH in these black Venezuelan populations.

Key words: Genetic Polymorphism. Genotype. Angiotensin-I converting enzyme. Arterial hypertension. Black population.

INTRODUCCIÓN

EL Sistema Renina-Angiotensina (SRA) es uno de los más importantes reguladores de la presión arterial y de la homeostasis cardiovascular. Diversas investigaciones han evaluado la posible relación entre los distintos elementos del SRA, y los genes que lo codifican, con la hipertensión arterial (HTA)¹⁻³. Estudios de biología molecular lograron determinar un polimorfismo del gen de la Enzima Convertidora de la Angiotensina-I (ECA-I), mediante la utilización de una sonda de ADN clonado de la ECA-I endotelial. Este polimorfismo consiste en la presencia (Inserción) o ausencia (Delección) de un fragmento de 250 pb ubicado en el intrón 16 del gen de la ECA-I, en cromosoma 17q23; definiéndose así tres genotipos posibles: homocigotos para la delección (DD) o para la inserción (II), y heterocigotos (ID)⁴. Este polimorfismo I/D se encuentra en un fuerte desequilibrio de ligamiento con un gen mayor de la ECA-I que es responsable del 44% de la varianza fenotípicas de la ECA-I⁵.

Estudios de asociación entre HTA y el polimorfismo I/D de la ECA-I han reportado la asociación estadísticamente significativa entre el genotipo DD e HTA en distintos grupos étnicos: en afro-americanos^{6,7}, en asiáticos (japoneses)⁸ y en Hindúes⁹. Un trabajo realizado en caucásicos Australianos evidenció la asociación con el

genotipo II¹⁰. Igualmente se han descrito niveles más elevados de la actividad de la ECA-I (característica fenotípica cuantificable de la ECA-I) en el genotipo DD con respecto a los otros dos genotipos (ID e II). Otras investigaciones no han podido demostrar esta asociación, entre los diferentes genotipos e HTA y/o actividad de la ECA-I, aun cuando se han realizado en los diferentes grupos étnicos¹¹⁻¹⁷. Esta controversia pudiera estar explicada por los distintos orígenes étnicos de las poblaciones estudiadas, la distinta distribución de las frecuencias de los genotipos y de los alelos, además de las diferentes metodologías de estudio.

Investigaciones sobre las bases moleculares y genéticas de la HTA en humanos no se han llevado a cabo en nuestro país, motivo por el cual se requiere la investigación de las características genéticas de la HTA en nuestro medio para definir si obedecen a las teorías moleculares y genéticas planteadas al respecto. En este sentido se realizó un estudio transversal de tipo exploratorio, con el ánimo de determinar el Polimorfismo I/D del gen de la ECA-I, del gen de la ECA-I, y evaluar su posible asociación con HTA y/o con la actividad de la ECA-I, en sujetos de etnia negra, debido a las características particulares de este grupo poblacional con respecto a la incidencia y prevalencia de HTA, y a las complicaciones a órgano blanco¹⁸⁻²¹.

POBLACION

Los pacientes que participaron en este estudio, provienen de las poblaciones negras de Ganga, Tacarigüita y Guatirito del Estado Miranda. Estas poblaciones poseen una contribución génica negra del 76-79%; el resto viene dada por un 23,97% de genes amerindios y un 0,03% de genes caucásicos²²⁻²⁴. De una población total de 358 habitantes, de edades comprendidas entre 25 y 60 años, acudieron de manera voluntaria 130 personas (36,31%), las cuales fueron evaluadas en un periodo de ocho meses. Se utilizaron los siguientes criterios: Inclusión: natural del área, edad comprendida entre 25 y 60 años. e índice de masa corporal (IMC) < 27,5 Kg/mt²; Exclusión: Enfermedad renal o cardiovascular, enfermedad endocrina, clínica que sugiera hipertensión arterial secundaria, embarazo o el uso de medicamentos que puedan alterar la presión arterial o el SRA. Sólo 44 sujetos cumplieron con los criterios de inclusión, estos se divi-

dieron en dos grupos (Control e Hipertenso) y se aparearon de acuerdo con el sexo, edad e índice de masa corporal, quedando en el grupo Control 16 hombres y 07 mujeres (n = 23), y en el grupo Hipertenso 14 hombres y 07 mujeres (n = 21). Los sujetos elegibles fueron informados acerca de los objetivos e intenciones de este estudio, posteriormente se les solicitó la firma de un Informe de Consentimiento, el cual fue aceptado por todos.

MÉTODOS

Evaluación clínica: fue orientada a descartar hipertensión arterial secundaria y a la búsqueda de daño a órgano blanco. Consistía en un formato de historia, evaluación de los antecedentes personales y familiares, y examen físico.

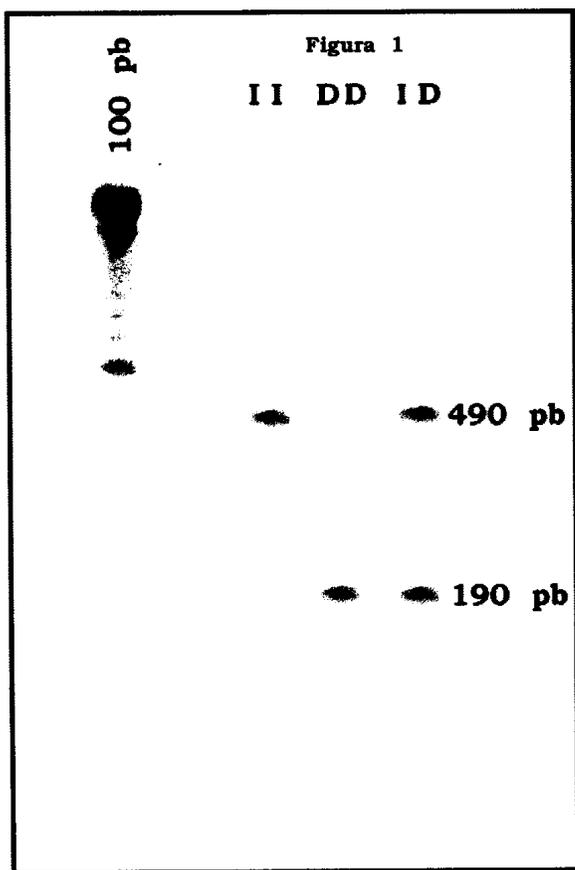
Presión arterial: se determinó utilizando dos esfigmomanómetros de mercurio (Stanby, W. A. Baun CO. Inc., Copiague NY, USA) nivelados en cero y calibrados, siguiendo las recomendaciones de la American Heart Association²⁵ y de la Unidad de Hipertensión Arterial, Hospital Universitario de Caracas. Los pacientes fueron clasificados en 2 grupos: grupo Control (PAS \leq 130 mm de Hg y PAD \leq 80 mm de Hg) y grupo Hipertenso (PAS \geq 140 mm de Hg y/o PAD \geq 90 mm de Hg). Se definió en el grupo Control valores de PAS y de PAD que estuviesen 10 mm de Hg por debajo de los valores establecidos para definir hipertensión arterial, con el objeto de diferenciar de manera más precisa ambos grupos.

Laboratorio: previo ayuno de al menos 12 horas, se les tomó 9 cc de sangre venosa en el pliegue antecubital del brazo derecho, para procesar hematología y química sanguínea; también se procesaron muestras para exámen simple de orina.

Actividad de la ECA-I: Para su determinación se utilizó el método espectrofotométrico descrito por Harjanne A.^{26,27}, el cual consiste en la hidrólisis de un sustrato sintético tripéptido, el N-[3-(2-furil)acrilil]-L-fenilalaninaglicilglicina (FAPGG, Sigma diagnostics), por la enzima convertidora de la Angiotensina-I, a N-[3-(2-furil)acrilil]-L-fenilalanina (FAP) y glicilglicina (GG). La hidrólisis de FAPGG da lugar a una reducción en la absorbancia a 340 nm. La tasa de reducción en la absorbancia a 340 nm es directamente proporcional a

la actividad de la ECA-I en la muestra. Los resultados se expresan en U/L, siendo una unidad de actividad, la cantidad de enzima que es capaz de catalizar la formación de un micromol de FAP por minuto bajo las condiciones del ensayo. Los valores normales se ubican entre 8-52 U/L a 37°C.

Determinación del polimorfismo del gen de la ECA-I: El material genómico se obtuvo a partir de la extracción del ADN de los leucocitos circulantes. Se utilizó la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para su análisis, la cual permite la determinación del genotipo sobre la base de la presencia (inserción) o ausencia (delección) de un fragmento de 287 pb en el intrón 16 del gen del ECA-I en el cromosoma 17q23, por el método descrito por Rigat y colaboradores²⁸. Condiciones del PCR: Se prepara la reacción con un volumen final de 50 μ l que contenga: 50 pmoles de cada cebador (primer) ECA-I (Cebador 1: 5' CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT 3', Cebador 2: 5' GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T 3'), 3mM de MgCl (Gibco BRL), IX PCR Buffer: 20 mM Tris-HCl (pH 8.4), 50 mM KCl (Gibco BRL), 0.5mM de cada dNTP (Gibco BRL), 2 Unidades de Taq ADN Polimerasa (Gibco BRL), 100 ng de ADN genómico y agua bidestilada estéril. El ADN genómico fue amplificado utilizando un termociclador marca Ericomp con el siguiente protocolo: 30 ciclos con las siguientes características: desnaturalización del ADN de doble cadena a 94°C durante 1 minuto, alineación de los primeros en las cadenas complementarias del ADN a 58°C durante 1 minuto, extensión de cada cebador alineado por la Taq polimerasa en presencia de exceso de dNTPs a 72°C durante 2 minutos (síntesis del nuevo ADN). El producto del PCR es un fragmento de 190 pb en presencia de delección (D) y/o de un fragmento 490 pb en presencia de inserción (I), se visualizan en un gel de agarosa al 2% con un marcador en escalera de 100 pb, coloreado con bromuro de Etidio, posterior a corrida por electroforesis en buffer Tris-EDTA (TE) 0.5 X a 80 voltios durante 90 minutos. Los pacientes se clasificaron como II cuando sólo se apreciaba una banda de 490 pb, ID 2 bandas: una en 490 pb y otra en 190 pb, y DD una banda de 190 pb (Figura 1). Se ha descrito que en algunas oportunidades la amplificación del alelo I es suprimida en los heterocigotos ID, siendo estos erróneamente tipificados como genotipo DD; esto es explicado por la preferencia de amplificar el alelo corto (alelo D) en vez del alelo largo (alelo I) por la reacción en cadena de la polimerasa²⁹.



Para evidenciar el enmascaramiento del genotipo ID se incluyó Dimetilsulfoxido al 5% (DMSO 5%) a la mezcla de la reacción en la segunda amplificación de aquellas muestras que inicialmente fueron tipificadas con el genotipo DD³⁰

Análisis estadístico: Para la comparación de ambos grupos, Control e Hipertenso, se utilizó la prueba de T de Student no pareada. Mediante la prueba del Chi-cuadrado se realizó el análisis de la distribución de las frecuencias de los genotipos y de los alelos del polimorfismo I/D de la ECA-I. Se utilizó el análisis de varianza (ANOVA) para comparar las medias de la actividad de la ECA-I de los diferentes genotipos (DD, ID, II), en la muestra total y en cada uno de los grupos. Se tomó como nivel de significación $\alpha=0.05$. Las pruebas estadísticas se llevaron a cabo con el programa de STATISTICA para Windows, versión 4.3.

RESULTADOS

En las 130 personas evaluadas se encontró una prevalencia de hipertensión arterial del 31,53% (41 personas). En el grupo Hi-

pertenso la edad promedio fue $44,62 \pm 10,76$ años y el IMC promedio de $23,68 \pm 2,64$ Kg/mt². En el grupo Control la edad promedio fue $39,48 \pm 7,91$ años y el IMC de $22,35 \pm 2,28$ Kg/mt². No hubo diferencia estadísticamente significativa, con respecto al género, la edad ($t = 1.816$, $p 0.076$) y el IMC ($t = 1.793$, $p 0.080$), entre los dos grupos.

La frecuencia del genotipo II, ID y DD, para el total de la muestra fue 15,9%, 34,1% y 50,0% respectivamente. En el grupo Hipertenso la frecuencia fue 14,3% en el II, 33,3% en el ID y 52,4% en el DD. En el grupo Control la frecuencia fue 17,4% en el II, 34,8% en el ID y 47,8% en el DD. Entre los dos grupos, Hipertenso y Control, no hubo diferencia estadísticamente significativa con relación a la distribución de las frecuencias del polimorfismo I/D de la ECA-I. La distribución de los genotipos es consistente con lo esperado para la población, estando por lo tanto en equilibrio de Hardy-Weinberg. La frecuencia de los alelos de inserción (I) y de delección (D) para el total de la muestra fue 33% y 67% respectivamente. Para el grupo Hipertenso fue 30,9% para el alelo I y 69,1% para el alelo D. Para el grupo Control fue 34,8% para el alelo I y 65,2% para el alelo D. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (Tabla 1).

	II	ID	DD	I	D
Control	4	8	11	0.348	0.652
Hipertensos	3	7	11	0.309	0.691
Total	7	15	22	0.330	0.670
	$\chi^2_{0.119}, p_{0.942}$		$\chi^2_{0.191}, p_{0.692}$		

Con relación a la actividad de la ECA-I, la media de los valores obtenidos fue $38,51 \pm 18,43$ U/L, con un intervalo de confianza de la media del 95% entre 32,7 y 44,3 U/L, un rango entre 16 a 85 U/L para el total de la muestra. En el grupo Hipertenso la media de la actividad de la ECA-I fue $36,45 \pm 14,15$ U/L, y en el grupo Control fue $40,18 \pm 22,42$ U/L; no se observó diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (Tabla 2).

DISCUSIÓN

El presente estudio es una investigación transversal de tipo exploratorio, con el fin de determinar el Polimorfismo I/D del gen de la Enzima Convertidora de la Angiotensina-I, y su posible asociación con hipertensión arterial y/o con la actividad de la ECA-I.

Debido a la controversia planteada en los diferentes estudios de asociación entre polimorfismo I/D e HTA, en donde se le ha atribuido varios factores, uno de los cuales es el étnico, se decidió estudiar poblaciones negras bien caracterizadas desde el punto de vista antropológico, en las que se conoce que la proporción de mestizaje posee una contribución génica negra del 76 al 79%. En las 130 personas evaluadas inicialmente se encontró una prevalencia del 31,53% de hipertensión arterial, discretamente menor a la reportada por Fragachán et al³¹ en otras poblaciones negras del Estado Miranda. De éstas se tomaron 44 personas, las cuales se dividieron en dos grupos: grupo Control y un grupo Hipertenso. Las frecuencias de los genotipos II, ID y DD para el total de la muestra fueron 15,9, 34,1 y 50% respectivamente. La frecuencia de los alelos de Inserción (I) y de Delección (D) para el total de la muestra fue del 33 y 67% respectivamente. Las frecuencias de los genotipos y de los alelos del total de la muestra no difieren significativamente de las reportadas en Africanos, Afro-americanos, Afrocaribeños y Caucásicos, pero sí difieren de las descritas en los Asiáticos y Amerindios (Yanomamo) en donde hay una mayor frecuencia del genotipo II^{32,33}. Con respecto a la distribución de los genotipos entre los grupos Hipertenso y Control, no hubo diferencia estadísticamente significativa, no encontrándose el predominio del genotipo DD en el grupo Hipertenso, como lo reportado en la mayoría de los trabajos que demostraron la asociación. Igualmente fueron similares las frecuencias de los alelos entre ambos grupos. En el presente estudio no evidenció una asociación entre el polimorfismo I/D de la ECA-I e HTA en la muestra estudiada, probablemente debido a:

- 1) el estudio de un sub-grupo de la población negra venezolana, que no es representativa de ésta, motivado a que difiere en su origen y proporción del mestizaje,
- 2) presentarse un sesgo en la selección de la muestra,
- 3) un tamaño reducido de la muestra.

Por lo tanto no se puede negar esta asociación totalmente por las condiciones inherentes al diseño del estudio antes mencionadas; además se ha planteado que a pesar de cambios cuantitativos o cualitativos del gen de la ECA-I, los sistemas homeostáticos de la presión arterial estarían compensando esta alteración, manteniéndola dentro de los límites normales³⁴. Aún

Tabla 2

Actividad de la ECA-I (U/L) - Grupo Control e Hipertenso

	Media	Desviación estándar	Error estándar
Control	40,18	22,42	4,78
Hipertenso	36,45	14,15	3,16

±0,638 P=0,527 Intervalo de Confianza 95%=-15,5 a 8,1

Con respecto a la relación entre la actividad de la ECA-I y los diferentes genotipos para el total de la muestra, encontramos para el II 39,43 ± 13,07 U/L, para el ID 33,86 ± 16,92 U/L y para el DD 41,45 ± 20,96 U/L; no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes genotipos. En el grupo Hipertenso la actividad del ECA-I fue para el II 38,33 ± 12,10 U/L, para el ID 29,57 ± 11,73 U/L y para el DD 39,70 ± 13,70 U/L. En el grupo Control fue para el II 40,25 ± 15,56 U/L, para el ID 39,57 ± 20,58 U/L y para el DD 40,55 ± 20,58 U/L. En los grupos Hipertenso y Control no evidenciamos diferencia estadísticamente significativa con relación a la actividad de la ECA-I y los diferentes genotipos (Tabla 3).

Tabla 3

Actividad de la ECA-I (U/L) con relación a los distintos genotipos Grupo control e Hipertenso

	II	ID	DD	
Total de la Muestra	39,43±13,07	33,86±16,92	41,95±20,97	F=0,70
	*4,94	*4,52	*4,69	P=0,503
Control	40,25±15,56	39,57±20,58	40,55±26,98	F=0,00
	*7,78	*7,78	*8,14	P=0,996
Hipertenso	38,33±12,10	29,57±11,73	39,70±13,70	F=1,34
	*6,98	*4,43	*4,33	P=0,288

* Error estándar de la media

así los resultados están en concordancia con lo reportado recientemente por algunos autores con respecto al polimorfismo I/D de la ECA-I e HTA en humanos y modelos experimentales³⁵.

Con respecto a la relación del polimorfismo I/D de la ECA-I con los niveles de actividad de la ECA-I sérica, en este estudio no se encontró asociación. En la mayoría de los estudios que han relacionado estas dos variables han encontrado una asociación estadísticamente significativa entre el genotipo DD y un aumento de la actividad de la ECA-I. Esta discrepancia pudiera deberse al tamaño de la muestra y/o al grupo étnico estudiado, ya que estudios previos en poblaciones negras no han demostrado esta asociación³⁶.

Referencias Bibliográficas

1. Krieger J, Dzau V. Molecular biology of hypertension. *Hypertension* 1991;18(suppl 1): I-3-I-17.
2. Kurtz T, Spence MA. Genetics of Essential Hypertension. *Am J Med* 1993;93: 77-84.
3. Dux S, Aron N, Boner G, Carmel A, Yaron A, Rosenfeld J. Serum angiotensin converting enzyme activity in normal adults and patients with different types of hypertension. *Isr J Med Sci* 1984;20: 1138-1142.
4. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An Insertion/Deletion polymorphism in the angiotensin I - converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86: 1343-1346.
5. Tiret L, Rigat B, Visvikis S, Breda C, Corvol P, Cambien F, et al. Evidence, from segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I - converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet* 1992;51:197-205.
6. Duru K, Farrow S, Wang J, Lockette W, Kurtz T. Frequency of a deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is increased in african-americans with hypertension. *Am J Hypertens* 1994;7:759-762.
7. Rutledge D, Kubilis P, Browe C, Ross E. Polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene in essential hypertensive patients. *Biochem Mol Biol Intern* 1995; 35(3): 661-668.
8. Morise T, Takeuchi Y, Takeda R. Angiotensin-converting enzyme polymorphism and essential hypertension. *Lancet* 1994; 343:125.
9. NU J, Mastana S. Angiotensin converting enzyme (ACE) polymorphism and its relation to hypertension in Indian populations. *Am J Hum Genet* 1995; 57(4): A169.
10. Zee R, Lou Y, Griffiths L, Morris B. Association of a polymorphism of the angiotensin I - converting enzyme gene with essential hypertension. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 184: 915.
11. Jeunemaitre X, Lifton R, Hunt S, Williams R, Lalouel J. Absence of linkage between the angiotensin converting enzyme locus and human essential hypertension. *Nat Genet* 1992; 1: 72-75.
12. Harrap S, Davidson H, Connor M, Soubrier F, Corvol P, Fraser R, et al. The angiotensin I converting enzyme gene and predisposition to high blood pressure. *Hypertension* 1993; 21: 455-460.
13. Schmidt S, van Hooft I, Grobbee D, Ganten D, Ritz E. Polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene is apparently not related to high blood pressure: Dutch hypertension and offspring study. *J Hypertens* 1993; 11: 345-348.
14. Gu X, Spaepen M, Guo C, Fagard R, Arnery A, Lijnen P, et al. Lack of association between the I/D polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and essential hypertension in a Belgian population. *J Hum Hypertens* 1994; 8(9): 683-685.
15. Berge K, Berg K. No effect of insertion/deletion polymorphism at the ACE locus on normal blood pressure levels or variability. *Clin Genet* 1994; 45: 169-174.
16. Kamdar S, Daniel H, Fogarty P, Lawson M, Munroe P, Caulfield M. ACE insertion/deletion (I/D) polymorphism in Vincentian african caribbeans with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1994; 8(8): 619.
17. Ishigami T, Iwamoto T, Tamura K, Yamaguchi S, Iwasawa K, Uchino K, et al. Angiotensin I converting enzyme (ACE) gene polymorphism and essential hypertension in Japan. Ethnic difference of ACE genotype. *Am J Hypertens* 1995; 8: 95-97.
18. Burt V, Whelton P, Roccella E. Prevalence of hypertension in the US adult population: Result from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995; 25: 305-313.
19. Zafar I. Racial differences in the epidemiology, pathophysiology, and therapy of hypertension. En: Stuttgart Editor. *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology: New concepts in pathogenesis and treatment of arterial hypertension*. New York.: Semper Bonis Artibus, 1995:113-136.
20. Kaplan, NM. Ethnic aspects of hypertension. *Lancet* 1994; 344 :450-452.
21. Blaustein M, Grim C. The pathogenesis of hypertension: black-white differences. En: Saunders E. Editor. *Cardiovascular Diseases in Blacks*. Philadelphia. F A Davis Company, 1991: 97-111.
22. Castro D. Relación entre polimorfismo genético e historia en dos poblaciones negras venezolanas. *Bol Soc Esp Antrop Biol* 1993;14:21-29.
23. Castro D, Arvelo H, Pinto J. Estructura de población y factores influyentes en dos pueblos negros venezolanos. *América Negra* 1993;5:37-47.
24. Bortolini MC, Castro D, Salzano F, Azevedo T. Inter and intrapopulational genetic diversity in afrovenezuelan and african populations. *Interciencia* 1995; 20(2): 90-93.
25. Perloff D, Grim C, Flack J, Frohlich E, Hill M, McDonald M, et al. Human Blood Pressure Determination by Sphygmomanometry. *AHA Medical. Circulation* 1993; 88(5): 2460-2470.
26. Harjanne A. Automated kinetic determination of angiotensin-converting enzyme in serum. *Clin Chem* 1984; 30: 901.
27. Buttery J, Stuart S. Assessment and optimization of kinetic methods for angiotensin-converting enzyme in plasma. *Clin Chem* 1993; 39(2): 312-316.

-
-
28. Rigat B, Huber C, Corvol P, Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DPC 1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). *Nucl Acid Res* 1992; 20 (6): 1433.
 29. Eisenstein B. The polymerase chain reaction: a new method of using molecular genetics for medical diagnosis. *N Engl J Med* 1990; 322(3): 178-183.
 30. Shanmugan V, Sell K, Saha B. Mistyping ACE heterozygotes. *PCR Methods Applications* 1993; 3: 120-121.
 31. López B. Epidemiología de la Hipertension Arterial. En: Cardona R, Orozco M, Fragachán F. Editores. *Nuevas Fronteras en Hipertensión Arterial: Mecanismos, Evolución, Tratamiento y Pronóstico*. Caracas: Ediciones Galénicas, C.A., 1989: 119-142.
 32. Rotimi Ch, Puras A, Cooper R, McFarlane-Anderson N, Forrester T, et al. Polymorphism of Renin Angiotensin genes among Nigerians, Jamaicans, and African Americans. *Hypertension* 1996; 27: 558-563.
 33. Barley J, Blackwood A, Carter N, Crews D, Cruickshank K, Jeffery S, et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism: association with ethnic origin. *J Hypertens* 1994; 12: 955-957.
 34. Krege J, Kim H, Moyer J, Jennette C, Peng L, Hiller S, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Gene Mutations, Blood Pressure, and Cardiovascular Homeostasis. *Hypertension* 1997; 29(part 2): 150-157.
 35. Kreuz R, Hübner N, Ganten D, Lindpaintner K. Genetic linkage of the ACE gene to plasma angiotensin-converting enzyme activity but not to blood pressure. A quantitative trait locus confers identical complex phenotypes in human and rat hypertension. *Circulation* 1995;92:2381-2384.
 36. Bloem L, Manatunga A, Pratt H. Racial Difference in the Relationship of an Angiotensin I Converting Enzyme Gene Polymorphism to Serum Angiotensin-Converting Enzyme Activity. *Hypertension* 1996;27:62-66.

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS EN MALARIA

Milagros Gutiérrez, Irama Maldonado, Norka Balliache, Ivett Contreras*

RESUMEN

Los anticuerpos antifosfolípidos (AFL) son anticuerpos que se unen a los fosfolípidos con carga negativa, y se han asociado a procesos trombóticos en enfermedades inmunes como el lupus eritematoso sistémico, pero también se han reportado elevaciones transitorias en procesos infecciosos agudos, entre éstos la malaria complicada. En este estudio se escogieron 29 pacientes con malaria dividiéndose en dos grupos: Grupo "A" malaria complicada y Grupo "B" malaria no complicada. Se determinó la presencia de AFL, a través del VDRL, el anticoagulante lúpico y los anticuerpos anticardiolipinas (ACL) tipo IgG e IgM, además se realizaron pruebas generales de laboratorio, perfil de coagulación, Rx de tórax y gasometría arterial.

El sexo predominante en el Grupo "B" fue el masculino (69%), no existiendo diferencia en el Grupo "A". El grupo etario predominante

en ambas series fue el encontrado en el rango de 20-40 años (69-85%). el *Plasmodium falciparum* fue la especie principalmente reportada (62,6-92,3%). La anemia se observó más en los pacientes del "A" con diferencia significativa en los valores de Hb y Hcto para ambos grupos ($P<0,002$ y $P<0,001$). El conteo leucocitario fue menor en el "A" ($P<0,05$), el tiempo de protombina alargado en el "A" ($P<0,06$). El conteo plaquetario, fibrinógeno, PTT, TT no mostraron diferencia significativa entre ambos grupos. El VDRL y el anticoagulante lúpico fueron negativos para todos. Los títulos de ACL-IgG y ACL-IgM fueron mayores en el Grupo "A" ($P<0,01$) y ($P<0,0001$).

Se observa que los títulos de ACL en especial el isotipo IgM se elevan en los pacientes con malaria complicada, desconociéndose sus implicaciones patológicas o si por el contrario ejercen un efecto protector al bloquear los exoantígenos liberados en la ruptura del esquizonte y así impedir la liberación de citocinas (Factor de necrosis tumoral) involucradas en la patogenia de la enfermedad.

INTRODUCCIÓN

Los anticuerpos antifosfolípidos son un grupo heterogéneo de anticuerpos adquiridos espontáneamente (autoanticuerpos) que se unen a una gran variedad de fosfolípidos cargados negativamente y que inhiben las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos^{1,2}.

Los anticuerpos antifosfolípidos se miden a través del anticoagulante lúpico, la serología falsamente positiva para sífilis, los anticuerpos anticardiolipinas y los anticuerpos

contra otros fosfolípidos como fosfatidilinositol, fosfatidilcolina, esfingomielina, etc. Estos anticuerpos se han asociado a una entidad clínica denominada Síndrome Antifosfolípido, la cual está caracterizada por trombosis venosa y/o arterial, trombocitopenia y abortos a repetición³.

Los anticuerpos antifosfolípidos se han encontrado en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, otras enfermedades inmunes, enfermedades hematológicas, consumo de drogas, enfermedades neoplásicas e infecciosas. Dentro de estas últimas tenemos infecciones agudas como las neumonías virales, la hepatitis viral, el sarampión y la escarlatina, donde se ha observado elevación transitoria de los títulos de anti-

* Hospital Ruiz y Páez, Ciudad Bolívar, Estado Bolívar.

cuerpos anticardiolipinas, los cuales han vuelto a la normalidad después del proceso infeccioso, desconociéndose hasta ahora su significación clínico-patológica. Otras infecciones donde también se ha reportado la presencia de estos anticuerpos han sido Sífilis, Tuberculosis, Lepra, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y Malaria^{4,5}.

Los estudios de estos anticuerpos en malaria, han sido de gran interés por su asociación con las complicaciones severas en estos pacientes, Jakobsen y col, midieron los niveles plasmáticos de anticuerpos contra fosfatidilinositol, fosfatidilcolina y cardiolipina, en pacientes de un área endémica de Malaria en Sudan y Gambia, observándose elevación de los títulos de IgM en aquellos pacientes complicados⁶. Recientemente Facer y col, compararon los niveles de anticuerpos antifosfolípidos en un grupo de niños africanos con malaria no complicada y otro con malaria cerebral, encontrándose altos niveles de anticuerpos antifosfolípidos del tipo IgM en los pacientes con malaria cerebral⁷. Estos resultados muestran que una proporción de pacientes produce anticuerpos antifosfolípidos durante la infección y sus títulos elevados están relacionados con la severidad de la misma.

El siguiente estudio tiene como finalidad determinar y relacionar los anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, VDRL y los anticuerpos anticardiolipinas) en los pacientes con malaria complicada y no complicada.

OBJETIVOS GENERALES

1. Determinar la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con malaria.
2. Relacionar la presencia de anticuerpos antifosfolípidos con las manifestaciones clínicas y de laboratorio de severidad en malaria.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar la distribución de los pacientes estudiados con malaria complicada y no complicada según sexo y grupo etario.
2. Identificar el tipo de especie del plasmodio en los pacientes evaluados.
3. Determinar las manifestaciones clínicas y de laboratorio de los pacientes estudiados con malaria complicada y no complicada.

4. Determinar el tipo de complicación en los pacientes evaluados.
5. Relacionar la Serología luética (VDRL) en los pacientes con malaria complicada y no complicada.
6. Relacionar la presencia de anticuerpos anticardiolipinas (IgG-IgM) en los pacientes con malaria complicada y no complicada.
7. Relacionar la presencia de anticuerpos anticardiolipinas con alteraciones del estudio general de coagulación (anticoagulante lúpico).

PACIENTES Y MÉTODOS

Se eligieron veintinueve (29), de un universo de pacientes quienes acudieron a la emergencia del Hospital Ruiz y Páez de Ciudad Bolívar entre Mayo y Octubre de 1996, con sintomatología sugestiva de malaria y con gota gruesa positiva para *Plasmodium falciparum* y/o *Plasmodium vivax*; sin antecedentes de patología inmune, metabólica, neoplásica o hematológica.

Todos los pacientes provenían de áreas endémicas para Malaria y negaron consumo de todo tipo de drogas. Al ingreso se les realizó:

1. Historia Clínica detallada
2. Pruebas generales de laboratorio
 - a. Hematología Completa
 - b. Urea-Creatinina-Glicemia
 - c. Electrolitos Séricos (Na⁺, K⁺) y Calcio
 - d. Transaminasas (TGO y TGP), Bilirrubina total y fraccionada
 - e. Uroanálisis.
3. Determinación de anticuerpos Antifosfolípidos:
 - a. VDRL: Por aglutinación de látex
 - b. Estudio general de Coagulación: (Anexo 1)
 - Contaje Plaquetario
 - Fibrinógeno
 - Tiempo Parcial o Tromboplastina (P.T.T.)
 - Tiempo de Protombina (P.T.)
 - Tiempo de Trombina (T.T.)
 - c. Determinación de los anticuerpos anticardiolipinas (IgG y IgM).

El ensayo de anticardiolipina, de Kallestad, emplea el formato EIA para detectar a los anticuerpos anticardiolipinas (aCL) en el suero humano. Este ensayo se efectúa como una valoración ELISA combinada.

Los valores de los anticuerpos aCL IgG y aCL IgM se indican separadamente como unidades Gpl y Mpl, respectivamente; cuyos límites normales son <23 Gpl y <11Mpl.

4. Radiografía de tórax
5. Gasometría Arterial

Los datos clínicos y paraclínicos fueron recolectados en un formato (Anexo 3), y de acuerdo a éstos, los pacientes se dividieron en dos grupos:

Grupo "A" Malaria Complicada.

Grupo "B": Malaria no Complicada, para un total de 16 y 13 pacientes respectivamente. Los pacientes del Grupo B fueron tratados con terapia oral, en forma ambulatoria de acuerdo a los esquemas establecidos y los pacientes del Grupo A fueron hospitalizados en los servicios de Medicina Interna y dos de ellos en la Unidad de Cuidados Intensivos, recibiendo terapia parenteral y de soporte.

La información recolectada con carácter descriptivo se presenta en cuadros y gráficas. La técnica estadística de análisis fue distribución de frecuencias relativas y datos de asociación. La influencia del azar se investigó en datos comparables, calculándose la significancia estadística, tomando como estándar el 5% y haciendo los cálculos a través del test T de Student para datos no pareados.

RESULTADOS

Se estudiaron 29 pacientes con diagnóstico de Malaria, quienes fueron divididos en dos grupos, de acuerdo a la presencia o no de complicaciones, denominándose Grupo A Malaria Complicada con 16 pacientes (55,8%) y Grupo B Malaria no Complicada con 13 pacientes (44,2%).

Dentro del Grupo A, 4 pacientes (25%) presentaron Malaria Grave, de acuerdo a los criterios establecidos.

El sexo predominante en general fue el masculino con un 69% aunque en el Grupo A no hubo predilección por sexo, observándose que el 50% de los pacientes pertenecían al sexo femenino y el 50% al sexo masculino (gráfico N° 1).

El grupo etario mayormente afectado estuvo en el rango de 20 a 40 años, en un 69% en el Grupo A y en el 85% en el Grupo B (gráfico N° 2).

Gráfico N° 1
Distribución por sexo de los pacientes con malaria complicada y no complicada Hospital Ruiz y Páez, Ciudad Bolívar, 1996

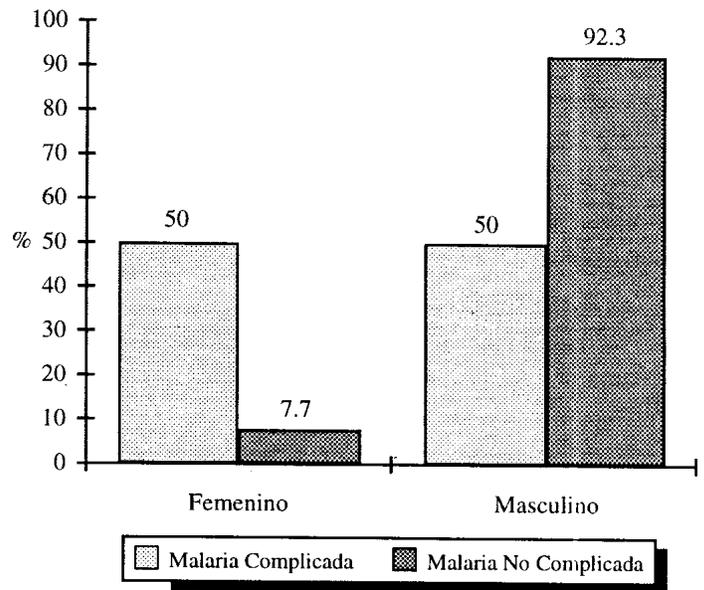
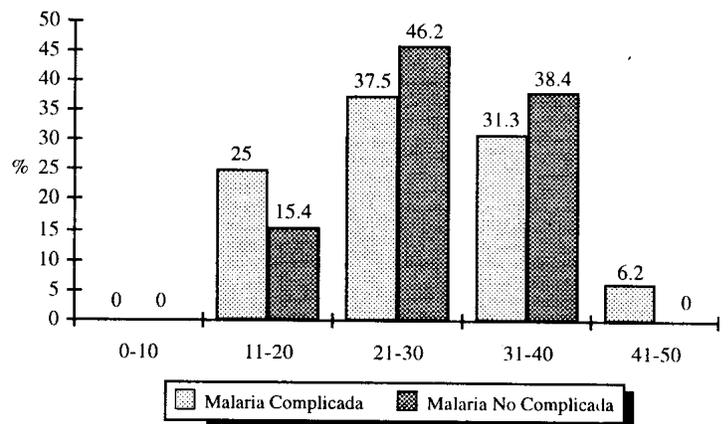
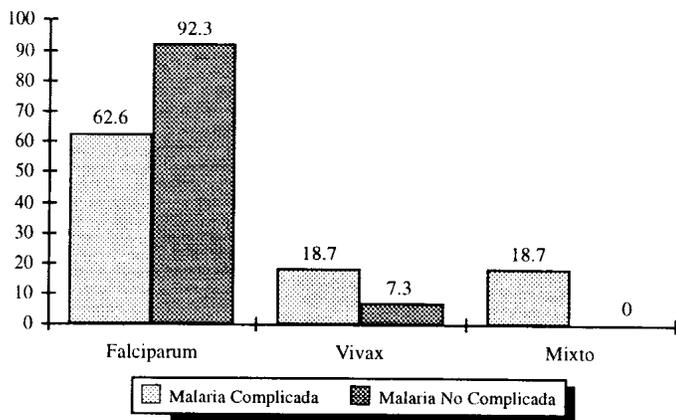


Gráfico N° 2
Distribución por grupo etario de los pacientes con malaria complicada y no complicada. Hospital Ruiz y Páez, Ciudad Bolívar, 1996



La especie del plasmodio estuvo representada en primer lugar por el *P. falciparum* en un 62,6% en el Grupo A y en el 92,3% en el Grupo B, seguido por el *P. vivax* en un 18% en el Grupo A y 7,3% en el Grupo B. El 18,7% de los pacientes del Grupo A presentaron ambas especies (*P. falciparum* y *P. vivax*) (gráfico N°3).

Gráfico N° 3
Distribución de las especies del plasmodium en los pacientes con malaria complicada y no complicada. Hospital Ruiz y Páez, Ciudad Bolívar, 1996



Las manifestaciones clínicas de los pacientes del Grupo A fueron Fiebre (100%), Escalofríos (87,5%), Vómitos (87,5%), Cefalea (81,3%), Ictericia (42,8%), Hepatomegalia (31,3%), Diarrea (31,3%) y Disnea (25%), mientras que los pacientes del Grupo B presentaron Fiebre (100%), Escalofríos (100%), Cefalea (92,3%), Vómitos (15,4%) y Hepatomegalia (7,7%) (cuadro N° 1).

Las complicaciones generales de los pacientes estudiados fueron Anemia (75,9%), Deshidratación (41,4%), Acidosis metabólica (41,4%), Leucopenia (34,5%), Hiponatremia (31%), Insuficiencia Hepática (20,7%), Insuficiencia Renal aguda (I.R.A.) (13,8%), Hipocalcemia (6,9%), Síndrome de dificultad Respiratoria del Adulto (S.D.R.A.) en (6,9%) y Malaria Cerebral (3,5%) (cuadro N°2).

Cuadro N° 1
Manifestaciones clínicas de los pacientes con malaria complicada y no complicada, Hospital Ruiz y Páez, Ciudad Bolívar, 1996

Clínica	Grupo "A"		Grupo "B"	
	N°	%	N°	%
Fiebre	16	100,0	13	100,0
Escalofríos	14	87,5	13	100,0
Cefalea	13	81,3	12	92,3
Vómitos	14	87,5	2	15,4
Ictericia	7	43,8	0	0,0
Hepatomegalia	5	31,3	1	7,7
Diarrea	5	31,3	0	0,0
Disnea	4	25,0	0	0,0

Grupo "A": Malaria complicada.

Grupo "B": Malaria no complicada.

Cuadro N° 2
Complicaciones generales en los pacientes con malaria, Hospital Ruiz y Páez, Ciudad Bolívar, 1996

Complicaciones	N°	%
Anemia	22	75,9
Deshidratación	12	41,4
Acidosis metabólica	12	41,4
Leucopenia	10	34,5
Hiponatremia	9	31,0
Insuficiencia hepática	6	20,7
I. Renal aguda	4	13,8
Hipocalcemia	2	6,9
S.D.R.A.	2	6,9
Hipoglicemia	1	3,5
M. cerebral	1	3,5

Grupo "A": Malaria complicada.

Grupo "B": Malaria no complicada.

Las alteraciones de la Coagulación fueron Trombocitopenia en 87,5% para el Grupo A y 76,9 en el Grupo B, Hipofibrinogenemia con 31,3% en el Grupo A y 23,1% en el grupo B, Hiperfibrinogenemia con 6,3% en el Grupo A y 7,7% en el Grupo B, Tiempo Parcial de Tromboplastina (PTT) alargado en el 31,3% en los pacientes del Grupo A y en el 7,7% de los pacientes del Grupo B, todos corrigieron con plasma fresco normal, Tiempo de Protombina (PT) alargado en el 18,8% de los pacientes del Grupo A y en el 15,4% de los pacientes del Grupo B, Tiempo de Trombina (TT) alargado en el 18,8% de los pacientes de Grupo A y en ninguno de los pacientes del Grupo B, (cuadro N° 3).

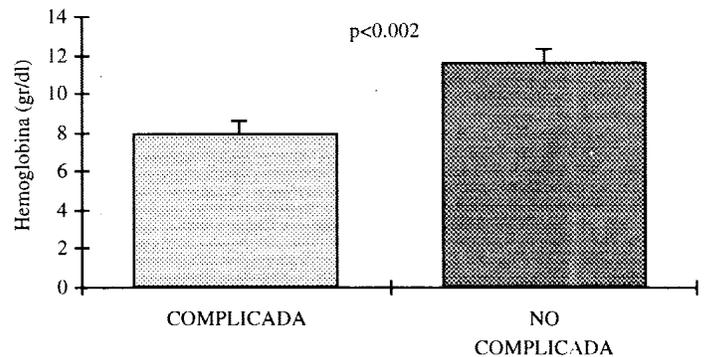
Cuadro N° 3
Alteraciones de la coagulación en los pacientes con malaria complicada y no complicada, Hospital Ruiz y Paéz, 1996

Alteraciones DE la coagulación	Grupo "A"		Grupo "B"	
	N°	%	N°	%
Trombocitopenia	14	87,5	10	76,9
Hipofibrinogenemia	5	31,3	3	23,1
Hiperfibrinogenemia	1	6,3	1	7,7
P.T.T. alargado	5	31,3	1	7,7
P.T. alargado	3	18,8	2	15,4
T.T. alargado	3	18,8	0	0,0
Anticoagulante lúpico	0	0,0	0	0,0

Grupo "A": Malaria complicada.
Grupo "B": Malaria no complicada.

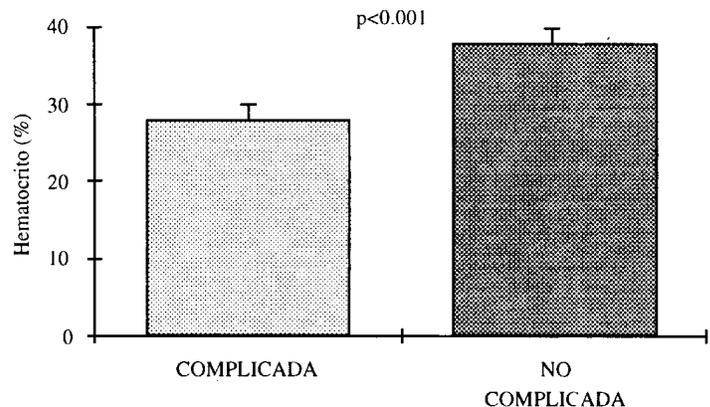
Los parámetros hematológicos y de coagulación se compararon en ambos grupos. En lo que respecta a los niveles de Hemoglobina en los pacientes del Grupo A, oscilaron entre 5,2 gr/dl y 11,6 gr/dl, con una media aritmética de 8,9 gr/dl y una desviación estándar de 2,07, mientras que en el Grupo B oscilaron entre 8,7 gr/dl y 14,3 gr/dl, con una media aritmética de 11,3 gr/dl y una desviación estándar de 1,6 gr/dl, con una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos, ($p < 0,002$), (gráfico N° 4).

Gráfico N° 4
Niveles de Hemoglobina en los pacientes con Malaria Complicada y No Complicada, Hospital Ruiz y Paéz, Ciudad Bolívar, 1996



El nivel de Hematocrito en el Grupo A osciló entre 15% y 40%, con una media aritmética de 28% y una desviación estándar de 7, mientras que en el Grupo B osciló entre 27% y 45% con una media aritmética de 35% y una desviación estándar de 5,5% con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos Grupos ($p < 0,001$) (gráfico N° 5).

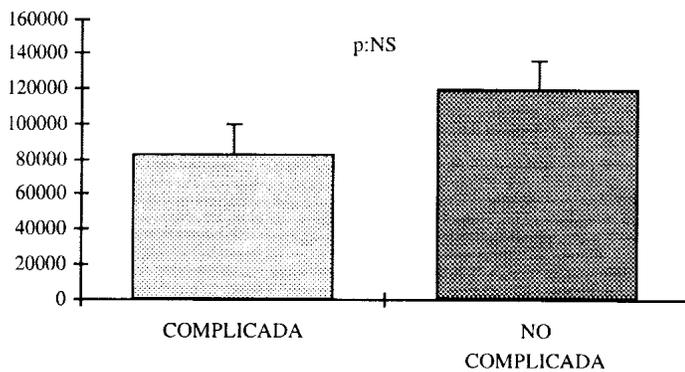
Gráfico N° 5
Niveles de Hematocrito en los pacientes con Malaria Complicada y No Complicada, Hospital Ruiz y Paéz, Ciudad Bolívar, 1996



El contejo Plaquetario en el Grupo A osciló entre $17000 \times 10^6/L$ y $32000 \times 10^6/L$, con una media aritmética de $83.687 \times 10^6/L$ y una desviación estándar de 21469, mientras que el Grupo B tuvo una media aritmética de $120307 \times 10^6/L$ y una desviación estándar de 67475, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos ($p < 0,22$), (gráfico N° 6).

Gráfico N° 6

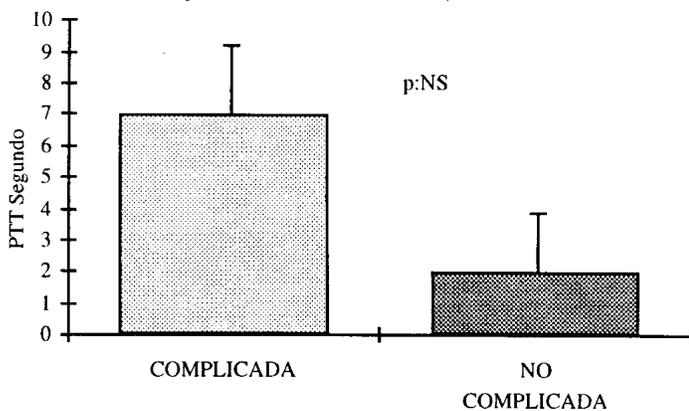
Contaje plaquetario en los pacientes con malaria Complicada y no Complicada, Hospital Ruiz y Páez, Ciudad Bolívar, 1996



El Tiempo Parcial de Tromboplastina (PTT) en el Grupo A osciló entre 6,4 y 36 segundos, con una media de 7,08 segundos y una desviación estándar de 9,5; mientras que en el Grupo B, osciló entre 10,5 y 18,8 segundos, con una media aritmética de 1,2 segundos y una desviación estándar de 6,8, no encontrándose diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos ($p < 0,1$) (gráfico N° 7).

Gráfico N° 7

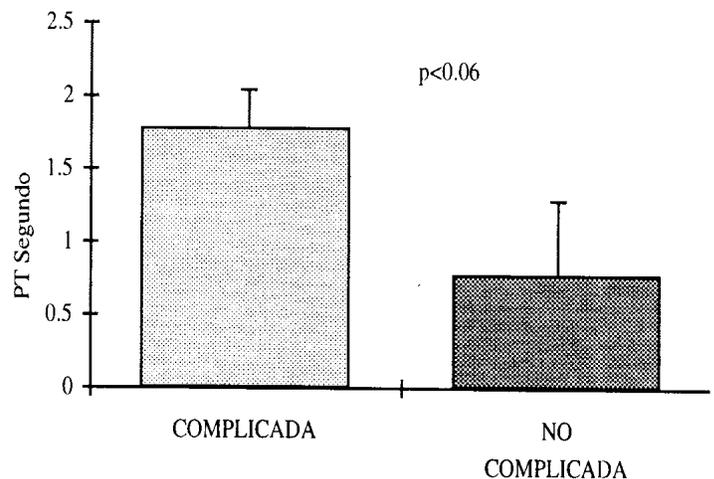
Tiempo Parcial de tromboplastina (P.T.T.) en los pacientes con malaria complicada y no complicada, Hospital Ruiz y Páez, Ciudad Bolívar, 1996



El Tiempo de Protombina (PT) en el Grupo A osciló entre -0,2 y 5,5 segundos, con una media aritmética de 1,7 segundos y una desviación estándar de 1,3; mientras que en Grupo B osciló entre -0,6 y 2,8 segundos, con una media aritmética de 0,9 segundos y una desviación estándar de 1, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,006$), (gráfico N° 8).

Gráfico N° 8

Tiempo de Protrombina (P.T.) en los pacientes con malaria complicada y no complicada, Hospital Ruiz y Páez, Ciudad Bolívar, 1996



En lo que respecta al estudio de los anticuerpos antifosfolípidos, el anticoagulante lúpico y el VDRL fueron negativos en todos los 29 pacientes estudiados.

Los títulos de los anticuerpos anticardiolipinas (IgG) en el Grupo A oscilaron entre 0,78 Gpl y 32,62 Gpl, con una media aritmética de 11,86 Gpl y una desviación estándar de 8,3 mientras que en el Grupo B oscilaron entre 0,58 Gpl y 24,51 Gpl, con una media aritmética de 4,45 Gpl y una desviación estándar de 6,3 encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre ambos Grupos, ($p < 0,01$), (gráfico N° 9). el 81,3% de los pacientes del Grupo A y el 92,3% del Grupo B presentaron títulos bajos, el 18,7% del Grupo A y el 7,7% del Grupo B presentaron títulos medios y ninguno de los pacientes presentó títulos altos de IgG anticardiolipinas, (gráfico N° 10).

Gráfico N° 9
Niveles de anticuerpos anticardiolipinas (IgG) en los
pacientes con malaria complicada y no complicada,
Hospital Ruiz y Páez, Ciudad Bolívar, 1996

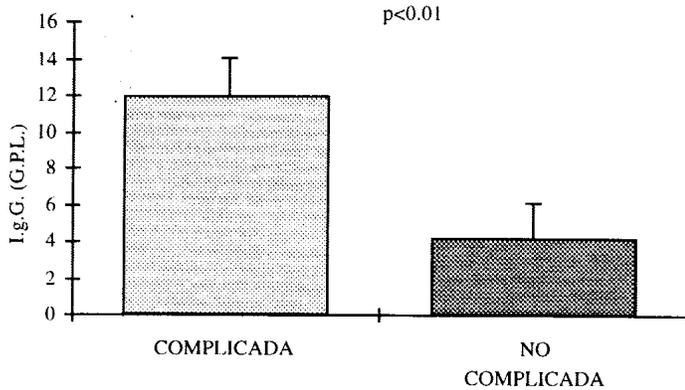
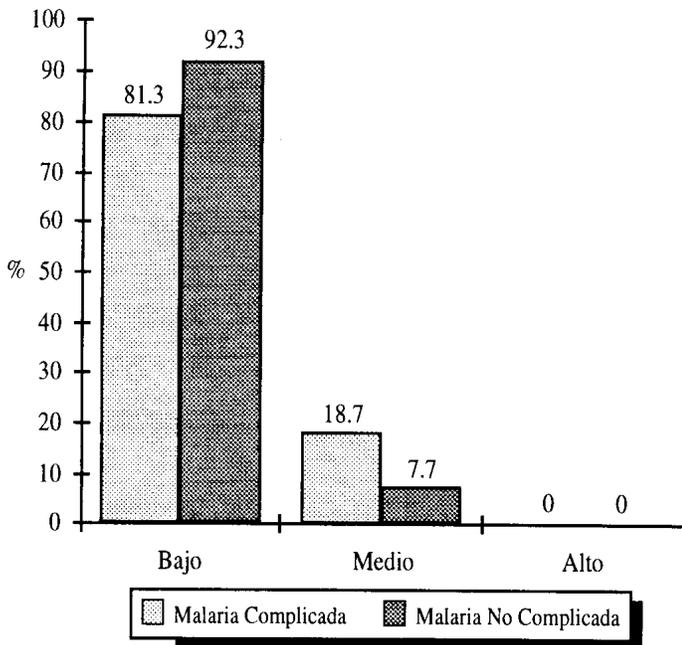


Gráfico N° 10
Títulos de Anticuerpos anticardiolipinas (IgG) en los
pacientes con malaria complicada y no complicada, Hospital
Ruiz y Páez, Ciudad Bolívar, 1996



Los títulos de los anticuerpos anticardiolipinas (IgG) en el Grupo A oscilaron entre 5,85 Mpl y 47,1 Mpl, con media aritmética de 24,91 Mpl y una desviación estándar de 9,7 mientras que en el Grupo B oscilaron entre 0,22 Mpl y 26,48 Mpl, con una media aritmética de 11,14 Mpl y una desvia-

ción estándar de 9,5, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p < 0,0007$), (gráfico N° 11). El 6,3% de los pacientes del Grupo A y el 38,5% del Grupo B presentaron títulos bajos, el 93,7% del Grupo A y el 61,5% del Grupo B presentaron títulos medios y ningún paciente presentó títulos altos de IgM anticardiolipinas, (gráfico N° 12).

Gráfico N° 11
Niveles de anticuerpos anticardiolipinas (IgM)
en los pacientes con malaria complicada y no complicada,
Hospital Ruiz y Páez, Ciudad Bolívar, 1996

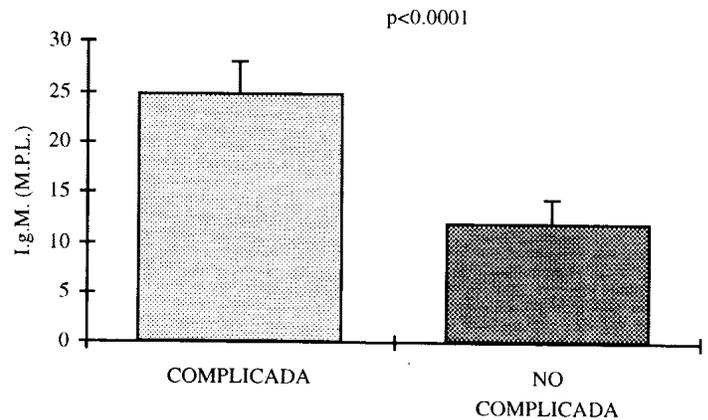
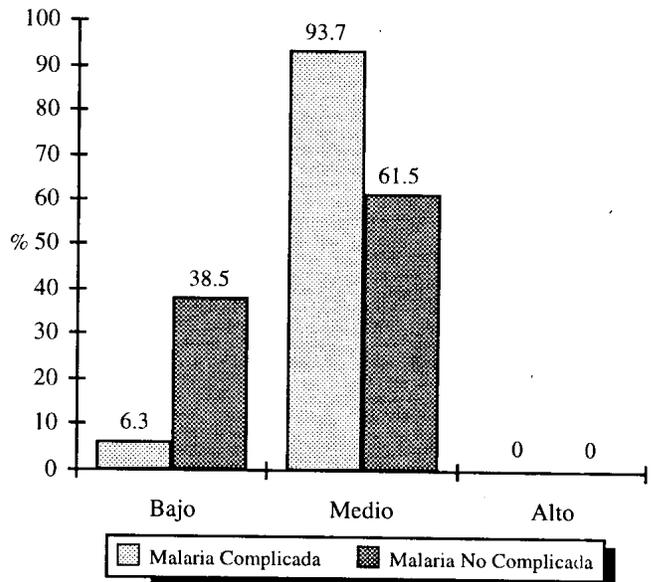


Gráfico N° 12
Títulos de anticuerpos anticardiolipinas (IgM)
en los pacientes con malaria complicada y no complicada,
Hospital Ruiz y Páez, Ciudad Bolívar, 1996



DISCUSIÓN

Se evaluaron 29 pacientes con diagnóstico de malaria y se dividieron en dos grupos de acuerdo a la presencia o no de complicaciones, denominándose Grupo A y Grupo B respectivamente. Observamos un mayor número de pacientes complicados (56%), en vista de que se escogieron aquellos que acudían a la emergencia del Hospital Ruiz y Páez; que por lo general presentan algún tipo de complicación, ya que los pacientes con síntomas leves son evaluados, diagnosticados y tratados en los ambulatorios urbanos y/o rurales; sin embargo, para efectos de comparación se eligieron 13 (44%), quienes acudieron a la consulta de triaje de dicho hospital, con sintomatología leve y positividad para malaria.

El sexo masculino, en las edades comprendidas entre 20 y 40 años, fue predominante en la totalidad de los pacientes; esto se explica, porque los hombres jóvenes, productivos, migran a las zonas mineras endémicas para malaria, al Sur del Estado Bolívar, en búsqueda de oro, diamantes, con la finalidad de mejorar sus condiciones económicas y son entonces presas fáciles del mosquito anopheles y por consiguiente de la enfermedad. Por otra parte se observó una predisposición del sexo femenino a presentar complicaciones; el 50% de los pacientes del Grupo A eran mujeres.

La especie parasitaria predominante fue *P. falciparum*, seguida del *P. vivax* y el 18,7% de los pacientes del Grupo B presentaron infección mixta (*P. falciparum* y *P. vivax*). Resultados similares fueron encontrados por Sandoval y colaboradores⁸ y Caballero⁹.

Las manifestaciones clínicas de los pacientes de ambos grupos fueron fiebre, escalofríos, cefalea, vómitos y hepatomegalia; además de ictericia, disnea y diarrea en los pacientes del Grupo B, lo que no difiere de las manifestaciones clínicas establecidas y especialmente de los hallazgos de Sandoval y colaboradores, en una revisión de 292 historias de pacientes adultos y pediátricos, que ingresaron en el año 1985 al Hospital Ruiz y Páez con diagnóstico de malaria quienes presentaron fiebre (100%), escalofríos (82%), cefalea (70%), hepatomegalia (65%), vómitos (50%) e ictericia (31%)^{10,11}.

La fiebre es el síntoma característico de la infección malarica en todas las especies; al producirse la ruptura del esquizonte, se liberan exoantígenos capaces de estimular los macrófagos para la producción de citoquinas especialmente factor de necrosis tumoral, un pirógeno endógeno, que interactúa con células sensibles en el hipotálamo anterior dando inicio a la aparición de la fiebre^{12,13}.

La principal complicación general de los pacientes estudiados fue anemia, seguida de deshidratación, acidosis metabólica, leucopenia, hiponatremia, insuficiencia hepática, insuficiencia renal aguda, hipocalcemia, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y malaria cerebral; complicaciones establecidas por la O.M.S. (14) Igualmente observadas en el Estado Bolívar por Caballero y colaboradores⁹. En el grupo de los pacientes complicados, 4 (25%) presentaron criterios para malaria grave¹⁴, y uno falleció a consecuencia de múltiples complicaciones (SDRA, IRA, Anemia Grave, Infección Nosocomial). El resto de los pacientes evolucionó satisfactoriamente.

La anemia es una complicación frecuente de la malaria como lo observamos en este trabajo, tanto en Grupo A como en el Grupo B, aunque los pacientes del Grupo A presentaron valores de hemoglobina y hematocrito más bajos con respecto a los pacientes del Grupo B, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,002$ y $p < 0,001$) respectivamente. La anemia en el paludismo se produce por una hemólisis extensa en caso de altos grados de parasitemia por la ruptura de los eritrocitos durante la esquizogonia; además por secuestro esplénico¹³ y eritropoyesis ineficaz¹⁴. El índice de parasitemia no se calculó en los pacientes estudiados, por razones inherentes a la institución, pero podemos inferir que los pacientes del Grupo A presentaron mayor índice de parasitemia, mayor hemólisis y por consiguiente valores de hemoglobina y hematocrito menores con respecto a los valores de los pacientes del Grupo B.

Observamos también la presencia de leucopenia en los pacientes con malaria complicada con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$) con respecto a los pacientes del Grupo A, hallazgo reseñado por la O.M.S., en los pacientes con malaria¹⁴.

El objetivo fundamental del presente estudio es la determinación de los anticuerpos antifosfolípidos, como son el anticoagulante lúpico, la determinación cualitativa del VDRL y los títulos de anticuerpos anticardiolipinas. Es conocido que estos anticuerpos se han relacionado con la presencia de episodios de trombosis venosa y/o arterial, trombocitopenia y abortos a repetición. Por tal motivo se le realizó a los pacientes un estudio general de coagulación (plaquetas, fibrinógeno, PTT, PT y TT) a fin de determinar alguna diferencia de estos parámetros entre un grupo y otro.

La alteración observada en un alto porcentaje de los pacientes tanto en el Grupo A (87,5%) y en el Grupo B (76,9%) fue trombocitopenia, no existiendo diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos, ratificando que la trombo-

citopenia es un hallazgo frecuente en los pacientes con paludismo por *P. falciparum* y *P. vivax* y no se considera un criterio de malaria grave¹⁴.

La trombocitopenia en estos casos se debe a secuestro esplénico, mediado por anticuerpos contra plaquetas cubiertos por antígenos parasitarios¹³. Se ha señalado también, que los anticuerpos antifosfolípidos pueden unirse al fosfolípido fosfatidilserina expuesto en las membranas de las plaquetas activadas, y de este modo causar daño en la membrana, incrementando la destrucción de las mismas por el sistema reticuloendotelial y acortando su vida media¹⁵. También se conoce que en los pacientes con malaria, las plaquetas activadas se encuentran unidas a una inmunoglobulina específica para un antígeno indeterminado, las cuales tienen una sobrevivencia más corta¹⁶. De tal manera que pudiéramos preguntarnos, si los anticuerpos antifosfolípidos, en especial las anticardiolipinas fueran los responsables de esta unión y por consiguiente de la destrucción de las plaquetas. De acuerdo a los hallazgos en este estudio pareciera que no es así, ya que el conteo plaquetario entre los dos grupos no exhibió ninguna diferencia, en cambio los anticuerpos anticardiolipinas presentaron valores mayores en el Grupo A.

En lo que respecta al fibrinógeno, PTT, PT, TT; solo se observó diferencia significativa entre los dos Grupos, para el Tiempo de Protrombina (PT) y algunos pacientes presentaron alteración de los otros parámetros señalados, lo que sugiere una coagulopatía de consumo, complicación asociada al paludismo en donde se observa trombocitopenia, disminución de los factores V, VII, VIII y X de la coagulación además del fibrinógeno, lo cual altera las pruebas antes mencionadas¹³. Es importante señalar que el hígado desempeña un papel primordial en la síntesis y metabolismo de las proteínas de la coagulación (fibrinógeno y factor V) y la insuficiencia hepática a menudo se acompaña de defectos en la hemostasia. Además los pacientes con enfermedad hepatocelular no son capaces de almacenar vitamina K en condiciones óptimas y pueden presentar algún grado de deficiencia de la misma. Aunque en el hígado normal existe en teoría, un depósito de vitamina K para 30 días los pacientes con enfermedad hepática aguda pueden presentar deficiencia de esta vitamina en 7 a 10 días, y por consiguiente disminución de los valores plasmáticos de todas las proteínas del complejo protrombínico (factores II, VII, IX, X; Proteína C y Proteína S). El factor VII y la Proteína C que tienen las vidas medias cortas, son los primeros en disminuir. Debido a la rápida disminución del factor VII, los pacientes con deficiencia leve de vitamina K pueden tener un PT prolongado con un PTT normal. Posteriormente, según desciendan los valores

de los restantes factores el PTT también se prolonga¹⁷. Esta explicación puede apoyar la alteración del fibrinógeno, PTT, PT y TT que presentaron los pacientes estudiados si consideramos la malaria como una afección aguda y que el 20,7% de los pacientes presentaron insuficiencia hepática.

Los pacientes con malaria complicada no presentaron signos de sangramiento ni la presencia de alguna forma de trombosis venosa y/o arterial, a pesar de que los títulos de anticuerpos anticardiolipinas (IgG y IgM) estuvieron elevados. Esto ha sido explicado por la presencia de la B² GPI. Parece haber diferencias entre los anticuerpos antifosfolípidos presentes en las enfermedades inmunes y que se relacionan con episodios de trombosis y los que están presentes en los procesos infecciosos. Los anticuerpos anticardiolipinas presentes en el suero de los pacientes con enfermedades autoinmunes se unen a la cardiolipina en presencia de la B² GPI (epítotope celular que predispone a los eventos trombóticos, en cambio los anticuerpos anticardiolipinas de los pacientes con malaria y otras infecciones no requieren de esta proteína para su unión¹⁸. Aunque los mecanismos por los cuales estos anticuerpos unidos al complejo B² GPI/cardiolipina puede predisponer alteraciones en la coagulación se desconoce. Con estos hallazgos se demuestra que la trombosis venosa y/o arterial no es un hallazgo característico en malaria¹⁹. Corroborado también por la negatividad del anticoagulante lúpico (todas las muestras de los pacientes con PTT alargado corrigieron con plasma fresco normal) y de la reagina (VDRL), los cuales son anticuerpos antifosfolípidos que han sido relacionados con fenómenos trombóticos en enfermedades autoinmunes, como LES.

En lo que respecta a los anticuerpos anticardiolipinas observamos un fenómeno interesante. En primer lugar la IgG anticardiolipina, a pesar de que solo el 12,5% de los pacientes del Grupo A y el 7,7% del Grupo B, presentaron valores por encima de 23 Gpl (límite superior normal) y que más del 80% de los pacientes presentaron títulos bajos la diferencia de los valores entre ambos grupos fue estadísticamente significativa ($p < 0,01$), encontrándose mayormente elevados en los pacientes complicados; este hecho concuerda con lo encontrado por Soni y colaboradores, quienes observaron títulos elevados de IgG anticardiolipinas en 62 pacientes con malaria aguda por *P. falciparum* (33,9%) en comparación con un 2,7% en sujetos controles sanos ($p < 0,0001$), ellos concluyen que existe una alta prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos en malaria aguda por *P. falciparum*, desconociéndose su significancia clínico-patológica²⁰.

Los títulos de los anticuerpos IgM anticardiolipinas, presentaron una diferencia estadísticamente muy significativa

($p < 0,0007$), entre ambos grupos; siendo mayores en los pacientes complicados, en este Grupo el 93,7% de los pacientes presentaron niveles por encima de 11 Mpl (límite superior normal), en comparación con el 62% de los pacientes no complicados. En varios reportes se ha observado que la IgM anticardiolipina es el anticuerpo antifosfolípido que se ha encontrado mayormente elevado en pacientes con enfermedades infecciosas⁵ y en especial en pacientes con malaria complicada por lo tanto estos hallazgos son compatibles con los de Facer y Jakobsen^{6,7}.

El hecho de que los anticuerpos antifosfolípidos en especial los anticuerpos anticardiolipinas isotipo IgM, se halla relacionado con la severidad de la infección tiene varias implicaciones y explicaciones relacionadas con la fisiopatología de la malaria.

Los pacientes infectados por *P. falciparum*, tienen elevados los niveles del factor de necrosis tumoral (FNT), el cual está asociado con la severidad de la infección y especialmente con muerte por malaria cerebral²¹. El FNT produce cambios en el endotelio vascular, al incrementar la citoadherencia, al aumentar la expresión de los receptores del endotelio como el ICAM-1²² y aumentando la producción del óxido nítrico, por parte de las células endoteliales²³.

El FNT es un producto secretado por los macrófagos activados y éstos a su vez son estimulados por exoantígenos, de constitución fosfolípida liberados a la circulación por la ruptura del esquizonte¹². Estos antígenos (fosfolípidos) son capaces a su vez, de estimular la producción de anticuerpos independientes de las células T, predominantemente IgM, los cuales bloquean su habilidad para estimular a los macrófagos y por consiguiente la producción de FNT²⁴. Por lo tanto se le confiere a los anticuerpos antifosfolípidos especialmente a los IgM anticardiolipina (puede también ser IgM contra otros fosfolípidos de cargas negativas), ya que estos anticuerpos pueden presentar reacción cruzada entre sí, por que todos se unen a un epítipo común de los fosfolípidos que contiene éster de fosfato, un efecto protector al bloquear indirectamente la producción del FNT y de esta manera evitar los daños producidos por el mismo^{7,25}.

Por otra parte se ha propuesto que la presencia de estos anticuerpos puede conferir inmunidad antitóxica, la cual es adquirida por las personas que viven en áreas donde la malaria es endémica y también se ha propuesto que los exoantígenos (fosfolípidos), puedan ser candidatos para una vacuna contra la enfermedad²⁶.

Con la presencia de los anticuerpos antifosfolípidos con títulos elevados en los pacientes con malaria complicada se abre una nueva ventana en la fisiopatología de infección, muchas preguntas por contestar y estudios por realizar para dilucidar si estos anticuerpos son efectivos para inhibir los exoantígenos que promuevan la liberación del FNT, por parte de los macrófagos; si estos fosfolípidos juegan un papel importante en la remoción de los eritrocitos parasitados y no parasitados y si son responsables de la trombocitopenia y del daño endotelial observados en estos pacientes.

CONCLUSIONES

- La malaria es una enfermedad infecciosa que afecta principalmente hombres jóvenes.
- Pareciera existir una predisposición del sexo femenino a presentar malaria complicada.
- La especie del plasmodio predominante en los pacientes evaluados es *P. falciparum* seguida de *P. vivax*.
- Las manifestaciones clínicas de los pacientes estudiados fueron fiebre, escalofríos, cefalea, vómitos, hepatomegalia, ictericia, diarrea y disnea.
- La principal complicación de los pacientes estudiados fue anemia, siendo más severa en los pacientes complicados.
- Otras complicaciones fueron deshidratación, acidosis metabólica, leucopenia, hiponatremia, insuficiencia hepática, insuficiencia renal aguda, hipocalcemia, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y malaria cerebral.
- La trombocitopenia fue un hallazgo común en los pacientes con malaria complicada y no complicada.
- Algunos pacientes presentaron coagulopatía de consumo con alteraciones del fibrinógeno, PTT, PT y TT.
- No se observaron episodios de trombosis venosa y/o arterial.
- El anticoagulante lúpico y el VDRL fueron negativos en todos los pacientes.
- Los niveles de anticuerpos anticardiolipinas (IgG y IgM) fueron mayores en los pacientes con malaria complicada.
- Los anticuerpos anticardiolipinas en el proceso infeccioso por malaria están relacionados con la gravedad del mismo.

Bibliografía

1. Harris, E.N.: Antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol* 1990; 74:1.
2. Pengo, V.; Thiagarajan, P.; Shapiro, S.S. et al: Immunological specificity and mechanism of action of IgG lupus anticoagulants. *Blood*, 1987; 70-69.
3. Harris, E.N.; Baguley, E.; Asherson, R.A. et al: Clinical and serological features of the antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol* 1987; 26:19.
4. Asherson, R.A.; Cervera, R.: Anticardiolipin antibodies, chronic biologic false-positive tests for syphilis and other antiphospholipid antibodies. En Wallace D.J. (ed) *Dubois lupus erythematosus*, Philadelphia, Lea & Febiger, 1993; 233-245.
5. Vaarala, O.; Palosuo, T.; Kleemola, M. et al: Anticardiolipin response in acute infections. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 42:8-15.
6. Jakobsen, P.H.; Morris-Jones, S.D.: Antiphospholipid antibodies in patients with *Plasmodium falciparum*. *Immunology* 1993; 79:653-7.
7. Facer, C.A.; Agiostradidou, G.: High levels of antiphospholipid in uncomplicated and severe *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* malaria. *Clin Exp Immunol*, 1994; 95:304-309.
8. Sandoval, M.; Rivera, M.; Saab, T.: Características clínicas del paludismo en el foco meridional de Venezuela: complicaciones y tratamiento. *SABER* 1990; 3:16-26.
9. Caballero, B.; Peña, M.; Rodríguez, F.; Sandoval, M.: Complicaciones de la malaria en adultos. Hospital Ruiz y Paez. Ciudad Bolívar, 1988-1994. IX Jornadas Nacionales de Infectología "Dr. Guido Tatá C.", San Cristóbal 1995. *Bol Venez Infectol* 1995; 5(2).
10. Sandoval M.; Rivera M.; Ortiz, I.: Complicaciones del paludismo por *P. falciparum* resistente a cloroquina. Memorias del IV Congreso Panamericano de Infectología. I Congreso Venezolano de Infectología. Caracas, Febrero 1989.
11. Wyler D. *Plasmodium* species (malaria). In: Mandell-Douglas-Bennett. Principles and practice of infectant diseases. 3er edición. Londres Churchill, Livingstone, 1990; 2056-2066.
12. Kwiatkowski, D.; Cannon, J.G.; Manogue, K.R. et al: Tumour necrosis factor production in *falciparum* malaria and its association with schizont rupture. *Clin Exp Immunol* 1989; 77:361-366.
13. Sandoval, M.: fisiopatología de la malaria, *Saber* 1990; 3:13.
14. World Health Organization. Severe and complicated malaria. *Trans R Soc Trop Med Suppl.* 2 1990; 84:1-65.
15. Lin, Y.L.; Wang, C.T.: Activation of human platelets by rabbit anticardiolipin antibodies. *Blood* 1992; 80:3135-43.
16. Kelton, J.G.; Keystone, J.; Moore T.: Immune mediated thrombocytopenia in malaria. *J Clin Invest* 1983; 71-832-6.
17. Handin, R.F.: Trastornos de la coagulación y trombosis. En Wilson, J.D.; Braunwal, D.E.; Isselbacher, K.J.; Petersdorf, R.G.; Martin, J.B.; editores: *Harrison Principios de Medicina Interna*, McGraw Hill 1991; 1746-1753.
18. Hunt, J.E.; McNeil, H.P.; Morgan, G.J. et al: A phospholipid B²-glycoprotein I complex is an antigen for anticardiolipin antibodies occurring in autoimmune disease but not with infection. *Lupus* 1992; 1:75-81.
19. Facer, C.A.; Jenkins, G.C.: Abnormal features of peripheral blood films from Gambia children with malaria. *Am Trop Paed* 1989; 9:107-10.
20. Soni, P.N.; De Bruyn, C.C.; Duursma, J.; et al: Are anticardiolipin antibodies responsible for some of the complications of severe acute *Plasmodium falciparum* malaria? *S Afr Med J* 1993; 83:660-2.
21. Kwiatkowski, D.; Hill, A.V.S.; Sambou, I.; et al: TNF concentration in fatal cerebral, non-fatal cerebral, and uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Lancet* 1990; 336:1201.
22. Pober, J.S.; Lapierre, L.A.; Stolpen, A.H.; et al.: Activation of cultured human endothelial cells by recombinant lymphotoxin: comparison with tumor necrosis factor and interleukin I species. *J Immunol* 1987; 138:3319.
23. Kilbourn, R.G.; Belloni, P.: Endothelial cell production of nitrogen oxides in response to interferon γ in combination with tumor necrosis factor, interleukin I or endotoxin. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82-772.
24. Bate, C.A.; Taverne, J.; Dave, A.; et al: Malaria exoantigens induce T-independent antibody that blocks their ability to induce TNF. *Immunology* 1990; 70:315.
25. Das, B.K.; Parida, S.; Ravindran, B.: A prognostic role for antiphosphatidil choline antibodies in human cerebral malaria. *Clin Exp Immunol* 1996; 103:442-45.
26. Playfair, J.H.; Taverne, C.A.; Bate, C.A.; et al. The malaria vaccine: antiparasite or anti-disease? *Immunol Today* 1990; 11:25-27.

EVALUACIÓN DE LOS CONOCIMIENTOS DE PREVENCIÓN EN UNA POBLACIÓN NO HOSPITALARIA

Trina Navas Blanco*, Eva Essenfeld de Sekler**, Lilibet Lobo***, Juan Simón Muñoz***, Jaime Ghitelman***, Juan Martínez***.

RESUMEN

Se intenta determinar el nivel de conocimientos sobre la prevención, su definición, forma y medios de implementación en una población determinada, excluyéndose de la misma el personal médico y paramédico. Se diseñó un estudio transversal, tipo descriptivo, aplicando una encuesta dirigida y personalizada a mil personas, observándose que el 98% de la población maneja el concepto básico de consulta preventiva, pero no conocen suficientemente los beneficios que derivan de la misma. El 58% de la nuestra acudió por lo menos a un control médico, el grupo etario entre 21-30 años con 50,9%. La relación de consultas realizadas por género se inclinaron hacia el sexo femenino y la patología, enfermedades de transmisión sexual con 76,2%. Por último la prensa y los folletos resultaron la fuente de información preventiva más utilizada por lo cual se sugiere optimizar estos medios para aumentar el área de influencia de los mismos.

Palabras claves: Prevención - Educación.

ABSTRACT

An attempt is made to determine the level of knowledge about prevention in a population; medical and paramedical personnel was excluded. It was a descriptive, transversal study in which a survey was conducted in 1000 persons, 98% had the basic concept of a preventive consultation, but did not know well the benefits of it. 58% had sought a periodical examination at least once. Their age range was 21-30 ys in half of them. Women consulted more often and sexually transmitted diseases were the reason in 76%.

Newspapers and brochures were the most common sources of information.

Key words: Prevention - Education.

INTRODUCCIÓN

Venezuela, como país latinoamericano, pertenece a los llamados países del subdesarrollo, y como tal, comparte todos los problemas sociales, inclusive la problemática de salud¹.

Coordinadora Post Grado de Medicina Interna; Especialista Servicio Medicina II, Hospital General del Oeste.

* Directora Post Grado de Medicina Interna; Profesora Asistente UCV, Jefe de Servicio de Medicina II, Hospital General del Oeste.

** Internos de Pre-Grado de la "Escuela Luis Razetti". Hospital General del Oeste.

Premio al mejor Poster. X Congreso Venezolano de Medicina Interna. 1998.

Los cambios que se han dado en la última década, han desatado una crisis económica, política y social, cuyas consecuencias han lesionado al individuo en todas sus áreas. Es claro que el conocimiento por parte de la población acerca de la prevención de las enfermedades, sería el modelo mínimo para iniciar un sistema de salud funcional, con mejor calidad de vida para la población.

Uno de los cambios importantes apreciados es el viraje de la natalidad infantil en los países latinoamericanos, la cual, disminuyó en los años 80 para elevarse de nuevo. Según la UNICEF, este cambio, mide la calidad de vida de la población actual, evidenciando que el ritmo del progreso social ha presentado un estancamiento, lo que hace necesaria la difu-

sión de estrategias de prevención de patologías cuya aparición puede evitarse; entre estas patologías están: hipertensión arterial^{2,3} dislipidemias⁴, enfermedad coronaria⁵, entre las más frecuentes.

La prevención en medicina, es uno de los componentes del acto médico a través de la relación médico-paciente o de la implementación de educación médica masiva, y como tal, es una condición dinámica que no es exclusiva del médico, incluye al paciente y de hecho, la efectividad del acto médico debe medirse en la calidad de salud del paciente; en el área que nos atañe, tanto en los conocimientos que tiene la población y el momento de aparición de los problemas médicos. Esta razón fue la motivación de la realización de este trabajo en el cual se busca conocer en la población general los conocimientos sobre prevención médica, cual es la fuente de información, qué áreas se abarcan en una consulta médica y luego asociarlos con algunas variables sociodemográficas de importancia, para así entender el punto de partida y la posible planificación de estrategias de prevención tanto en la educación del médico como de la población.

OBJETIVOS

- Evaluar los conocimientos de la población general sobre la prevención de las enfermedades.
- Caracterizar sociodemográficamente a los pacientes encuestados.
- Conocer cómo asumen los pacientes sus cuidados preventivos.
- Enumerar las consultas anuales.
- Describir las facilidades de atención médica preventiva en el ambiente laboral.
- Describir el tipo de consejo que recibe el paciente durante la consulta médica bien sea que asista de forma preventiva o curativa.
- Clasificar las patologías que han recibido asesoría preventiva.
- El tipo de asesoría preventiva que recibe el paciente en la consulta médica.
- Conocer las fuentes de información de la educación sobre prevención diferentes a la consulta médica.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio descriptivo, transversal y comparativo, en base a la realización de una encuesta semiestructurada, personal y aplicada a personas fuera del área hospitalaria en el momento de ser encuestadas. Dicha encuesta consta de dos partes: una con los datos sociodemográficos: profesión, educación, ingresos, sexo, edad y la aplicación del método de Graffar modificado por Méndez Castellano; y la otra parte, un cuestionario dirigido a evaluar sus conocimientos en cuanto a: cuan prevenibles son las enfermedades y por qué, asistencia a consultas preventivas, tipo de educación preventiva recibida en la consulta, última evaluación prostática y citológica realizadas, facilidad de adquisición de conocimientos sobre medicina preventiva en el área laboral o cercanas a su domicilio y alternativas no médicas de información preventiva. Se excluyeron todos aquellos encuestados que tuviesen un médico dentro de su estructura familiar. Una vez culminada la recolección de datos se procedió a clasificar la información de forma descriptiva y comparativa por medio de los programas Exel - 95 y SPSS.

RESULTADOS

La muestra final fue de 1000 encuestados y se procesó entre los meses de Febrero y Marzo de 1998.

Parte I

Datos socio-demográficos

De los pacientes estudiados, el 54% eran varones y el resto mujeres; su distribución por edad fue la siguiente:

Tabla I
Distribución por edad

Edad	%
<20	22
21-30	58
31-40	11
41-50	7
51-60	2
Total	100

La muestra obtuvo un promedio general de 25 años y un modo de 21 a 30 años con un 58%. La distribución por Graffar fue: Graffar II: 58%, Graffar III: 40%, Graffar IV: 9%.

Tabla II

Ocupación	%
Profesional Universitario	81
Obrero	5
Comerciante	4
Técnico superior	3
Ama de casa	3
Estudiante	2
Desempleado	1
Jubilado	1
Total	100

Parte II

Hallazgos de la encuesta

La primera pregunta de la encuesta era: ¿Se pueden prevenir las enfermedades? Los encuestados respondieron en un 98% que sí. Al preguntarles por qué eran prevenibles las enfermedades, las respuestas fueron las siguientes:

Tabla III

¿Por qué son prevenibles las enfermedades?

Respuesta	%
Se pueden tomar medidas de control	43
Se puede establecer diagnóstico precoz	20
Se pueden determinar agentes causales	17
Abaratar los costos médicos	11
Avances científicos	4
No sabe	2
Causas excluidas	2
Total	100

Al preguntar si había asistido a control médico sin estar enfermo, el 58% respondió afirmativamente y el 42% que no; de las respuestas afirmativas 50% correspondía a cada sexo y de las respuestas negativas el 63% eran masculino. La comparación de respuestas afirmativas entre menores de 30 años y el resto fue estadísticamente significativo al compararlos por el método de chi cuadrado reportó un CHI: 5,01 y una $p: 0,0252$, resultando estadísticamente significativo.

Al preguntar cuántas veces ha asistido a un control médico sin estar enfermo, el 19% acudió en una oportunidad, 38% asistió entre 2 y 4 veces y 43% más de 5 veces. Como complemento a este punto, también se preguntó cuándo fue la última vez que asistió a control y el 62% respondió que por lo menos un año, 29% entre 1 y 2 años y el 9% más de 5 años. Se preguntó también si en esa consulta había recibido educación preventiva sobre algunas enfermedades, sólo el 57% pudo responder. De ellos 35% recibió orientación y el 65% no la recibió.

Cuando se les preguntó sobre qué tipo de enfermedades se recibió orientación preventiva las respuestas fueron: Enfermedades de Transmisión Sexual (ETS) 76%, cardiopatías 10%, Higiene 5%, alimentación 5% y el resto en misceláneas.

En cuanto a la citología endo y exocervical el 45,7% respondió que nunca se había realizado una citología. La fecha de realización de la última citología endocervical realizada se expresa en la tabla IV.

Tabla IV

Realización de la última citología vaginal y relación temporal

Edad	<1 año	1-2 años	> 2 años	No realizada
<20	10	0	0	52
21-30	60	90	75	38
31-40	20	0	25	5
41-50	10	10	0	5
>50	0	0	0	0
Total	100	100	100	100

Al comparar la realización o no de la citología y el grupo etario, resultó estadísticamente significativo con una $p: 0,0000$ y un CHI: 136,5 con 3 grados de libertad; si se comparaba el grupo entre 21 y 30 años con el resto de la muestra también resultó estadísticamente significativo con un CHI 64,68 y una $p: 0,000$ al igual que la comparación entre las menores de 30 años con el resto de la muestra (CHI: 9,82, $p.: 0,0017$).

También se preguntó a los hombres sobre la última vez en que se evaluó la próstata, solo el 2% respondió afirmativamente, y en el grupo de hombres mayores de 40 años más del 90% no habían sido evaluados.

Al realizar la pregunta respecto a la facilidad de obtención de información médica preventiva en su área de trabajo o cercano a su residencia, solo 54% respondieron afirmativamente.

La pregunta: ¿Cuando Ud. asiste al médico por estar enfermo, recibe asesoría de otros problemas presentes o futuros que se le puedan presentar?, solo el 45% de toda la muestra respondió afirmativamente, y los principales problemas fueron: ETS: 43%, Alimentación 11%, Higiene 9%, Cardiopatías 9%, HTA: 7%, el resto en misceláneas.

Al preguntar, ¿qué medio de comunicación es más frecuentemente utilizado por Ud., para recibir información médica preventiva?, los medios impresos recibieron el mayor porcentaje, de ellos el periódico 35%, folletos 33% y entre otros TV 27% y radio 5%.

DISCUSIÓN

El mundo actual, está observando el surgimiento y resurgimiento de nuevas y múltiples enfermedades, muchas de ellas prevenibles total o parcialmente, siempre y cuando exista en la persona en riesgo, el conocimiento necesario para ello; esta reflexión fue la motivación principal a realizar este trabajo. La forma de medir la eficacia de la implementación de la salud está dada por la presencia o ausencia de enfermedades, sin embargo, es necesario preguntarnos si la forma en que se está realizando la educación sanitaria sobre la población es adecuada y suficiente, de allí la realización de esta investigación.

Entre los primeros hallazgos tenemos una población joven, con un mínimo predominio del sexo masculino, y con un nivel educativo y Graffar adecuados en su mayoría. Deben hacerse dos consideraciones: 1) si bien es cierto, que este predominio produce un sesgo en la muestra, no nos limita a la interpretación de los resultados de la muestra misma, y 2) es

necesario señalar, que en estudios previos de nuestra población, encontramos una diferencia importante entre el nivel adquisitivo y el método de Graffar; esto se interpretó como la facilidad de ganancias dada en el área comercial, a diferencia de las profesiones de mayor nivel educativo, pero dependiente de salarios, que no poseen actualmente ingresos mejores, por lo que nuestra muestra puede tener un nivel adecuado, mas no necesariamente ingresos paralelos a sus necesidades⁶.

La primera observación, es que el 98% de la muestra considera posible prevenir las enfermedades y aun cuando las respuestas no fueron del todo correctas, 80% de ellos esboza los diversos niveles de atención preventiva y sus repercusiones inmediatas, tales como la toma de medidas de control y establecer diagnóstico precoz; el conocimiento por los encuestados a este respecto, sin embargo debe tenerse siempre en cuenta la relación de factores propios del individuo y del medio ambiente en la aparición de las enfermedades, conceptos que son posibles de llevar a la interpretación de la población.

Es interesante revelar que para esta muestra más de la mitad había asistido a una consulta preventiva, con igual proporción de hombres y mujeres, fundamentalmente de pacientes jóvenes cuya última consulta fue en los últimos 2 años en un (91%); de aquí podría desprenderse la conclusión de que el nivel cultural puede influir en la búsqueda de atención preventiva, sin embargo, para corroborar este dato debe extenderse a una población similar con Graffar diferentes. En los que no asistieron a consulta preventiva, predomina el sexo masculino, hecho que ha sido encontrado en otra investigación nuestra⁷ y que quizá esté en relación con menores necesidades de atención que podríamos llamar fisiológicas, tal y como sucede en la mujer por razones ginecológicas, obstétricas, de sus hijos e inclusive de sus padres; de igual manera, encontramos que cuando los hombres asisten por asesoría médica, los hallazgos son mucho más graves⁷, siendo esto probablemente un signo de la falta de educación y atención preventiva en etapas tempranas de la vida. Podemos decir, que en nuestra muestra los pacientes buscaron la información preventiva, hecho de particular importancia y que debe ser valorado por el médico que los atiende, ya que la relación médico paciente es el instrumento perfecto para motivar e iniciar el proceso educativo para el individuo.

El área médica se explora indirectamente, a través de la percepción del paciente sobre las áreas en que se había realizado educación preventiva; sólo el 57% de los encuestados tuvo claro si existió intervención preventiva, el resto no

fue capaz de identificarla; aquellos que respondieron afirmativamente, la recibieron solo en un 31%, lo que quiere decir que a pesar de tener un concepto claro en su intención, el médico que lo atendía no cubrió sus expectativas educativas, hecho relevante, ya que refleja la huella predominante de intervención curativa y no preventiva que se viene realizando en las escuelas de medicina, donde solo en las últimas décadas se ha insistido en la atención preventiva a través de los ambulatorios y la incorporación del médico a la comunidad en acción preventiva⁸. Otro detalle de esta educación preventiva, está relacionado con el altísimo porcentaje que se refirió a la prevención de las ETS: 76%, comparados con el resto, a las que se les dedicó valores menores al 10%. Esto es el reflejo de la necesidad surgida por el SIDA⁹ y que la población atendida es fundamentalmente joven; sin embargo, debemos recordar que la prevención primaria de la gran mayoría de las enfermedades que aquejan en morbimortalidad a la población mundial se inician en etapas tempranas de la vida, bien sea por factores genéticos¹⁰, ambientales¹¹, conductuales¹² y cuya intervención necesariamente debe en etapas tempranas de la vida del hombre para lograr su efecto ideal, es decir la ausencia de la enfermedad prevenible.

Como sensores de la atención preventiva planteamos la citología vaginal y la evaluación prostática. Aquí encontramos que el 47% de las mujeres nunca se habían realizado una citología, si bien es cierto que esto puede comprender mujeres sin actividad sexual (dato no evaluado en este trabajo), existen mujeres sin realización de dicho examen en todas las edades en una proporción considerable. Es paradójico que el 76% de los pacientes que recibieron atención preventiva fue dirigida a ETS, que más de la mitad asistiera a consulta preventiva, y que casi la totalidad de la muestra conociera la prevención de las enfermedades, y que un 46% de las mujeres evaluadas no tuviesen citología, esto nuevamente refleja la inconsistencia del médico en su actividad diaria en realizar educación y actividad preventiva. Sí está claro que aquellas las mujeres menores de 30 años obtuvieron una atención ginecológica adecuada. En cuanto a la próstata, debemos señalar que el grupo etario no permite estimar de forma similar a la citología, pues como ya dijimos es una población fundamentalmente joven¹³.

Interesante fue la respuesta relacionada con la asesoría preventiva cuando se asistía a consulta por otros problemas de salud, donde la respuesta afirmativa se encontró en un 45%, en renglones similares a los ya señalados; esto traduce que solo la mitad de los médicos que atendieron a estos pacientes fueron capaces de realizar educación preventiva, quedando en el resto una relación médico paciente y acto médico

incompleto independientemente de la especialidad del mismo, cuando la consulta externa es definitivamente el medio ideal para realizar actividad preventiva^{14,15}.

En cuanto a la adquisición de evaluación e información preventiva en el área laboral el 54% tiene facilidades, es claro para nosotros que esta cifra es mucho mayor a la proporción esperada, no debemos olvidar que el nivel de desempeño laboral de los encuestados es elevado, contando algunas empresas con atención médica propia y planes de evaluación preventiva, condición con la que no cuentan los obreros o técnicos, respaldado por la muerte anunciada del IVSS, órgano que debería tener bajo su tutela la formación y atención preventiva de la población.

Las otras fuentes de información fueron fundamentalmente impresas, dependiendo de la prensa y folletos especialmente dirigidos para ello, esto quizá se deba nuevamente, al nivel cultural de los pacientes estudiados; planteándonos como hipótesis para estudios futuros que los medios de comunicación audiovisuales correspondan a estratos de Graffar diferentes a los estudiados.

CONCLUSIONES

1. La muestra estudiada estuvo compuesta por adultos jóvenes, con Graffar adecuado.
2. La población tuvo clara intención y acción en la búsqueda de asesoría preventiva en sus consultas médicas.
3. La atención médica fue incompleta en la implementación de educación preventiva e inclusive en el acto médico en sí, al no realizar de forma sistemática la citología vaginal en las mujeres estudiadas.
4. Para el grupo estudiado, los medios impresos fueron el medio diferente a la consulta médica para obtener conocimientos de prevención.

RECOMENDACIONES

1. Ampliar el estudio a grupos de Graffar diferente.
2. Incentivar la educación preventiva y conductas mínimas de prevención en los médicos independientemente de su especialidad.
3. Asesorar a los medios impresos de forma adecuada para mejorar el nivel de educación preventiva en sus usuarios.

Bibliografía

1. MSAS, programa de atención integral del Niño y del Adolescente, División Materno Infantil, División de salud del Niño y del Adolescente. Departamento de Salud del Adolescente. Programa de atención Integral del Adolescente, Caracas, Marzo 1991.
2. Stamler, J.; Stamler, R. Intervention of the prevention and control of Hypertension and atherosclerotic diseases: United States and International experience. 1984. *Am J Med* 27; 13-36.
3. The fifth report of Joint National Committee on Detection Evaluation and treatment of High Blood Pressure *Arch Intern Med.* 1993, 153; 154-183.
4. Garber A. Cholesterol screening should be target. *Am J Med.* 1997; 102: 26-30.
5. Consensus Panel Statement. Guide to primary prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation*, 1997; 95 (9): 23-30.
6. Delpiani, M.; Fonseca, M.; Navas, T. Diagnóstico de salud en una población escolarizada del distrito sanitario II del Trabajo especial de Investigación presentado ante la UCV para optar al Título de Especialista en Medicina Interna, Noviembre 1998.
7. Navas, T.; Sekler, E. Estudio epidemiológico del paciente Geriátrico en el Hospital General del Oeste, Trabajo especial de Investigación presentado ante la UCV para optar al título de Especialista en Medicina Interna, Noviembre 1990.
8. Castro, R. El futuro de la medicina Interna. 1995 *Med Interna* (Caracas) 11(4): 147-151.
9. Chaison, R.; Keruly J et al. Race, sex drug use and progression of human immunodeficiency virus disease. *N Eng J Med* 1995: 333: 751-756.
10. Wyszynski, D. Genetic epidemiology: an expanding scientific discipline. 1998. *Rev Panam Salud Publica* 3(3): 179-187.
11. Pintó, J. Las enfermedades tropicales y el enfoque del género. *Bol Oficina sanit Panam.* 1996; 121 (3).
12. Singer, M.; Memdem, T. Adolescent exposure to violence and associated symptoms of psychological trauma. 1995. *JAMA*; 273 (8): 477-482.
13. Albertsen, P. Screening for Prostate cancer is neither appropriate nor cost-effective. *The urologic clinic of North america.* 1996; 23(4): 521-540.
14. Colino, R.; Fernandez, A.; Picasso, A. La utilización de la consulta de atención primaria por los adolescentes y detección de los problemas de salud no demandados. *Atención Primaria.* 1995; 16(10): 34-40.
15. Prado, R.; Wani, J.; Montes de Oca, I.; López, J.; Rajoy, A.; Ogni, M.; Paiva, A. et al. Bases doctrinarias del Perfil del Médico Internista. 1992. *Med Interna* (Caracas); 11(4): 147-151.

SÍNDROME DE SWEET: A PROPÓSITO DE UN CASO

Maryet Pérez*, Mario S. Patiño Torres**, Rosalinda Torres**, Francisco González***

RESUMEN

Paciente femenina, de 14 años, hospitalizada en el Servicio de Medicina 2 del Hospital Universitario de Caracas, en el mes de Junio de 1997, con historia clínica de 2 años caracterizada por fiebre, artralgias de grandes y pequeñas articulaciones, placas y nódulos dolorosos en miembros superiores y abdomen, con cicatriz retráctil, antecedente de anemia que requirió múltiples transfusio-

nes en otros centros hospitalarios. Al ingreso se objetiva lesiones activas en miembros inferiores, así como leucocitosis persistente con neutrofilia absoluta y aumento de velocidad de sedimentación globular (VSG), proteinuria fuera del rango nefrótico; con respuesta parcial a antibioticoterapia, aparición de nuevas lesiones durante la hospitalización y cicatrización retráctil de otras preexistentes, por lo cual se le tomó biopsia de piel, con el siguiente resultado: *Infiltrado neutrofilico en dermis, compatible con SINDROME DE SWEET.*

INTRODUCCIÓN

La dermatosis aguda neutrofilica febril, originalmente descrita en 1964 por el Dr. Robert Douglas Sweet es comúnmente denominada con el nombre de Síndrome de Sweet¹, ocurre predominantemente en mujeres y adultos jóvenes, se ha asociado en un 20% a malignidad^{2,3,4,5}. No existe una causa definida y los pacientes pueden referir infección de vías aéreas superiores 1 a 3 semanas antes de la aparición de las lesiones cutáneas, sin embargo, no se ha establecido etiología infecciosa clara. La clásica descripción de este síndrome está integrada por la triada de: fiebre, neutrofilia y lesiones cutáneas típicas; nódulos y placas eritematosas dolorosas de 1 hasta 12 centímetros de diámetro y menos frecuentes, vesículas y bullas siendo los sitios de localización más frecuentes: miembros superiores, cuello, abdomen, y menos

frecuentes mucosas y miembros inferiores. Otros síntomas asociados son: Artritis, artralgias, cefalea, conjuntivitis y epiescleritis³. La manifestación renal predominante es la proteinuria; en las biopsias renales, se puede demostrar glomerulonefritis mesangiocapilar. El diagnóstico definitivo es por biopsia de piel, en la cual se observa un denso infiltrado de leucocitos en dermis inferior, que puede ser difuso o perivascular, y, excepto por una pequeña dilatación de pequeños vasos, no hay signos de daño vascular^{6,7,8}.

El Síndrome de Sweet se resuelve espontáneamente en el curso de 1 a 3 meses, no obstante, con el uso de esteroides la mejoría es inmediata. El diagnóstico diferencial es con paniculitis idiopática y con eritema multiforme.

Aunque es una condición benigna, las recurrencias son esperadas hasta en un 30-40%^{1,3}, pueden quedar cicatrices residuales, y el seguimiento del paciente es lo más importante por la asociación con enfermedades malignas, en especial trastornos hematológicos principalmente Leucemia mieloi-de aguda.

* Médico residente post-grado de Medicina Interna H.U.C. U.C.V.

** Profesor Medicina Interna H.U.C. U.C.V.

*** Profesor de Cátedra Dermatológica H.U.C. U.C.V.

RESUMEN DEL CASO

Paciente femenino de 14 años de edad, estudiante, asintomática hasta junio de 1995, cuando inicia con fiebre de 39-40°C, precedida de escalofrío, nódulos y placas eritematosas, dolorosas en miembros superiores, artralgias de grandes y pequeñas articulaciones y astenia, consultó por estos síntomas en varias oportunidades y fue hospitalizada por anemia, recibiendo antibioticoterapia y hemoterapia sustitutiva, con mejoría parcial de la astenia y la fiebre, dejando cicatrices retráctiles en sitios de las lesiones cutáneas, evolucionando los síntomas en forma recurrente hasta junio de 1997 cuando consulta nuevamente y es hospitalizada en Maracay y referida a este centro donde ingresa el día 10/06/97; encontrándose al examen físico: palidez cutánea, cicatrices retráctiles hiperpigmentadas de 3-4 centímetros de diámetro en brazos abdomen y miembros inferiores (figura 1), lesiones ulcerosas en número de 2 en tercio inferior de pierna izquierda de 1 cm. de diámetro, con halo eritematoso y

secreción purulenta fétida, adenopatías inguinales inflamatorias, no había organomegalia ni otro hallazgo positivo. Los hallazgos de laboratorio fueron: Glóbulos blancos (9.300 xmm), 69% segmentados (6.417 xmm) anemia normocítica normocrónica de (10g/dl de hemoglobina), aumento de VSG (50mm), proteinuria de 256 mg/24h. Se inició antibioticoterapia por hallazgo de cocos gram positivos en la secreción de úlcera de pierna izquierda. Los exámenes complementarios resultaron dentro de límites normales (complemento sérico, Deshidrogenasa láctica, depuración de creatinina, Ecosonograma abdominal. Frotis de sangre periférica, Aspirado y biopsia de Médula. Durante el tratamiento, hubo mejoría de la lesión inicial de pierna izquierda, y apareció nódulo en tercio superior de la misma pierna (figura 2), con las características previamente descritas, por lo cual se realizó Biopsia de piel con el hallazgo de: *infiltrado neutrofilico en dermis*, característicos del Síndrome de Sweet. Se le inició tratamiento con prednisona a 1 mg/kg, con remisión de fiebre y mejoría de las lesiones cutáneas.

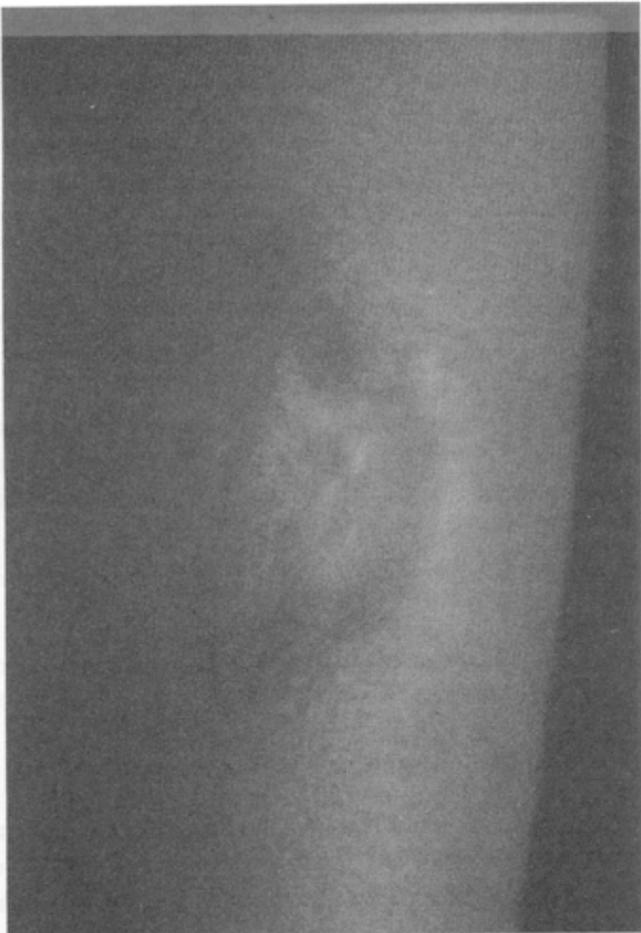


Figura 1
Cicatriz retráctil de pierna derecha.

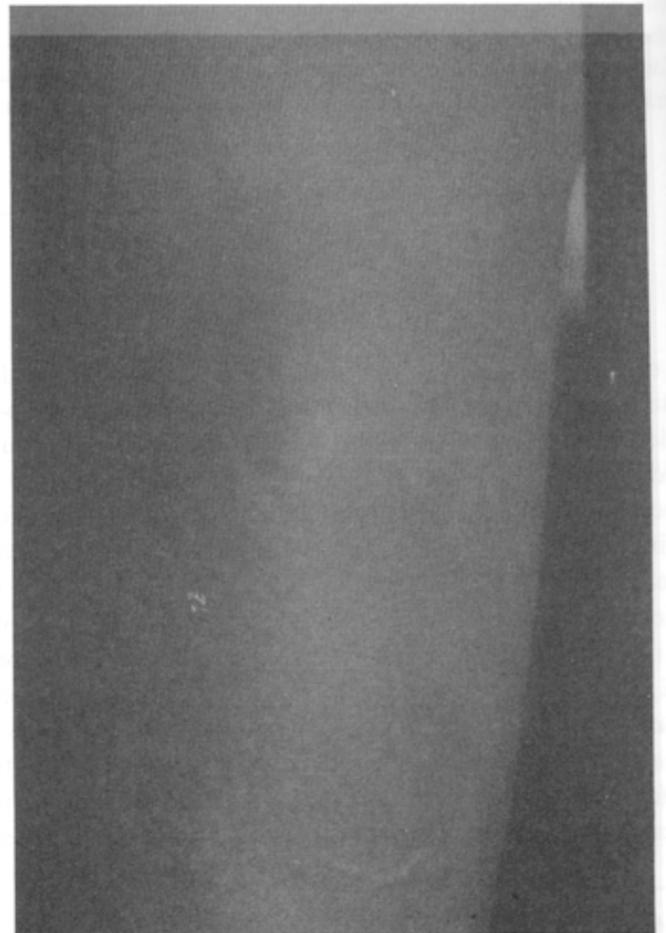


Figura 2
Placa y nódulo eritematoso en pierna izquierda.

DISCUSIÓN

Se describe un caso de Síndrome de Sweet por clínica y confirmado histológicamente. Una entidad poco frecuente, y con único caso reportado en nuestro país por los Dres. Montes y Buitrago en 1995⁽⁹⁾. Pacientes con fiebre, neutrofilia, lesiones de piel, con respuesta atípica a la antibioticoterapia y recurrencias, debe hacernos sospechar la entidad. El Síndrome de Sweet, como se describió originalmente, tiene evolución clínica benigna y con tendencia a la resolución espontánea, sin embargo, cuando tiene recurrencias periódicas, como en esta paciente, el clínico debe estar alerta, sobre la posibilidad de que se trate del Síndrome de Sweet y solicitar la biopsia de piel, como el estándar de oro del diagnóstico. Con el tratamiento esteroideo se obtiene respuesta satisfactoria; es recomendable el seguimiento a largo plazo de los pacientes con particular énfasis en el área hematológica por la asociación descrita con enfermedades neoplásicas de tipo Leucemias.

En esta paciente se plantearon inicialmente alteraciones hematológicas, con una historia de anemia con transfusiones sanguíneas a repetición encontrándose como único dato positivo disminución de los depósitos de hierro en médula ósea, sin hallazgo de neoplasia para el momento actual. Será el seguimiento y controles los que pueden determinar si este

paciente con Síndrome de Sweet idiopático evoluciona hacia una forma secundaria.

Referencias

1. Fitzpatrick, T. *Dermatology in General Medicine*. 4ta. Edición. Venezuela: Mac Graw Hill; 1993.
2. Cohen, P.; Talpaz, M. Kurzrock, R. Malignancy-associated Sweet's Syndrome: Rev. Of Word Literature. *Journal of Clinic Oncology* 1988; 6(12):1887-1897.
3. Pouchot, J.; Bourgeois, C. Sweet's Syndrome and Mediastinal Lymphadenopathy Due to Sarcoidosis: Three Cases of a new association. *Arch Dermatol* 1993; 129:1062-1064.
4. Fett, D.; Gibson, L. Sweet's Syndrome: Systemic signs and symptoms and associated disorders. *Mayo Clin Proc* 1995; 70(3):234-40.
5. Kannan, R.; Dutta, T. Sweet's Syndrome in Chronic Myeloid Leukemia. *Postg. Med. J.* 1995; 71:836-838.
6. Ackerman, B. *Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases*. 2da. Edición. 1997.
7. Going, S.; Myskow, M. Sweet's Syndrome: Histological and immunohistochemical study of 15 Cases. *J. Clin. Pathol.* 1987; 40:175-179.
8. Zuckermann, E.; Naschitz, J.; Mishevitch, I. Acute neutrophilic myositis in Sweet's Syndrome: Late phase transformation into fibrosing myositis and panniculitis. *Hum Pathol.* 1995; 26(6): 687-90.
9. Montes, H.; Buitrago, N. Presentación de un caso de Síndrome de Sweet tratado con Dapsona. *Med. Intern. (Caracas)* 1995; 11(3):133-37