

## MEDICINA EN VENEZUELA EN SITUACIONES DE EMERGENCIAS Y DESASTRES

Luis Oswaldo Baez\*

Los sucesos desencadenados los días 15 y 16 de diciembre de 1999 en algunos Estados del país, como consecuencia de las torrenciales lluvias caídas sobre el territorio nacional y que llevaron a generar el peor desastre natural ocurrido en el país, aun peor que el terremoto ocurrido en 1812, nos deben llevar a una profunda reflexión.

Estos hechos demostraron la gran vulnerabilidad del Estado para el manejo de este tipo de situaciones, pero también demostró que la Sociedad Civil Tampoco posee los conocimientos y preparación para enfrentar este tipo de hechos.

El Gremio Médico como un todo, se ve necesariamente involucrado en cualquier situación de emergencia o desastre y es necesario que nos preparemos conozcamos los procedimientos y técnicas que nos permitan ser más efectivos y eficientes en el manejo de este tipo de situaciones.

Los desastres ocurridos en los años 70 en Latinoamérica nos han permitido mejorar nuestra capacidad de respuesta a aquellas regiones y países afectos y se ha logrado conocer una serie de procedimientos que hacen más expeditas las medidas para la atención y socorro de las personas afectadas por estas calamidades.

La Oficina Sanitaria Panamericana a través de su Programa de Preparativos para Emergencias y Desastres, ha logrado sensibilizar a muchos gobiernos y entes responsables de salud en la necesidad de capacitarse y prepararse para enfrentar este tipo de calamidades, pues la experiencia demuestra que es más barato preparar, que actuar después de un desastre.

Desgraciadamente en nuestro país, aun cuando la mayor parte de la población vive en áreas de riesgo, no existe una conciencia o sensibilización del riesgo o necesidad de autoprotección de la población y sus bienes; por otra parte la corrupción a través del tiempo, ha logrado que mucha población marginal se ubique en áreas de alto riesgo, para un desastre de origen sísmico, deslizamientos o

comienza en primer año, con el entrenamiento en Primeros Auxilios (asignatura Técnicas Primarias en Medicina), continúa con Medicina de Desastres, en la cual los estudiantes reciben los lineamientos generales sobre preparación, prevención acción, reconstrucción y rehabilitación en casos de desastres para el ámbito de la salud, y concluye este periplo en quinto año de medicina cuando el estudiante recibe conocimientos sobre manejo avanzado del politraumatizado, pues pensamos que el mejor preparado para la atención de desastres será aquel entrenado para la atención de emergencias; hasta los momentos hemos preparado 606 estudiantes.

La solidaridad social y la respuesta del gremio médico en general fue aplastante y generalizada, pero afloró por una parte la falta de organización de los entes del Estado responsables de la coordinación y por la otra el desconocimiento por parte de muchos colegas de la forma como manejar la atención de las personas afectadas por la calamidad en su entorno físico, mental y emocional.

Se le dio gran trascendencia a hechos como la vacunación antitetánica, se soslayó el conocimiento de la variable epidemiológica de las zonas afectas desplazando personas posibles transmisoras de endemias o epidemias (dengue, paludismo) a áreas donde no estaban establecidas estas afecciones, pero que por contar con los posibles vectores podían diseminar las enfermedades.

El manejo inadecuado de los albergues dio pie al afloramiento de conductas sociales irregulares por parte de muchos de los afectados, etc.

Todos estos hechos son algunos de los ejemplos detectados como consecuencia de la tragedia y creemos como decía Mahoma "Si la montaña no viene a mí, yo iré a la montaña".

Las situaciones de desastres pueden afectarnos a todos sin ningún tipo de restricción, todos somos vulnerables pero el Estado y sus Instituciones no parecen estar, a corto plazo, en la disposición de enfrentar con decisión la organización social necesaria para apoyar este tipo de situaciones. El gremio médico en general y las Sociedades Científicas en particular deben tomar como bandera prioritaria el promover entre sus agremiados la discusión de todos los aspectos relacionados con la preparación, mitigación, acción y rehabilitación en casos de desastres. Preparémonos.

inundaciones.

La medicina para casos de desastres, no puede considerarse una especialidad pero sí una modalidad de acción para este tipo de situaciones y es prácticamente desconocida.

En nuestro país, la Escuela de Medicina José María Vargas desde 1989 ha desarrollado un programa de instrucción para los estudiantes de Medicina el cual

\* Presidente (E) de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.

MED. INTERNA. (CARACAS) VOLUMEN 16 (1) - 2000



## Organo Oficial de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna

### ÓXIDO NÍTRICO Y DESNUTRICIÓN\*

Cristina Álvarez y Eva Essenfeld de Sekler\*\*

#### RESUMEN

El Óxido Nítrico es un producto del metabolismo de la arginina, un aminoácido semi-esencial. Muchas funciones han sido atribuidas al óxido nítrico, pero su relación con la desnutrición no ha sido estudiada.

**Objetivo:** encontrar una asociación entre niveles bajos de óxido nítrico y desnutrición basado en la deficiencia de arginina.

**Pacientes y métodos:** se estudiaron 40 pacientes divididos en 2 grupos de 20 individuos cada uno, sanos Grupo A y desnutridos, Grupo B. A todos los sujetos del estudio se les realizó una historia clínica incluyendo la evaluación nutricional integral; esta comprendió medidas antropométricas, laboratorio y pruebas de sensibilidad cutánea. El óxido nítrico fue medido por colorimetría basada en la cuantificación de nitritos y nitratos.

**Resultados:** el promedio de los valores de óxido nítrico fue significativamente menor en el grupo de desnutridos y también se encontró diferencia estadísticamente significativa con los otros parámetros de desnutrición.

**Conclusiones:** La medición del óxido nítrico podría ser un marcador útil de desnutrición en ciertos grupos de pacientes.

**Palabras clave:** Óxido nítrico, evaluación nutricional, desnutrición.

#### ABSTRACT

Nitric Oxide is a product of the metabolism of arginine, a semi-essential amino acid. Many functions have been attributed to nitric oxide, but its relationship with malnutrition has not been studied.

**Objective:** To find a relationship between low levels of nitric oxide and malnutrition based on the deficiency of arginine.

**Patients and methods:** We studied 40 patients divided in two Groups, 20 healthy volunteers (A) and 20 undernourished patients (B). This subgroups were obtained by applying a comprehensive nutritional assessment. The nitric oxide was measured by a colorimetric assay, based in the quantification of nitrites and nitrates.

**Results:** the mean values of nitric oxide were significantly lower in the malnourished group and also showed a statistic relation with other parameters of undernutrition.

**Conclusions:** the measure of nitric oxide could be a useful marker of malnutrition in certain groups patients.

**Key words:** Nitric oxide, malnutrition, nutritional assessment.

\* Mención Honorífica del Premio Carlos A. Moros Ghersi al mejor trabajo presentado en las XVII Jornadas de Egresandos de los postgrados de Medicina Interna, SVMI, 1999.

\*\* Postgrado de medicina Interna, Hospital General del Oeste, Los Magallanes, Caracas.

## INTRODUCCIÓN

La desnutrición protéico-calórica, se define como un estado de capacidad funcional disminuida o integridad estructural deficiente, que ocurre cuando la disponibilidad de energía y/o proteínas es insuficiente para cubrir las demandas metabólicas. Esta puede ser clasificada en primaria, debido a una inadecuada ingesta, o secundaria por enfermedades que alteran la ingesta, la utilización de elementos nutritivos que aumentan las necesidades de los mismos o las pérdidas metabólicas.<sup>1-5</sup>

No existen criterios universalmente admitidos para definir la gravedad de la desnutrición protéico calórica, aunque ésta suele dividirse en leve, moderada o grave. La disminución indeseada de más del 20% del peso corporal habitual, se considera una Desnutrición Protéico Calórica Grave. Los pacientes cuya pérdida de peso está entre > 10 y  $\geq$  20% es una Desnutrición Protéico Calórica Moderada; cuando la pérdida de peso es menor o igual al 10% se considera leve.<sup>6-8</sup>

La incidencia de desnutrición es aproximadamente 30-50% en los pacientes adultos médicos o quirúrgicos y de 53-61% de la población mayor de 70 años y el estado nutricional de los pacientes hospitalizados empeora durante su especialización.<sup>9-11</sup> La alta incidencia de desnutrición representa un problema de salud pública en Venezuela, por lo cual su diagnóstico a través de la correcta evaluación nutricional puede llevar a la terapéutica de la misma, cumpliendo una meta básica del médico.

Existe una variedad de herramientas disponibles para el diagnóstico de la desnutrición; sin embargo, ningún indicador de manera aislada define adecuadamente el estado nutricional en un momento dado. Los parámetros evaluadores disponibles actualmente, incluyen las pruebas clínicas, bioquímicas, antropométricas y funcionales, diseñadas para evaluar el estado nutricional, así como la composición corporal.<sup>1,2,7,8</sup>

Las pruebas clínicas incluyen la aplicación de una encuesta nutricional y el examen físico completo.<sup>12-14</sup> Las medidas antropométricas son parámetros derivados directamente del cuerpo del paciente y las más usadas solo estiman la composición corporal total. Actualmente, no existe una medida antropométrica única que sea un buen marcador nutricional.<sup>1,7,15</sup> Las medidas utilizadas en este trabajo, incluyen el pliegue tricipital (PT),

la circunferencia medio braquial (CMB), peso, talla e índice de masa corporal (IMC). Desafortunadamente, la sensibilidad y especificidad de estas mediciones relativamente sencillas, se pueden alterar por errores en la técnica, o en los equipos utilizados, Asimismo, se pueden presentar problemas en la interpretación, por lo que se utilizan medidas en percentiles en lugar de utilizar porcentajes de los valores estándar.<sup>1,2,6</sup>

Dentro de los marcadores bioquímicos, se utiliza la excreción de la creatinina urinaria, la cual al igual que la B-metilhistidina, actúa como un marcador del metabolismo muscular. El índice creatinina altura (ICA), fue desarrollado para comparar la excreción actual de creatinina urinaria, según sexo y talla, con los controles normales. La necesidad de recoger la orina en 24 horas, generalmente limita el uso del ICA como parámetro nutricional evaluador de rutina.<sup>1,2,7,8,15</sup>

Los marcadores séricos constan de varias proteínas plasmáticas, que incluyen la albúmina, transferrina y prealbúmina. Los niveles de estas proteínas reflejan el balance entre la síntesis, distribución y degradación. La albúmina sérica es quizá el parámetro bioquímico más estudiado y utilizado en evaluación nutricional por su accesibilidad y bajo costo. Niveles bajos de albúmina (<3,5gr%) en el momento de la admisión hospitalaria se correlacionan con un mal pronóstico quirúrgico, el aumento en los costos de hospitalización y prolongadas estadías en unidades de terapia intensiva.

Dentro de la medición del estado nutricional se utilizan pruebas de sensibilidad retardada, PPD, histoplasmina y candidina.<sup>1,15</sup>

Otro marcador es el conteo total de linfocitos; sin embargo este último, se encuentra influenciado por otros factores diferentes a la desnutrición.<sup>15,16</sup>

Como motivación de esta investigación, se plantea la asociación entre óxido nítrico (NO) y desnutrición. Como vínculo entre ambas encontramos, al aminoácido semiesencial precursor del NO, la L-arginina, substrato de la NO-sintetasa. Se encuentra disminuido en los pacientes desnutridos<sup>6-17-19</sup> por lo que los niveles de NO deberían encontrarse también disminuidos en estos pacientes. Si el planteamiento anterior es cierto, pueden en un futuro iniciarse, intervenciones terapéuticas nutricionales, basadas en dietas ricas en arginina, para mejorar los

niveles de NO en pacientes desnutridos, con o sin otros patologías.

El NO es una molécula pequeña compuesta por un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno. Es una molécula no cargada con electrón no pareado, lo que le confiere a esta, características de mensajero ideal, ya que puede difundir libremente a través de las membranas. Por ser una molécula radical, es altamente reactiva y después de transmitir la señal espontánea, es degradado a nitrito y nitrato.<sup>20</sup>

Por los mecanismos de activación celular mencionados, el NO produce efectos sobre varios sistemas, en algunos casos favorables y en otros deletéreos.

Las células endoteliales liberan continuamente pequeñas cantidades de NO, produciendo un nivel basal de relajación del músculo liso. El NO a nivel del sistema cardiovascular dilata los vasos sanguíneos por relajación directa de las células del músculo liso vascular. Debido a su corta vida media, el efecto del NO disminuye espontáneamente y el vaso nuevamente se contrae a menos que se produzca más NO.

El NO regula automáticamente el flujo sanguíneo en respuesta a cambios locales en algunas regiones de la vasculatura. La isquemia y reperfusión causan vasodilatación sólo en el tejido afectado, y esta respuesta es mediada por NO. Niveles basales de NO regulan el flujo sanguíneo en el cerebro, pulmón, tracto gastrointestinal y riñón. Por lo tanto, el NO es un autorregulador del flujo sanguíneo. La liberación del NO es también controlada por el sistema nervioso autónomo.

Produce un efecto cronotrópico negativo en el corazón e inotrópico negativo en las células musculares cardíacas similar al que se produce en las células musculares lisas y también disminuye la coagulación por inhibición de la agregación plaquetaria.

En grandes cantidades, el NO mata cualquier tipo de célula, inhibe el crecimiento de muchos patógenos incluyendo bacterias, hongos y parásitos, en especial patógenos intracelulares; posee además, un papel importante en el sistema inmunológico y en la inflamación.<sup>21-23</sup>

Bajo condiciones normales, los niveles plasmáticos de L-arginina se mantienen constantes, por un balance entre el ingreso o

síntesis de L-arginina y su metabolismo. Las fuentes de L-arginina son exógenas y endógenas. A pesar de laguna formación de L-arginina a partir de L-citrulina por macrófagos y células endoteliales, la mayor parte de la síntesis (>82%) ocurre en el hígado y riñón; por la transferrina de un grupo del amino del ácido L-aspártico o L-glutámico a la L-citrulina, reacción mediada por la enzima argininosuccinico-sintetasa. En humanos, la conversión de L-citrulina a L-arginina en el riñón es constante e independiente del ingreso de L-arginina o proteína.

Cuando la degradación y/o utilización aumentan (como en el crecimiento, cicatrización, trauma, sepsis, desnutrición) la L-arginina pasa a ser un aminoácido esencial, y su ingreso en la dieta debe aumentar.

El metabolismo de la L-arginina, sigue 3 vías: 1) la conversión a L-ornitina y úrea; 2) la síntesis de creatinay creatinina, y 3) la síntesis de NO, vía metabólica que utiliza la L-arginina como precursor exclusivo. La tasa típica de síntesis del NO en adultos sanos es de 15 umol/kg/24 hr, y la vía metabólica para la producción del mismo a través de la NOS, sintetiza 1 mol de NO por cada mol de arginina consumido.<sup>6,17,19,24,25</sup>

El NO se sintetiza por la óxido nítrico sintetasa (NOS), en una reacción poco usual que convierte la arginina y el oxígeno en citrulina y NO. Aunque algunas isoformas de NO sintetasa han sido aisladas, son todas homólogas y se dividen en la isoforma constitutiva y la NO sintetasa inducible. La primera se encuentra siempre presenten en las células endoteliales y neuronas. Esta isoforma es calciodependiente, y sintetiza pequeñas cantidades de NO, hasta que los niveles de calcio disminuyen. Esta forma intermitente de producción de pequeñas cantidades de NO, transmite las señales. En contraste, la NO sintetasa inducible, se encuentra normalmente ausente en los macrófagos y hepatocitos, pero cuando estas células son activadas por citoquinas específicas, la NO sintetasa una vez producida sintetiza grandes cantidades de NO. Esta continua producción de NO mata o inhibe patógenos. Para ejercer su acción, el NO difunde fuera de su célula de origen, a sus células diana. El receptor mejor caracterizado del NO es el hierro contenido en ciertas proteínas como el grupo heme ó como el complejo hierro-sulfuro. El NO ejerce sus efectos fijándose a enzimas que contienen hierro, activándolas o inactivándolas. Cuando el NO se fija al hierro del grupo heme de la

guanilatociclasa, la enzima es activada. Ésta luego produce guanosina monofosfato cíclico (GMPc) y los niveles de éste activan otros procesos celulares cambiando la actividad de la guanilato ciclasa.<sup>20,26-28</sup> Otra vía por la cual el NO afecta las células, se realiza por la transferencia de un grupo ribosaADP a una molécula receptora.

A través de este trabajo de investigación se busca aportar un aspecto novedoso en materia de nutrición, pues no hemos encontrado en la literatura revisada asociación del NO con la Desnutrición y quizá, posteriormente emplear esta relación con fines terapéuticos, modificando la dieta o empleando suplementos a base de arginina.

## HIPÓTESIS

La L-arginina es un aminoácido semi-esencial, precursor de la síntesis del Óxido Nítrico, por lo que los niveles plasmáticos de este último deben encontrarse disminuidos en pacientes con desnutrición protéico-calórica.

## OBJETIVOS

### Generales

1. Definir los niveles de Óxido Nítrico en pacientes sanos y desnutridos.
2. Relacionar los Marcadores Nutricionales con los valores de Óxido Nítrico.

### Específicos

1. Determinar el rango de valores de Óxido Nítrico en pacientes sanos y desnutridos.
2. Evaluar la diferencia de valores de Óxido Nítrico entre pacientes sanos y desnutridos.
3. Comparar los diferentes marcadores nutricionales con los valores de Óxido Nítrico entre pacientes sanos y desnutridos.
4. Definir los marcadores nutricionales que mejor se relacionen con el Óxido Nítrico.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio transversal, comparativo, donde se evaluaron 40 sujetos divididos en dos grupos de 20 sujetos cada uno, en edades comprendidas entre 15 y 45 años, sin discriminación de género.

*Grupo A:* sujetos sanos.

*Grupo B:* pacientes que cumplan con los criterios establecidos para desnutrición.

*Criterios de exclusión:* se excluirán de este estudio todos aquellos pacientes, portadores o a

los que se les diagnostique una de las siguientes patologías:

- hipertensión arterial
- cardiopatías,
- arteriosclerosis
- diabetes mellitus,
- nefropatías,
- pacientes con SIDA,
- obesos, fumadores,
- embarazadas.

A ambos grupo se les midieron los siguientes parámetros nutricionales:

- Condiciones generales
- Historia nutricional
- Determinaciones antropométricas:
  - IMC, PT, CMB, Área Muscular. La CMB y el PT, son evaluados en el lugar localizado, en un punto medio entre el acromion y el olécranon del brazo no dominante. El PT es determinado pinzando la piel y tejido adiposo sobre el músculo triceps, con el Calípero de Holtain. La medida es obtenida tres veces, y el promedio es el resultado. El área muscular se obtiene por la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Circunferencia del brazo} - \pi (\text{pliegue cutáneo del triceps, mm})}{4\pi}$$

El valor normal de la CMB para hombres es de 25,3 cm y para mujeres 23,2 cm. El valor normal del PT es para mujeres de 16,5 mm y para hombres de 12,5 mm. Y para le área muscular valores de 80 a 60% indican depleción muscular moderada, y menor de 60%, depleción severa.

- Pruebas Bioquímicas: Albúmina sérica, ICA, y NO. El grado de depleción de proteínas se evaluó mediante la determinación de albúmina; y el estado de masa muscular fue determinado por el ICA según la siguiente fórmula:

$$\text{ICA} = \frac{\text{excreción renal e creatinina urinaria en 24 hrs.}}{\text{Valor normal para estatura y peso}}$$

Para la determinación del NO, se utilizó una prueba (Colorimetric Nitric-Oxide Assay kit, Product: Nb 98@ que emplea la inmunoafinidad de la nitrato reductasa purificada que permite medir el óxido nítrico total (Not) producido en

sistemas experimentales in vitro siguiendo la conversión enzimática a nitrito.

### PRINCIPIO DE LA PRUEBA

En una solución acuosa, el NO se degrada rápidamente a nitrato y nitrito. La cuantificación espectrofotométrica del nitrito utilizando el reactante de Griess es directa pero no mide el nitrato. Esta prueba emplea la enzima nitrato reductasa dependiente de NADG para cuantificar la conversión de nitrato a nitrito previo a la cuantificación del nitrato utilizando el reactante de Griess proveyendo de esta manera una determinación exacta de la producción total de NO.

Esta prueba puede ser utilizada para medir precisamente cantidades tan pequeñas como 1 pmol/  $\mu\text{l}$  ( $\sim 1\mu\text{M}$ ) de NO producido en soluciones acuosas. Es requerida una muestra muy pequeña (5 a 85  $\mu\text{l}$ ) dependiendo de [NO] en la muestra. La reacción completa es medida a 540 nm.

#### *Materiales Incluidos*

1. Nitrato Reductasa: una unidad de enzima liofilizada. Inmediatamente antes de su uso, se debe reconstituir la enzima con 500  $\mu\text{L}$  de buffer e incubar en hielo sacudiendo ocasionalmente o volteándola. La enzima reconstituida no utilizada, puede ser almacenada hasta por 1 semana a 4°C, o un año a -20°C.
2. BUFFER: 50mMMOPS/1 mMEDTA, pH 7.0.25mL.
3. NADH: 2mg NADH ( $\beta$ -Dinucleótido de adenina Nicotinamida, en su forma reducida). Para obtener una solución de trabajo de 2mM, se añadieron 1.28 mL de agua deionizada al vial previo a su uso. Se almacenó en la oscuridad a temperatura ambiente.
4. Reactante de color # 1: Sulfanilamida (p-Aminoben-zenesulfonamida) disuelto en 3N CHI. 7ml.
5. Reactante de color # 2: N-(1-Naphthyl) dihidroclorito de ethylenediamina disuelto en H2= deionizada. 7ml.
6. Nitrato estándar: 500 pmol/ $\mu\text{l}$  KNO<sub>3</sub> (equivalente a 500 $\mu\text{MNO}$ ). 1.5 mL.
7. Placa de microtiter: Una placa de 96 celdas con fondos planos.
8. Templado de placa de microtiter: una placa marcada para ensayos por duplicado.
9. Reservorios de reactantes: tres envases plásticos para dispensar y pipetear los reactantes.

### PROCEDIMIENTO

Para la preparación de las muestras que fueron utilizadas en el método empleado para realizar la medición de NO, el procedimiento utilizado fue el siguiente:

Se preparan los estándares como se detalla en el anexo N° 2. Posteriormente se determinan los números de las casillas a utilizar y se organizan las muestras en la microplaca. Se añaden las muestras en las casillas por duplicado. 5 $\mu\text{L}$  a 85 $\mu\text{L}$  dependiendo de la [NO] de la muestra. Se agrega suficiente buffer a cada muestra para llevar a un volumen de 85 $\mu\text{L}$ . Seguidamente se agregan 5 $\mu\text{L}$  de nitrato reductasa, previamente diluida a 0.01 unidades/5 $\mu\text{L}$  y se lleva a un mezclador.

A continuación se agregan 10 $\mu\text{L}$  de 2 mM NADH a cada una de las casillas y se agita la placa por veinte minutos a temperatura ambiente. Se añaden luego 50  $\mu\text{L}$  de reactante de color #1 y se mezcla brevemente. Posteriormente 50 $\mu\text{L}$  de reactante de color #2 y se agita po 5 minutos a temperatura ambiente.

Por último se leen los valores de absorbancia en un lector de placas de microtiter a 540 nm, se realiza la curva estándar y se estiman las concentraciones de la muestra de la curva. Para la realización de la curva y determinación de las concentraciones de NO se procedió a tabular y graficar los datos estándar (Anexo 1). Se utilizó posteriormente, el método de los mínimos cuadrados, para obtener una aproximación a la función. Se obtuvo la pendiente y se graficó la recta resultante (Anexo 2). Finalmente, con los valores resultantes en densidades ópticas (DO) y la pendiente de la recta, obtuvimos los valores de concentración de NO expresados en  $\mu\text{M}$  para cada grupo.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se diseñó una base de datos en el Epi-info 6.04, donde fueron introducidos los valores de cada variable y se procedió a analizar los resultados de manera descriptiva con medidas de tendencia central, porcentaje. Se realizó además estadística comparativa utilizando el método de Wilcoxon para el valor absoluto de las medidas de NO entre los grupos A y B. Los valores de NO se agruparon según el punto de corte de nuestro estudio, que divide los valores de NO en Sanos y Desnutridos y con estas agrupaciones se procedió a relacionar los con los marcadores nutricionales para definir

cuál de estos se relacionaba mejor con los niveles de NO, para ello se realizó Chi cuadrado modificado por Yates y Mantel-Haentszel.

## RESULTADOS

La distribución por edad para el grupo A fue entre 23 y 33 años, con una media de 27,15 y una DS de 3,36 años y para el grupo B, 33,55 años, con un rango entre 15 a 45 años y una DS de 7,91. El 50% de los pacientes eran del sexo masculino en el grupo A y en el grupo B 15% eran del sexo femenino y 75% del sexo masculino, evidenciándose enfermedades más graves en este último grupo. En el grupo A, no existía ninguna patología y en el grupo B, los diagnósticos fueron: síndrome de mala absorción intestinal (3

pacientes), tuberculosis pulmonar (1), sepsis (3), adenocarcinoma gástrico (2), linfoma (1), enfermedad broncopulmonar obstructiva crónica complicada con infección respiratoria baja (3), síndrome anémico (1), neumonía basal (3), cirrosis hepática \* hepatitis B (1), postoperatorio por herida por arma de fuego en tórax (1) y crisis hemolítica en 1 pacientes drepanocítico. Los grados de desnutrición según la clasificación de Shikora, Blackburn y Forse, 8 se distribuyeron en Leve en el 15%, Moderada en el 45% y Severa en un 40%. Dependiendo del tiempo de instalación de la desnutrición, se encontró que 75% de los pacientes eran desnutridos crónicos y los restantes, tenían menos de 6 meses de evolución. En cuanto a los parámetros nutricionales evaluados, se presentan en la tabla 1:

**TABLA N° 1  
DIVISIÓN E INCIDENCIA DE MARCADORES NUTRICIONALES POR GRUPO,  
EN NORMALES Y ANORMALES**

Marcador Nutricional	Grupo A		Grupo B		P+	
	Normal	Anormal	Normal	Anormal		
I.M.C.	20		0	3	17	0.0000003
PT	19		1	0	20	--
Área Muscular	18		2	0	20	--
ICA	20		0	0	20	--
C.M.B.	20		0	5	15	0.0000048
Hb	19		1	0	20	--
Albúmina	20		0	0	20	--
P.P.D*	20		0	4	16	0.0000013
Candidina*	20		0	19	1	--
Histoplasm.*	20		0	19	1	--

\* Normal y Anormal para las intradermorreacciones es \* y – respectivamente.

+ Los valores de p fueron obtenidos por el Test de Yates corregido y por el Mantel-Haenszel. Valor significativo:  $p < 0,05$ .

En la Tabla N° 2 se muestran los valores de promedio y desviación estándar para ambos grupos según los marcadores nutricionales.

El rango de NO que proporciona el método empleado es de 0 a 30  $\mu\text{M}$ . Para el grupo A estuvo comprendido entre 14,780 y 30,443  $\mu\text{M}$  con una medida de 20,972 y una DS de 6,241, y para el grupo B entre 6,839 y 14,339  $\mu\text{M}$  con una media de 11,195 y una DS de 2,742; encontrando una distribución como se muestra en la tabla 3 (ver gráfico, anexo 5 y anexo 7). La comparación de las medias del NO obtenidas por el método de Wilcoxon, resultó estadísticamente significativa ( $p < 0,000001$ ). Se estableció para la comparación de los valores de NO para ambos grupos, el rango

**TABLA N° 2  
PROMEDIO Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR  
PARA LOS MARCADORES  
NUTRICIONALES**

Marcador Nutricional	Grupo A		Grupo B	
	X	DS	X	DS
I.M.C. (cm)	22,89	2,76	17,65	1,63
PT (mm)	25	7	4	1
Área Muscular ( $\text{mm}^2$ )	5.735,0	2.212,2	593,15	254,84
ICA (%)	80	9	32,36	10,75
C.M.B. (cm)	27,7	4,1	19	2
Hb (gr/dl)	14,29	1,25	10,11	1,53
Albúmina (gr/dl)	4,84	0,45	2,59	0,48



comprendido entre 12 a 16  $\mu\text{M}$ . (según tabla 3). En base a este rango, se establecieron los valores de NO en altos ( $\geq 14\mu\text{M}$ ) o bajos ( $< 14\mu\text{M}$ ), y se procedió a comparar con cada marcador nutricional según el grupo, utilizando Chi cuadrado modificado por Yates y Mantel Haenszel obteniéndose la siguiente tabla (tabla 4).

**TABLA N° 3  
DISTRIBUCIÓN POR RANGOS DE LOS VALORES DE NO SEGÚN EL GRUPO**

NO $\mu\text{M}$	Grupo A	Grupo B
6 – 8	0	6
8 – 12	0	3
12 – 16	7	11
16 – 20	5	0
>20	8	0

El IMC, PT, CMB, área muscular y PPD, se correlacionaron de manera estadísticamente significativa con los niveles de referencia establecidos de NO utilizando los valores de p según la tabla anterior. A su vez, los primeros resultaron de gran valor tanto estadístico como clínico para el diagnóstico de desnutrición.

## DISCUSIÓN

La desnutrición constituye un problema de salud pública en Venezuela, y hasta el momento sólo

disponemos de medidas antropométricas en poblaciones no hospitalarias.

Es conocido que la desnutrición protéico calórica (DPC) produce un impacto adverso en la duración de la hospitalización, morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados, y un gran porcentaje de pacientes médico y quirúrgicos sufren diferentes grados de desnutrición.<sup>1,3</sup>

En general las infecciones, traumatismos y otras tensiones físicas producen respuestas, donde el metabolismo de las proteínas y la energía cambian hacia un aumento de las demandas de energía y de las pérdidas de nitrógeno facilitando el desarrollo de la DPC.<sup>6-8</sup> Una de las respuestas adaptativas, es la movilización de los aminoácidos desde los músculos esqueléticos. Los aminoácidos obtenidos se usan en parte como combustible, para lo que son captados por el hígado y otros órganos viscerales. La L-arginina es un aminoácido semiesencial para los humanos. Las deficiencias eventuales de este aminoácido ocurren en presencia de amoníaco excesivo, lisina excesiva, crecimiento rápido, embarazo, traumatismos, deficiencia de proteínas y desnutrición.<sup>6,17-19</sup> A partir de este hecho y con el conocimiento que la L-arginina es el sustrato del NO, se propuso la hipótesis del presente trabajo.

**TABLA N° 4  
COMPARACIÓN DEL NO CON LOS MARCADORES NUTRICIONALES**

Marcador nutricional	NO $\geq 14\mu\text{M}$		NO $> 14\mu\text{M}$		P+
	N	A	N	A	
I.M.C.	20	0	3	17	0.0000003
PT	19	2	0	19	0.0000001
CMB	20	0	5	15	0.0000048
ICA	20	1	0	19	--
Área Musc.	18	2	0	20	0.0000001
Albúmina	19	0	1	20	--
PPD*	20	0	4	16	0.0000013
Candidina*	20	0	1	19	--
Histoplasm.*	20	0	1	19	--

\* Normal y Anormal para las intradermorreacciones es + y – respectivamente.

+ Los valores de p fueron obtenidos por el Test de Yates corregido y por el Mantel-Haenszel

La arginina es importante en la síntesis del ácido guanidinoacético, poliaminas y creatina. Se ha encontrado que la arginina inhibe el crecimiento de varios tumores experimentalmente, también acelera la síntesis de colágeno, tiene un papel importante en la producción de

espermatozoides<sup>23,30</sup> y como complemento nutricional tiene utilidad terapéutica en la cistitis intersticial, e incluso se utiliza como agente preventivo de la enfermedad coronaria, dados sus efectos en el endotelio. <sup>31-33</sup> Sin embargo, no se conoce en la actualidad el papel de la L-arginina y

producción de NO en desnutrición; proponiéndose que si la primera se encuentra disminuida en pacientes desnutridos, el NO también debe estarlo.

En la población estudiada se encontró que los marcadores nutricionales empleados, en los dos grupos se relacionaron significativamente entre sí y con los niveles del NO.

La relación talla/peso, es decir IMC, según la literatura revisada carece de sensibilidad y especificidad por errores comunes en la técnica utilizada para la obtención de los valores; sin embargo es bien conocida la relación entre pérdida no intencional de peso y mal pronóstico. Roy y colaboradores encontraron que la pérdida de peso >6% del peso ideal, es un predictor sensible de movilidad y mortalidad en pacientes quirúrgicos; y una tasa de peso mayor del 10% por más de seis meses es un factor de mal pronóstico para cualquier estado fisiológico.<sup>1-4</sup> La medición de los pliegues cutáneos y los cálculos del área muscular de ellos derivados, se han utilizado en la determinación de las reservas grasas y protéicas en poblaciones sanas<sup>34,35</sup> y en pacientes hospitalizados, resultando de muy poco valor como marcador nutricional.<sup>36</sup> Aproximadamente el 50% de la grasa corporal está en el compartimiento subcutáneo, permitiendo entonces la estimación de la grasa corporal asumiendo que el grosor de los pliegues son relativamente constantes. El PT es el marcador más frecuentemente utilizado para esta medición en el contexto clínico, y es una técnica relativamente económica y fácil de realizar. Llama la atención que los valores de PT en el grupo B, fueron francamente menores que los obtenidos en la población venezolana en 1983<sup>15</sup> y los revisados en la literatura<sup>6,12,13</sup> lo cual refleja el deterioro nutricional de nuestra población. El área muscular es calculada a partir de la medida del PT y proporciona un estimado de las reservas musculares.<sup>7,8,30</sup> Las medidas obtenidas se comparan con estándares, aunque actualmente no existen tablas para pacientes hospitalizados. Por lo tanto se debe ser cauto cuando éstas se aplican para pacientes en estos contextos. Otros problemas derivados de estos marcadores, provienen de error en la técnica y de las diferencias individuales es la distribución de la grasa y músculo. Sin embargo en la población estudiada la mayoría de estos marcadores resultaron ser de mayor utilidad, y tuvieron una concordancia estadísticamente significativa entre ellos y con los niveles de NO. La CMB generalmente se encuentra disminuida en estados

de depresión crónica de proteínas, y constituye un método sencillo, no invasivo y poco costoso;<sup>3,7,8</sup> sin embargo existen grandes variaciones dependiendo del fenotipo, área geográfica, edad y composición étnica; y al igual que otros marcadores antropométricos no existen tablas que reflejen los valores de poblaciones hospitalizadas.<sup>15</sup>

El ICA constituye uno de los parámetros nutricionales más sensibles.<sup>1,3,7,8,12,13,36</sup> Fue desarrollado para comparar la excreción de creatinina urinaria con los controles normales de edad y sexo. Nuevamente, no es apropiado utilizar los controles provenientes de pacientes sanos cuando se evalúan pacientes críticamente enfermos. La necesidad de la recolección de la orina en 24 horas, frecuentemente limita el uso de la ICA como marcador nutricional de rutina. La albúmina es quizá el parámetro bioquímico más estudiado para la evaluación nutricional, sin embargo el estrés agudo, enfermedades hepáticas, infecciones y otros factores alteran sus niveles.<sup>1,2,6,8,36</sup> Las pruebas intradérmicas no constituyen un marcador nutricional fiable en pacientes desnutridos, aunque podrían ser útiles para el diagnóstico de otras patologías.<sup>7,8,12-14,29</sup>

Los niveles del NO; se correlacionaron con los parámetros establecidos para desnutrición, encontrando que la comparación de las medias de los valores obtenidos fue estadísticamente significativa.

Actualmente no existe un rango establecido para valores normales de NO, sin embargo los valores obtenidos se correlacionan con los revisados en la literatura, aún cuando estos deben ser obtenidos igualmente en pacientes hospitalizados para ser comparables.

Es posible que en el futuro, y en la medida que se conozcan mejor todas las acciones del NO, se pueda suplementar la dieta con arginina en una forma más específica.

## CONCLUSIONES

1. El Óxido Nítrico se encuentra significativamente disminuido en pacientes desnutridos.
2. Los marcadores nutricionales evaluados se relacionan con los niveles de Óxido Nítrico encontrados.
3. La prueba colorimétrica utilizada para la determinación del Óxido Nítrico resultó ser útil y sencilla.

- No existe determinación antropométrica bioquímica aislada que reflejen el estado nutricional.

### RECOMENDACIONES

- Evaluar los niveles de Óxido Nítrico en pacientes con desnutrición proteico calórica.
- Determinar niveles de Óxido Nítrico antes y después de tratamiento con L-arginina en pacientes con desnutrición proteico calórica.
- Evaluar niveles de Óxido Nítrico en pacientes con alteraciones antropométricas, sin otros criterios de desnutrición.
- Determinar el Óxido Nítrico en pacientes desnutridos y su relación con inmunosupresión.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Charney P. Nutritin Assessment in the 1990s: Where Are We Now? [review]. *Nutrition in Clinical Practice* 1995; 10:131-139.
- Hill G. The Clinical Assessment of Adult Patients With Protein Energy Malnutrition [editorial]. *Nutrition in Clinical Practice* 1995; 10:129-130.
- Blackburn G.L., Thornton P.A. Nutrition Assessment of the Hospitalized Patient. *N.A.* 1979; Vol. 63, N° 5.
- Aspen Board of Director Statement Special Communication. *J. Pen* 1983; Vol. 7, N° 83 p. 219.
- Essenfeld-Sekler E, Bastidas J.E. y col. Nutrición Enteral Continua mediante Sonda Nasogástrica Dobhoff en 20 Pacientes desnutridos: Evaluación de Marcadores Nutricionales Pre y Post Alimentación. *Centro Médico* 1983. Vol. XXII, N° 76.
- Mason J.B. Rosenberg I. H. Desnutrición Energético-Protéica In: Isselbacher K.J., Braunwald E, Wilson J.D., Martin J.B. Fauci A. S, Kasper D.L. Harrison's. Principles of Internal Medicine, 13ª edición Nueva York; Mc Graw-Hill; 1994. pp. 512-31.
- Silberman H. Evaluation of Nutritional Status. En: Silberman H. Parenteral and Enteral nutrition for the Hospitalized Patients. Prentice Hall Inc. 1982. Pp. 19-51.
- Heetderks-Cox J.E. The Comprehensive Nutritional Assessment. In: Chernoff R, Shikora S.A., Blackburn G.L., editors. *Nutrition Support. Theory and Therapeutics.* New York; Chapman & Hall Series in Clinical Nutrition; 1997. Pp. 30-53.
- Lambert, M.J. Nutrition Assessment of the Hospitalized Patient. *NSS* 1981; Vol. 1, N° 2.
- Lundvick J, Phillips R. Nutritional Screeening of the Oncology Patient. *NSS* 1983; Vol. 3, N° 9.
- Weinsier R, Hunter E.M. A Prospective Evaluation of Medical General Patients During the Course of Hospitalization. *The Am Journ. Clin. Nutr* 1979; Vol. 32:418-426.
- Detsky A. Is this Patient Malnourished? *JAMA* 1994; 271:54-8.
- Baker J.P., Detsky A., Wesson D.E. Nutritional Assessment: a comparison of Clinical Judgement and Objective Measurements. *N. Engl J. Med* 1982; 306:969-72.
- Kimey J, jeejeebhoy K.N. Hill G. Owen O. *Nutrition and Metabolism in Patient Care.* Saunders Company 1988: Philadelphia 43: 752-772.
- Bastidas J, Essenfeld-Sekler E. Los Marcadores Nutricionales en la evaluación de pacientes Desnutridos y sujetos sanos. Estudio Prospectivo en 100 sujetos. Trabajo especial para optar al título de *Magister Scientiarum* en Medicina Interna otorgado por la U.C.V. 1983.
- Bistrian B.R., Sherman M., Blackburn G.L., Marshall C. Cellular Immunology in Adult Marasmus. *Arch. Int. Med* 1977; 137, 1.408-1.411.
- Bosatka R.J., Kashyap S, Triiletty R.R. Arginine Deficiency Accompanies Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Biol Neonate* 1994; 66:65-70.
- Reyes A.A., Karl I., Klahr S. Role of arginine in health and in renal disease. [editorial review]. *Am J Physiol* 1994; 267 (Renal Fluid Electrolyte Physiol. 36): F331-F346.
- Kelly E, Morris S.M. Billiar T.R. Nitric Oxide, Sepsis, and Arginine Metabolism. [review], *Pen* 1995; Vol. 19, N° 3 234-238.
- Lowenstein. C.J.: Dinerman J.L.; Snyder S.H.; Nitric Oxid: a Physiologic Messenger. *Ann Intern Med* 1994; 120-227-237.
- Ignarro, L.J.; Nitric Oxide. A Novel Signal Transduction Mechanism for Transcellular Communication. [review]. *Hypertension* 1990; Vol 16, N° 5; 477-83.
- Henry Y, Ducrocq C, Drapier J-C, Servent D, pellat C and Guissani A. Nitric Oxide, a biological effector. *Eur Biophys J.* 1991; 20:1-15.

23. Middendorf R, Müller D, Wichers A, Holstein F and Davidoff M.S. Evidence for Production and Functional Activity of Nitric Oxide in Seminiferous Tubules and Blood Vessels of the Human Testis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; Vol. 82, N° 12, 4154-61.
24. Ritz, E.; Vallance P.; Nowicki M.; The effect of Malnutrition on cardiovascular mortality in dialysis patients: is L-Arginine the answer? *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9(2): 129-130.
25. Enwonwu CO, Ilupeju F, Warren RC. Arginine metabolism in the salivary glands of proteindeficient rats its potential association with the oral microflora. *Caries Res* 1994; 28(2): 99-105.
26. Moncada, S.; Higgs, A.; The L-Arginine-Nitric Oxide Pathway. [review]. *The Engl J. Med* 1993; 2.002-2012.
27. Anggard, E.; Nitric Oxide: Mediator, murderer and medicine. [review]. *Lancet* 1994; Vol. 343: 1.199-1206.
28. Ignarro. L.J.; Haem-Dependent Activation of Guanylate Cyclase and Cyclic GMP Formation by Endogenous Nitric Oxide: A unique Transduction Mechanism for Transcellular Signaling. [mini review]. *Pharmacology & Toxicology* 1990; 67,1-7.
29. Giovannoni G, Land J.M., Keir G., Thompson E.J. Heales S.J. Adaptation of the nitrate reductase and Griess reaction methods for the measurements of serum nitrate plus nitrite levels. *Ann Clin Biochem* 1997; 34(Pt): 193-8.
30. Schater A. Treatment of oligospermia with the amino acid arginine. *J Urol* 1973; 110: 311-313.
31. Tangphao O, Chalon S, Coulston A.M.; Moreno H Jr., Chan JR, Cooke JP et al. L-arginine and nitric oxide related compounds in plasma: comparison of normal and argininefree diets in a 24-h crossover study. *Vasc Med* 1999; 4(1): 27-32.
32. Wang J, Brown M.A. Tam S.H., Chan M.C. Whitworth J.A. Effects of diet in measurement of nitric metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997; 24(6):418-20.
33. Kharitonov S.A. Lubec G, Lubec B, Hjelm M, Barnes P.J. L-arginine increases exhaled nitric oxide in normal human subjects. *Clin Sci (Colch)* 1995; 88(2): 135-9.
34. Frisancho. Triceps Skin Fold and Upper Arm muscle Size Norms for Assessment of Nutritional Status. *Am. J. Clin. Nutr* 1974; 27:1.052.
35. Frisancho R. New Norms of Upper Limb Fat and Muscle Areas for Assessment of Nutritional Status. *Am. J. Clin. Nutr* 1981; 34: 2540.
36. Butters M, Straub M, Kraft K, Bittner R. Studies on nutritional status in general surgery patients by clinical, anthropometric, and laboratory parameters *Nutrition* 1996; 12(6): 405-410.
37. Bistran B.R., Blackburn G.L. et al. Protein Status of General Surgical Patients *Jama* 1974; Vol. 230, N° 6.
38. Twomey P, Ziegler D.A. Prospective Evaluation of Medical General Patients During the course of Hospitalization. *The Am. Journ. Clin. Nutr* 1979; Vol. 32: 418-26.
39. El Menyawi I, Looareesuwan S, Knapp S, Thalhammer F, Stoiser B, Burgmann H. Measurements of serum nitrite/nitrate concentrations using highperformance liquid chromatography. *J. Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1998; 20; 206(2):347-51.
40. Guevara I, Iwanejko J, Dembiska-Kiec A, Pankiewicz J, Wanat A, Anna P et al. Determination of nitrite/nitrate in human's biological material by the simple Griess reaction. *Clin Chim Acta* 1998; 274(2): 177-88.
41. Schulz K, Kerber S, Kelm M. Reevaluation of the Griess method for determining NO/NO<sub>2</sub>-in aqueous and protein-containing samples, *Nitric Oxide* 1999; 3(3): 225-34.
42. Ellis G, Adatia I, Yazdanpanah M, Makela S.K. Nitrite and nitrate analyses: a clinical biochemistry perspective. *Clin Biochem* 1998; 31(4): 195-220.
43. Cederqvist B. Persson M.G., Gustafsson L.E., Direct demonstration of NO formation in vivo from organic nitrites and nitrates and correlation to effects on blood pressure and to in vitro effects. *Biochem Pharmacol* 1994; 15; 47(6): 1.047-53.
44. Nava E, Palmer R.M. Moncada S. Inhibition of nitric oxide synthesis in septic shock: how much is beneficial?. *Lancet* 1991; 338:1.555-7.
45. Evans. T, Rasmussen K, Wiebke. G, Hibbs. Jb Jr. Nitric Oxide synthesis in patients with advanced H.I.V. infection. *Immunol* 1994; 97:83-6.
46. Y Panza J.A., Casino P.R., Badar. D.M. Kuyyumi A.A. Effect of increased availability of endothelium-dependent vascular relaxation in normal subjects and in patients with essential hypertension. *Circulation* 1993; Vol 87, N° 5 1475-81.

47. Redmond P, Hubert J, Gallagher J. S and Daly JM, Antigen Presentation in Protein-Energy Malnutrition. Cellular Immunology 1995; 163, 80-87.
48. Sacks G, Brown R.O., Teague D, Dickerson R.M., Tolley E.A. Kuds K.A. Early Nutrition Support Modifies Immune Function in Patients Sustaining Severe Head Injury JPEN 1995; Vol. 19, N° 5 387-92.
49. Bistrian B.R. Blackburn G.L., Hrdler R. Protein Status of General Surgical Patients JAMA 1974; 230, 858-60.



## Organo Oficial de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna

### SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO Y SECUNDARIO: DIFERENCIAS CLÍNICAS, INMUNOLÓGICAS Y DE PRONÓSTICO(\*)

Lucía Améndola Miele\*, Merita M. Senior Sucre\*, Nieves González\*\*, Rafael H. Borges\*\*\*.

#### RESUMEN

Un total de 49 pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) fueron incluidos en este estudio de tipo clínico, descriptivo y comparativo, desde septiembre de 1997 hasta septiembre de 1999, con el objetivo de determinar si existen diferencias clínicas, inmunológicas y de pronóstico entre el síndrome antifosfolípido primario (SAFP) y secundario (SAFS). Estos pacientes se clasificaron según la presencia de manifestaciones clínicas mayores (trombosis y/o abortos) o únicamente manifestaciones adicionales.

Pacientes con SAFP y SAFS presentaron similares características clínicas y de laboratorio, con la excepción de accidentes isquémicos transitorios y valvulopatías que fueron estadísticamente significativos en el grupo de SAFP, mientras que vasculitis necrotizante, anemia, leucopenia, ANA, CH<sub>50</sub>, C<sub>3</sub>, anti Sm y coombs directo positivo resultaron más frecuentes en el grupo de SAFS con una diferencia significativa. Los anticuerpos anticardiolipina (ACA) positivos y del isotipo Ig G fueron estadísticamente más frecuentes en el SAFS, mientras que el anticoagulante lúpico (AL) fue observado en mayor proporción con SAFP, así como también el isotipo Ig M del ACA.

Estos resultados evidenciaron que las manifestaciones del SAF no parecen estar influenciadas por la presencia o ausencia de enfermedades autoinmunes. No existió ninguna diferencia en cuanto al pronóstico de la enfermedad entre el SAFP y SAFS.

**Palabras clave:** Síndrome Antifosfolípido, trombosis, anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico.

#### ABSTRACT

In order to determinate possible clinical, immunological and prognosis differences between the Primary Antiphospholipid Syndrome (PAPS) and the Secondary Antiphospholipid Syndrome (SAPS), 49 patients were studied clinically, descriptively and comparatively between september 1997 and september 1999. These patients were classified according to a diversity of diseases, in SAFP and SAFS; both mayor clinical manifestations (thrombosis and/or recurrent pregnancy losses) or only any additional manifestations, were also considered.

Patients with PAPS showed similar clinical and lab tests except for transient cerebral ischemia and cardiac valve disease, which occurred more frequently in patients with PAPS (p values:<0,05) while necrotizing vasculitis, anemia, leucopenia,

\* Mención Honorífica del Premio "Carlos A. Moros Ghersi" al mejor trabajo presentado en las XVII Jornadas de Egresandos de los postgrados de Medicina Interna, SVMI 1999.

\* Residentes de 3er año del Curso de Especialización en Medicina del Hospital Vargas de Caracas. Universidad Central de Venezuela.

\*\* Jefe de Sección de Inmunohematología. Instituto de Biomedicina. Hospital Vargas de Caracas.

\*\*\* Doctor en Ciencias Médicas UCV. Epidemiólogo del Instituto de Biomedicina.

antinuclear antibodies, CH<sub>50</sub>, C<sub>3</sub>, anti Sm and positive direct Coombs test were more frequent in the SAFS group with statistically significant differences (p values: <0,05). The anticardiolipin antibody was more frequent in the SAPS specially of IgG isotype, while the lupus anticoagulant and the anticardiolipin antibody of IgM sitype were seen in a mayor proportion in patients with PAPS.

These results show that the features of APS do not appear to be influenced by the presence or absence of autoimmune diseases. There were no prognostic differences between SAFP and the SAFS.

**Key words:** Antiphospholipid Syndrome, Thrombosis, Anticardiolipin antibodies, Lupus Anticoagulant.

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome Antifosfolípido (SAF) constituye un enigmático e intrigante desorden que ha atraído la atención de innumerables investigadores médicos, el cual por sus amplias manifestaciones y aplicaciones abarca un gran número de áreas básicas de la salud y especialidades clínicas.

El SAF, reconocido por primera vez como entidad clínica hace una década y media, se define como un desorden adquirido trombótico venoso o arterial y/o pérdida fetal recurrente en asociación con la evidencia de laboratorio de anticuerpos antifosfolípidos (AAF), que comprenden: anticuerpos anticardiolipina (ACA) y/o anticoagulante lúpico (AL). Otras manifestaciones clínicas adicionales se asocian con el SAF como: trombocitopenia, anemia hemolítica, enfermedad valvular o trombos intracardíacos, lívedo reticularis, úlceras crónicas, fenómeno de Raynaud, púrpuras necróticas, cefalea migrañosa, amaurosis fugaz, corea, mielitis transversa, microangiopatía trombótica.<sup>1,2,3,4</sup>

Se considera como Síndrome Antifosfolípido Primario (SAFP) aquel que ocurre en pacientes sin enfermedad subyacente a diferencia del Síndrome antifosfolípido Secundario (SAFS) que es aquel que se presenta en pacientes con LES u otra enfermedad autoinmune.<sup>1,2,3,4</sup>

Sin embargo antes de llegar al conocimiento de este síndrome diversos sucesos científicos han ocurrido de una manera metódica. Inicialmente Conley y Hartman en 1950<sup>5</sup> describieron un fenómeno anticoagulante, único *in vitro*, en dos pacientes con Lupus

Eritematoso Sistémico (LES) cuyos test de Veneral Disease Research Laboratory (VDRL) resultaron falsos positivos. Laurell y Nilson<sup>6</sup> demostraron que la cardiolipina presente en el test antigénico para sífilis, podía detectar la actividad del anticoagulante lúpico. Bownie y col. En 1963<sup>7</sup> fueron los primeros en describir eventos trombóticos que ocurren paradójicamente en dichos pacientes, mientras que Feinsten y Rapaport en 1972<sup>8</sup>, fueron los primeros en usar el término “anticoagulante lúpico”. Harris, Gharavi y col.<sup>9</sup> en 1983 utilizan la técnica de ELISA, logrando mayor sensibilidad y especificidad al demostrar ACA y otros fosfolípidos cargados negativamente. Es así que Harris y col. en 1987<sup>10</sup> propusieron pro vez primera el SAF. A pesar de que inicialmente el SAF se relacionara con Les, una alta proporción de dichos pacientes no manifestaban los criterios clínicos mayores y serológicos de diagnóstico de LES (Asociación Americana de Reumatología de 1982),<sup>11</sup> u otra enfermedad autoinmune; siendo caracterizados por primera vez en el SAFP por Hughes y Asherson en 1988.<sup>12</sup> En 1990, hubo un importante avnce cuando Fally y col.<sup>13</sup> reportaron sobre la especificidad de los AFL, al identificar la dependencia de la unión de dichos anticuerpos sobre una proteína plasmática, apolipoproteína H o  $\beta_2$  glicoproteína I.

A pesar de la variedad de investigaciones y publicaciones sobre este síndrome, permanece la idea entre los investigadores de la necesidad de uniformidad y consenso en los criterios de clasificación del SAF. Por tal motivo un simposio multidisciplinario internacional sobre SAF es realizado el 10 de octubre de 1988 en Saporu, Japón,<sup>14</sup> y cuyos miembros del equipo de trabajo propusieron el término de SAF “Definido”.

Los mecanismos por los cuales los AAFs causan trombosis se resumen en los siguientes:<sup>15,16,17,18</sup> inhiben la síntesis y liberación de prostaciclina por las células endoteliales; ocasionan disfunción de propiedad anticoagulante del endotelio; interfieren con la activación de proteína C; disminuyen los niveles de Proteína S; inhibem la unión de Antitrombina III con heparán sobre la superficie del endotelio; neutralizan el efecto inhibitorio de  $\beta_2$  GPI; promueven la agregación plaquetaria con liberación y síntesis de tromboxanos, inhiben la actividad fibrinolítica y la precalicreína y activan el complemento.

El objetivo de nuestro estudio fue el de determinar y comparar la prevalencia de las diferentes manifestaciones clínicas, naturaleza de los AAFs

y demás exámenes de laboratorio entre un grupo de pacientes con SAFP y SAFS, correlacionarlos con la gravedad y recurrencia de eventos clínicos y definir el SAF de peor pronóstico.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### *Diseño:*

El presente trabajo de investigación trata de un estudio transversal, descriptivo y comparativo no pareado.

### *Pacientes:*

Se estudiaron 49 pacientes en un período de dos años (Septiembre 1997 – Septiembre 1999), quienes se hospitalizaron y/o asistieron a las consultas de Medicina Interna, Neurología, Dermatología y del Hospital Vargas de Caracas. Dichos pacientes cumplieron con los Criterios Preliminares para la Clasificación del Síndrome Antifosfolípido Definido.<sup>14</sup> Estos incluyen manifestaciones clínicas divididas en mayores y adicionales y por lo menos un test de laboratorio positivo para anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina y/o anticoagulante lúpico). Los pacientes fueron clasificados en dos grupos principales, según se asociaron o no con otras enfermedades subyacentes: Grupo Primario: en el cual los pacientes no presentaban enfermedades autoinmunes asociadas y Grupo Secundario: en el cual dichos pacientes cumplían con los criterios para LES según la Asociación Americana de Reumatología,<sup>17</sup> o se asociaban a otras enfermedades del tejido conectivo y autoinmunes. A su vez, los pacientes de cada grupo se dividieron en dos clases distintas: Clase Mayor: comprendía los pacientes que presentaban alguna de las manifestaciones clínicas mayores (trombosis venosas y/o arteriales o pérdida fetal), con o sin manifestaciones adicionales, y Clase Adicional reunía los pacientes que sólo presentaban manifestaciones adicionales. Se realizó seguimiento a todos los pacientes, tanto en los aspectos clínicos como de laboratorio, durante el período de estudio.

La mayoría de los pacientes presentaban antecedentes de eventos clínicos antes del período de estudio, por lo que se evaluó su curso clínico, así como el tratamiento antitrombótico recibido, a través de la revisión de las Historias Clínicas pertenecientes a cada paciente. Otros pacientes

presentaron su primer evento clínico durante el período de estudio estableciéndose el diagnóstico.

Las variables de los pacientes estudiadas fueron: edad, sexo; enfermedades de base: enfermedades autoinmunes y del tejido conectivo, infecciosas y uso de ciertas drogas; factores de riesgo para eventos tromboembólicos y arteroesclerosis: anticonceptivos orales, tabaquismo, hipertensión arterial, Diabetes Mellitus e hiperlipidemia; historia obstétrica: pérdida fetal recurrente; historia familiar de enfermedades autoinmunes y/o trastornos oclusivos vasculares; manifestaciones clínicas presentes durante el período de estudio: a) Manifestaciones clínicas mayores: trombosis venosa profunda en miembros inferiores y otras localizaciones: senos venosos cerebrales, retina, subclavia, venas cavas superior e inferior, hepáticas, porta, renales y superficiales, tromboembolismo pulmonar, trombosis arterial según su localización: ACV, AIT, retina, subclavia, coronarias, renales, mesentéricas y miembros inferiores y b) Manifestaciones Clínicas Adicionales: trombocitopenia, cefalea migrañosa, amaurosis fugaz, corea, epilepsia, mielitis transversa, lívedo reticulares, úlceras en miembros inferiores, fenómeno de Raynaud, acrocianosis, vasculitis necrotizante, alteraciones cardíacas valvulares, miocardiopatías y trombos intracardíacos.

### *Métodos de Laboratorio:*

Se determinó los siguientes métodos:

**No inmunológicos:** hemoglobina, conteo de glóbulos blancos y fórmula, plaquetas, VSG, VDRL, Tiempo de Protrombina (PT) y Tiempo Parcial de Tromboplastina (PTT).

**Inmunológicos:** Test de Coombs directo, Anticuerpos Antinucleares (AAN), CH50, C3, C4, Anti-DNA, Anti-Sm. Estos exámenes fueron realizados en los Laboratorio de Inmunoematología e Inmunología I del Instituto de Biomedicina.

### *Anticuerpo Anticardiolipina (ACA):*

Para la medición de ACA (isotipos: IgG e IgM) se utilizó la técnica de enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) en fase sólida con antígeno de cardiolipina. Los pasos de dicho método son los siguientes:

**Paso 1:** Se utilizó cardiolipina (Sigma Chemicals St. Louis, MO; a 4,7 mg/ml) disuelto en etanol a



una concentración de 50 microgramos/ml y se colocaron 30 microlitros en cada pozo de platos flexibles de microtitulación y se dejó durante 24 horas a 4°C con la finalidad de que la cardioplipina se adhiera al plástico (polivinil cloruro) de la placa de Microtest II Tissue Culture. Después de la evaporación del solvente y secado de los platos, se añadió una solución de albúmina bovina adulto al 10% disuelto en solución tampón de fosfato salino (PBS) al 0,01 M a pH 7,4 y 0,3 gr./dl de gelatina con el objetivo de bloquear las uniones no específicas de Ig a la superficie de cada pozo de la placa. Se lavó dos veces con PBS y albúmina bovina.

**Paso 2:** Se adicionó 150 microlitros de muestra problema (paciente) diluido en 1:80 en 1 gr/dl de albúmina bovina y gelatina 0,15%. Se incubó y se lavó con solución PBS y 1 gr/dl albúmina bovina. Si el suero del paciente contiene anticuerpos antifosfolípidos, éstos se unen a la cardioplipina sobre el plato.

**Paso 3:** Se añadieron 150 microlitros de Anti-inmunoglobulina humana (IgG, IgM) polivalente de IgG de cabra marcada con peroxidasa en dilución 1:500 en PBS con albúmina. Este antisuero se unió al anticuerpo antifosfolípido en el plato y es leída en el espectrofotómetro automatizado con filtro de 405 nm. En el lector de microelisa Dynatech. Se consideró como positivo para ACA aquellas muestras que tuvieron una lectura mayor del promedio mas 2DS de los controles negativos. Los valores considerados como normales se encuentran entre los siguientes rangos según el isotipo: IgG: 0-0.495 D.O. IgM: 0-0.272 D.O.

#### **ANTICOAGULANTE LÚPICO (AL):**

##### *Pruebas de Orientación:*

- a) El Tiempo Parcial de Tromboplastina con Kaolin se realizó según el método clásico,<sup>19</sup> utilizando cefalina de cerebro humano elaborada según técnica de Bell-Alton. Se consideró un tiempo prolongado aquel igual o mayor de 5 seg. con respecto al control y que no corregía al agregar plasma control (normal) a una dilución 1:1.
- b) Para la determinación del Tiempo de dilución del Veneno de Víbora de Russell (TDVVR) o (Stypven-Cefalina) se preparó el reactivo de la siguiente manera: se mezcló una parte de cefalina de cerebro humano con una parte de Veneno de Russell (1.33 mg/I) (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO). Se agregó 0,1

ml. de esta mezcla 0,1 ml. de muestra (control o paciente). Consideramos como resultado anormal una diferencia de 3 o más segundos con respecto al control.

- c) Para la determinación del Tiempo de Protrombina, Tromboplastina Diluida 1/3000 se utilizó la solución de trabajo de Tromboplastina Humana, modificada de TTI (Test de Inhibición de Tromboplastina), en solución de fenol 0,05% diluida al 1:3000. La prueba se realizó como un Tiempo de Protrombina o Tiempo de Quick. Se mezcló 0,1 ml. de la muestra (control o paciente) con 0,1 ml de Tromboplastina diluida 1:3000. Consideramos valores anormales igual o mayor de 10 segundos con respecto al control.

##### *Prueba de Confirmación:*

Se utilizó la Prueba de Neutralización con plaquetas con el acortamiento de PTT kaolin y DRVVT mayor de 7 seg. al agregarse lisado plaquetario.

No se le determinó AL a pacientes quienes estaban recibiendo anticoagulación,<sup>30</sup> en la medida que pudiera alterar los resultados; por lo tanto la muestra de sangre les fue retirada a los pacientes previo al inicio de anticoagulación, mientras se tuviera la oportunidad.

##### *Tratamiento Antitrombótico:*

Para estimar la efectividad del tratamiento según el número de recurrencias de eventos tromboticos; se dividió en dos categorías: tratamiento previo y actual al período de estudio. En dichas categorías se comparó la efectividad de la aspirina (dosis: 100 mg/día), warfarina, heparina, ticlopidina, pentoxifilina, prednisona y el uso previo de ciclofosfamida.

##### *Diagnóstico de Trombosis:*

Para la documentación de trombosis se le realizaron a los pacientes las siguientes pruebas diagnósticas: ecosonografía doppler duplex, gammagrafía de ventilación perfusión pulmonar, TAC o RMN Cerebral, ecocardiograma transtorácico y retinofluorografía.

##### *Análisis Estadístico:*

Los resultados se presentan en tablas y gráficos. Para las variables cuantitativas se utilizó la media

aritmética y desviación estándar y para las variables cualitativas se utilizaron porcentajes. EL análisis estadístico se realizó a través de la prueba de chi cuadrado, la prueba de Fischer y la prueba T, con un criterio de significancia estadística del 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

Un total de 49 pacientes con SAF fueron incluidos en el estudio, de los cuales 16 pacientes (32,65%) correspondieron al SAFP y 33 pacientes (67,35%) al SAFS. De estos pacientes, 9 con SAFP y 16 con SAFS presentaron su primer evento trombotico u otra manifestación adicional durante el período de estudio. En relación al sexo, 47 pacientes (95,92%) fueron del sexo femenino y 2 pacientes (4,08%) del sexo masculino, con una relación 15:1 mujer:hombre para el SAFP y 32:1 mujer:hombre para el SAFS. ( $p > 0,05$ ). Luego de clasificar los pacientes según sus manifestaciones clínicas mayores y adicionales, se encontró que los pacientes con SAFS y manifestaciones adicionales fue el más frecuente con 20 pacientes (40,82%). El rango de edad en general correspondió entre 15 y 59 años, con una edad promedio para el grupo en general de  $35,12 \pm 12,19$  DS; para el grupo con SAFP de  $35,06 \pm 11,46$  DS y para el grupo de edad más frecuente fue el comprendido entre 31 y 40 años con 6 pacientes (37,5%), mientras que en el SAFS el grupo más frecuente estuvo comprendido entre 21 y 30 años con 10 pacientes (30,3%) ( $p > 0,05$ ).

Las enfermedades autoinmunes constituyeron las enfermedades sistémicas asociadas al SAF más frecuentes con un total de 43 presencias en 32 de los 33 pacientes con SAFS (96,97%). Dentro de este grupo LES en 17/33 pacientes (51,52%) fue el tipo de enfermedad autoinmune predominante.

A pesar de que la HTA fue el factor de riesgo más importante, en 11 pacientes (22,45%) no se observó diferencia significativa entre el SAFP y SAFS. La historia familiar de enfermedades autoinmunes fue reportado en 5 pacientes con SAFS (10,20%) y 2 pacientes con SAFP (4,08%)  $p > 0,05$ .

Del total de 24 pacientes con eventos tromboticos, 11 pacientes correspondieron al SAFP y 13 pacientes al SAFS. De éstos, 9 pacientes con SAFP y 11 pacientes con SAFS presentaron

eventos tromboticos previos al período de estudio. La distribución de pacientes según el tipo y número de eventos tromboticos previos al período de estudio está descrita en el cuadro I. Se encontró igual número de pacientes con trombosis venosas previas tanto en el SAFP como en el SAFS con 7 pacientes respectivamente. De estos, 4 pacientes con SAFP presentaron recurrencias mientras que 3 con el SAFS ( $p > 0,05$ ). El accidente isquémico transitorio fue el tipo de trombosis arterial más observado en el SAFP con 4 episodios 10,81% y  $p < 0,05$ , (todos en un solo paciente), contra ninguno en el SAFS; seguido de ACV, presentándose por igual con 2 eventos (5,13%) en el SAFP y SAFS cada uno (Gráfico 1). Sin embargo los pacientes con SAFP presentaron mayor número de eventos tromboticos previos en total con 14 (37,83%) con un promedio de 2 por paciente. En relación al SAFS en 12 eventos (32,43%) con un promedio de 1,7 por paciente ( $p > 0,05$ ). En relación a la localización, las venas profundas de miembros inferiores fueron las más afectadas tanto en el grupo de SAFP: 7(18,91%) como SAFS:7 (18,91%). Otras localizaciones venosas fueron: TEP, vena subclavia, vena cava inferior y venas hemorroidales descritas en el Gráfico 1. Del mismo modo como con las trombosis venosas; se observó mayor número de episodios tromboticos arteriales previos en el SAFP con 7 eventos (18,91%) a diferencia del SAFS con 4 eventos (10,81%)  $p > 0,05$ .

Pérdida fetal recurrente (2 o más) estuvo presente en 3 pacientes con SAFP y en 2 pacientes con SAFS,  $p > 0,05$ .

En relación a los episodios tromboticos durante el período de estudio (Gráfico 2), las trombosis venosas fueron las predominantes y con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con SAFS, 9 pacientes (52,94%)  $p > 0,05$ . Seis pacientes (35,29%) presentaron TVP (1 con SAFP y 5 con SAFS), 4 pacientes (23,52%) presentaron TEP (2 con SAFP y 2 con SAFS) sin obtenerse diferencia significativa entre los grupos ( $p > 0,05$ ). Otras trombosis venosas que se presentaron fueron en los senos venosos cerebrales, la vena central de la retina, la vena cava inferior y la vena renal. Sólo 3 pacientes con SAFP presentaron oclusiones arteriales, de los cuales dos con ACV y 1 con neuropatía óptica isquémica ( $p > 0,05$ ) (Gráfico 2).

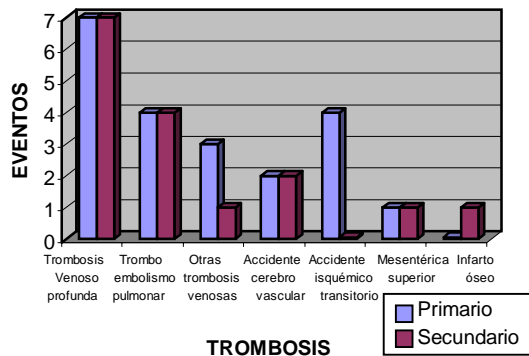
**CUADRO I**  
**DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO**  
**PRIMARIO Y SECUNDARIO SEGÚN NÚMERO DE EVENTOS TROMBÓTICOS PREVIOS**

	SAF PRIMARIO (N° EVENTOS)							SAFS (N° EVENTOS)							GRAN TOTAL		
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	TOTAL	%	1°	2°	3°	4°	5°	6°		TOTAL	%
TEP	0	0	0	1	0	0	1	11,11	1	0	1	0	0	0	2	18,18	3
TVP	2	1	1	0	0	4	4	44,44	2	1	1	0	0	0	4	36,36	8
OTV	1	1	0	0	0	0	2	22,22	1	0	0	0	0	0	1	9,09	3
TA	1	0	0	0	0	1	2	22,22	4	0	0	0	0	0	4	36,36	6
<b>TOTAL</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>9</b>	<b>100</b>	<b>8</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>11</b>	<b>100</b>	<b>20</b>

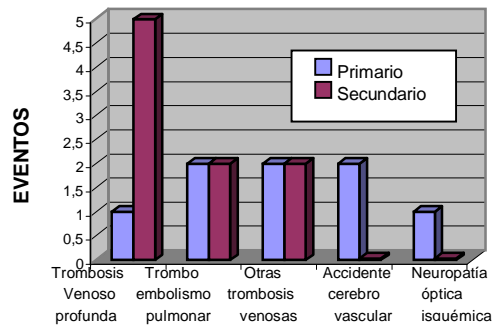
TEP: TROMBOEMBOLISMO PULMONAR  
TVP: TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

OTV: OTRAS TROMBOSIS VENOSAS  
TA: TROMBOSIS ARTERIAL

**GRÁFICO 1**  
**DISTRIBUCIÓN DE EVENTOS**  
**TROMBÓTICOS PREVIOS EN PACIENTES**  
**CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO**  
**PRIMARIO Y SECUNDARIO**



**GRÁFICO 2**  
**DISTRIBUCIÓN DE EVENTOS**  
**TROMBÓTICOS ACTUALES EN**  
**PACIENTES CON SÍNDROME**  
**ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO Y**  
**SECUNDARIO**



Desde el punto de vista de las manifestaciones adicionales, cefale migrañosa fue la más frecuente con 26/49 (53,06%), predominando en el SAFP 10/16 ( $p>0,05$ ). Igualmente, livedo reticularis y fenómeno de Raynaud, aunque más frecuentes en el SAFS con 8 pacientes cada uno, no fueron estadísticamente significativos con el SAFP. A diferencia, vasculitis necrotizante en 8 pacientes con SAFS y valvulopatías en 3 pacientes con SAFP obtuvieron diferencia significativa ( $p>0,05$ ). Otras manifestaciones adicionales comprendieron amaurosis fugaz, convulsión, acrocianosis y úlceras en miembros inferiores.

La anemia estuvo presente en 21 pacientes con SAFS y leucopenia en 7 pacientes con SAFS ambos fueron significativamente más frecuentes en dicho grupo en relación al SAFP ( $p<0,05$ ). Trombocitopenia (9 pacientes) y VSG elevada (21 pacientes) aunque más frecuentes en el SAFS, no constituyeron significancia estadística. El PTT prolongado fue más frecuente en el grupo de

pacientes con SAFP (9 pacientes)  $p>0,05$ . (Cuadro III). Pacientes con SAFP presentaron una prevalencia significativamente menor de ANA (18,75%) comparado con SAFS (72,72%)  $p<0,05$ . Bajos niveles de CH50 y C3 fueron mucho más comunes en el grupo con SAFS (60% y 36,36% respectivamente), en relación al grupo con SAFP ( $p<0,05$ ). De igual modo los bajos niveles de C4 se observaron más frecuentemente en el grupo de SAFS (30,3%) aunque la diferencia no fue significativa. Ningún paciente con SAFP tuvo anti-Sm ni anti-DNA positivo, mientras que en el grupo con SAFS se presentaron en una proporción de 27,27% ( $p<0,05$ ) y 21,21% ( $p>0,05$ ) respectivamente. VDRL falsos positivos fueron notados en mayor proporción en el grupo de pacientes con SAFP (25%) en relación al grupo SAFS (9,09%)  $p<0,05$ . El test de Coombs directo positivo fue encontrado en 8 pacientes (24,24%) con SAFS a diferencia del SAFP donde ningún paciente presentó dicha prueba positiva ( $p<0,05$ ).

Once pacientes (68,75%) con SAFP y 31 pacientes (3,9%) con SAFS presentaron ACA positivos con una diferencia significativa ( $P < 0,05$ ). El AL positivo se presentó más frecuentemente en el grupo con SAFP, 6 de los 9 pacientes a quienes se les realizó la prueba (66,66%), en comparación a los 4/8 pacientes con SAFS (50%)  $P > 0,05$ . El resto de los pacientes no se les determinó dicha prueba ya que se encontraban recibiendo tratamiento con anticoagulantes durante el período de estudio. Un

paciente con SAFP y 2 pacientes con SAFS tenían tanto ACA como AL positivos; 10 con SAFP y 29 con SAFS tenían solo ACA positivo ( $p > 0,05$ ), mientras que 5 con SAFP y 2 con SAFS presentaron sólo AL positivo ( $p < 0,05$ ) (Gráfico 3). En cuanto a los isotipos de ACA, el grupo de pacientes con IgG positivo o IgM negativo predominó en el SAFS en 75,75% en relación al SAFP ( $P < 0,05$ ), mientras que en el grupo de pacientes con SAFP hubo un predominio de IgM positivo e IgG negativo con 31,25% ( $p < 0,05$ ).

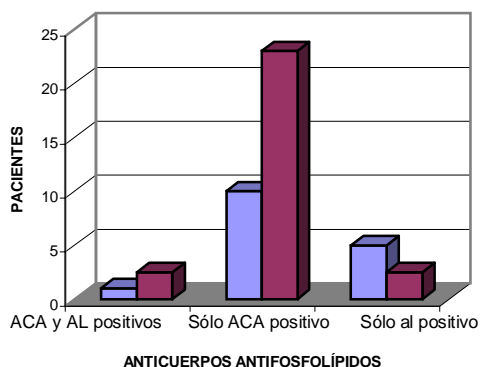
**CUADRO II**  
**DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS ACTUALES**

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	PRIMARIO		SECUNDARIO		TOTAL	P
	MAYORES	ADICIONALES	MAYORES	ADICIONALES		
CEFALEA	5	5	6	10	26	0,360
OTRAS NEUROLÓGICAS	2	1	0	1	4	0,096
LIVEDO RETICULARIS	0	1	1	7	9	0,240
FENÓMENO RAYNAUD	0	1	1	7	9	0,240
ACROCIANOSIS	0	11	0	1	2	0,990
ÚLCERAS MIEMBROS INFERIORES	1	0	1	3	5	0,990
VASCULITIS NECROTIZANTE	0	0	1	7	8	0,041
VALVULOPATÍA	0	3	0	0	3	0,030
TOTAL	0	12	10	36	66	

**CUADRO III**  
**DISTRIBUCIÓN DE PARÁMETROS DE LABORATORIO SEGÚN PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO Y SECUNDARIO**

PARÁMETROS DE LABORATORIO	PRIMARIO		SECUNDARIO		TOTAL	P
	MAYORES	ADICIONALES	MAYORES	ADICIONALES		
ANEMIA	4	1	8	13	26	0,033
LEUCOPENIA	0	0	3	4	7	0,0497
TROMBOCITOPENIA	1	0	4	5	10	0,130
PT PROLONGADO	1	0	3	1	5	0,990
PTT PROLONGADO	8	1	6	6	21	0,190
VSG ALTA	5	2	8	13	28	0,190
VDRL POSITIVO	2	2	1	2	7	0,200
ANA POSITIVO	2	1	9	15	27	0,00037
CH <sub>50</sub> BAJO	1	2	6	14	23	0,0059
C <sub>3</sub> BAJO	0	0	4	8	12	0,0046
C <sub>4</sub> BAJO	0	1	2	8	11	0,076
ANTI Sm POSITIVO	0	0	3	6	9	0,022
ANTI DNA POSITIVO	0	0	2	5	7	0,08
ANTICOAGULANTE LÚPICO						
POSITIVO	5	1	3	1	10	0,059
ANTICUERPOS						
ANTICARDIOPILINA POSITIVO	7	4	11	20	42	0,0032
COOMBS DIRECTO POSITIVO	0	0	2	6	8	0,041
TOTAL	36	15	75	127	253	

GRÁFICO 3  
DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN  
LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS  
ANTIFOSFOLÍPIDOS



La mayoría de pacientes con SAFP anteriormente conocidos con SAF recibieron tratamiento anticoagulante previo al período de estudio, con warfarina en 5/9 pacientes (62,5%) mientras que durante el período de estudio fue la aspirina (a dosis de 100 mg/día) el tratamiento mayormente administrado en dicho grupo : 9/16 pacientes (56,25%) ( $p>0,05$ ).

En relación al grupo con SAFS la aspirina fue el tratamiento que mas prevaleció tanto antes y durante el período de estudio con 6/16 pacientes (37,5%) y 13/33 pacientes (39,39%) ( $p>0,05$ ). Como de esperarse, esteroides y agentes inmuno supresores fueron usados casi exclusivamente en el grupo con SAFS.

Siete pacientes (14%) presentaron evolución tórpida, con eventos trombóticos a repetición y/o manifestación adicional sin mejoría, de los cuales 6 correspondieron al grupo con SAFS (85,7%)  $p>0,05$ . Cuatro pacientes fallecieron: tres femeninas con SAFS y uno masculino con SAFP. Las causas de muerte de dichos pacientes estuvieron determinadas directa o indirectamente por eventos trombóticos, dentro del cual en una paciente se presentó complicación hemorrágica luego de administrar heparina de bajo peso molecular.

## DISCUSIÓN

A pesar de las innumerables publicaciones realizadas sobre el SAF son escasos los estudios que comparan el SAFP y el SAFS.

En nuestro estudio obtuvimos una gran prevalencia del sexo femenino sobre el masculino,

en especial para el SAFS, como lo reportan diferentes trabajos.<sup>20,21,22,23,24,25,26</sup> Según Devine la relación mujer:hombre es 2:1 en el SAFP mientras que es de 9:1 para el SAFS. El promedio de edad correspondió al de adultos jóvenes en ambos grupos, al igual que los trabajos publicados por Alarcón-Segovia y cols.,<sup>20</sup> Asherson y cols.,<sup>21</sup> Vianna y cols.,<sup>24</sup> Khamashta y cols.,<sup>23</sup> Gaslonde y Lanza<sup>25</sup> y Ríos.<sup>26</sup> A diferencia de Rosove y cols.,<sup>22</sup> reportan una edad promedio mayor en su estudio.

La mayoría de los pacientes con SAFS se incluyeron dentro de los criterios clínicos de LES, por lo que éste parece tener gran importancia en la patogenia del SAF, aún sin conocer el mecanismo. En el presente estudio, los factores de riesgo no fueron determinantes en la aparición de los eventos trombóticos en ningún grupo. Rosove y cols.<sup>22</sup> reportaron en su trabajo una alta incidencia de factores de riesgo, especialmente tabaquismo, al igual que Laurell y Nilson.<sup>6</sup> Vianna y cols.,<sup>24</sup> encontraron mayor incidencia de hipertensión arterial, similar a nuestro estudio, pero fue el uso de anticonceptivos orales el que presentó significancia estadística en el SAFP.

Los pocos pacientes que presentaron árbol familiar de enfermedades autoinmunes, estuvieron más relacionados con el SAFS. Esta estrecha relación coincide con el trabajo de Alarcón-Segovia y cols.,<sup>20</sup> el cual cita un estudio de 46 familias con al menos un paciente con LES, en donde se encontró que el 22% de sus familiares saludables tenían AAFIs con riesgo de desarrollar el SAF.

En nuestro estudio, los pacientes con SAFP y con SAFS presentaron similares manifestaciones clínicas mayores y adicionales del SAF, a excepción de los AIT y las valvulopatías que fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con SAFP y la vasculitis necrotizante que resultó ser más común en el grupo de pacientes con trombosis venosas y arteriales previas en el SAFP y SAFS, sin embargo el primer grupo presentó mayor número de eventos trombóticos venosos y arteriales sin significancia estadística. Las pérdidas fetales se presentaron en un menor número de pacientes en relación a otros estudios.<sup>20,21</sup> Durante el período de estudio, las trombosis venosas se relacionaron con mayor número de pacientes en el grupo del SAFS, mientras que las trombosis arteriales lo hacían con el grupo de SAFP, sin significancia estadística. La cefalea migrañosa se presentó más frecuentemente en el SAFP y la presencia de livedo reticularis y

fenómeno de Raynaud fue mayor en el grupo con SAFS, pero sin significancia estadística.

En el estudio de Alarcón-Segovia y cols.<sup>20</sup> donde se evaluaron 9 pacientes con SAFP, la trombosis venosa fue la más frecuente y en relación a los títulos de ACA, éstos fueron extremadamente altos predominando el isotipo IgG. Asherson y cols.<sup>21</sup> presentaron sus experiencias en 70 pacientes con SAFP cuyas observaciones fueron: trombosis venosa, la manifestación más importante, seguido de oclusión arterial y pérdida fetal recurrente, con un gran porcentaje de pacientes con ambos AAFIs positivos, y durante los 5 años de seguimiento de dichos pacientes, ninguno desarrolló lupus clásico. También demostraron la escasa positividad de los anticuerpos antinucleares (AAN) en el SAFP. No hay asociación demostrada entre el tipo de evento trombótico y el isotipo del ACA presente,<sup>3</sup> ni la presencia DE ACA o AL y el sitio de trombosis o severidad de las manifestaciones clínicas.<sup>2,28</sup>

La gran mayoría de las pruebas de laboratorio y en especial las de tipo inmunológicas relacionadas con las enfermedades autoinmunes, se observaron con mayor prevalencia en el grupo de los pacientes con SAFS. Entre éstas se destacan: anemia, leucopenia, AAN, CH50, C3, anti-Sm y Coombs directo positivo, cuyas diferencias fueron significativas. Mientras que trombocitopenia, VSG elevada, C4 y anti-DNA, aunque más frecuentes en el SAFS, no presentaron diferencias significativas en relación al grupo de pacientes con SAFP. Las pruebas de VDRL falso positivo y PTT prolongado se presentaron con mayor frecuencia en el grupo del SAFP, sin significancia estadística.

Estos resultados son similares a los estudios anteriores, con algunas diferencias, por ejemplo: Alarcón-Segovia y cols.<sup>20</sup> observaron mayor prevalencia de trombocitopenia y pérdida fetal recurrente en el SAFP. Asherson y cols.<sup>21</sup> reportaron una mayor incidencia de valvulopatías con SAFS, al igual que en el trabajo de Vianna y cols.<sup>24</sup> donde este último observó una mayor prevalencia de anemia hemolítica, neutropenia y bajos niveles de C4 en el grupo con SAFS.

Los ACA positivos fueron estadísticamente significativos en el grupo de pacientes con SAFS, mientras que el AL fue reportado en una mayor proporción en pacientes con SAFP, sin ser estadísticamente significativos. En cuanto a los isotipos de lo sACA, el grupo de pacientes con

IgG + e IgM -, resultó ser más importante entre los pacientes con SAFS con una diferencia significativa en relación al grupo de pacientes con SAFP. Los pacientes con IgM + e IgG - se presentaron predominantemente en el SAFP con una diferencia significativa.

Nuestros resultados difieren de los reportados por otros autores,<sup>20,21,22,24</sup> donde no reportan diferencias significativas entre los resultados de los AAFIs de pacientes con SAFP y SAFS; con predominio de isotipo IgG. Alarcón-Segovia y cols.<sup>20</sup> relacionaron anemia hemolítica con la presencia de IgM, sin embargo en nuestro estudio, dicha asociación no fue observada. Vianna y cols.<sup>24</sup> encontraron similares características entre niveles de IgG e IgM tanto en el SAFP como en el SAFS. Según Devine, el AL se asocia más frecuentemente con trombosis venosa y el ACA ocurre por igual tanto en trombosis arterial y venosa.<sup>1</sup>

Ríos<sup>26</sup> encontró una frecuencia de 48,07% de ACA positivo en 52 pacientes con LES, en los cuales sólo 5 pacientes presentaron trombosis. Gaslonde y Lanza<sup>25</sup> observaron que 22 de 40 pacientes con LES presentaron altos niveles de ACA. Bellorín<sup>29</sup> reportó una prevalencia de ACA positivo en 33,33% de pacientes con LES, en el cual los pacientes con IgG positivos tienen una frecuencia elevada de trombosis y trombocitopenia.

Love y Santoro<sup>30</sup> en su revisión de la literatura para determinar la significancia clínica de los AAFIs encontró una frecuencia de 34% para AL y 44% para ACA, demostrando una asociación significativamente estadística entre pacientes con LES e historia de trombosis, trastornos neurológicos y trombocitopenia; mientras que contrariamente a la opinión pública, ninguna de dichas asociaciones han sido concluyentes en pacientes con SAFP.

Esto explica la heterogeneidad de estos anticuerpos y la necesidad de realizar las dos pruebas (AL y ACA) a todo paciente que presente trombosis inexplicable.

En nuestro estudio, el tipo de tratamiento anticoagulante o antiagregante no influyó en la evolución de los pacientes con SAFP y SAFS. Como era de esperarse el tratamiento esteroideo fue administrado casi exclusivamente a los pacientes con SAFS.

Se tienen opiniones parecidas con la de Schulman y cols.<sup>31</sup>, el cual estudió 412 pacientes con un primer episodio de trombosis venosa, observando que el riesgo de recurrencia fue de 29% en pacientes con ACA positivo y 14% en pacientes sin ACA. Siguiendo este estudio, aquellos pacientes con ACA tenían un incremento del riesgo de trombosis durante 6 meses después del cese de la anticoagulación. El riesgo de recurrencia se incrementa con los títulos de anticuerpos, por lo cual concluyen que pacientes con SAF parecen beneficiarse con una terapia anticoagulante oral por largo tiempo. Se ha descrito que los pacientes con SAF pueden desarrollar futuros eventos tromboticos a pesar de la terapia anticoagulante como lo describe Vianna y cols.<sup>24</sup> Khamasta y cols.<sup>23</sup> encontramos un alto riesgo de trombosis en pacientes con SAF requiriendo una anticoagulación oral (INR>3) por largo tiempo.

La mayoría de los pacientes de nuestro estudio, con evolución tórpida y fallecimientos pertenecieron al grupo de pacientes con SAFS sin constituir diferencia significativa con SAFP.

Ninguno de los pacientes con SAFP incluidos en el estudio desarrolló LES en el seguimiento de su evolución.

Es necesario realizar estudios prospectivos y pruebas de laboratorio estandarizadas más sensibles y específicas para determinar el valor pronóstico de los AAFIs como es la técnica de determinación de anticuerpos anti (2-glicoproteína I, que ha sido muy estudiada en los últimos años con buenos resultados.<sup>13</sup>

En conclusión, las manifestaciones clínicas mayores y adicionales del síndrome antifosfolípido parecen no estar influenciadas por la presencia o ausencia de enfermedades autoinmunes, especialmente en el caso de LES, aunque accidentes isquémicos transitorios y valvulopatías parecen ser más frecuentes en el SAFP, mientras que vasculitis necrotizante, anemia, leucopenia, AAN, CH 50, C3, anti-Sm y Coombs directo predominan en el SAFS.

La prueba de ACA parece ser más sensible para el diagnóstico de SAF de origen secundario, mientras que el AL lo es para el diagnóstico de SAFP. Así, el antígeno de cardiolipina, el anticuerpo anticardiolipina del isotipo IgG y LES están estrechamente relacionados. Esto ejemplifica la heterogeneidad de la naturaleza de

dichos anticuerpos y la necesidad de idear y estandarizar nuevos ensayos de laboratorio para mejorar su sensibilidad y especificidad, como podría ser la prueba anticuerpos anti-(2 glicoproteína). Del mismo modo deben dirigirse los esfuerzos para el mejor entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos del SAF, que permitan un mejor manejo terapéutico, en la medida en que los pacientes con SAF pueden desarrollar futuros eventos tromboticos a pesar de terapia anticoagulante.

Durante el período de nuestro estudio, ningún paciente desarrolló LES, lo que demuestra que ambas entidades clínicas: SAF y Les están estrechamente relacionadas pero son diferentes. Este estudio constituye un primer paso para definir las manifestaciones adicionales del SAF, tratando de incentivar nuevos estudios prospectivos para la mejor comprensión de estas entidades clínicas.

No existió ninguna diferencia en cuanto al pronóstico entre el SAFP y SAFS.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Devine D. Bridgen M. The antiphospholipid syndrome. *Postgraduate Medicine* 1996; 99 (6):105-125.
2. Goel N., Antiphospholipid Antibody Syndrome: Current Concepts. *Hospital Practice* 1998; 129-49.
3. Bick R. Baker W. The Antiphospholipid and Thrombosis Syndromes. *Med Clin N.A.* 1994; 78(3):667-184.
4. Yuste JR, Beloqui O. De La Peña A, Prieto J. Antiphospholipid Syndrome. *Rev. Med. Univ Navarra* 1998; 42(4):194-207.
5. Conley C.L. Hartman C.A. hemorrhagic Disorder Caused by Circulating Anticoagulants in Patients with Disseminated Lupus Erythematosus. *J. Clin Invest* 1952; 31:621-23.
6. Laurell AS, Nilson IM. Hypergammaglobulinemia. Circulating Anticoagulant, and Biologic False-positive Wasserman reaction: A study of two cases. *J. Lab Clin Med* 1957; 49:694,707.
7. Bowie EJ, Thompson JH, Pascuzzi C.A. Owen CA. Thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus despite Circulating Anticoagulants. *J. Lab Clin Med* 1963; 62:416-30.

8. Feinstein DI, Rapaport SI. Acquired Inhibitors of Blood Coagulation in five Patients. In: Spaet TH, de Progress in Haemostasis and Thrombosis 1972; 1:75-95.
9. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, Patel BM, Mackworth Young CG, Loizou S et al. Anticardiolipin Antibodies: Detection by Radioimmunoassay and Association with Thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Lancet* 1983; 2:1.211-4.
10. Harris EN, Baguley E, Asherson RA, Hughes GRV. Clinical and Serological Features of the "Antiphospholipid Syndrome" (APS). *Br. J. Rheumatol* 1987; 26:19.
11. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Neshane DJ, Rothfield NF et al. The 1982 Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1.271-77.
18. Said PB, Martinuzzo ME, Carreras LO. Fisiología del Síndrome Antifosfolípido *Sangre* 1993; 38(2):131-32.
19. Maldonado WE, Melvin JR. Lupus Anticoagulants. An Important Clinical Finding. Coagulation Services and Laboratory of Clinical Medicine. Sparrow Hospital. Michigan 1994.
20. Asherson RA, Khashta M, Ordi-Ros J, Derksen R, Machin S, Barquinero J. et al. The Primary Antiphospholipid syndrome: Mayor Clinical and Serological Features. *Medicine* 1989; 68(6):366-74.
21. Asherson RA, Khamashta M, Ordi-Ros J, Derksen , Marchin S, Barquinero J, et al. The "Primary" Antiphospholipid Syndrome: Mayor Clinical and Serological Features. *Medicine* 1989;68(6):366-374.
22. Rosolve M, Brewer P. Antiphospholipid Thrombosis: Clinical course after thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992; 117:303.
23. Khamashta M. The management if thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J. Med* 1995; 332:993-97.
24. Vianna J, Khamashta M, Ordi-Ros J, Cervera, López Soto A, Tolosa C et al. Comparison of the primary and secondary Antiphospholipid syndrome: A European Multicenter Study of 114 Patients. *Am J Med* 1994; 96:3-9.
25. Gaslonde L, Lanza A. Valoración de Proteína S. y Anticuerpos Anticardiolipina en Lupus Eritematoso Sistémico. Trabajo mimeografiado para optar al Título de Especialista en Medicina Interna de la Universidad Central de Venezuela. Hospital Vargas de Caracas, 1988.
26. Ríos A. Anticoagulante Lúpico y anticuerpos anticardiolipina en Lupus Eritematoso Sistémico. Trabajo mimeografiado para optar al Titulo de Especialista en Medicina Interna de la Universidad Central de Venezuela. Hospital Vargas de Caracas, 1987.
27. Hughes G, Graham RV. The Antiphospholipid Syndrome: ten years on. *Lancet* 1993; 342:341-44.
28. Guglielmone HA, Fernández EJ. Distribution of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibody isotypes in a population with antiphospholipid syndrome *J. Rheumatol* 1999; 26 (1): 86-90.
29. Bellorín O. Anticuerpos Anticardiolipina en Pacientes con LES. Estudio Clínico. Trabajo mimeografiado para optar al Título de Especialista en Medicina Interna de la Universidad Central de Venezuela. Hospital Universitario de Caracas, 1990.
30. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: Anticardiolipin and Lupus Anticoagulant in Ssystemic Lupus Eritematosus (SLE) and in Non-SLE Disorders: Prevalence and Clinical Significance. *Ann Intern Med.* 1990; 112:682-88.
31. Schulman S, Svenungsson E, Granquis S. Duration of Anticoagulation Study Group. Anticardiolipin Antibodies Predict Early Recurrence of Thromboembolism and Death among Patients with Venous Thromboembolism following following Anticoagulant Therapy. *Am J Med.* 1998; 104:332-38.





## Organo Oficial de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna

### FERRITINA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

Yaraima Franco Lugo, Moraima Molina y Mercedes Prieto\*

1

#### RESUMEN

La ferritina sérica es proporcional a la cantidad de ferritina celular. Varios estudios han propuesto que la hiperferritina contribuye a la inmunosupresión. Nosotros nos propusimos establecer la relación entre ferritina y linfocitos CD4, para encontrar una posible utilidad pronóstica en pacientes con SIDA.

**Método:** Se realizó un estudio con 40 pacientes con infección VIH/SIDA. Se les realizaron niveles de ferritina, subpoblación linfocitaria, hematología y química sanguínea. Los niveles de ferritina con los de CD4 y otras variables. El análisis estadístico tuvo un límite de confianza de 95%.

**Resultados:** El 80% de los pacientes eran masculinos. Las infecciones oportunistas más frecuentes fueron: candidiasis (45%), TBC (27,5%) y PCP (25%). Los promedios obtenidos fueron: CD4 115,75/mm<sup>3</sup>, ferritina 322,62 ng/ml, albúmina 2,89 gr/dl, VSG 71,07 seg. Se encontró: 1. Relación inversa albúmina/ferritina (OR 0,249 p: 0,036) y ferritina/CD4 p>0,05; 2. Hiperferritina en 22 pacientes (55%) de los cuales 18 eran SIDAC3; 3. Se encontró una tendencia a la hiperferritinemia en procesos infecciosos asociado a hemosiderina elevada en sólo 40% de los casos.

**Discusión:** La mayoría tuvo hiperferritinemia, no explicable por factores como transfusiones sanguíneas o lesión hepática. Su relación

directamente proporcional a la VSG e inversamente proporcional a la albúmina plantea

su comportamiento como reactante de fase aguda; por tanto, la hiperferritinemia promete ser suficientemente relevante como marcador indirecto e inespecífico de infecciones oportunistas en pacientes con SIDA, y al tener una relación inversa con los valores de CD<sub>4</sub> expresar una idea de la situación inmunológica del individuo.

Palabras clave: SIDA, ferritina, CD4, albúmina.

#### ABSTRACT

Serum ferritin is proportional to the amount of cellular ferritin, Several studies have proposed that hyperferritinemia contributes to immunosuppression.

**Objective:** Our statistical analysis had a CI of 95%; 80% of the patients were male. The most frequent opportunistic infections were candidiasis, TB, and Pneumocystosis. The average levels were: CD4 115,75/dl, ferritin 322,6 ng/dl and albumin 2,89 gr/dl. An inverse albumin/ferritin rate was found (p:0,036). Hyperferritinemia was present in 22 patients (55%). Of these, 18 had AIDS, C3. There was a tendency towards hyperferritinemia in 40% of the patient with infections.

**Discussion:** Ferritinemia was high and inversely proportional to albumin, as well as directly proportional to sedimentation rate. This suggests

<sup>1\*</sup> Postgrado de Medicina Interna. Hospital Vargas de Caracas.  
Comisión de Estudios de Postgrado. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.

that hyperferritinemia could be an indirect marker of opportunistic infections in AIDS patients.

Key words: AIDS, ferritin, CD4, albumin.

## INTRODUCCIÓN

En condiciones normales el hierro es controlado a través de la unión a proteínas de mayor afinidad, las cuales también sirven para el transporte y almacenamiento del mismo (transferrina, lactoferrina y ferritina). El contenido total de hierro en el organismo es de una media de 50 mg/kg en los hombres y de 35-40 mg/kg en las mujeres. Dicho hierro se encuentra contenido en dos compartimientos principales (funcional y de depósito). El contenido aproximado de depósito activo de un individuo medio es de 2100 mg en hemoglobina, 200 mg en mioglobina, 150 mg en enzimas tisulares /hem y no hem) y 3 mg en compartimientos de transporte de hierro. Por otra parte, el hierro se almacena en las células de los tejidos como ferritina (700 mgs) y hemosiderina (300 mgs).<sup>1</sup>

La ferritina es una proteína de alto peso molecular (500 kDa), formada por 24 subunidades ensambladas que constituyen la forma de almacenamiento más importante del hierro.<sup>2</sup> Formada por dos tipos de subunidades H y L.<sup>3</sup> El gen para la subunidad H está en el cromosoma 22 y para la subunidad L en el cromosoma 19. Ambos H y L, tienen familias multigénicas, encontrándose en varios tejidos del organismo.

La isoferritina H es más ácida (pH 4,5-5) y se encuentra en el músculo miocárdico, células sanguíneas rojas, linfocitos y monocitos. La isoferritina L es más básica (pH 5-5,7) y se encuentra en hígado, bazo y placenta.<sup>4</sup>

En condiciones normales, la cantidad de ferritina sintetizada y secretada en el suero es proporcional a la cantidad de ferritina celular producida en la vía de almacenamiento interno del hierro. Dicha concentración de hierro sérico, está usualmente relacionada a la cantidad de hierro almacenada en el organismo, y aporta un parámetro sobre los depósitos tisulares de hierro. En consecuencia, los valores bajos aparecen en estados ferropénicos, y los elevados en estados de sobrecarga de hierro, lo cual puede medirse en suero mediante radioinmunoanálisis.<sup>5,6</sup> Sin embargo, las concentraciones séricas de ferritina pueden estar elevadas fuera de proporción con respecto a los depósitos de hierro, en presencia de ciertos síndromes clínicos, que incluyen enfermedad hepática, enfermedad renal, infección por virus de

inmunodeficiencia humana, infección o inflamación sistémica no asociada al virus de inmunodeficiencia humana (VIH), enfermedades malignas, transfusiones de sangre y síndromes hemolíticos.<sup>5,7</sup>

La hemosiderina constituye la segunda forma de depósito del hierro, un depósito relativamente insoluble almacenado sobre todo en el hígado (células de Kupffer) y en la médula ósea (macrófagos).

Normalmente, la mayor proporción del hierro almacenado en el organismo (1 g en el hombre y menos en la mujer menstrual y niños) se encuentra en forma de ferritina, pero cuando se almacena en forma patológica, las proporciones de hemosiderina se incrementan.<sup>8</sup>

En los desórdenes que no están típicamente asociados a sobrecargas de hierro, podría especularse que las elevaciones extremas de las ferritina sérica pueden resultar de una activación de las citoquinas, que median la respuesta de fase aguda, tal como la interleuquina (IL-1). La IL-1 es el primer mediador de la respuesta de fase aguda.<sup>9</sup> Roger et al,<sup>10</sup> recientemente demostraron que la IL-1 sirve para regular la transcripción de la ferritina. Esto tiene particular relevancia en los pacientes con infección por VIH, en quienes con frecuencia la saturación de la transferrina, sugestiva de deficiencia de hierro (<15%), está significativamente aumentada.

Fusch et al,<sup>11</sup> evaluando el estatus del hierro en pacientes VIH anémicos encontraron niveles de ferritina sérica elevada y niveles de circulación de la transferrina sérica disminuidos, todo esto correlacionado con el desarrollo de la anemia. Lahdervita<sup>12</sup> reportó que la anemia en los pacientes VIH está correlacionada con niveles de IL-1, y muchos investigadores<sup>13-16</sup> han encontrado que la producción de la IL-1 por las células mononucleares de los pacientes con VIH está aumentada en comparación con pacientes no infectados con VIH.<sup>17</sup> Es posible que la IL-1, facilite el cambio de los depósitos de hierro a un estado de transferrina, fácilmente disponible para la eritropoyesis, e inmediatamente accesible para pasar al estado de ferritina.

En consecuencia, niveles de ferritina elevados están implicados en el pronóstico y progresión de varios desórdenes clínicos, posiblemente independientes de la relación con el estatus de hierro. En pacientes con enfermedad de Hodgkin,

neuroblastoma, leucemia o carcinoma de células renales, se ha visto un incremento de los niveles de ferritina sérica, a su vez correlacionada con el estadio y actividad de la enfermedad.<sup>18-23</sup>

En pacientes infectados con VIH se ha reportado una correlación negativa entre la concentración de ferritina sérica y el número de linfocitos T CD4 y CD8.<sup>24</sup>

En adición, varios autores han propuesto que altos niveles de ferritina, contribuyen a la inmunosupresión, interfiriendo con la función de los linfocitos.<sup>6-7</sup> También han sugerido que los altos niveles de ferritina limitan la proliferación de linfocitos T, causan reducción de la liberación de linfocinas totales, e inhiben la función inmune dependiente de linfocinas.<sup>27,21,32</sup>

Se ha determinado que la infección por VIH (VIH-1 y VIH-2) desencadenan una profunda alteración de los mecanismos de defensa, predisponiendo al desarrollo de infecciones oportunistas y neoplasias. La severa alteración de la respuesta inmune (humoral y celular) ocasiona la combinación de mecanismos característicos de una inmunodeficiencia (por ejemplo, disminución de las subpoblaciones linfocitarias, linfocitos CD4 y ausencia de respuesta a determinados estímulos), con datos propios de una reacción de hipersensibilidad (excesiva liberación de citoquinas inflamatorias, e hipergammaglobulinemia policlonal).<sup>1,33</sup>

Por otra parte, se ha podido demostrar que el hierro puede promover el crecimiento y desarrollo de microorganismos y células neoplásicas, inhibiendo las defensas leucocitarias.

Cantidades excesivas de hierro disminuyen la relación linfocitos ayudadores/supresores e inhiben la actividad de las células natural killer. La capacidad fagocítica de los neutrófilos y fagocitos sobre los macrófagos se ve deprimida y la función de los macrófagos de destruir las células neoplásicas se ve suprimida por pequeñas concentraciones de hierro/célula (1,3 pg). Otro mecanismo frecuentemente observado, cuando existen cantidades excesivas de hierro, es que aumentan las infecciones y las neoplasias, ya que el hierro sirve como nutriente a las células invasivas. Se ha visto también que los microorganismos potencialmente patógenos no pueden sobrevivir y multiplicarse en huéspedes con concentraciones normales de hierro, a menos que sean suplidas con hierro exógeno, o se

provean de uno o más mecanismos para secuestrar hierro del huésped potencial.

En contraste con las células normales del huésped, las células neoplásicas tienen la capacidad de secuestrar hierro a través de mecanismos tales como expresión continua de receptores de transferrina, síntesis de su propia transferrina o sustitutos de la transferrina, y desviación del hierro no ligado a la transferrina en las funciones metabólicas útiles.<sup>1</sup>

Existen, por tanto, dos formas de estudiar los depósitos de hierro:

- a) Evaluación directa, mediante muestras de biopsia de médula ósea. Debido a la heterogeneidad de la médula ósea, la evaluación histológica de los depósitos de hierro debe centrarse en el depósito en el macrófago.
- b) Evaluación indirecta, siendo la ferritina sérica el parámetro que mejor refleja los depósitos orgánicos del hierro. Es posible que todos los pacientes tengan depósitos adecuados de hierro, pero, sin embargo para conocer los depósitos del mismo en forma más amplia debe realizarse aspirado de médula ósea,<sup>35</sup> debido a que en los pacientes VIH existe una disminución en la respuesta a la eritropoyetina, por lo que los depósitos de médula ósea pudieran no corresponder con los niveles de ferritina en sangre periférica.

Los estudios previos no se han ocupado de establecer la posible relación inversa entre niveles de ferritina y subpoblación de linfocitos CD4, y con base en dicho planteamiento considerar a la ferritina sérica como un marcador pronóstico en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

De allí la motivación a realizar la presente investigación.

## OBJETIVOS

- a) **Objetivo general:** Establecer la relación entre niveles de ferritina y la situación inmunológica (expresada por el recuento de linfocitos CD4/CD<sub>8</sub>) de pacientes con SIDA.
- b) **Objetivos específicos:** 1) Determinar la presencia de altos niveles de ferritina en pacientes con SIDA. 2) Relacionar los niveles de ferritina con la subpoblación linfocitaria, expresada según el recuento de linfocitos

CD4 estratificado de acuerdo a los estadios de la infección por VIH y SIDA: CD4 > 500/ml, CD4: 200-499/ml, CD4 < 199/ml (SIDA). 3) Establecer si los niveles de ferritina tienen valor pronóstico en pacientes con SIDA. 4) Describir la médula ósea de los pacientes con SIDA para determinar los depósitos de hierro en dichos pacientes y su correlación con niveles de ferritina.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### *Población*

Entre marzo y septiembre de 1999 se seleccionaron 40 pacientes mayores de edad (>21 años) con diagnóstico de infección por VIH, de la consulta y las salas de hospitalización de Medicina Interna del Hospital Vargas de Caracas, previa aprobación del estudio por el Comité de ética local y el consentimiento verbal de los pacientes.

Todos los pacientes fueron sometidos a una evaluación médica que incluía examen físico y exploraciones complementarias relevantes, como mínimo, hemograma completo, determinación de úrea, creatinina, electrolitos, glicemina, proteínas, velocidad de sedimentación globular (VSG) y pruebas de funcionalismo hepático. Los datos obtenidos fueron tabulados en historias diseñadas para tal fin.

Posteriormente fueron sometidos a pruebas especiales, como determinación de subpoblación linfocitaria, niveles séricos de ferritina y aspirado de médula ósea, a fin de evaluar los depósitos de hierro a este nivel (hemosiderina). Todo lo cual se llevó a cabo, adicionalmente, al plan de trabajo necesario en cada paciente, según el motivo de su hospitalización.

### *Técnicas de laboratorio*

Los niveles séricos de ferritina se realizaron en el laboratorio de la Cátedra de Farmacología de la Escuela de Medicina José María Vargas, UCV (FarmaSerum), según el método de ELISA (Bioline Diagnostic, Miami, Florida, EUA)<sup>36</sup> que se basa en la inmovilización de anticuerpos antihumanos de conejo de ferritina absorbidos en una superficie plástica de poliestireno. Los valores de ferritina, considerados normales, eran: para hombres: 20-300 ng/ml, y para mujeres: 20-120 ng/ml.

Las subpoblaciones linfocitarias fueron realizadas en la Sección de Citometría de Flujo del Laboratorio de Hematología del Banco Municipal de Sangre del Distrito Federal, realizadas en un citómetro modelo FACSORT (Becton Dickinson, San José, California, EUA) y el reactivo Cyto-Stat Coulter Clone T4RD1/T8F1TC (Coulter Corporation, Miami, Florida, EUA). Los valores normales para linfocitos TCD4 son:  $1400 \pm 512/\text{mm}^3$ . Los valores normales para linfocitos TCD8 son:  $747 \pm 223/\text{mm}^3$ .

El aspirado de médula ósea se realizó bajo la supervisión de la doctora Mercedes Prieto para obtener muestras para la determinación de hemosiderina a través de un método de observación directa con láminas coloreadas con azul de Prusia, las cuales fueron evaluadas por tres observadores independientes.

### *Análisis estadístico*

Desde el punto de vista estadístico se expresaron los datos como medida aritmética, desviación estándar e intervalos de confianza; así mismo, al hacer comparaciones se evaluó la significancia estadística a través de la prueba de t de student y la prueba de chi cuadrado ( $\chi^2$ ). El valor elegido de P como nivel de significancia estadística fue fijado siempre menor de 0,05. Los resultados serán mostrados en forma de cuadros y gráficos que expresen las relaciones de las variables estudiadas. Para permitir apreciar la posible relación entre los niveles de ferritina y los niveles de linfocitos CD4 se planteó la aplicación de tendencias lineales a las curvas de niveles de ferritina y de linfocitos CD4 según cada paciente, así como el análisis de regresión múltiple. El análisis logístico de regresión múltiple se realizó entre altos niveles de ferritina y las siguientes variables: edad, sexo, uso de antirretrovirales, uso de tratamiento profiláctico, transfusiones, uso de drogas endovenosas, orientación sexual, neumonía pro P, carinii, histoplasmosis, criptococosis, candidiasis, toxoplasmosis, tóxicodependencia. Alcoholismo, niveles de CD4, TGO, TGP, albúmina, VSG, Hb, Hcto, plaquetas. El universo final del estudio se agrupó según sexo y niveles de ferritina (normales y elevados) para su análisis estadístico e interpretación. Para los análisis multivariados se usó regresión logística. Para los fenómenos observados se calculó su significancia estadística, así como los Odds Ratio con un 95% de confianza. Los cálculos y gráficos fueron hechos con Excel 97<sup>®</sup> para Windows 98<sup>®</sup> (Microsoft<sup>®</sup>) y

los cálculos de regresión logística con STATA 97®.

## RESULTADOS

La población estudiada estuvo compuesta por 40 pacientes, 32(80%) del sexo masculino y 8(20%) del sexo femenino, con un promedio de edad de  $32,85 \pm 8,01$  años ( $\pm$ DE). El 65% (n=26) eran heterosexuales, 32,5% (n=13) homosexuales, y 2,5% (n=1) bisexuales. 7 pacientes (17,5%) reflejaron uso de drogas intravenosas, siendo esta práctica más frecuente (57,14%) en el grupo de homosexuales.

De las drogas como profilaxis la más utilizada es TMP-SMX (30%), seguido de Fluconazol (5%); 65% no recibía ningún tratamiento; 8% recibe tratamiento antirretroviral (Cuadro 1).

**CUADRO 1**  
**DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN EL USO DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (TAR)**

Tratamiento	Nº	%
Sí	8	20
No	32	80
Total	40	100

Un evento importante a analizar en este estudio es el uso de transfusiones y su frecuencia, encontrándose que sólo 5 pacientes (12,5%) las recibieron, 4 de los cuales en varias oportunidades (Cuadros 2 y 3). Ninguno recibió transfusiones en los 6 meses previos a la inclusión en el estudio.

**CUADRO 2**  
**DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN TRANSFUSIONES RECIBIDAS**

Transfusiones	Nº	%
Sí	5	12,5
No	35	87,5
Total	40	100

**CUADRO 3**  
**DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN EL NÚMERO DE TRANSFUSIONES RECIBIDAS**

Número de veces	Nº
1 vez	1
2 veces	3
Múltiples veces	1
Total	5

Las enfermedades oportunistas más frecuentes halladas en el grupo fueron: candidiasis (45%), tuberculosis (27,5%), neumonía por *Pneumocystis carinii* (25%), diarreas (25%), e histoplasmosis

(15%), incluyendo todos los posibles diagnósticos en cada paciente (Cuadro 4). Los patógenos aislados en los estudios coproparasitológicos realizados, previos, en orden de frecuencia fueron *Strongyloides stercoralis* (33,33%), *Giardia lamblia*, *Blastocystis hominis*, *Cryptosporidium* sp, e *Isospora belli*, en un paciente cada uno.

**CUADRO 4**  
**DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN DIAGNÓSTICO DE ENFERMEADES OPORTUNISTAS/INFECCIOSAS ASOCIADAS A SIDA**

Enfermedad	Nº	%
Candidiasis oral/ Orofaringea/Esofágica	18	45
Tuberculosis pulmonar – diseminada	11	27,5
Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>	10	25
Síndrome diarreico	10	25
Histoplasmosis (cualquier localización)	6	15
Tóxicodependencia	5	12,5
Sarcoma de Kaposi	4	10
Criptococosis (cualquier localización)	4	10
Infección por virus hepatitis B	4	10
Toxoplasmosis	3	7,5
Sífilis	3	7,5
Linfoma NO Hodgkin	2	5,0
Leucoencefalopatía	2	5,0
Otras infecciones del SNC	2	5,0
Infecciones urinarias	2	5,0
Neumonías bacterianas	1	2,5
Condiloma genitales	1	2,5
Alcoholismo	1	2,5

El diagnóstico más frecuente como causa de la hospitalización fueron: infección respiratoria baja por *pneumocystis carinii* (17,5%), Histoplasmosis (15%), Sarcoma de Kaposi (7,5%) y candidiasis esofágica (7,5). Se clasificaron los pacientes según estudio clínico y niveles de CD4, encontrándose 90% en estadio clínico C, y de éstos 75% en estado C3, El 62,5% tiene un tiempo de diagnóstico menor de 1 año y 12,5% tiene una evaluación mayor de 5 años (Cuadro 5).

El promedio de hemoglobina y hematocritos (Cuadro 6) fue  $10,5 \pm 2,63$  mg/dl, con un rango entre 6 – 15,3 y  $32,21 \pm 7,92\%$ , con un rango entre 14,2 – 45,7, respectivamente. El volumen corpuscular medio en promedio era  $88,19 \pm 14,02$  fL, y de la concentración de hemoglobina corpuscular media  $32,81 \pm 7,92$  g/dl.

Las plaquetas se encontraban con un promedio de  $204,98 \pm 101,43 \times 10^3/\text{mm}^3$ , y un rango entre 10.000 – 413.000/mm<sup>3</sup>.

El valor promedio de la VSG fue 71.078 seg. con un rango ente 11 y 140 seg.

La albúmina tenía un promedio de  $2,89 \pm 0,65$  g/dl (rango 1,8 – 4,3).

**CUADRO 5**  
**DISTRIBUCIÓN E LOS PACIENTES SEGÚN LA**  
**CLASIFICACIÓN CLÍNICA Y DE CÉLULAS CD4 DEL**  
**CDC, MMWR 41:RR-17, 1992**

NIVELES DE CD <sub>4</sub> (cel/mm <sup>3</sup> )	CATEGORÍA CLÍNICA			TOTAL
	A	B	C	
500[1]	1 (2,5%)		1 (2,5%)	2 (5,0%)
200-499[2]	1 (2,5%)	0	5 (12,5%)	6 (15%)
<200[3]	1 (2,5%)	1 (2,5%)	30 (75%)	32 (80%)
TOTAL	3 (7,5%)	1 (2,5%)	36(90,0%)	40 (100%)

\* El área sombreada indica pacientes con diagnóstico de SIDA. [] Indica el estadio según CD4

**CUADRO 6**  
**DISTRIBUCIÓN DEL TIEMPO DE DIAGNÓSTICO DE**  
**LO SPACIENTES ESTUDIADOS**

Tiempo de diagnóstico	Nº	%
<1 año	25	62,5
1 año	2	5
2 años	5	12,5
3 años	1	2,5
4 años	0	0
5 años	2	5
>5 años	5	12,5

Los valores de transaminasas oscilaban entre 7 y 668 UI/L para la TGO y entre 6 y 199 UI/L para la TGP, con un promedio de 65 y 40 para cada una respectivamente.

Encontramos niveles de ferritina elevados en 22 pacientes (Cuadro 7)(55%), de los cuales 56,25% eran del sexo masculino. Todas las mujeres estudiadas (ocho) tenían hiperferritinemia. De los 22 pacientes con niveles séricos de ferritina elevados, 18(45%) se encontraban en estado C43, que es el estado más avanzado de la enfermedad que cursa con los niveles más bajos de linfocitos CD<sub>4</sub>. El promedio de CD<sub>4</sub> y ferritina hallados fueron 115,75 ± 176,32 ng/ml, 322,62 ± 177,85 ng/ml, respectivamente. Al relacionar el valor promedio de los linfocitos CD<sub>4</sub> con los niveles de ferritina, se encontró que los pacientes con <300 ng/ml de ferritina tenían un promedio de 136,86 ± 177,2 CD<sub>4</sub>/mm<sup>3</sup>, los que tenían entre 300 = 500 ng/ml, 112±219,56 CD<sub>4</sub>/mm<sup>3</sup>, y los de >500 ng/ml, 69,78 ± 90,43 CD<sub>4</sub>/mm<sup>3</sup> (Cuadro 8).

**CUADRO 7**  
**DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN**  
**NIVELES DE FERRITINA**

Niveles de ferritina	Nº	%
Normales	18	45,0
Elevados	22	55,0
Total	40	100

**CUADRO 8**  
**DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON NIVELES**  
**ELEVADOS DE FERRITINA, SEGÚN ESTADIO**  
**CLÍNICO Y CD4**

NIVELES DE CD <sub>4</sub> (cel/mm <sup>3</sup> )	CATEGORÍA CLÍNICA		
	A	B	C
>500 [1]	0	0	1(2,5%)
200-499[2]	0	0	2(5,0%)
<200[3]	1 (2,5%)	0	18 (45%)
TOTAL	1 (2,5%)	0	21 (52,5%)

\* El área sombreada indica pacientes con diagnóstico de SIDA. [] Indica el estadio según CD4.

Los diagnósticos más frecuentes en los pacientes con hiperferritinemia son: sarcoma de Kaposi (9,09%) (589,55 ± 120,45 ng/ml), candidiasis esofágica (13,64%)(425,22 ± 85,11 ng/ml), estrongiloidiasis (18,18%)(589,55 ± 17,57 ng/ml) e histoplasmosis (18,18%)(395 ± 124,15 ng/ml) (Cuadro 9).

Al comparar los diagnósticos entre los pacientes con niveles elevados y normales o bajos de ferritina, no se consiguió una diferencia significativas (Cuadro 10) entre ambos grupos, excepto por la candidiasis esofágica y el sarcoma de Kaposi, cuyos portadores tenían todos los niveles elevados, pero el número de pacientes es pequeño, lo que no permite establecer una relación concluyente.

**CUADRO 9**  
**RELACIÓN DE NIVELES DE FERRITINA CON LA**  
**FRECUENCIA DE DIAGNÓSTICO PRINCIPAL**

Enfermedad	Niveles de ferritina (ng/ml)			
	Nº	%	Promedio	(±DE)
Sarcoma de Kaposi	3	7,5	443,03	229,36
Candidiasis esofágica	3	7,5	425,22	85,11
Estrongiloidiasis	2	5,0	422,50	277,50
Histoplasmosis	6	15,0	376,23	121,43
Tuberculosis	3	7,5	346,67	207,42
Neumonía por P. carinii	7	17,5	310,00	141,60
Criptococosis	2	5,0	210,00	10,00
Toxoplasmosis Cerebral	2	5,0	139,50	20,50

Sólo infección por VIH	2	5,0	15,00	0
------------------------	---	-----	-------	---

**CUADRO 10**  
**DIAGNÓSTICOS MÁS FRECUENTES EN LOS**  
**PACIENTES CON NIVELES ELEVADOS Y**  
**NORMALES DE FERRITINA**

NIVELES ELEVADOS DE FERRITINA		
Enfermedad	N° (Total = 18)	%
Neumonía por P. carinii	4	18,18
Histoplasmosis	4	18,18
Candidiasis esofágica	3	13,64
Sarcoma de Kaposi	2	9,09
NIVELES NORMALES DE FERRITINA		
Enfermedad	N° (Total = 18)	%
Neumonía por P. carinii	3	16,67
Criptococosis	2	11,11
Tuberculosis	2	11,11
Histoplasmosis	2	11,11
Toxoplasmosis cerebral	2	11,11

**CUADRO 11**  
**CORRELACIÓN DE NIVELES DE FERRITINA ALTOS**  
**DE ACUERDO A ALGUNOS FENÓMENOS**

Fenómeno	ODDS Ratio	P
Albúmina	0,2487267	0,036
Plaquetas	0,9936643	0,074
Candidiasis	2,4000000	0,184
Uso de antibióticos	0,4687500	0,261
Histoplasmosis	2,3529410	0,345
Niveles de CD4	0,9981807	0,356
Enfermedad pulmonar	1,8055560	0,358
Sarcoma de Kaposi	1,7000000	0,676

- Una relación inversamente proporcional entre la albúmina y la ferritina, estadísticamente significativa (OR, 0,2487267; P= 0,036).
- Una relación inversamente proporcional entre altos niveles de ferritina y bajos niveles de CD4 y trombocitopenia, no estadísticamente significativa.
- Un aparente efecto protector de los antibióticos (OR, 0,4687500; P=0,261), lo que refleja que había una tendencia a bajos o normales niveles de ferritina sérica en pacientes que recibían antibióticos profilácticos.
- Una tendencia al aumento de la ferritina ante procesos infecciosos como histoplasmosis, sarcoma de Kaposi e infecciones respiratorias.
- Una relación entre la ALT y la ferritina muestra que aunque no es estadísticamente significativa, hay una tendencia a una relación inversa entre estos dos parámetros (OR, 0,9982246; P=0,82).

Por último, la hiperferritinemia se acompañó de un aumento de los depósitos medulares de hierro

(hemosiderina) en 40% de los casos. En 13% la ferritina sérica se encontraba normal o alta con una hemosiderina baja, en 5 pacientes la médula ósea fue no evaluable y en 6 pacientes la ferritina normal o baja se asoció a hemosiderina alta; en estos casos se repetirán los niveles séricos de ferritina para descartar defecto en la técnica utilizada.

## DISCUSIÓN

En las últimas décadas varios estudios han reportado aumento de los niveles de hierro en médula ósea, músculo, hígado y cerebro de pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). En muchos de estos casos el metabolismo del hierro severamente alterado fue atribuido por los autores a la cantidad excesiva de hierro en la dieta y las transfusiones sanguíneas.<sup>1</sup>

Otros autores consideran que las altas concentraciones de ferritina sérica en pacientes VIH se deben al descontrol en la síntesis y secreción de ferritina por las células reticuloendoteliales, probablemente asociado a incrementos en la producción de monocitos y de interleuquina-1 (IL-1), observando a su vez una relación inversa en el índice de linfocitos CD4/CD8 que pudiera deberse a la acción de la ferritina sobre los linfocitos CD4, interfiriendo con la acción de los mismos.<sup>5</sup>

Sin embargo, es posible que existan otros mecanismos implicados en la elevación de los niveles de ferritina, ya que podría ser que debido al estado de inmunocompromiso previo del paciente (con niveles bajos de CD4), éste se haga susceptible a infecciones oportunistas, siendo la elevación de la ferritina sérica un reactante de fase aguda inespecífico, al igual que otras proteínas.

En nuestro trabajo observamos que altos niveles de ferritina se asocian con bajos niveles de CD4, con una marcada tendencia y esto asociado a la presencia de enfermedades oportunistas, siendo más fuerte la vinculación a histoplasmosis diseminada, sarcoma de Kaposi, penumocistosis y candidiasis orofaríngea, como ha sido reportado en otros estudios,<sup>34-35</sup> nosotros encontramos que de los pacientes con candidiasis, los que presentaban los niveles más altos de ferritina sérica eran aquellos con diagnóstico de candidiasis esofágica.

El incremento de la ferritina encontrado en los pacientes de este estudio podría deberse a varios factores:

1. El uso de transfusiones sanguíneas. En nuestra serie esta práctica fue poco frecuente, en contraste con lo reportado en la literatura, por lo que es menos probable para explicar los niveles de ferritina elevados.
2. La lesión hepática que puede existir en estos pacientes, a consecuencia de procesos infecciosos asociados. Sin embargo, en nuestro trabajo la relación inversa ferritina/ALT indica que la hepatolisis no es un factor importante en la génesis de la hiperferritinemia.<sup>2</sup>
3. Su asociación con el incremento de los valores de VSG hace pensar que al igual que la VSG, la ferritina sérica actúa como un reactante de fase aguda que se eleva cuando existen procesos infecciosos o neoplásicos asociados.
4. Se ha planteado que el estado de inmunocompromiso previo del paciente, con niveles de CD4 bajos (secundario a la infección por VIH) y niveles elevados de ferritina, se debe a la presencia de enfermedad oportunista asociada que produce elevación de las concentraciones de ferritina sérica actuando como un reactante de fase aguda inespecífico. Otra observación en nuestro estudio que apoya la teoría de que la ferritina se comporta como un reactante de fase aguda en el hecho de que algunos de nuestros pacientes (32,5%) no tienen depósitos aumentados de hierro a nivel de la médula ósea (hemosiderina), pero tienen niveles elevados de ferritina sérica, por lo que la ferritina aquí no está reflejando los depósitos de hierro y su elevación debe ser producida por un mecanismo distinto al metabolismo normal del hierro (a través del estímulo de interleuquinas).

2. Otro punto que llama poderosamente la atención es el aparente efecto protector que producen los antibióticos en estos pacientes, disminuyendo los niveles de ferritina, por lo que los mismos podrían ser considerados un marcador para el seguimiento del tratamiento de los procesos infecciosos, tal como lo han mencionado otros autores. Llama la atención que, a diferencia de otros estudios, en el nuestro, a pesar de que los pacientes se encontraban críticamente enfermos, no tenían niveles de ferritina tan elevados como los reportados en otros estudios donde encontraron niveles de ferritina mayores de 1000 ng/ml en pacientes con diagnóstico de histoplasmosis activa.<sup>34</sup>

La anemia encontrada en la mayoría de los pacientes estudiados es normocítica normocrónica, característica de las enfermedades crónicas, lo que está reportado en algunos estudios de pacientes VIH, donde se implican alteraciones del metabolismo del hierro con aumento de los depósitos de hierro en médula ósea, a nivel de los macrófagos.<sup>35</sup>

Resumiendo, a la luz de los resultados encontrados en el presente estudio, se puede concluir que existe una marcada tendencia a una relación inversamente proporcional entre los niveles de ferritina y los niveles de CD4, que si bien no es estadísticamente significativa ( $P > 0,05$ ) sí podría ser lo suficientemente relevante como para tomarla en cuenta como marcador indirecto e inespecífico de infecciones oportunistas o neoplasias en pacientes con diagnóstico de síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

## CONCLUSIONES

En el presente estudio se encontraron niveles de ferritina elevados en 55% de la población estudiada. El 100% de las mujeres de la muestra presentaron niveles elevados de ferritina. Los niveles elevados de ferritina se encontraron en los pacientes con SIDA del grupo C3. El 86,36% de los pacientes con niveles de linfocitos  $CD4 < 200$  células/mm<sup>3</sup> tuvieron niveles elevados de ferritina sérica. En el 37,5% de los pacientes los niveles elevados de ferritina sérica, no se corresponden con aumento de los depósitos de hemosiderina en médula ósea, por lo que dicho incremento debe ser consecuencia de su comportamiento como reactante de fase aguda. Existe una asociación entre los niveles elevados de ferritina y niveles disminuidos de albúmina.

En el presente trabajo llaman la atención varias cosas que deben enfatizarse:

1. La relación inversa que existe entre altos niveles de ferritina y bajos niveles de albúmina, cuya tendencia es bien marcada en el análisis univariado, siendo estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ). Los bajos niveles de albúmina pudieran estar directamente relacionados con el deterioro clínico y nutricional de los pacientes estudiados (casi todos hospitalizados, dada la gravedad del proceso asociado a SIDA), lo que los hace más susceptibles a infecciones oportunistas que a su vez conducen a hiperferritinemia, lo que apoya el hecho, además de que la albúmina se comporta también como un reactante de fase aguda negativo.



El uso de antibioticoterapia profiláctica se asoció a niveles normales de ferritina.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kontoghiorghes G.J., Weinberg Ed. Iron: mammalian defense systems, mechanism of disease, and chelation therapy approaches. *Blood Reviews* 1995; 9:33-45.
2. Finch C.A., Bellotti V., Stray S., et al. Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. *West J. Med* 1986; 145:657-663.
3. Arosio P., Adelman T.G., Drysdale J.W. On ferritin heterogeneity. Further evidence for heteropolymers. *J. Biol. Chem.* 1978; 253:4451-4458.
4. Andrews S.C., Treffry A., Harrison P.M. Siderosomal ferritin, *Biochem J.* 1987; 439-446.
5. Lee M.H., Means R.T. Extremely elevated serum ferritin levels in a university hospital: associated diseases and clinical significance. *Am J Med* 1995; 98:566-571.
6. Worwood M: Ferritin. *Blood Reviews* 1990; 4:259-269.
7. Adamkiewicz T.V., Berkovitch M., Krishnan C., Polsinelli C., Kermack D., Olivieri N.F. Infection due to *Yersinia enterocolitica* in a series of patients with B-thalassemia: incidence and predisposing factors. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 27:1362-1366.
8. Arranz Caso J.A., García Tena J. Martín Llorens M. Moreno R. *Clin Infect. Dis.* 1997; 25:1263-1264.
9. Worwood M., Summers M., Miller F. et al. Ferritin in blood cells from normal subjects and patients with leukemia, *Br. J. Haematol.* 1974; 28:27-35.
10. Dinarello C.A. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response. *N. Engl. J. Med.* 1984; 311:1413-1418.
11. Rogers J., Durnowicz G., Kasschau K., et al. A motif within the 5' non-coding regions of acute phase mRNA mediates control of ferritin translation by IL-1P and may contribute to the anemia of chronic disease. *Blood* 1991; 78 (Suppl 1): 361a.
12. Fuchs D., Zangerle R., Artner-Dworzak E., et al. Association between immune activation, changes of iron metabolism and anemia in patients with HIV infection. *Eur. J. Haematol* 1993; 50:90-94.
13. Maury C.O.J., Lahdevirta J. Correlation of serum cytokine levels with haematological abnormalities in human immunodeficiency virus infection. *J. Intern. Med.*, 1990; 227:253-357.
14. Molina J-M., Scadden D.T., Byrn R., et al. Production of tumor necrosis factor  $\alpha$  and interleukin 1 B by monocytic cells infected with human immunodeficiency virus. *J Clin Invest.* 1989; 84: 733-737.
15. Lepe-Zuñiga J.L., Mansell P.W.A., Hersh E.M. Idiopathic production of interleukin-1 in acquired immune deficiency syndrome. *J. Clin Microbiol.* 1987; 25:1695-1700.
16. Berman M.A., Sandborg C.I., Calabia B.S., et al Interleukin 1 inhibitor masks high interleukin 1 production in a acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1987; 42:133-140.
17. Roux-Lombard P., Aladjem D., Balavoine J.-F. et al Altered functions of peripheral blood monocytes in homosexual males and intravenous drug user with persistent generalized lymphadenopathy. *Eur. J. Clin. Invest.* 1986; 16:262-270.
18. Triadou P., Resnat A., Girot R. use of the ferritin/alanin-aspartate transaminase ratio as an iron overload marker independent of liver cell damage. *Eur. J. Haematol* 1989; 43:423-427.
19. Esen A., Ozen H., Ayhan A., et al Serum ferritin: a tumor marker for renal cell carcinoma. *J. Urol.* 1991;145:1134-1137.
20. Hazard J.T., Drysdale J.W. Ferritinaemia in cancer. *Nature* 1977; 265-755-756.
21. Dörner M.H., Abel U., Fritze D., et al. Serum ferritin in relation to the course of Hodgkin's disease. *Cancer* 1983; 52:2308-2312.
22. Hann H.L., Levy H.M. Evans A.E. Serum ferritin as a guide to therapy in neuroblastoma. *Cancer Res.* 1980; 40:1411-1413.
23. Matzner Y., Konijin A.M. Hershko C. Serum ferritin in hematologic malignancies *Am. J. Hematol.* 1980; 9:13-22.
24. Jacobs A., Jones B., Ricketts C., et al. Serum Ferritin concentration in early breast cancer. *Br. J. Cancer.* 1976;34:286-290.
25. Moroz C., Misroock S.L., Siegal F.P. Isoferritins in HIV infection: relation to clinical stage, CD8 lymphocyte binding and the pathogenesis of AIDS. *AIDS* 1989; 3:11-16.
26. Gupta S., Mam A., Licorish K. Serum ferritin in acquired immune deficiency syndrome *J. Clin. Lab. Immunol.* 1986; 20:11-13.
27. Wigginton J.M. The potential role of serum ferritin in the pathogenesis of acquired immune deficiency syndrome (AIDS) *Med. Hypotheses* 1989; 30:65-70.
28. Rao Koduri P., Chundi V., De Marais P., Mizock B.A., Patel A.R., Weinstein R.A. Reactive hemophagocytic syndrome: a new presentation of disseminated histoplasmosis

- in patients with AIDS. *Clin Infect. Dis.* 1995; 21:1463-1465.
29. Riera A, Giumferrer E., Cadafalch J., Remacha A., Martín S. Prevalence of high serum and red cell ferritin levels in HIV-infected. *Haematologica* 1994; 79:165-167.
  30. Ameglio F., Tilocca F., Arca M.V., Alemanno L., Dolei A. Ferritin downregulation in HIV-infected cells. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 1993; 9:795-798.
  31. Arévalo Velasco A., Mateo Rodríguez F., Sánchez Pérez M.A. Alonso Claudio G., Pérez Arellano J.L., Fuentes Martín A. Metabolismo del hierro en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1. *Sangre* 1997; 42:345-349.
  32. Coyle T. Hematologic complication of immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *Med Clin North. Am.* 1997; 81:449-470.