

PASO A PASO HACIA LA MODERNIZACIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE NUESTRA SOCIEDAD

Héctor Marcano

La Sociedad Venezolana de Medicina Interna ha venido experimentando año tras año un crecimiento progresivo y un fortalecimiento institucional que abarca tanto el aspecto cuantitativo y cualitativo de sus miembros, como un afianzamiento económico el cual comenzó con el Congreso realizado en el año 1996 en Maracaibo y que con mucha mayor fuerza pudo evidenciarse en los últimos eventos nacionales llevados a cabo en Caraballeda (1998) y Caracas (2000). Ahora corresponde afianzar a nuestra Sociedad dentro de los parámetros de la medicina contemporánea y proporcionarle herramientas nuevas que suplan los requerimientos actuales para una organización de esta naturaleza.

Es por ello que hemos enmarcado nuestro proyecto de gestión en seis áreas fundamentales y novedosas en su mayoría, que estimamos permitirán a nuestra Sociedad poder trabajar con mayor eficiencia y además también facilitar la interacción de sus miembros con las diferentes juntas directivas tanto nacionales como regionales.

El primer aspecto que se nos ha presentado como meta es el de poseer nuestra propia sede. Para nadie es un secreto las pobres condiciones con las cuales se trabaja en la actualidad, con hacinamiento, deficiencia de servicios básicos y pago de alquileres que aumentan año tras año. La posibilidad de adquirir un local propio, además de fortalecer el patrimonio de nuestra sociedad, nos conferirá un alto grado de operatividad, facilitará el acceso de sus

miembros y su interacción física con la misma y permitirá una mejor proyección de nuestra imagen como organización. Afortunadamente poseemos los recursos para afrontar este reto sin comprometer seriamente nuestro estado de cuentas y para mantenerlo apropiadamente. Esperamos dar pronto buenas noticias a este respecto.

El Segundo elemento que consideramos de capital importancia es el de poseer y mantener una página Web moderna, útil, con capacidad interactiva y que pueda servir como punto de contacto permanente de los miembros de la SVMi entre ellos mismos por un lado y con las juntas directivas nacional y regionales por el otro. Además servirá como servicio informativo de eventos científicos y noticias de interés para los internistas del país y como punto de contacto con otros sitios de interés para la Medicina Interna que tienen asiento en la red. En estos mementos se trabaja activamente en este aspecto y nuestra dirección URL es www.svmi.org.ve e invitamos a todos a visitarla y hacer sus comentarios vía correo electrónico. Además aprovecho para invitar a todos nuestros miembros a actualizar sus direcciones de correo y de correo electrónico a nuestras oficinas, lo cual es vital para el éxito de esta iniciativa.

El tercer aspecto al que dirigimos nuestra atención como Junta Directiva Nacional es el de desarrollar un proyecto nacional de recertificación en Medicina Interna. Este proyecto y su posterior implementación viene a llenar un vacío dentro del ejercicio profesional

de nuestra especialidad, y además toca un punto de vital importancia para la prestación del servicio de atención médica, como lo es la capacitación actualizada del médico que interviene en el mismo. La Sociedad Venezolana de Medicina Interna ha sido pionera en el análisis y establecimiento de regímenes de recertificación como lo demuestra la exitosa sesión llevada a cabo en el XI Congreso Venezolano de Medicina Interna el año 2000 y que dio origen a la creación el año 2001 de la Comisión Nacional para el estudio de las vías de recertificación en Medicina Interna la cual ha presentado ya su informe preliminar y que esperamos poder implementar pronto luego de revisado tanto por la propia Comisión como por la Junta Directiva Nacional y el Consejo Nacional.

El cuarto objetivo que nos hemos trazado es el de Proyección Comunitaria. Este se basa en la proyección tanto de la Sociedad como de la especialidad misma hacia la comunidad, mediante la realización de eventos informativos y formativos dirigidos al público en general y tratando temas de interés primordial para la colectividad, procurando siempre destacar la importancia del médico internista en el diagnóstico, tratamiento y prevención de los problemas tratados. Esta tarea debe ser realizada en cada Capítulo con los recursos locales y tomando en cuenta la problemática específica de cada entidad.

Para facilitar esta labor se designó un equipo que trabaje en el diseño de un grupo de talleres cuya organización y distribución está a la orden de todas las Juntas Directivas regionales y pueden ser utilizados según las necesidades de cada una de ellas.

El quinto aspecto, y que consideramos primordial, es el desarrollo de una campaña de promoción de la especialidad de Medicina Interna a nivel de los diversos medios de comunicación social cuyo objetivo será el de

informar adecuada y éticamente a la población acerca de las capacidades de un médico internista dentro de su papel de médico de adultos. Esta campaña busca llenar el vacío de información que rodea a nuestra especialidad y que ha sido un constante problema desde el punto de vista de la apreciación del colectivo no médico - y hasta del médico en muchas ocasiones- en referencia a lo que representa y es en esencia un médico internista.

Esperamos dar inicio a esta campaña en el último trimestre del año 2002.

Por último y no por ello menos importante están nuestros planes respecto a nuestra querida revista. En asociación con el Comité Editorial, pretendemos un logro de capital importancia, como lo es el de que la revista pueda ser enviada a cada internista a su hogar o sitio de trabajo. En otras palabras, hacer más eficiente la distribución, para que pueda llegar sin contratiempos a las diversas bibliotecas médicas y a los colegas internistas miembros de nuestra organización.

Como podrán observar, todos las áreas de trabajo están dirigidas a consolidar a la SVMi como una organización más sólida y moderna, acorde con los tiempos actuales. Por ello hemos dedicado esfuerzos en eventos de significación, como lo son las Jornadas Occidentales y Orientales de Medicina Interna, la Jornada Metropolitana, las Jornadas Inter capitulares Carabobo 2002, la Jornada de Egresandos y el XII Congreso Nacional que se realizará en Caracas en Mayo de 2003.

Invito a todos los internistas del país a sumarse con entusiasmo a estos proyectos en sus respectivas áreas de influencia y a aportar sus inquietudes y observaciones pertinentes a fin de poder cumplir al máximo con las metas planteadas, las cuales de seguro harán más brillante el futuro de nuestra Sociedad.

CONTRIBUCION DE LAS LIPOPROTEINAS DE BAJA DENSIDAD EN LA ATEROGÉNESIS: PAPEL DE LA INTERACCIÓN CON LA MATRIZ EXTRACELULAR***

Eva Hurt-Camejo, Germán Camejo***

¿Qué entendemos por Lipoproteínas Modificadas y su significado en el Desarrollo de Lesiones Ateroscleróticas?

La deposición de lipoproteínas ricas en colesterol en la íntima y su subsiguiente modificación, parece ser condición necesaria y suficiente para el desarrollo de lesiones ateroscleróticas. En modelos animales usados para el estudio de la aterogénesis, se requiere de un aumento de los niveles circulantes de las lipoproteínas que contienen ApoB-100 (lipoproteínas ApoB), para que se produzcan lesiones en la íntima arterial. Hasta el presente, no se ha descrito un modelo animal de esta enfermedad en el cual se haya inducido lesiones similares a las presentes en humanos, sin provocar, previamente, hiperlipidemias que envuelven altos niveles circulantes de lipoproteínas ricas en colesterol y cuya principal apolipoproteína es la ApoB-100. Los resultados publicados recientemente, de los estudios de intervención con drogas que normalizan las concentraciones de dichas lipoproteínas, muestran una disminución importante de las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis.^{1,2} De estos hechos podemos concluir, que en animales de experimentación susceptibles a la aterogénesis y en humanos, la interacción de altos niveles de ApoB con la

íntima arterial, tiene una relación causal directa con el desarrollo de lesiones.

Existen, sin duda, otros procesos que pueden contribuir al progreso de las lesiones ateroscleróticas, pero ellos no parecen ser suficientes o necesarios. Por ejemplo, no hay duda que agentes como el estrés hemodinámico, procesos inflamatorios crónicos o la homocistinemia, son capaces de incluir alteraciones morfológicas y bioquímicas en células del endotelio. Sin embargo, en ausencia de hiperlipidemias, estos estímulos no llevan al desarrollo de lesiones ateroscleróticas. Por otra parte, en modelos animales con hiperlipidemias se desarrollan lesiones, aún en síndicos de endotelio intacto y en donde no existe estrés hemodinámico.³ Más aún, en sitios de flujo turbulento, proclives al desarrollo de lesiones, la alteración mejor documentada es un aumento en la retención de lipoproteínas ApoB.⁴⁻⁷ Los resultados mencionados, indican que el atrapamiento de lipoproteínas ApoB en la íntima, precede al desarrollo de las lesiones. Además, en los modelos animales usados, pareciera que la acumulación focal de partículas ricas en ApoB es suficiente para iniciar la aterogénesis. En el caso de la enfermedad en humanos, en pobladores con niveles bajos de lipoproteínas ApoB, la incidencia de manifestaciones clínicas de la aterosclerosis es muy baja, siendo por el contrario alta en pobladores con niveles moderados o elevados de estas lipoproteínas. Esta relación, demostrada en docenas de estudios de poblaciones, sugiere que en humanos también la interacción de concentraciones altas de lipoproteínas ApoB con la pared arterial, es uno de los factores determinantes del pro-

* Médico. Laboratorio Wallenberg de Investigaciones Cardiovasculares. Universidad de Göteborg. Suecia.

** PhD, Profesor de Bioquímica clínica. Departamento de Bioquímica y Biología Celular. Universidad de Göteborg. Senior Research Advisor; Astra Hässle AB. Suecia.

*** Reproducido con autorización del libro: Aterosclerosis al Día IV. Ivan Soltero, editor, 2000: 53-72. Caracas, Venezuela

greso de la lesión aterosclerótica hacia el umbral clínico.⁸⁻¹¹ Por otra parte, trabajos clásicos de Elpeth Smith y col. han demostrado la estrecha asociación de los niveles circulantes de lipoproteínas ApoB con la concentración de partículas retenidas en la íntima arterial.^{11,12} Más recientemente, diversos grupos han mostrado en humanos, que similar a lo que ocurre en modelos animales, una vez depositadas, las lipoproteínas sufren alteraciones que potencian su aterogenicidad. Estos hallazgos soportan la idea de que en nosotros también la lesión aterosclerótica se debe, en gran parte, a una secuencia de procesos que se inicia con la deposición de lipoproteínas ApoB en la íntima. Una vez depositada allí, la aterogenicidad de las lipoproteínas ApoB aumenta por modificaciones estructurales y químicas que sufren en este microambiente¹³⁻¹⁵.

Es útil tener en cuenta que las evidencias acumuladas acerca de los mecanismos que modifican a las lipoproteínas ApoB en la íntima, indican que éste es un proceso continuo que posiblemente comienza con la entrada de las partículas. Una vez iniciados los cambios estructurales y los procesos hidrolíticos y oxidativos, a los cuales son sometidas las lipoproteínas, ellos proceden con distinta velocidad y a lo largo de diferentes vías. Tales diferencias parecen depender tanto de la bioquímica y estructura de las lipoproteínas que entran a la íntima, como de la estructura y bioquímica de la región del árbol arterial donde tienen lugar estos fenómenos. La figura I presenta un esquema de los procesos envueltos en la entrada, retención y modificación de lipoproteínas ApoB como la LDL y la Lp(a)¹⁶.

Propiedades y Componentes de las Lipoproteínas Susceptibles a Modificación

La mayoría de las investigaciones acerca de cómo modificaciones de las lipoproteínas ApoB contribuyen a su aterogenicidad, se han centrado en los procesos que tienen lugar una vez que las partículas se encuentran en la íntima. No obstante, existen evidencias de que en el plasma existen lipoproteínas ApoB con propiedades bioquímicas diferentes a las de las partículas promedio que se encuentran en la sangre. Antes de proseguir con el tema, es importante descubrir el concepto de modificación de una lipoproteína ApoB, y respecto a qué se juzga dicha modificación.

Hay que destacar que lo que se llama lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína de alta densidad (HDL), son poblaciones de micro-emulsiones, entre las cuales se encuentran partículas con composición porcentual de lípidos y proteínas, tamaño, densidad, grado de glicosilación y carga, que toman valores dentro de intervalos. Las lipoproteínas no son moléculas de composición y estructura fija. Por el contrario, las lipoproteínas son micro-emulsiones formadas por asociaciones de ésteres de colesterol, colesterol, triglicéridos y fosfolípidos. Entre estos últimos, se encuentran la fosfatidilcolina, la esfingomielina y la fosfatidilserina. Además, cada clase de lipoproteína tiene un complemento específico de apolipoproteínas que se mantienen unidas con los lípidos y entre sí, por fuerzas no covalentes. Dichos componentes están organizados espacialmente en esferas y este arreglo permite el intercambio de las diferentes moléculas con otras lipoproteínas del plasma y con los diversos tejidos con los cuales entran en contacto.

Es importante que se discuta, brevemente, la estructura y el arreglo de los componentes de la LDL, puesto que son alteraciones de dichas propiedades las que caracterizan a las lipoproteínas modificadas. La superficie de la LDL está formada por un mosaico de las regiones hidrofílicas de los fosfolípidos y triglicéridos, los hidroxilos de colesterol libre y los segmentos de la apolipoproteína ApoB-100, ricos en aminoácidos cargados posiblemente (lisina y arginina), los cargados negativamente (aspártico y glutámico) y los aminoácidos contentivos de grupos hidroxilos (serina y treonina). Los

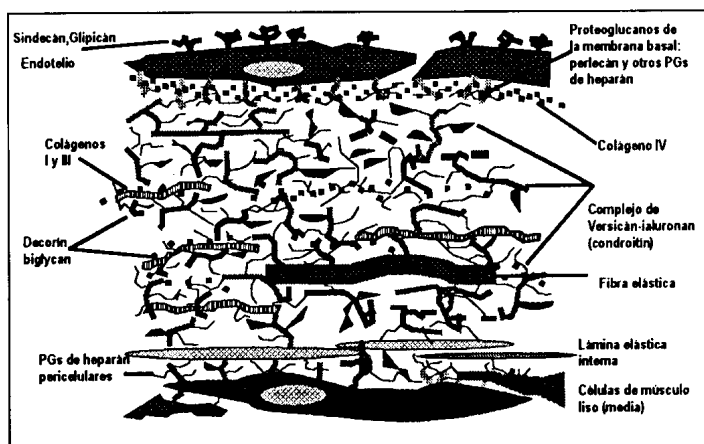


Figura 1. Arreglo de los Componentes de la Íntima Arterial.

ésteres de colesterol y la mayoría de los triglicéridos, por ser los lípidos más hidrófobos, se localizan en el centro de las partículas, lejos del medio acuoso.

No todas las partículas de una clase de lipoproteínas tienen exactamente la misma estructura y composición. Lo que se ha definido como VLDL, LDL o HDL, son poblaciones heterogéneas con partículas que se agrupan dentro de los intervalos de valores de sus propiedades tales como composición, carga o densidad. Las variaciones en composición y estructura de las lipoproteínas, dentro de cada intervalo, tienen su origen en que cada vez que se toma una muestra de sangre y se aíslan las distintas clases de lipoproteínas (VLDL, LDL y HDL), cada clase contiene partículas que han estado circulando por distintos períodos desde sus síntesis. Por lo tanto, han estado expuestas a la acción de enzimas y al intercambio de componentes lipídicos y proteicos, con otras lipoproteínas y con células, por diferentes períodos. Se pueden comparar las propiedades de partículas en los extremos de la curva de distribución para cada una de dichas propiedades. Ello llevará a la conclusión de que tales partículas están “modificadas” respecto a aquellas que ocupan el rango promedio de la curva. De tal modo, se tiene que aceptar que la modificación de las lipoproteínas, posiblemente, comienza en el momento de su síntesis, que procede continuamente en el plasma y que culmina cuando son capturadas por órganos y células, como en el caso de su deposición en la íntima arterial. Más adelante se discutirá, como la heterogeneidad en la estructura de las lipoproteínas ApoB, presente ya durante su síntesis y que se acentúa en la circulación, modula su interacción con la pared arterial. En los párrafos siguientes, además, se discutirán los diversos tipos de modificaciones que pueden sufrir las lipoproteínas ApoB y sus constituyentes. Aunque dichas modificaciones han sido clasificadas en distintos tipos, es útil tener presente que, posiblemente, estos procesos actúan en conjunto sobre las partículas depositadas en la pared arterial.

Modificaciones Hidrolíticas de las Lipoproteínas ApoB

Cada uno de los componentes de las apolipoproteínas ApoB puede ser degradado por reacciones hidrolíticas,

catalizadas por enzimas que se encuentran en la íntima arterial. Por su localización en la capa más externa de las lipoproteínas, son las apolipoproteínas y los fosfolípidos los componentes a los que tienen acceso las enzimas hidrolíticas. El colesterol libre, también localizado en la superficie, no es hidrolizable. La ApoB-100 puede ser parcialmente fragmentada en polipéptidos, lo que resulta en un cambio en la organización de la superficie de las partículas. Estos fragmentos pueden permanecer asociados con las lipoproteínas o separarse de ellas, provocando esto último, una modificación más drástica en el mosaico de la superficie. Por su parte, los fosfolípidos pueden ser hidrolizados por distintas fosfolipasas. Los productos de hidrólisis del fosfolípido más abundantes en las lipoproteínas son: la lisolecitina y los ácidos grasos libres, por los cuales la albúmina tiene especial afinidad. Por ello, probablemente, tan pronto son formados, son diseminados por la albúmina en la íntima o son regresados al plasma circulante. Hay que destacar que se ha demostrado que la lisolecitina estimula la expresión de moléculas de adhesión celular en el endotelio y que disminuye la producción del óxido nítrico (ON); dos propiedades que pueden considerarse pro-aterogénicas.¹⁷

Estudios donde se ha tratado de caracterizar la estructura de las lipoproteínas ApoB retenidas en la íntima de lesiones, muestran que existe toda una gama de partículas con distinto grado de modificación. Así se han aislado partículas casi Indistinguibles de las que circulan en el plasma, hasta grandes agregados contentivos de componentes muy alterados. Entre estos dos extremos se encuentran lipoproteínas con diferentes grados de fragmentación de las lipoproteínas y de sus fosfolípidos.^{14,18-20} Unas modificaciones que parecieran jugar un papel importante en la aterogénesis, son las inducidas por reacciones de oxidación de los lípidos y apolipoproteínas. Esto se discutirá en un aparte especial por su importancia.

Mecanismos de Entrada y Retención de Lipoproteínas ApoB en la Íntima

Una de las características de las lesiones ateroscleróticas en humanos es la presencia de material lipídico y lipoproteico presente en distintas formas. Cristales

de colesterol y ésteres de colesterol se pueden observar, generalmente organizados en un centro necrótico en lesiones avanzadas. En áreas periféricas de las lesiones y en procesos menos desarrollados, vesículas lipídicas y complejos lipoproteicos, se detectan distribuidos difusamente entre el tejido conectivo extracelular que constituye la mayor parte de la lesión aterosclerótica. Otra parte de los lípidos de las lesiones, son constituyentes de vacuolas lipídicas de las células espumosas, las cuales son características de los ateromas.

Se conoce, que una apreciable porción de estas diferentes inclusiones grasas, provienen de lipoproteínas ApoB en distintos estadios de modificación. Además, una porción elevada de los lípidos extracelulares de la lesión se encuentra, todavía, como partículas de lipoproteínas ApoB que han sido sólo parcialmente modificadas por Interacciones con la matriz extracelular y células de íntima. Cada una de estas formas remanentes de lipoproteínas ApoB, contribuyó o puede contribuir, a las distintas etapas o fenómenos que constituyen el proceso aterosclerótico.²¹ En el aparte siguiente se discutirá un requisito previo a la modificación in situ de las lipoproteínas ApoB, que terminan por llevarlas a las distintas formas mencionadas; esto es la entrada de las partículas a la íntima y su retención allí.

¿Cómo Cruzan las Lipoproteínas el Endotelio?

No se conoce, en detalle, la vía que usan las lipoproteínas para cruzar el endotelio y llegar al espacio subendotelial. Dos hipótesis se han propuesto: una vía intercelular y una vía transcelular. Puesto que es posible aislar de la íntima arterial, con un endotelio intacto, partículas análogas a las LDL y VLDL del plasma, debemos concluir que el endotelio es sólo una barrera parcial a la entrada de la lipoproteína. Stender y col. demostraron que la permeabilidad del endotelio de conejos al paso de partículas lipoproteicas, es inversamente proporcional al diámetro de las partículas. Siendo el orden de permeabilidad: HDL > LDL >> VLDL.²²

No se han detectado evidencias de transporte activo de las lipoproteínas a través del endotelio, lo cual sugiere que un gradiente de concentración de las partículas es

responsable por el movimiento desde el plasma al espacio subendotelial. Con lo permeable que parece ser el endotelio, se debería esperar un rápido equilibrio entre el plasma circulante y el fluido extracelular de la íntima. Esta es la situación en regiones sanas del árbol arterial donde las lipoproteínas y otros componentes del plasma cruzan bidireccionalmente el endotelio, de acuerdo al gradiente existente y al movimiento de fluido entre la sangre y el espacio subendotelial. Durante la aterogénesis, por otra parte, se presentan acumulaciones focales de lipoproteínas ApoB en la íntima, con concentraciones por arriba de las encontradas en plasma.^{23,24} Sin embargo, estas partículas no se encuentran en equilibrio con las del plasma circulante ya que están parcialmente inmovilizadas por distintas asociaciones con la matriz extracelular de la íntima y por ello podemos considerarlas ya como lipoproteínas modificadas (Figura 1).

Modificación de Lipoproteínas por Interacción con la Íntima

Ya en la década de los cuarenta, un brillante patólogo danés: Mogen Faber, describió la co-localización de partículas ricas en colesterol y mucopolisacáridos sulfatados de la matriz extracelular de la íntima en lesiones humanas. Este investigador en 1949, propuso que los polisacáridos sulfatados de la íntima, parecían fijarse en las lesiones a lipoproteínas transportadoras de colesterol y que dichas partículas provenían del plasma circulante.²⁵ Los mucopolisacáridos sulfatados, descritos por Faber, se conocen en el presente, como proteoglucanos y son componentes del espacio pericelular de todas las células y de la matriz extracelular de todos los tejidos. La organización de los proteoglucanos se basa en una proteína central, a la cual se unen covalentemente, una o varias cadenas de diversos polisacáridos ácidos, los glucosaminoglucanos. Existen diversas clases de glucosaminoglucanos que difieren en las unidades disacáridas que constituyen sus cadenas lineales. Los más comunes son: el sulfato heparán, el sulfato dermatán y el sulfato condroitín. Debido a la presencia en cada unidad disacárida de grupos sulfatos y carboxilos, cargados negativamente, dichos polímeros son capaces de interactuar con muchas proteínas a través de asociaciones con segmentos pep-

tídicos ricos en aminoácidos lisina y arginina, que tienen cadenas laterales con grupos aminos cargados positivamente. Varias de estas asociaciones, entre proteoglucanos y proteínas, tienen consecuencias biológicas importantes. Este es el caso del heparán en la cara luminal del endotelio, que al asociarse a la antitrombina III, la activa y hace que mantenga inactiva a la trombina. Dicho proceso es el principal responsable del mantenimiento de las propiedades no trombógenas del endotelio.

El diagrama de la Figura 2 es un esquema de la organización de los componentes de la íntima. Con él, se pretende dar una idea de la complejidad de este microambiente, donde una fracción importante de los procesos de modificación de las lipoproteínas ApoB tiene lugar.²⁶⁻²⁸

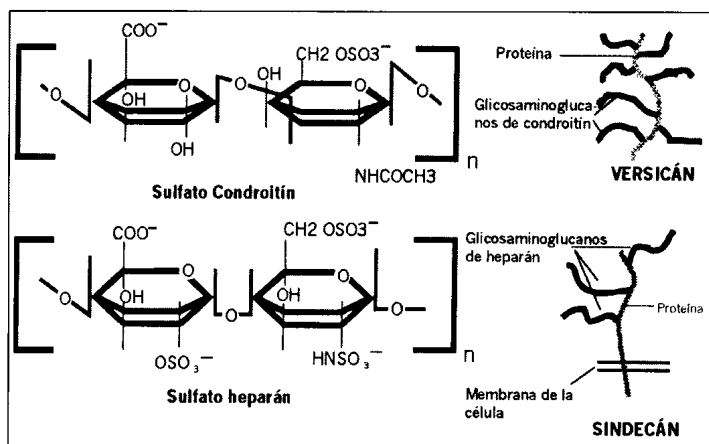


Figura 2. Composición y Estructura de Proteoglucanos y Glucosaminoglucanos de la Íntima Arterial.

Se conocen con bastante detalle, las regiones de las lipoproteínas ApoB responsables de la asociación con los proteoglucanos de la íntima y la estructura de éstos se ha caracterizado parcialmente. El principal proteoglucano que parece ser responsable de la asociación con las lipoproteínas ApoB en arterias humanas, pertenece a la familia de los Versicanos y está constituido por una proteína central característica, a la cual se unen 4-10 cadenas de sulfato condroitín.^{26,29-31} Como se indica en la Figura 2, el versicán llena la mayor parte de la íntima, formando con las fibras de colágeno Tipo 1, una red tridimensional que ocupa desde el endotelio hasta la lámina elástica interna. Nuestro laboratorio ha identi-

ficado un mínimo de 2 segmentos ricos en lisina y arginina en la apolipoproteína B-100 (ApoB-100), causantes de la asociación de la partícula lipoproteica con el versicán.³²⁻³⁴

El versicán arterial puede formar in vivo distintos tipos de complejos con las LDL, desde complejos fácilmente dissociables hasta grandes agregados insolubles. Estudios con material extraído de lesiones de íntima humana sugieren que las lipoproteínas ApoB se encuentran formando dichos dos tipos de asociaciones.^{19,35,36} Una vez que las lipoproteínas ApoB forman complejos con elementos de la íntima extracelular se convierten en una partícula modificada, puesto que estas asociaciones limitan su capacidad para regresar al plasma y los agregados que se forman tienen tamaños diferentes a los de las lipoproteínas originales. La formación de complejos reversibles de la LDL con proteoglucanos de la pared arterial humana in vitro induce a modificaciones apreciables en el arreglo de la proteína ApoB-100 en la superficie de la partícula. Dichas alteraciones aumentan la exposición en la superficie de la LDL de segmentos peptídicos ricos en aminoácidos cargados positivamente. El resultado más evidente de la modificación es un aumento en la susceptibilidad de la LDL a la acción de enzimas proteolíticas como la tripsina. Además de los cambios en la estructura de la parte proteica de la LDL, también se mostró una apreciable pérdida del arreglo u orden tridimensional de sus lípidos que se evaluó por alteraciones de las temperaturas de transición.^{37,38} La Figura 3 da una idea de como las LDL se unen a las cadenas de glucosaminoglucanos del versicán.

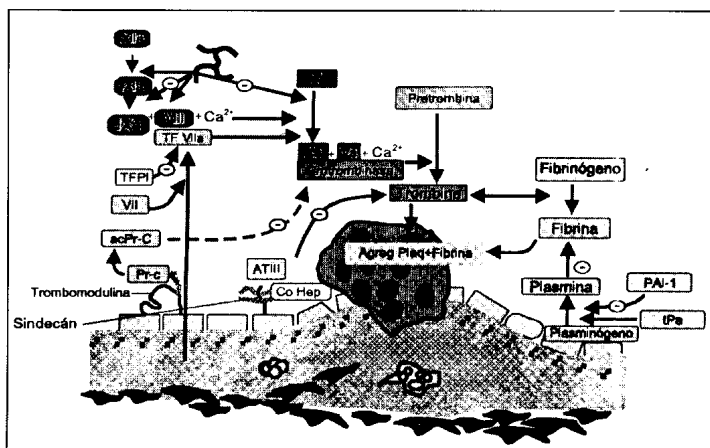


Figura 3. El Heparán Modula el Equilibrio Trombosis / Fibrinólisis.

excesiva de LDL y de colesterol. Sin embargo, esto es una solución temporal; si el macrófago sigue captando LDL modificada eventualmente saturará su capacidad de neutralizar al colesterol libre vía su conversión a ésteres de colesterol y disolución en las vacuolas. Se piensa que la eventual formación de centros necróticos en los ateromas es producto de la lisis de células espumosas que saturaron su capacidad de controlar los niveles de colesterol libre.^{49,50}

Las alipoproteínas ApoB pueden ser incorporadas en macrófagos por diversas vías. Ellas pueden envolver a endocitosis mediada por receptores, o fagocitosis de lipoproteínas que se han convertido en grandes agregados en la íntima. Los monocitos/macrófagos expresan toda la maquinaria detrás de la función de los receptores de ApoB/E.⁵¹ No obstante debido a que la expresión de los receptores ApoB/E está disminuida en la presencia de concentraciones normales de lipoproteínas ApoB, no es sorprendente que cuando las células se incuban con LDL nativa no se produzcan acumulaciones de lípidos en ellas. Como mencionamos anteriormente, esto sugirió la presencia de estas alternativas para la acumulación de colesterol proveniente de las lipoproteínas.⁵¹ La fagocitosis es un mecanismo para la captura de lipoproteínas agregadas por diversas modificaciones como la acción de fosfolipasas o la oxidación y se ha demostrado que *in vitro*, puede llevar a la formación de células espumosas.^{39,52} Tales hallazgos sugieren que la auto-agregación de las lipoproteínas ApoB por modificación de los componentes de la matriz extracelular, puede ser un estímulo para la formación de células espumosas durante la aterogénesis. Dicha hipótesis es apoyada por los resultados de Vijayagopal y col. quienes mostraron que complejos de lipoproteínas ApoB con proteoglicanos aislados de lesiones arteriales humanas, eran internalizados ávidamente por macrófagos, posiblemente por fagocitosis de dichos agregados.^{36,53}

No es necesario que las lipoproteínas ApoB formen agregados para ser internalizadas efectivamente por macrófagos en cultivo. Modificaciones más sutiles de las lipoproteínas, también son efectivas. Cuando la LDL es oxidada parcialmente al pre-incubarse con células endoteliales o cuando se trata con concentraciones micromolares de Cu⁺⁺, cambia su carga y se hace más negativa. Este cambio, como se ha discutido antes, se

debe a que productos de la oxidación de los ácidos grasos polinsaturados, como el dialdehído malónico y el hidroxinonenal, bloquean parte de las cargas positivas de las lisinas de la ApoB-100.^{39,48,54,55} Tal proceso es equivalente a la acetilación usada por Brown y Goldstein, para hacer que la LDL fuese captada por macrófagos y que éstos se convirtieran en células espumosas.⁴⁷

La sola asociación reversible de las LDL con proteoglicanos de la íntima arterial, induce cambios estructurales suficientes como para que los macrófagos la reconozcan como una partícula modificada. Nuestro laboratorio ha demostrado que incubaciones de macrófagos con las LDL modificadas por proteoglicanos, llevan a una masiva acumulación de lípidos en ellos, tomando la apariencia vacuolada de células espumosas (56). En estos experimentos se encontró que, a pesar de que las LDL modificadas por proteoglicanos entran a las células usando la vía del receptor ApoB/E, la acumulación de colesterol no lleva a una disminución de la síntesis endógena de colesterol, o a una baja en la expresión del receptor, como ocurre con la LDL nativa. Dichos resultados explican porqué los macrófagos eventualmente se convierten en células espumosas cuando se incuban con la lipoproteína previamente tratada con proteoglicanos. Los datos sugieren que el mecanismo usado por las células para disminuir su síntesis endógena de colesterol y reducir la expresión de receptores, cuando sienten que están captando mucha LDL nativa, no es estimulado por la entrada de la LDL modificada por proteoglicanos.⁵⁷ La proporción de receptores regulables, respecto a la de receptores no regulables, los recolectores, cambia durante la diferenciación de monocitos a macrófagos. Geng y col. mostraron como la expresión del gen que codifica al receptor recolector, aumenta durante la secuencia monocito a macrófago, macrófago a célula espumosa,⁵⁸ lo cual sugiere que a medida que el macrófago se carga de lípidos entra en un proceso irreversible de conversión a células espumosas.

Aumentos en la captura de lipoproteínas ApoB por macrófagos, han sido descritos con otros tipos de modificaciones, además de las estructurales y oxidativas que se han mencionado. Los resultados más interesantes están asociados con la hidrólisis de los fosfolípidos de la superficie de la LDL. La acción de las distintas

fosfolipasas puede producir un aumento de la carga negativa de la superficie de la LDL, lo cual, como ya se ha discutido, puede dirigir la partícula a ser internalizada por el receptor recolector, que no es regulable, resultando en acumulación de lípidos intracelulares. Este es el paso de la fosfolipasa D. La fosfolipasa D, por su parte, no introduce cambios de carga, pero sí, al eliminar el grupo fosforil-colina de la lecitina, le quita las propiedades de agente surfactante estabilizador de la partícula y lleva a su agregación, lo cual induce a los macrófagos a captar la LDL agregada por fagocitosis.⁵⁹

Nuestro laboratorio ha informado, como modificaciones de la LDL, inducidas por proteoglucanos de la íntima, llevan a un aumento de su captura por células de la musculatura lisa derivadas de arterias humanas, cuando se compara con la LDL no modificada. Aquí, como en el caso descrito con este tipo de modificación de la LDL para los macrófagos, parecen estar envueltos receptores de la LDL, cuya expresión no es disminuida por la entrada de las partículas a las células. La asociación con proteoglucanos arteriales *in vitro* aumenta, como ya se ha discutido, la susceptibilidad de la LDL a la oxidación mediada por radicales libres. Esta modificación de la LDL resulta en una mayor sensibilidad a la oxidación que la que las mismas células de la musculatura lisa pueden causar. Dicha acción, ocasiona un significativo aumento en la captura por las células de la musculatura lisa de las LDL oxidadas presentes en el medio de cultivo.⁴⁶

Aterogenicidad de Lipoproteínas ApoB Oxidadas

Una de las más interesantes posibilidades sugeridas para explicar la aterogenicidad de la LDL oxidada, es la formación de nuevos epítopes en las lipoproteínas ApoB por reacciones mediadas por radicales libres. Los radicales producidos a partir de los ácidos grasos polinsaturados y los fragmentos de ácidos grasos con grupos carbonil, peroxil e hidroperoxil, pueden reaccionar rápidamente con las alipoproteínas y con proteínas de la matriz extracelular y de células de la íntima. Estas nuevas entidades químicas, que han demostrado estar presentes en los sitios donde se localizan las lipoproteínas ApoB en lesiones, pudieran ser reconocidas por las células presentadoras de antígenos, entre ellas los macrófagos, como antígenos foráneos.⁴¹ Hansson y col. han demostrado, que linfocitos T activados, constituyen una buena parte de las células de las lesiones ateroscleróticas. Así que existen allí las condiciones para que un epítipo reconocido como foráneo sea la causa de que una respuesta inmunológica, pueda llegar a convertirse en un proceso inflamatorio crónico.⁶⁰ Ya existen datos indicativos de que se tienen anticuerpos circulantes contra epítipes producidos en la LDL por oxidación.⁶¹ Sin embargo, existe controversia acerca de si los niveles circulantes de los epítipes asociados con oxidación de LDL, se relacionan con manifestaciones clínicas de la aterosclerosis.⁶¹ Se debe señalar, que la gran variedad de productos biológicamente activos que se producen cuando las lipoproteínas ApoB son modificadas por radicales libres, dificulta el adscribir efectos específicos a estructuras definidas. Así que se desconoce cual puede ser el antígeno formado durante la oxidación de la LDL.

CONCLUSIONES

La presente revisión sigue el razonamiento de que la aterogénesis se inicie con la deposición focal de lipoproteínas ApoB en la íntima. Los aspectos discutidos sugieren que la progresión de la enfermedad depende de la susceptibilidad de la LDL a modificaciones estructurales y químicas, inducidas por la asociación con componentes de la íntima. Tales interacciones parecen aumentar el tiempo de residencia de las partículas en

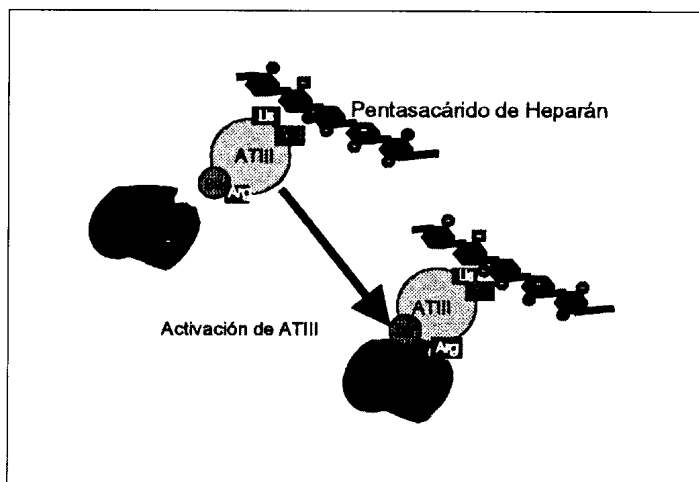


Figura 4. Activación de ATIII por Interacción con Heparán (ina).

la íntima y la sensibilidad de las lipoproteínas ApoB a modificaciones oxidativas e hidrolíticas mediadas por productos de las células de la íntima. Ya se han identificado algunos de los productos de las modificaciones de las lipoproteínas ApoB que modulan la respuesta de las células de la íntima que pudieran contribuir a la aterogénesis. La Figura 4 pretende resumir estos procesos. Sin embargo, muchos de los detalles moleculares y celulares de los procesos mencionados todavía se desconocen. Es de esperarse que con la elucidación de ellos se abran nuevas perspectivas para el control de la enfermedad aterosclerótica.

REFERENCIAS

1. Shepherd J, Cobbe S, Ford I, Isles C, Lorimer R, MacFarlane P, McKillop J, Packard C. Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 1995;333:1301-1307.
2. Sacks F, Pfeffer M, Moyer L, Rouleau J, Rutherford J, Cole T, Brown L, Warnica J, Arnold J, Wun CC, Davis B, Brauwald E. The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels. *N Engl J Med.* 1996;335:101-1009.
3. Nakashima Y, Plump AS, Raines EW, Breslow JL, Ross R. ApoE-Deficient Mice Develop Lesions of all Phases of Atherosclerosis throughout the Arterial Tree. *Arterioscler Thromb.* 1994;14:133-140.
4. Schwenke DC, Carew TE. Initiation of Atherosclerosis Lesions in Cholesterol-Fed rabbits. I Focal Increases in Arterial LDL Concentrations Precede Development of Fatty Streak Lesions. *Arteriosclerosis.* 1989;9:895-907.
5. Schwenke D. Selective Increase in Cholesterol at Atherosclerosis-Susceptible Aortic Sites after Short-Term Cholesterol Feeding. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:1928-1937.
6. Schwenke DC, Carew TE. Initiation of Atherosclerosis Lesions in cholesterol-fed Rabbits. II Selective Retention of LDL versus Selective Increases in LDL Permeability in Susceptible Sites of Arteries. *Arteriosclerosis.* 1989;9:908-918.
7. Nielsen L, Stender S, Jauhianien M, Nordestgaard B. Preferential Influx and Decreased Fractional Loss of Lipoprotein(a) in Atherosclerosis Compared with Non-Lesioned Rabbit Aorta. *J Clin Invest* 1996;98:563-571.
8. Bosch V, Camejo G. Serum Lipoproteins of Amazonian Indians and Inhabitants of an Urban Area of Venezuela Fractionated by Preparative Ultracentrifugation. *Metabolism.* 1964;13:1456-1461.
9. Keys A, Menotti A, Karnoven MJ et al. The Diet and 15 Year-Death Rate in the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol.* 1986;124:903-915.
10. McGill HC. Major Risk Factors and Primary Prevention: Overview. In: Fuster V, Ross R and Topols E, eds. *Atherosclerosis and Coronary Heart Disease.* Philadelphia: Lippincott-Raven. 1996;25:41 Vol 1.
11. Smith EB, Slater RS. Relationship between Low Density Lipoprotein In Aortic Intima and Serum Lipid Levels. *Lancet.* 1972;1:463-469.
12. Smith EB, Slater RS. Lipids and Low Density Lipoproteins in Intima in Relation to its Morphological characteristics. *Atherogenesis Initiating Factors.* Amsterdam: Elsevier. 1973;39:62. (Cyba Symposium 12; Vol 12).
13. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol: Modifications of Low Density Lipoprotein that Increase its Atherogenicity. *N Engl Med.* 1989;320:915-924.
14. Hoff H, O'Neil J. Lesion-Derived Low Density Lipoprotein and Oxidized Low Density Lipoprotein Share a Liability for Aggregation Leading to Enhanced Macrophage Degradation. *Arterioscler Thromb.* 1991;1209-1222.
15. Navab M, Berliner J, Watson A, Hama S, Territo M, Lusis A, Shih D, Van Lenten B, Frank J, Demer L, Edwards P, Fogelman A. The Yin and Yang of Oxidation in the Development of the Fatty Streak. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:831-842.
16. Camejo G, Hurt-Camejo E, Wiklund O, Bondjers G. Association of Lipoproteins with Arterial Proteoglycans: Pathological Significance. 1998;139:205-222.
17. Hurt-Camejo E, Camejo G. Potential Involvement of Type II Phospholipase A2 in Atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1997;132:1-8.
18. Daugherty A, Zweifel BS, Sobel BE, Schonfeld G. Isolation of Low Density Lipoprotein from Atherosclerosis Vascular Tissue of Watanabe Heritable Hyperlipidemic Rabbits. *Arteriosclerosis.* 1988;8:768-777.
19. Camejo G, Hurt E, Romano M. Properties of Lipoprotein Complexes Isolated by Affinity Chromatography from Human Aorta. *Biomed Biophys Acta.* 1985;44:389-401.
20. Tailleux A, Torpier G, Caron B, Fruchart JC, Flevet C. Immunological Properties of ApoB-Containing Lipoprotein Particles in Human Atherosclerotic Arteries. *J Lipid Res.* 1993;34:719-728.
21. Gayton J, Kemp K. Development of the Lipid-Rich Core in Human Atherosclerosis. *Atherosclerosis. Thrombosis and Vascular Biology.* 1996;16:4-11.
22. Nordestgaard B, Wootton R, Lewis B. Selective Retention of VLDL, IDL and LDL in the Arterial Intima of Genetically Hyperlipidemic Rabbits in Vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:534-542.
23. Smith EB, Staples EM. Distribution of Plasma Proteins Across the Human Aortic Wall: Barrier Functions and Endothelium and Internal Elastic Lamina. *Atherosclerosis.* 1980;37:579-590.
24. Björnheden T, Babyl A, Bondjers G, Wiklund O. Accumulation of Lipoprotein Fractions and Subfractions in the Arterial Wall, Determined In an In Vitro Perfusion System. *Atherosclerosis.* 1996;123:43-56.
25. Faber M. The Human Aorta Sulfate-Containing Polyanions and the Deposition of Cholesterol. *Arch Pathol Lab Med.* 1949;48:342-350.
26. Wight TN. The Vascular Extracellular Matrix. In Fuster V, Ross R and Topol, E. eds. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease.* Vol 1. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1996:421-440.
27. Nievelstein P, Fogelman A, Mottino G, Frank J. Lipid Accumulation in Rabbit Aortic Intima 2 Hours after Bolus Infusion of Low Density Lipoprotein: A Deep-Etch and Immunolocalization Study Ultrarapidly Frozen Tissue. *Arterioscler Thromb.* 1991; 11:1795-1805.

28. Nievelstein Post P, Mottino G, Fogelman A, Frank J. An Ultrastructural Study of Lipoprotein Accumulation in Cardiac Valves of the Rabbit. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:1151-1161.
29. Camejo G, Olofsson S-O, Lopez F, Carisson P, Bondjers G. Identification of ApoB-100 Segments Mediating the Interaction of Low Density Lipoproteins with Arterial Proteoglycans. *Arteriosclerosis*. 1988;8:368-377.
30. Jackson RL, Busch SJ, Cardin AD. Glycosaminoglycans: Molecular Properties, Protein Interactions and Role in Physiological Processes. *Physiol Rev*. 1991;71:481-539.
31. Camejo G, Hurt-Camejo E, Olsson U, Bondjers G. Proteoglycans and Lipoproteins in Atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 1993;4:385-391.
32. Olsson U, Camejo G, Hurt-Camejo E, Elfsber K, Wiklund O, Bondjers G. Possible Functional Interactions of Apolipoprotein B-100 Segments that Associate with Cell Proteoglycans and the ApoB/E Receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:149-155.
33. Olsson U, Camejo G, Bondjers G. Binding of a Synthetic Apolipoprotein B-100 Peptide and Peptide Analogues to Chondroitin 6-Sulfate: Effects of the Lipid Environment. *Biochemistry*. 1993;32(7):1858-1865.
34. Olsson U, Camejo G, Olofsson S-O, Bondjers G. Molecular Parameters that Control the Association of Low Density Lipoprotein ApoB-100 with Chondroitin Sulphate. *Biochim Biophys Acta*. 1991;1097:37-44.
35. Srinivasan SR, Dolan P, Radhakrishnamurthy B, Pargaonkar PS, Berenson GS. Lipoprotein Mucopolysaccharides Complexes from Human Atherosclerotic Lesions. *Biochim Biophys Acta*. 1975;388:58-70.
36. Vijayagopal P, Srinivassan SR, Radhakrishnamurthy B, Berenson GS. Lipoprotein-proteoglycan Complexes from Atherosclerotic Lesions Promote Cholesteryl Ester Accumulation In Human Monocytes/macrophages. *Arterioscler Thromb*. 1992;12:237-249.
37. Mateu L, Avila EM, Leon V, Liscano N. The Structural Stability of Low Density Lipoprotein: a Kinetic X-Ray Scattering Study of its Interaction with Arterial Wall Proteoglycans. *Biochim Biophys Acta*. 1984;795:525-534.
38. Camejo G, Hurt-Camejo E, Wiklund O, Rosengren B, Lopez F, Bondjers G. Modifications of Low Density Lipoprotein Induced by Arterial Proteoglycans and Chondroitin-6-Sulfate. *Biochim Biophys Acta*. 1991;1096:253-261.
39. Hoff HF, Cole TB. Macrophage Uptake of Low Density Lipoprotein Modified by 4-Hydroxynonenal: An Ultrastructural Study. *Lab Invest*. 1991;64:254-264.
40. Berliner J, Heinecke J. The Role of Oxidized Lipoproteins In Atherogenesis. *Free Radic Biol Med*. 1996;20:707-727.
41. Jurgens G, Chen Q, Esterbauer H, Mair S, Ledinski G, Dinges HP. Immunostaining of Human Autopsy Aortas with Antibodies to Modified Apolipoprotein B and Apolipoprotein(a). *Arterioscler Thromb*. 1993;13:1689-1699.
42. Heinecke JW. Cellular Mechanisms for the Oxidative Modification of Lipoproteins: Implications for Atherogenesis. *Coron Artery Dis*. 1994;5:205-210.
43. Daugherty A, Dunn J, Debra L, Heinecke J. Myeloperoxidase, a Catalyst for Lipoprotein Oxidation, is Expressed in Human Atherosclerotic Lesions. *J Clin Invest*. 1994;94:437-444.
44. Jacob J, Cistola D, Hsu F, Muzaffar S, Mueller D, Hazen S, Heinecke J. Human Phagocytes Employ the Myeloperoxidase-Hydrogen Peroxide System to Synthesize, Trityrosine, Pulcherisine and Isodityrosine by a Tyrosyl Radical-Dependent Pathway. *J Biol Chem*. 1996;271:19950-19956.
45. Camejo G, Hurt-Camejo E, Rosengren B, Wiklund O, Lopez F, Bondjers G. Modification of Copper-Catalyzed Oxidation of Low Density Lipoprotein by Proteoglycans and Glycosaminoglycans. *J Lipid Res*. 1991;32:1983-1991.
46. Hurt-Camejo E, Camejo G, Rosengren B, López FCA, Fager G, Bondjers G. Effects of Arterial Proteoglycans and Glycosaminoglycans on Low Density Lipoprotein Oxidation and its Uptake by Human Macrophages and Arterial Smooth Muscle Cells. *Arterioscler Thromb*. 1992;12:569-583.
47. Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein Metabolism in the Macrophage: Implications for Cholesterol Deposition in Atherosclerosis. (Review). *Annu Rev Biochem*. 1983;52:223-261.
48. Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jürgens G. The Role of Lipid Peroxidation and Antioxidants in Oxidative Modification of LDL. *Free Radic Biol Med*. 1992;13:341-390.
49. Guyton J, Klemp K. Development of the Lipid-rich Core in Human Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 1996;16:4-11.
50. Small DM. Progression and Regression of Atherosclerosis Lesions: Insights from Lipid Physical Biochemistry. *Arteriosclerosis*. 1988;8:103-129.
51. Fogelman AM, Van Lenten B, Warden C, Haberland M, Edwards P. Macrophage Lipoprotein Receptors. *J Cell Sci*. 1988;(Suppl.9):135-149.
52. Heinecke J, Suits A, Aviram M, Chait A. Phagocytosis of Lipase Aggregated Low Density Lipoprotein Promotes Macrophage Foam Cell Formation: Sequential Morphological and Biochemical Events. *Arterioscler Thromb*. 1991;11:1643-1651.
53. Vijayagopal P, Glancy L. Macrophages Stimulate Cholesteryl Ester Accumulation in Cocultured Smooth Muscle Cells Incubated with Lipoprotein Proteoglycan Complex. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:1112-1121.
54. Haberland ME, Fong D, Cheng L. Malondialdehyde-Modified Protein Occurs in Atheroma of Watanabe Heritable Hyperlipidemic Rabbit. *Science*. 1988;241:215-218.
55. Heinecke JW, Rosen H, Chait A. Iron and Copper Promote Modification of Low Density Lipoprotein by Human Arterial Muscle Cells in Culture. *J Clin Invest*. 1984;72:1890-1894.
56. Hurt E, Camejo G. Effect of Arterial Proteoglycans on the Interaction of LDL with Human Monocyte-Derived Macrophages. *Atherosclerosis*. 1987;67:115-126.
57. Hurt E, Bondjers G, Camejo G. Interaction of LDL with Human Arterial Proteoglycans Stimulates its Uptake by Human Monocyte-Derived Macrophages. *J Lipid Res*. 1990;31:443-454.
58. Geng Y-J, Kodama T, Hansson G. Differential Expression of Scavenger Receptor Isoforms During Monocyte-Macrophage Differentiation and Foam Cell Formation. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:798-806.
59. Aviram M, Maor I. Phospholipase A₂-Modified LDL is Taken Up at Enhanced Rate by Macrophages. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1992;185:465-472.
60. Lee R, Libby P. The Unstable Atheroma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:1859-1867.
61. Maggi E, Chiesa R, Melissano G, Castellano R, Astore D, Grossi A, Finardi G, Bellomo G. LDL Oxidation in Patients with Severe Carotid Atherosclerosis: A Study of in vitro and in vivo Oxidation Markers. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:1892-1899.

MEDICINA INTERNA Y ATENCIÓN PRIMARIA

*José Félix Oletta L.**

Las Reformas del Sector Salud que se desarrollan desde hace varios años en Venezuela y otros países latinoamericanos, de manera explícita, tienen en común las limitaciones del modelo de atención prevaleciente así como la necesidad de generar modificaciones sustanciales para lograr un mejor acceso a la salud de toda la población. Entre los problemas más sobresalientes y aún no resueltos, se identifican la falta de cobertura a la totalidad de la población, el centralismo institucional generador de ineficiencias distributivas, la mala calidad y la falta de eficiencia técnica de los servicios, así como una inadecuada administración de los recursos disponibles.^{1,2} Otro problema que resalta es la enorme segmentación y la insuficiente coordinación entre las diversas instituciones, lo que genera superposición en la cobertura de servicios y provoca una baja ocupación de la capacidad instalada. En dichos Programas se reconoce la necesidad de enfrentar la demanda de una población en proceso de envejecimiento, caracterizada, además, por rezagos epidemiológicos y problemas emergentes.³

Las reformas han generado diversas opiniones en relación con sus logros, los problemas que enfrentan, los intereses que favorecen y la forma insatisfactoria en la que el proceso se lleva a cabo. En general, se reconoce que los cambios en el nivel macro han tenido escaso impacto en diversas áreas; una de ellas, es la regula-

ción de la profesión médica,⁴ otra, los estilos de práctica profesional.⁵

El papel de los médicos en los servicios ambulatorios para cumplir tareas de la estrategia de Atención Primaria, ha sido analizado desde diversos puntos de vista y muchas han sido las lecciones aprendidas.³ Algunos ensayos se han referido específicamente a la participación de los Médicos Internistas Generalistas en el nivel de entrada del sistema de atención.^{6,7} La mayoría de los análisis coinciden en que las decisiones que los médicos toman a partir de juicios clínicos, tienen un impacto importante en la calidad, la eficiencia y los costos de la atención, y los cambios en el financiamiento y en la operación de los servicios a partir de la reforma, tienen efectos sobre la forma en que se toman dichas decisiones.⁸ Por supuesto, el éxito de la estrategia de Atención Primaria de Salud radicará en abordar muchos factores determinantes del resultado, donde será crucial la voluntad política de los líderes del sistema, de los operadores y de los usuarios.

Cualquiera que sea el modelo de salud que se adopte, los médicos Internistas Generalistas, en cooperación con los médicos Generales y los médicos de Familia, tendrán que hacer énfasis en las acciones enmarcadas por la estrategia de Atención Primaria de Salud, guiados por valores y principios que buscan un elevado espíritu de justicia social, realizarán sus actividades con énfasis en la promoción de salud y la prevención de enfermedades, en la identificación de factores de riesgo: biológicos, ambientales, sociales, culturales y económicos, guiados

* Médico Internista. Profesor Agregado de la Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica B. Escuela de Medicina Vargas. Facultad de Medicina UCV.

por los cambios epidemiológicos y demográficos y por el conocimiento e investigación del estado de salud de la población que atienden y la prevalencia o la carga de enfermedades que los afectan, incluyendo enfermedades emergentes y reemergentes.^{1,2,3,9,10}

Será necesario tomar en cuenta:

1. El compromiso de los médicos en realizar este tipo de práctica.
2. La preparación profesional mediante los cambios curriculares que deben adoptarse en la formación de pregrado y postgrado para la adquisición de destrezas y habilidades.
3. La capacitación profesional mediante la educación continuada.
4. La preparación para el ejercicio profesional en escenarios ambulatorios que incluyan actividades clínicas especiales para la población de ancianos, adolescentes y mujeres; actividades no clínicas, por ejemplo la participación en educación y promoción para la salud, la capacitación en gerencia de servicios y proyectos.
5. La participación en la dirección, planificación, organización, funcionamiento y desarrollo de los servicios ambulatorios y del sistema de salud.
6. Los mecanismos de estímulo y promoción.
7. Los mecanismos de regulación profesional.
8. La adaptación a nuevas prácticas profesionales con participación activa de la comunidad.

Brevemente revisaremos cuál será el papel de los médicos internistas en estos escenarios de trabajo:

1. El compromiso de los médicos en realizar este tipo de práctica

Las prácticas profesionales de atención primaria, en ambientes de atención ambulatoria, deberán estar sustentadas en principios y valores compartidos de: justicia social, equidad, ausencia de discriminación, oportunidad y eficiencia.^{1,2,3} Los médicos internistas darán rubea de su responsabilidad profesional mediante el compromiso de preservar su competencia profesional, mediante la honestidad y transparencia de sus actos, comprometiéndose a conservar la confidencialidad de la información, manteniendo relaciones interpersonales

respetuosas, comprometiéndose a mejorar la calidad de los cuidados médicos, a mejorar el acceso a los servicios y a la distribución justa de recursos limitados.^{7,11} Así mismo, el uso integral, apropiado y responsable del conocimiento científico y la confiabilidad de sus actos profesionales si surgen conflictos de interés. Finalmente el compromiso de cumplir con los deberes de cooperación, fraternidad profesional, autorregulación, respeto interpersonal, aceptación de evaluación externa y disciplina, orientados a preservar en primer término, no sólo la salud y los intereses del paciente, sino reforzar los esfuerzos colectivos para mejorar el sistema de salud y el bienestar de la sociedad mediante acciones costo-efectivas y oportunas.¹²

2. La preparación profesional mediante cambios curriculares.

Será necesario que los médicos internistas reciban en su período de entrenamiento de pre y postgrado, una formación específica que los capacite para el ejercicio profesional en medicina ambulatoria.^{13,14} Que incorpore todas las herramientas de la promoción de salud, de la prevención clínica, en especial dirigidas a grupos de población de adolescentes, adultos y ancianos; así como la participación activa en tareas de promoción de salud y prevención a nivel de comunidades.^{15,16} Deberá hacerse hincapié en los factores determinantes del estado de salud-enfermedad de la población y la aplicación de éstos a las características específicas de la comunidad atendida. La carga general de enfermedades, los determinantes de la calidad de la atención, percibidos por los profesionales de la salud y por los pacientes, en términos de satisfacción, profesionalismo y conocimiento científico.^{7,9}

La incorporación de nuevos contenidos curriculares, probablemente requerirá la extensión a cuatro años, la duración del curso de postgrado.^{7,17}

La Asociación Venezolana de Facultades (Escuelas) de Medicina, en conjunto con la autoridades del MSDS, mediante la Declaración de Mérida del día 6 de julio de 2001, señaló a la Atención Primaria de Salud como «estrategia correcta para reorientar la salud Pública Venezolana y apoya el Modelo de Atención Integral como aproximación a ese propósito».¹⁸ En el mismo documen-

to, se compromete a «adecuar los currícula de las carreras, para desarrollar en los alumnos las competencias requeridas para ese desempeño». Además, «la formación de postgrado debe estar dirigida específicamente por el perfil de competencias deseado». Este documento asoma por otra parte, la propuesta de una nueva carrera profesional médica de atención primaria -idea que no comparto- porque las destrezas, habilidades y competencias medulares de la atención primaria, son comunes a diversos tipos de médicos y no exclusivos de una especialidad. La exclusión de Médicos Internistas, Médicos de Familia y Médicos Generales de la Atención Primaria de Salud, restringiría la mayor parte de nuestras actividades profesionales naturales, reduciría dramáticamente la fuerza de trabajo calificada y produciría un retraso inaceptable en la aplicación de la estrategia de Atención Primaria en desmedro de la salud de la población.

3. La capacitación profesional mediante la educación continuada.

El Ministerio de Salud y Desarrollo Social, las Facultades y Escuelas de Medicina y la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, la Sociedad de Médicos Higienistas, con asesoría de la Academia Nacional de Medicina y la Federación Médica, deberían unir sus esfuerzos para elaborar un programa de actualización y capacitación continuada, dirigido a aquellos profesionales que se dedican al ejercicio de la Atención Primaria y cuyo objetivo será perfeccionar los conocimientos, habilidades y destrezas para el ejercicio de la medicina ambulatoria, adaptada a los diversos escenarios poblacionales y geográficos del país.^{7,14}

4. La preparación para el ejercicio profesional en escenarios ambulatorios.

Los entrenamientos profesionales deberán realizarse en ambientes reales de trabajo, sin pérdida del rigor académico del aprendizaje, con la aplicación de los conceptos y herramientas de la epidemiología clínica y la medicina basada en la evidencia.^{7,19}

El Consejo Federado de Medicina Interna de los Estados Unidos de Norte América ha propuesto a los comités académicos de los postgrados un conjunto de cambios

curriculares, destinados a fortalecer las prácticas profesionales de cuidados primarios.²⁰ En resumen, estos cambios consisten en incorporar al curriculum disciplinas integradas como: ética, epidemiología clínica, gerencia de calidad de los sistemas de salud, prevención, cuidados del hogar, informática médica. Así mismo, competencias clínicas relacionadas con el tipo de trabajo en ambientes ambulatorios, emergencias y cuidados intensivos. Otras competencias clínicas relacionadas con la población a atender: medicina del adolescente, salud de la mujer, abuso de drogas y medicina geriátrica.

Las prácticas profesionales de cuidados primarios, podrán adoptar la modalidad de entrenamiento como ejes de trabajo aprendizaje, a lo largo de toda la carrera o mediante pasantía por lapsos determinados. Estas propuestas coinciden con la estructura curricular actual de los postgrados universitarios de medicina interna que dependen de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela y de los cuales, el primero en ser acreditado ante el CNU fue el del Hospital Vargas de Caracas, seguido por otros cursos.²¹

5. La participación en la dirección, planificación, organización, funcionamiento y desarrollo de los servicios ambulatorios y del sistema de salud.

Los Internistas, al comprometerse éticamente con la responsabilidad de participar en un nuevo sistema de salud, fortalecerán su práctica profesional individual y colectiva. Consolidarán de esta manera un sistema de salud altamente interdependiente y se podrán familiarizar con su naturaleza, planificación, gerencia y control. Al identificarse fuertemente con el sistema de salud, aportarán las bases para el mejoramiento de procesos, resultados y servicios. Colaborarán con otros miembros del equipo de salud en la identificación de problemas y fallas y en el diseño de soluciones.²² Uno de los conceptos organizacionales clave para el mejoramiento del sistema de salud será identificar la naturaleza del sistema, los mecanismos operativos de referencia y contra-referencia,²³ el rediseño de los sistemas, pasando de los mecanismos restrictivos de aprobación a los de cooperación y experticia clínica y gerencial. Los nuevos sistemas de Atención Primaria deberán incorporar «acuerdos de servicio» entre profesionales, donde

los médicos especialistas se comprometen a colaborar para que los médicos de Atención Primaria adquieran un núcleo de competencias básicas, que a su vez permitan ofrecer servicios de calidad a la población como «compromisos de gestión» explícitos.

6. Los mecanismos de estímulo y promoción.

Deberán establecerse políticas de desarrollo de recursos humanos con mecanismos de reconocimiento social, estímulos pecuniarios, acreditación académica, primas diferenciales por el ejercicio en trabajo ambulatorio, exenciones de impuestos, premios y reconocimientos por méritos, facilidades para la investigación en temas vinculados con la práctica de atención primaria, programas privilegiados de becas, financiamiento mediante créditos educativos y otros incentivos destinados a hacer atractivo a los profesionales, la elección de esta modalidad de ejercicio y mantenerse activo en las funciones clínicas, gerenciales y de investigación que redundarán en la calidad de los resultados de la atención primaria.²⁴

7. Los mecanismos de regulación profesional.

La adopción de un nuevo modelo de atención pública y privada de la salud con énfasis en la Atención Primaria, llevará consigo la creación de nuevos mecanismos regulatorios que abarcarán: la formación y entrenamiento de pre y postgrado, las relaciones gremiales y el ejercicio profesional.²⁵

La regulación del ejercicio profesional público y privado, como actividad humana interdependiente, será un mecanismo complejo, con la participación obligatoria del Estado, de los organismos académicos, gremiales y de la sociedad. Emergerán nuevos autores que participarán de manera efectiva: la Comisión de Arbitraje, los Consejos de Acreditación, Certificación y Recertificación, los Comité de Usuarios y Organismos Independientes de evaluación de los compromisos de gestión.²⁶ El Estado ejercerá directamente las funciones regulatorias y de control mediante disposiciones, normativas y reglamentaciones; por intermediación mediante la cooperación de una red de organizaciones públicas y privadas descentralizadas, donde pueden coexistir organismos especializados en evaluación de gestión y por la acción de organismos autorregulatorios

representados en los colegios profesionales y las sociedades científicas que agrupan a los profesionales que realizan Atención Primaria.²⁷

8. La adaptación a nuevas prácticas profesionales con participación activa de la comunidad.

El ejercicio profesional de atención primaria, exigirá a los profesionales la realización de actividades no clínicas, como es el caso de la promoción de la salud, la educación comunitaria e individual, las prácticas preventivas con trabajo de campo, y la participación en la gestión de salud.²⁸ El profesional de la salud deberá entender, respetar y orientar las necesidades expresadas por la comunidad, los saberes de la cultura popular; ayudará a construir y sembrar en la comunidad una conciencia sobre la salud individual y colectiva, que les permita a las personas reconocer los factores de riesgo, realizar los autocuidados, estimular la práctica responsable y compartida de estilos de vida y conductas saludables de los ciudadanos, para preservar y acrecentar el estado de salud de las personas, de la familia y de la comunidad en el contexto de los avances de la medicina.²⁹

Algunas áreas de atención clínica deberán ser abordadas integralmente con énfasis, entre ellas, las enfermedades crónicas y degenerativas.^{15,30-38}

En resumen, se requiere construir entre todos un nuevo «contrato social para la salud», que exige un arduo trabajo.¹ El liderazgo de los Médicos Internistas en el equipo de salud debe ser ejercido;²³ para ello, la Sociedad Venezolana de Medicina Interna ha expresado públicamente su voluntad de participar activamente en el debate y ha aportado valiosas ideas y proposiciones que contribuirán a perfeccionar el modelo de salud nacional, donde la Atención Primaria de Salud deberá ser una estrategia central exitosa, en beneficio de la población, como todos aspiramos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oletta JF: Hacia un Contrato Social de la Salud. MSAS. Conmemoración de 62° Aniversario de la Creación del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Caracas. 1998:19.

2. González MJ: Los Retos del Sistema de Salud en Venezuela. La superar. Universidad Católica Andrés Bello. Caracas, Venezuela. 2001. <http://www.omega.manapro.com/pobreza> (consultado el 1 de marzo de 2002).
3. Organización Mundial de la Salud. Salud Para Todos en el Siglo XXI. OMS. Ginebra, Documento EB 101/8, 1998.
4. Almeida C. Médicos e assistência médica: estado, mercado ou regulação? Uma falsa questao, Cad Saúde Públ (Brasil), 1997; No.13.
5. OPS/FEPAFEM. Los cambios de la profesión médica y su influencia sobre la educación médica. Documento de posición de América Latina, a la Cumbre de Edimburgo, Escocia 8 al 12 de agosto de 1993. Educ. Med. Salud 1994;28(1):125-138.
6. Moros Gherzi CA: Eficiencia del Internista en los nuevos modelos de la atención de la salud. En: Medicina Interna, Salud Pública y Universidad. Ediciones del Rectorado. UCV 1984, p 113.
7. Oletta JF: Medicina Interna y Comunidad. Memorias XI Congreso Venezolano de Medicina Interna. Caracas 23-27 de mayo de 2000. Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Antonio Cárdenas, Editor, Caracas. 2000, p 238-247.
8. Donaldson C, Gerard K. Economics of Health Care Financing. The Visible Hand. London: MacMillan. 1993.
9. Oletta JF: Prevención y Salud para el Siglo XXI. Arch Hosp Vargas. 2000;42(4):291-299.
10. Nolan JP: Internal medicine in the current health care environment: a need for reaffirmation. Ann Intern Med. 1998;128(10):857-862.
11. SVMI: Comisión de Postgrado de la SVMI. Dr Rito Prado. Coordinador et al. Bases Doctrinarias del Perfil del Médico Internista. Med Intern (Venezuela). 1992;8(1):22-23.
12. ABIM Foundation, ACP-ASIM Foundation and European Federation of Internal Medicine. Medical Professionalism in the New Millennium: A Physician Charter. Project of the ABIM Foundation, ACP-ASIM Foundation, and European Federation of Internal Medicine. Ann Intern Med. 2002;136:243-246.
13. Moros Gherzi CA: La enseñanza de Postgrado de Medicina Interna. Análisis Histórico. Estado Actual. Med Intern. (Venezuela). 1988;4(3-4):106-113.
14. Montes de Oca I: Nuevas tendencias en la práctica de la Medicina Interna. Su proyección en la enseñanza del postgrado de la especialidad. Med Intern (Venezuela). 1988;4(3-4):118-126.
15. SVMI: Prevención y Medicina Interna. Chacín Álvarez LF, Castro Álvarez R. Editores. Litopar CA de Artes Gráficas, Caracas. 1998, pp 267.
16. Navas TM: Prevención: Qué hacer antes de los 40 años. Med Intern (Venezuela). 1999;15(1):7-17.
17. SVMI: Conclusiones del Primer Seminario Nacional sobre la Enseñanza de Postgrado de Medicina Interna en Venezuela. Caracas, Junio 1987. Med Intern (Venezuela). 1988;4(3-4):127-128.
18. AVEFAM. Asociación Venezolana de Facultades (Escuelas) de Medicina, en conjunto con la autoridades del MSDS, Declaración de Mérida del día 6 de julio de 2001. Documento Mimeografiado. pp 7.
19. Moros Gherzi CA: El Internista y los Sistemas Locales de Salud (Silos) Med Intern (Venezuela). 1991;7(3-4):99-104.
20. Ende J, Kelley M, Sox H. The Federated Council of Internal Medicine's resource guide for residency education: an instrument for curricular change. Ann Intern Med. 1997;127:454-7.
21. Universidad Central de Venezuela. Facultad de Medicina. Comisión de Estudios de Postgrado. Postgrado de Medicina Interna Hospital Vargas. Programa de Estudios, Acreditado por el Consejo Nacional de Universidades. Caracas, 2001.
22. Nolan TW. Understanding Medical Systems. Ann Intern Med. 1999; 128:293-298.
23. Berwick DM, Nolan TW. Physicians as leaders in improving health care: a new series Ann Intern Med. 1998;128:289-92.
24. Inui TS, Williams WT Jr, Goode L, Anderson RJ, Bhak KN, Forsyth JD, Hutton JJ, Wallace AG, Daugherty RM Jr. Sustaining the development of primary care in academic medicine. Working Group on Sustaining the Development of Academic Primary Care. Association of American Medical Colleges. Acad Med. 1998;73(3):245-57.
25. Moran M, Wood B. States, Regulation and the Medical Profession. Buckingham: Open University Press. 1993.
26. Nigenda G. y Machado. Modelos de regulación profesional de los médicos en América Latina: elementos teóricos para su análisis, Cad Saúde Públ 1997; No. 13.
27. Nigenda G, Ruiz JA, Montes J. Nuevas tendencias en la regulación de la profesión médica en el contexto de la reforma del sector salud: el caso de México. Rev. Méd. Chile. 2001;129:11.
28. OMS. Informe sobre la Salud en el Mundo. 1998. La Vida en el Siglo XXI. Una perspectiva para todos. Introducción. Ginebra 1998:1-9.
29. Moros Gherzi CA. El enfoque clínico y el manejo del paciente en el Siglo XXI, en el contexto de los avances de las ciencias. Arch Hosp Vargas. 2000;42(4):299-304.
30. WHO. Men Ageing and Health. WHO Geneva. Document WHO/NMH/NPH01.2/2001.
31. National Heart, Lung and Blood Institute. Clinical Guidelines on Overwigh and Obesity. NIH. Publication 98-4083, 1998 (Revisado el 27-02-2002) <http://www.nhlbi.nih.gov>.
32. Chacín Álvarez LF: Educación Terapéutica para el Paciente Crónico. Memorias XI Congreso Venezolano de Medicina Interna. Caracas 23-27 de mayo de 2000. Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Antonio Cárdenas Editor, Caracas. 2000, p 227-237.
33. Chacín Álvarez LF: Unidos contra la Diabetes. Unidad de Diabetes del Hospital Vargas. Ed. Litopar C.A. 1999, pp 421.
34. Oletta JF. Ideas para una política nacional de lucha contra el cáncer. Arch Hosp Vargas. 2002;44(1) en imprenta.
35. National Heart, Lung and Blood Institute. Third Report of the expert panel. Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (Adult Treatment Panel III) 2001. (Revisado el 27/02/2002). <http://www.nhlbi.nih.gov>.
36. National Heart, Lung and Blood Institute. High Blood Pressure Guidelines (JNC VI) Updated 2000. NIH Document 98-4080 (Revisado el 27/02/2002). <http://www.nhlbi.nih.gov>.
37. Standards for Comprehensive Smoking Prevention and Control. NCI. 1989. Strategies to control Tobacco Use in the United States. A Blueprint for Public Health Action in the 1990s. NCI. 1991.
38. Healthy People 2010. (Revisado el 1 de marzo de 2002). <http://web.health.gov/healthypeople/Document/html/uih/uihbw/uih1.htm>.

GLOMERULONEFRITIS LÚPICA: RELACION ENTRE SEVERIDAD DE LA NEFROPATIA Y VARIABLES FUNCIONALES RENALES*

Allison M. Bell-Smythe S¹, Luis Guillermo J.N. Goattache O¹,
Rafael E. Vargas Arenas², Rafael Borges³,
Sonnica Celis de Celis⁴ y Gabby Bracho⁴

RESUMEN

Para investigar la diferencia de la proteinuria (Pr) de acuerdo a la severidad de la nefropatía y a su posible origen inmunológico o hemodinámico, se investigó el comportamiento de algunos parámetros funcionales renales en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y Nefropatía (GN-LES) leve o severa antes y después de la sobrecarga de proteínas de alto valor biológico (PAVB). Se estudiaron 23 pacientes con GN-LES y 10 controles sanos. A pacientes y controles se les practicó ecosonograma renal y perfil inmunológico para lupus eritematoso sistémico; Pr cuantitativa, tasa de filtración glomerular (TFG) medida por la depuración de creatinina (DCr), excreción fraccional de sodio (FeNa) y reserva funcional renal (RFR) fueron determinadas en condiciones basales y postcarga. Los 23 pacientes con GN-LES fueron sometidos a biopsia renal y sus lesiones clasificadas en leves (Clases IIa y IIb; n=5) y severas (clases III, IV y V; n=18) de acuerdo a los criterios de la OMS. La diferencia en la magnitud de la Pr entre ambos grupos fue marcada clínicamente, sin significancia estadística ($p=0.110$). El grupo con GN-LES leve presentó una Pr basal y postcarga de 0.281 ± 0.318 g/24 horas y 0.480 ± 0.306

g/24 horas respectivamente, ($p=0.05$). La TFG en las formas leves varió postsobrecarga (86.84 ± 36.98 ml/min vs. 140.86 ± 38.35 ml/min; $p=0.036$), indicando RFR normal. En las formas severas la TFG se modificó poco postcarga (79.46 ± 42.48 ml/min vs. 89.63 ± 65.13 ml/min) $p=0.58$, representando una RFR reducida o ausente. La FeNa fue normal en ambos grupos tanto en condiciones basales como postcarga.

Los parámetros funcionales renales evaluados no se correlacionaron directamente con la actividad y cronicidad de la GN-LES, ni con el posible origen inmunológico o hemodinámico de la proteinuria. En pacientes con GN-LES la sobrecarga con PAVB, mostró ser un método útil en la determinación de la RFR y en la detección de daño parenquimatoso renal precoz.

Palabras Clave: Excreción fraccional de sodio. Glomerulonefritis lúpica. Proteinuria. Reserva funcional renal. Sobrecarga de proteínas. Tasa de filtración glomerular.

LUPUS NEPHRITIS: CORRELATION BETWEEN SEVERITY OF NEPHROPATHY AND RENAL FUNCTIONAL PARAMETERS

ABSTRACT

In order to study the differences in proteinuria (Pr) in relation to severity of nephropathy and its possible immunologic or hemodynamic origin, the behavior of several functional renal parameters were studied in 23 patients with mild or severe Lupus Nephritis (LN) and 10 healthy controls before and after

* Trabajo Especial de Investigación ganador del Primer Premio de las XIX Jornadas de Egresandos "Carlos A Moros Ghersi" de Postgrados de Medicina Interna de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Caracas, Venezuela, año 2001.

¹ Tesistas egresados del Postgrado de Medicina Interna del Hospital Vargas de Caracas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

² Tutor.

³ Asesor Estadístico.

⁴ Asesores Metodológicos.

an overload of high biological standard proteins (HBSP). To both patients and controls, renal ultrasonogram and immunological profile for systemic lupus erythematosus were performed; quantitative Pr, measure of glomerular filtration rate (GFR) by creatinine clearance (CrCl), fractional excretion of sodium (FeNa) and renal functional reserve (RFR) were determined before and after protein overload (PO). In lupus patients by means of renal biopsy and WHO criteria, the renal lesions were classified in mild (II-a and II-b; n=5) and severe (III, IV, V; n=18). The differences in magnitude of Pr were marked between mild and severe forms, but without statistical significance. In mild forms the differences in magnitude of Pr before (0.281 ± 0.318 g/24 horas) and after PO (0.480 ± 0.306 g/24 h) were statistically significant ($p=0.05$). In the mild group, the GFR increased from 86.84 ± 36.98 ml/min to 140.86 ± 38.35 ml/min ($p=0.036$) after PO, indicating normal RFR. Few changes were observed in this matter in the severe group indicating reduced RFR (79.46 ± 42.48 ml/min to 89.63 ± 65.13 ml/min; $p=0.58$). FeNa was found normal in both groups before and after PO.

We conclude that there is no direct correlation between renal functional parameters and the possible immunologic or hemodynamic origin of proteinuria or activity and chronicity indexes of LN. In patients with this pathology, the assessment of renal functional changes after protein overload with HSBP seems to be an useful method for the determination of RFR and for the early detection of renal parenchymal damage.

Key Words: Fractional excretion of sodium (FeNa). Glomerular filtration rate (GFR). Lupus Nephritis (LN). Protein overload. Proteinuria

I. INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

El compromiso renal glomerular en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una de las manifestaciones más severas de esta enfermedad.¹ El mecanismo fundamental de la lesión glomerular en LES es de tipo inmunológico humoral, mediado por la deposición usualmente crónica de inmunocomplejos (constituidos por antígenos nucleares, anticuerpos, fracciones del complemento sérico), circulantes o formados in situ, que desencadenan

a su vez mecanismos inflamatorios que llevan a la lesión progresiva de las estructuras agredidas.²⁻⁴ Esta secuencia de eventos se presenta de manera cíclica por los mismos mecanismos inmunológicos iniciales, lo que lleva a la pérdida progresiva de unidades funcionales (nefronas) y la subsecuente sobrecarga funcional de las nefronas remanentes.⁵ Si bien este último mecanismo de naturaleza hemodinámica y no inmunológico, sirve inicialmente para mantener la tasa de filtración glomerular (TFG), a pesar del menor número de nefronas, conduce (a largo plazo) a mayor daño glomerular (glomeruloesclerosis) con progresión de enfermedad renal, y siempre se acompaña de un aumento en la filtración de proteínas plasmáticas y proteinuria (Pr).⁶⁻¹¹ Este mecanismo hemodinámico está implicado en la patogénesis de la progresión a enfermedad renal crónica, luego de la resolución o quiescencia de la lesión inicial.^{3,10}

La Pr es la manifestación o marcador más frecuente de enfermedad glomerular renal de origen inmunológico o hemodinámico y precede durante un tiempo variable a la aparición de otras alteraciones de la función glomerular.^{6,12-17} La Pr glomerular es una consecuencia de la alteración en la permeabilidad selectiva de los capilares glomerulares al paso de moléculas de acuerdo a su tamaño, carga eléctrica y peso molecular.^{6,18-20} En consecuencia, desde el punto de vista clínico resulta importante por sus implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas, un estudio más elaborado de la Pr que el usual que se hace en la práctica diaria e igualmente disponer de métodos que nos permitan reconocer la presencia de eventos hemodinámicos que se suman a la patología renal de base. Esto podría ser determinante para la toma de decisiones terapéuticas que podrían modificar el curso natural de la enfermedad, previniendo o al menos posponiendo el daño renal irreversible y evitando además, el someter al paciente a procedimientos terapéuticos riesgosos e innecesarios.

El presente estudio forma parte de una línea de investigación que se viene desarrollando en el Postgrado de Medicina Interna del Hospital Vargas de Caracas, relativa al estudio de la progresión de la enfermedad glomerular crónica y a la evaluación de mecanismos hemodinámicos intrarrenales. Se ha tomado a la Glomerulonefritis Lúpica (GN-LES) como patología glome-

ricular, por ser éste el motivo más frecuente de consulta y hospitalización de enfermedad glomerular en nuestros servicios de Medicina Interna y por ser el modelo más estudiado y definido de enfermedad crónica glomerular por inmunocomplejos en el ser humano.²

El estudio fue realizado basándonos en la hipótesis, que, la ingesta suplementaria de proteínas de alto valor biológico (PAVB) en pacientes con Glomerulonefritis Lúpica (GN-LES) incrementa en forma más marcada la Pr, la excreción fraccional de sodio (FeNa) y pone de manifiesto el mayor grado de reducción de la reserva funcional renal (RFR) en pacientes con variedades histológicas más severas y enfermedad más activa, al compararlo con variedades menos severas y menos activas y con pacientes sin enfermedad renal lúpica.

II. METODOS

El presente trabajo es un estudio clínico, observacional, analítico y transversal, realizado entre el mes de Enero de 1999 y Septiembre de 1999, en el Hospital Vargas de Caracas. El estudio incluyó 33 pacientes, de uno u otro sexo, entre 15 y 60 años de edad, los cuales fueron distribuidos en 2 grupos, Grupo I: Conformado por 23 pacientes, 22 del sexo femenino y 1 del sexo masculino, quienes reunían cuatro o más criterios de LES de la ARA,²¹ con evidencia clínica de GN lúpica y proteinuria y el Grupo II: Integrado por 10 sujetos, 9 del sexo femenino y 1 del sexo masculino sin evidencia de enfermedad renal y sin hipertensión arterial, correspondiente al grupo control.

Los métodos empleados en pacientes y controles fueron: historia clínica, ecosonograma renal, perfil inmunológico y exploración funcional renal (EFR): Pr cuantitativa, TFG medida por la depuración de creatinina (DCr), FeNa y RFR en condiciones basales y posterior a la sobrecarga de PAVB.^{3,22} La biopsia renal percutánea (BRP) fue practicada a los pacientes con LES (Grupo I) para evaluación del tejido renal desde el punto de vista óptico, inmunohistoquímico (inmunofluorescencia) y ultramicroscópico (MET).^{3,23,25} Los datos obtenidos se emplearon para determinar la clase histológica de la GN lúpica según los criterios de la OMS^{26,27} y los índices de actividad y cronicidad de la nefropatía.^{3,27}

Para la exploración funcional renal (EFR) los pacientes de ambos grupos recibieron durante 3 días, previo a la EFR, una dieta de 25 Kcal/Kg, con 0,8 gr de PAVB por Kg de peso corporal y 70 mmol de sodio (Tablas 1, 2 y 3).²⁸⁻³¹ La EFR se efectuó en condiciones basales (en ayunas) y dos horas posterior a la ingesta en una sola toma de 1gr/Kg de peso de PAVB. En ambos casos se tomaron muestras de sangre para determinación de creatinina plasmática, electrolitos (sodio, cloro y potasio) y proteínas totales y fraccionadas, así como muestras de orina de dos horas para proteinuria cuantitativa, creatinina y los mismos electrolitos. De los datos obtenidos se calculó la TFG basal y post-sobrecarga y la excreción fraccional de sodio.^{39,30,32}

Con los datos obtenidos, se procedió al análisis de los hallazgos histo e inmunopatológicos y a la clasificación de índole pronóstica basado en dichos hallazgos en GN-LES severa: Clases III, IV y V (OMS) y GN-LES leve: Clases II (A y B) (Tabla 4).^{26,27} Con criterios previamente establecidos se definieron los índices de actividad del LES en general y de la GN-LES en particular (Tablas 5 y 6).^{3,27,33} En atención a la EFR se determinó la magnitud de la proteinuria, leucocituria, hematuria e insuficiencia renal (leve: DCr 50-70 ml/min; Moderada Dr 10-50 ml/min; severa: DCr menor de 10 ml/min).³ La FeNa fue considerada como: normal: menor de 1 y alterada: mayor de 1.³⁴ La RFR a su vez, fue considerada: normal: incremento en más del 40% de la DCr basal, reducida: incremento menor al 39% y mayor del 5% de la DCr basal y ausente: sin incremento o incremento menor del 5% de la DCr basal.

Para la evaluación de los resultados se correlacionó la severidad y los grados de actividad y cronicidad de la GN-LES en condiciones basales y después de la sobrecarga con PAVB con: proteinuria cuantitativa, grado de disfunción renal, FeNa y RFR.

Para el análisis estadístico: las medias, las desviaciones estándar de la media y los porcentajes se utilizaron con propósitos descriptivos.³⁵ La t de Student se utilizó para proveer significancia ($p < 0,05$) entre los valores medios obtenidos y definir los límites de confianza. El Chi cuadrado (X^2) para proveer significancia de la diferencia entre grupos. La correlación de Spearman (Spearman Rank Distribution), para determinar el coeficiente de correlación entre variables.³⁵

Tabla 1 Suplemento de proteínas de alto valor biológico						
	Gramos	Cda.	Proteínas (gr)	Lípidos (gr)	Carbohidratos (gr)	Sodio (mg)
Leche Anlene	100		37.5	0.8	48.90	350.00
Cerelac	20	02	3.2	1.44	14.00	81.80
Cibum	25	05	20.0	0.5		92.50
Glucomalt	15	01			14.40	57.60
Azúcar	12	01			14.92	57.75
Total			60.7	2.74	92.22	639.65

Tabla 2 Dieta previa a suplemento de proteínas de alto valor biológico sexo femenino						
---	--	--	--	--	--	--

DESAYUNO: Café con leche. 1 arepa asada o 2 rebanadas de pan o cachapa. 1 rebanada de queso paisa. 1 cucharada de margarina.

ALMUERZO: 1 taza de sopa de auyama (sin carne). 1 muslo de pollo horneado. 1/2 taza de arroz blanco o 2 papas al vapor. Ensalada de vegetales verdes. Fruta.

CENA: Atún a la plancha o guisado con vegetales (papa, ocumo o ñame). Ensalada de tomate y vainitas. Té de tilo o manzanilla.

ANTES DE DORMIR: 1 vaso de leche descremada o de yogurt.

CONTENIDO DE LA DIETA

PROTEINAS	GRASAS	CARBOHIDRATOS	SODIO	POTASIO	CALCIO
64.61 gr	44.49 gr	435.21 gr	1.816 gr	887.9 mg	369 mg
Nota: Agregar NaCl a la cocción del alimento hasta completar 4 gramos al día					

Tabla 3 Dieta previa a suplemento de proteínas de alto valor biológico. Sexo masculino						
---	--	--	--	--	--	--

DESAYUNO: Café con leche. 1 Arepa asada o 2 rebanadas de pan. Queso blanco (2 rebanadas). Jugo de frutas con 2 cucharadas de azúcar. 1 cucharada de margarina.

ALMUERZO: Hervido de pollo o pescado (1 taza). 1 muslo de pollo o filete de pescado 1 taza y 1/2 de ensalada. 1 taza de arroz cocido o papas o puré. Jugo o frutas.

CENA: 1 unidad de bisteck a la plancha o asado. 1 y 1/2 taza de pasta o papas al vapor. Ensalada de vegetales. Café con leche o leche.

ANTES DE DORMIR: Ensalada de frutas.

CONTENIDO DE LA DIETA

PROTEINAS	GRASAS	CARBOHIDRATOS	SODIO	POTASIO	CALCIO
70.2 gr	50.2 gr	532 gr	2.36 gr	1.9 gr	369 mg
Nota: Agregar NaCl a la cocción del alimento hasta completar 4 gramos al día					

Tabla 4
Clasificación morfológica de la Nefritis Lúpica de la OMS (versión revisada 1995)^{26,27}

Descripción de la Clase	
I Glomérulo Normal.	
A Normal (con todas las técnicas)	
B Normal en microscopio de luz, pero se observan depósitos en la microscopía electrónica o en la inmunofluorescencia.	
II Alteración mesangial pura (mesangiopatía)	
A Ensanchamiento mesangial y/o hiper celularidad leve (+)	
B Hiper celularidad moderada (++)	
III Glomerulonefritis segmentaria focal (asociada con alteraciones mesangiales leves o moderadas)	
A Lesiones necrotizantes activas	
B Lesiones necrotizantes activas y esclerosantes	
C Lesiones esclerosantes	
IV Glomerulonefritis difusa (proliferación severa mesangial, endocapilar, o mesangiocapilar y/o depósitos subendoteliales extensos. Depósitos mesangiales están siempre presentes y con frecuencia depósitos subepiteliales, los cuales pueden ser numerosos)	
A Sin lesiones segmentaria.	
B Con lesiones necrotizantes activas	
C Con lesiones necrotizantes activas y esclerosantes	
D Con lesiones esclerosantes	
V Glomerulonefritis membranosa difusa	
A Glomerulonefritis membranosa pura	
B Asociada con lesiones de la categoría II (a o b)	
VI Glomerulonefritis esclerosante avanzada	

Tabla 5
Cálculo del índice de actividad por biopsia renal en Glomerulonefritis Lúpica^{3,27}

Signos de Cronicidad (Cambios Irreversibles)	Puntaje
HIPERCELULARIDAD	0 - 3
NECROSIS FIBRINOIDE, CARIORREXIS	0 - 6
TROMBO HIALINO	0 - 3
MEDIAS LUNAS CELULARES	0 - 6
LEUCOCITOS PMN EN GLOMERULO	0 - 3
INFLAMACION INTERSTICIAL	0 - 3
INDICE DE ACTIVIDAD	0 - 24

Tabla 6
Cálculo del índice de cronicidad por biopsia renal en Glomerulonefritis Lúpica^{3,27}

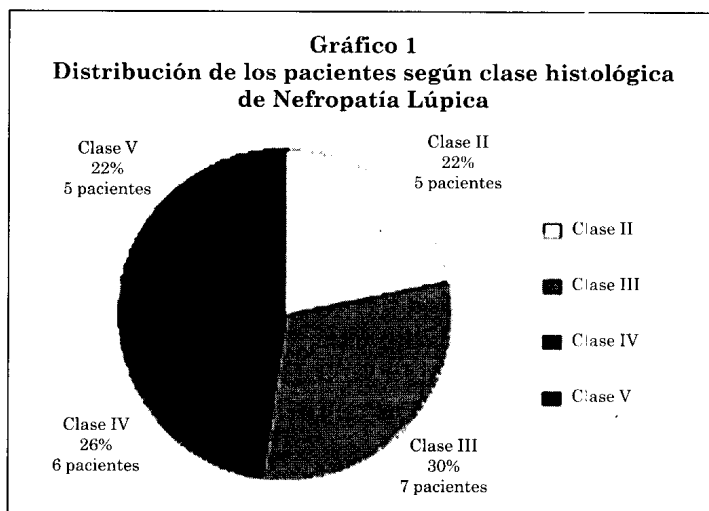
Signos de Cronicidad (Cambios Irreversibles)	Puntaje
ESCLEROSIS GLOMERULAR	0 - 3
MEDIAS LUNAS FIBROSAS	0 - 3
FIBROSIS INTERSTICIAL	0 - 3
ATROFIA TUBULAR	0 - 3
INDICE DE CRONICIDAD	0 - 12

III. RESULTADOS

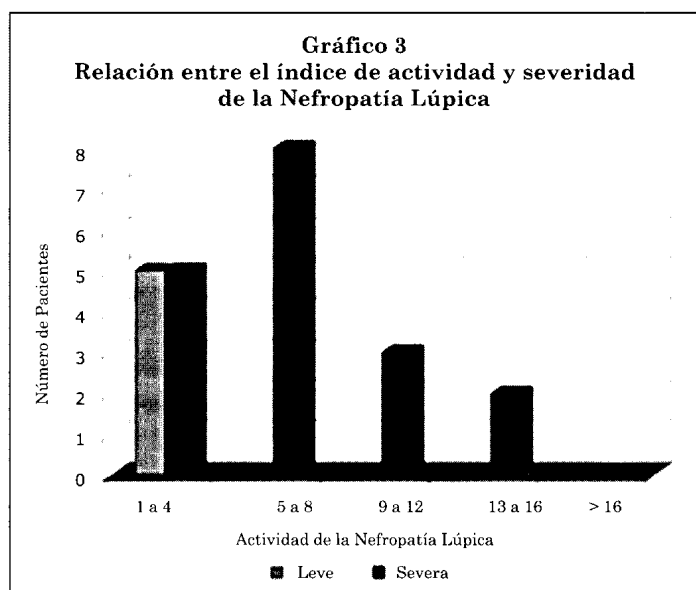
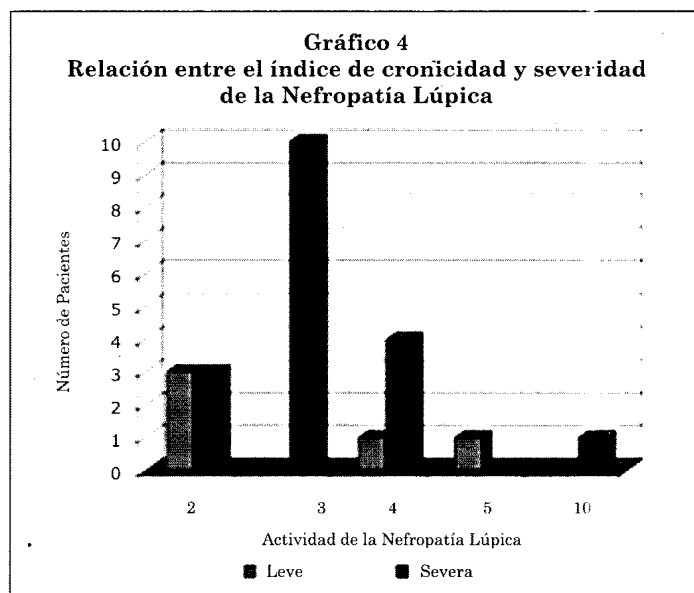
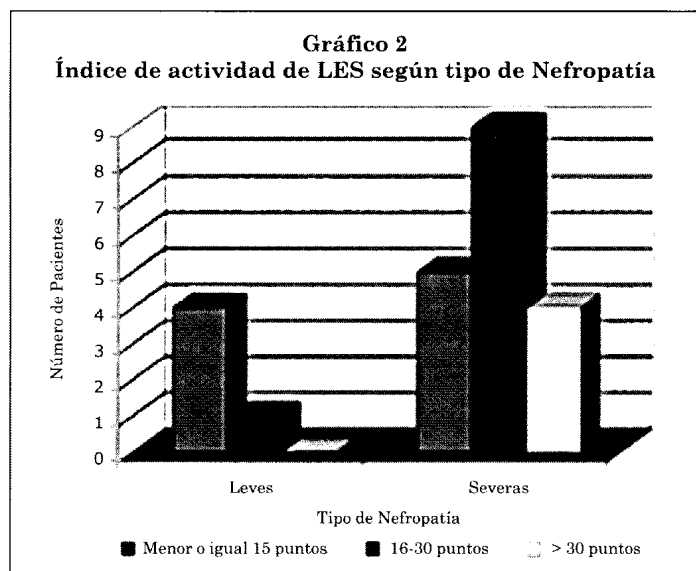
Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis de los resultados. La muestra fue dividida según criterios histológicos en dos grupos: nefropatía lúpica leve, que agrupó a los casos con nefropatía tipo IIa y IIb (5 pacientes), y nefropatía lúpica severa, los tipos III, IV y V (18 pacientes). En la muestra no hubo pacientes con clases histológicas tipo I y tipo VI de la clasificación de la OMS.

La distribución de los pacientes estudiados según el tipo de nefropatía es mostrada en el Gráfico 1.

De acuerdo al Gráfico 1, el 22% correspondió a formas leves de la nefropatía y el 78% a formas severas de la nefropatía.



Con respecto a la proporción de pacientes que presentaron IRC fue de 34,78% (8 pacientes). De éstos, el 12,5%



vera donde el 72,22% presentó un índice mayor de 15 puntos, lo que se explica por la presencia de compromiso en otros órganos blanco diferentes del riñón que señalan severidad de la enfermedad (Gráfico 2).

En las formas leves el índice de actividad de la nefropatía tuvo un valor medio de $1,8 \pm 0,84$ (rango de 1 a 3) y en las severas un valor medio de $6,7 \pm 3,5$ (rango de 2 a 14) (Gráfico 3).

El índice de cronicidad de la nefropatía fue similar en ambos grupos, con un valor medio para las leves de $3 \pm 1,4$ (rango de 2 a 5) y para las severas de $3,44 \pm 1,75$ (rango de 2 a 10). Gráfico 4.

correspondió a nefropatía lúpica leve y 87,5% a formas severas. De los 8 pacientes con IRC, el 25% presentó IRC leve, el 62,5% IRC moderada y 12,5% IRC severa.

Al evaluar el índice de actividad de la enfermedad (según escala SLEDAI, [69]) en los 23 pacientes, 9 (39,13%) presentaron un índice ≤ 15 puntos, 10 (43,47%) > 15 y ≤ 30 puntos, y solo 4 (17,39%) un índice de actividad de la enfermedad > 30 puntos. El 80% de los pacientes con nefropatía lúpica leve tuvo un índice menor de 15 puntos en comparación con los pacientes con nefropatía se-

III.1. Proteinuria

Los controles mostraron un valor medio de proteínas en orina en condiciones basales dentro de límites normales ($0,130 \pm 0,039$ g/24 horas); postcarga proteica la media fue de $0,180 \pm 0,152$ g/24 horas. La diferencia entre ambos valores fue de 0,049 g/24 horas, sin significancia estadística.

La magnitud de la proteinuria en condiciones basales fue menor en las formas leves (media de $0,281 \pm 0,318$ g/24 horas) que en las formas severas (media de $2,225 \pm$

2,578 g/24 horas) con una $p = 0,09$ al comparar ambos valores.

En la nefropatía lúpica leve, la magnitud de la proteinuria postcarga fue de $0,480 \pm 0,306$ g/24 horas. En este grupo la diferencia de la proteinuria en condiciones basales y postcarga fue significativa ($p = 0,05$).

En las formas severas de la nefropatía, la proteinuria postcarga fue de $3,110 \pm 3,914$ g/24 horas. Si bien la diferencia de proteinuria en esta forma de nefropatía fue de 0,885 g/24 horas comparando condiciones basales y postcarga, no hubo significancia estadística ($p = 0,190$).

La comparación de la proteinuria en condiciones basales entre los controles y los pacientes con nefropatía lúpica leve no fue significativa. Postcarga la diferencia si fue significativa entre ambos grupos ($p = 0,019$).

Al comparar la proteinuria en ambas formas (leves y severas) luego de la sobrecarga, no hubo significancia estadística ($p = 0,110$). Estos resultados son mostrados en el gráfico 5.

En los pacientes con nefropatía lúpica severa, la proteinuria en condiciones basales fue mayor en el tipo

IV de la clasificación histológica de la OMS. Sin embargo, la clase V fue la que presentó la mayor diferencia en la magnitud de la proteinuria al comparar condiciones basales y postcarga proteica.

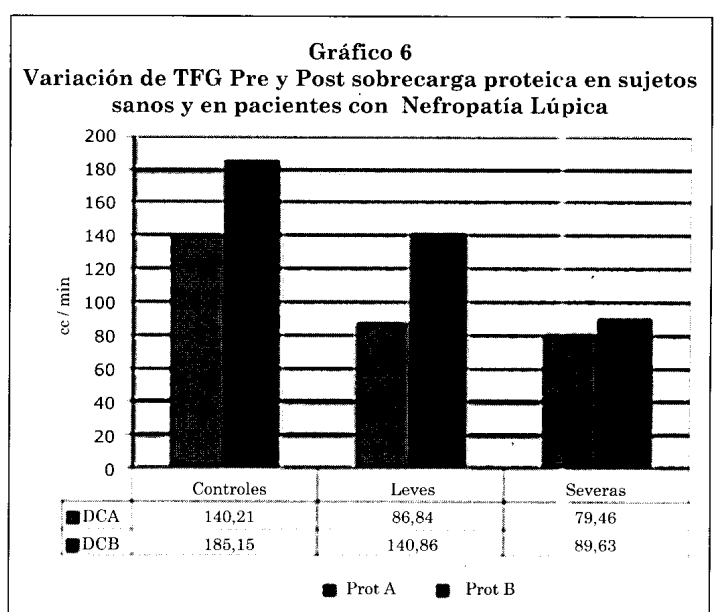
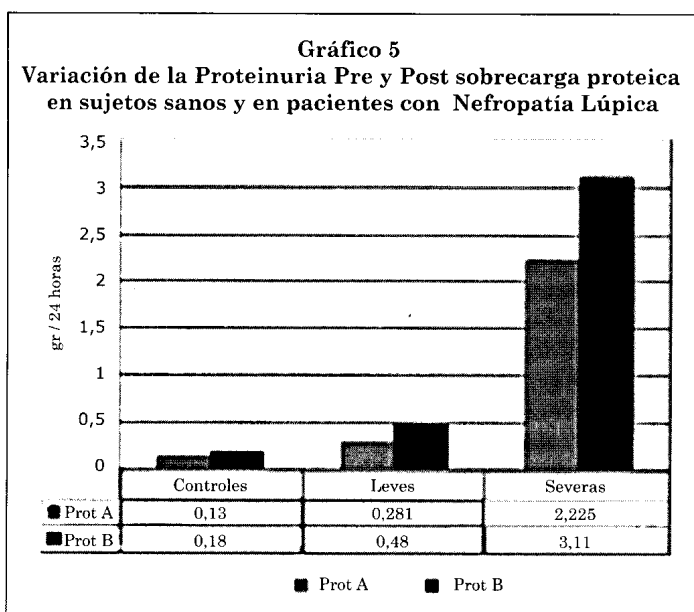
En los pacientes con nefropatía lúpica leve bajos niveles de proteinuria correspondieron con índices de actividad de nefropatía también bajos. No se encontró correlación entre la proteinuria y las otras variables funcionales renales evaluadas (índice de cronicidad, RFR, FeNa).

III.2. Tasa de Filtración Glomerular y Reserva Funcional Renal

En términos generales la tasa de TFG se incrementó después de la sobrecarga de proteína (Gráfico 6).

En los controles sanos, la TFG basal y postcarga fue de $140,21 \pm 39,43$ ml/min y $185,15 \pm 71,02$ ml/min respectivamente ($p = 0,09$). Esta variación muestra la capacidad del riñón de aumentar su nivel funcional.

La reserva renal en estos individuos fue de $45,07 \pm 77,73$ ml/min.



De allí que los controles en estado de reposo utilizan sólo una fracción (75%) de su capacidad de filtración.

Los resultados de la carga proteica sobre la TFG en los pacientes con nefropatía lúpica son presentados en la tabla 7.

Tabla 7

Tipo de Nefropatía		TFG (ml/minuto/1,73m ²)	
	Clase OMS	Basal	Post-carga
<i>Leves</i>	II-a	138,65	117,95
	II-a	93,9	115,7
	II-b	34,95	152
	II-b	86,59	203,58
	II-b	80,13	115
<i>Media</i>		86.84	140.86
<i>Severas</i>	III-a	36,8	110,5
	III-a	117,6	49,9
	III-b	62,32	33,2
	III-b	58	49
	III-b	89,2	88,2
	III-b	20,76	28,88
	III-c	157,03	65,2
	IV-a	8,75	11,1
	IV-a	123,5	65,1
	IV-a	77,12	118,04
	IV-b	33,12	51,45
	IV-b	95,87	93,82
	IV-c	81,68	107,68
	V-a	137,6	126
	V-a	109,6	104
	V-b	102,8	310
	V-c	91,6	125,8
	V-c	27,07	75,6
<i>Media</i>		79.46	89.63

La TFG en la nefropatía lúpica leve fue de $86,84 \pm 36,98$ ml/min en condiciones basales y de $140,86 \pm 38,35$ ml/min postcarga de proteínas. Esta diferencia fue significativa desde el punto de vista estadístico ($p = 0,036$). La RFR fue de $54,02 \pm 61,08$ ml/min. Estos pacientes en estado de reposo utilizaron el 61% de su capacidad de filtración.

En las formas severas de la nefropatía la TFG basal fue de $79,46 \pm 42,48$ ml/min y postcarga fue de $89,63 \pm 65,13$ ml/min ($p = 0,58$). Su reserva funcional fue de $10,16 \pm 64,31$ ml/min. Estos pacientes utilizan el 88,65% de su capacidad de filtración.

Al comparar la TFG entre controles y enfermos post-sobrecarga la diferencia fue significativa ($p = 0,005$).

Si se compara el grupo control con las formas leves de la nefropatía lúpica en lo que respecta a la TFG, su comportamiento fue muy similar en condiciones basales y postsobrecarga proteica.

No hubo diferencias significativas desde el punto de vista estadístico al comparar la TFG entre las formas leves y severas en condiciones basales ($p = 0,99$) y postcarga ($p = 0,11$).

Dentro del grupo de la nefropatía severa, la clase histológica V tuvo un comportamiento de la TFG similar a las formas leves y a los controles. Al comparar la RFR en la nefropatía leve y severa se encuentra un valor de $p = 0,06$. La correlación en los dos tipos de nefropatía de la RFR con otras variables funcionales renales, tales como proteinuria, índice de actividad y cronicidad de la nefropatía y FeNa, no mostró significancia estadística. En términos prácticos el estudio no demostró que a menor RFR mayor es la proteinuria y el FeNa y más altos los índices de actividad y cronicidad de la nefropatía.

III.3. Excreción Fraccional de Sodio

La FeNa tuvo un valor medio menor de uno en los controles y en los pacientes con nefropatía lúpica. Las diferencias en esta variable funcional al comparar entre sí las formas leves y severas de la nefropatía no fueron significativas ni en condiciones basales ni postsobrecarga.

La correlación entre la FeNa con el resto de variables funcionales evaluadas, no mostró significancia estadística.

IV. DISCUSION

La presencia de nefritis es considerada como el factor más importante que influye en el pronóstico en LES.³⁶ Entre 40-75% de los pacientes con LES presentan manifestaciones clínicas de enfermedad renal, mientras que las alteraciones histológicas son encontradas en casi todos los pacientes. Sin embargo algunos pueden tener evidencias de nefritis en la biopsia renal sin hallazgos clínicos de la misma.³⁷

Por otra parte los signos clínicos de nefropatía pueden ser orientadores acerca del tipo histológico de nefritis, pero no permiten establecer con certeza, hasta cierto punto, que tan severo es el compromiso funcional del parénquima renal.^{37,38}

El deterioro funcional progresivo ocurre en la mayoría de las formas de enfermedad renal crónica.³⁹ Las complejas interacciones entre mecanismos hemodinámicos (hipertensión glomerular) y aquellos que modulan el daño celular glomerular, incluyendo efectos de factores de crecimiento, determinan el balance entre crecimiento/proliferación y muerte celular, acúmulo y degradación de matriz extracelular, elementos todos determinantes en el desarrollo y progresión de esclerosis y enfermedad renal.^{7,10,40-43}

En el presente estudio se demostraron las diferencias existentes en variables funcionales renales en condiciones basales y como una sobrecarga de proteínas permite mostrar un deterioro funcional no evidente en condiciones de reposo.

Todos los pacientes incluidos en el estudio enfermedad renal demostrada por evaluación histológica. La distribución de los pacientes según el tipo histológico en la muestra fue homogénea. La OMS, según datos aportados por la literatura y dependiendo de la selección de pacientes y factores étnicos, menciona a la GNL clase IV como el tipo histológico más frecuente, seguida por la clase III y V (74). En nuestra serie el mayor porcentaje de pacientes, estuvo dentro de las formas severas de la nefropatía (clases III, IV y V); de otra parte, la proporción de pacientes con GN-LES que presentaron IRC e IRC-terminal estuvo dentro de la descrita en otros reportes, así como el hecho que las formas proliferativas

fueron las que presentaron mayor deterioro de la función renal.²⁷

En lo que respecta al índice de actividad de la enfermedad (SLEDAI), la mayoría presentó actividad leve a moderada. Si bien la escala tiene un rango hasta 105 puntos, la mayoría de los pacientes con LES tienen de 3 a 5 órganos afectados,³³ como se observó en la muestra en estudio.

El índice de actividad de la nefropatía fue reflejo del tipo histológico, con valores bajos en la clase II. y de moderados a altos en las formas severas. Sin embargo, en este último grupo el índice fue variable, probablemente debido al tratamiento con esteroides y citotóxicos recibido por los pacientes, capaces de modificar la actividad inflamatoria/inmune sistémica y renal.

Diversos estudios demuestran el valor pronóstico del índice de cronicidad de la nefropatía, ya que se ha correlacionado con sobrevida del paciente y sobrevida renal.^{27,36,44} En la muestra no hubo diferencias entre los dos grupos (leves y severos) en el índice de cronicidad, si bien el valor ≥ 3 puntos es considerado de mal pronóstico (45-49). Sería necesario un seguimiento a largo plazo donde se evaluara sobrevida del paciente y sobrevida renal en esta muestra.

La proteinuria es otro marcador de enfermedad renal.¹²⁻¹⁷ Recientes estudios demuestran su relación con la progresión de la misma. Ya no se considera como un epifenómeno a la hipertensión glomerular, sino como el factor determinante y responsable del deterioro de la función renal, vía glomeruloesclerosis, por los cambios que induce sobre las células glomerulares, mesangiales y el epitelio tubular.^{10,40-42,50,51}

En la muestra en estudio la proteinuria en condiciones basales fue mayor en las formas severas de nefropatía lúpica como corresponde a tipos histológicos donde existe proliferación celular marcada. Sin embargo, el estímulo funcional que significó la sobrecarga de proteínas, no condujo en las formas severas a una diferencia significativa en la proteinuria al comparar condiciones basales y postcarga. Es probable que la sobrecarga haya sido insuficiente al no promover un aumento del flujo sanguíneo renal y de las presiones intraglomerulares, que se expre-

saría en mayor proteinuria. Esto puede explicarse en varias pacientes con proteinuria de moderada a severa (rango nefrótico) por la presencia de edema secundario a hipoalbuminemia, que bien pudo impedir la absorción intestinal adecuada de la sobrecarga.

Es importante señalar que las diferencias en la proteinuria en condiciones basales y postcarga entre las formas leves y severas, es marcada desde el punto de vista clínico, a pesar de no mostrar significancia estadística. Esto puede ser debido a la gran heterogeneidad en los valores de proteinuria que presentó el grupo de nefropatía severa, con un rango desde menos de 0,5g/24 horas hasta síndrome nefrótico franco, con proteinurias masivas de 11,6g/24 horas. De nuevo, la inclusión de pacientes que recibieron esteroides y/o citotóxicos, pudo modificar la magnitud de la proteinuria y la respuesta a la sobrecarga, al disminuir la actividad inflamatoria. Si a esto se añade los que recibían inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los cuales son capaces de revertir la HTG,^{6,10} explicaría por qué algunos pacientes no mostraron variaciones en la proteinuria con la sobrecarga. Por otra parte, el uso de la proteinuria como índice de actividad de la nefropatía no fue demostrado en el estudio.⁴⁸ Sólo en las formas leves, bajos índices de actividad se correlacionaron con magnitud leve de proteinuria. Las formas severas no mostraron correlación entre ambos parámetros (altos índices de actividad con baja proteinuria y viceversa), lo que se explica por lo señalado previamente con respecto al tratamiento.

En los pacientes con nefropatía lúpica leve la sobrecarga de proteínas mostró evidencia clara del daño glomerular existente, por el aumento cercano al doble del valor basal de la proteinuria. Estos hallazgos respaldan el uso ya conocido de la proteinuria como marcador más precoz de enfermedad glomerular que otras variables funcionales renales.¹²⁻¹⁷ Además, demostró que en estos pacientes el daño parenquimatoso renal no es severo; al someterlos a una prueba funcional mostraron reserva renal disponible, y por lo tanto sus nefronas no están sometidas a los cambios hemodinámicos compensatorios (HTGI) a la pérdida de nefronas por la enfermedad.

En riñones sanos la TFG es variable, y con capacidad de aumentar en respuesta a una variedad de estímulos a corto y largo plazo. Una elevación transitoria en la TFG

es observada en humanos y animales de experimentación luego de la ingesta de proteínas o la infusión de glicina. Este aumento de la TFG en reposo indica reserva renal. En enfermedad renal, una disminución en la capacidad de filtración o TFG alcanzada por estimulación y una disminución o ausencia de reserva renal, puede preceder la caída en la TFG en reposo o el aumento en la creatinina plasmática.³⁰ La TFG postcarga de proteínas refleja la capacidad de filtración del riñón y por lo tanto puede ser un índice más fidedigno de la integridad anatómica y funcional del parénquima renal.²⁸ Los pacientes con GNL leve tuvieron una TFG basal y postcarga equivalente a la que presentaron sujetos sanos sin enfermedad renal. En ellos la evidencia de daño renal vino dada por el aumento en la proteinuria por encima del rango normal y por supuesto los hallazgos en la biopsia renal.

Si bien la diferencia en la TFG en reposo y postcarga entre ambos grupos (nefropatía leve y severa) no mostró significancia estadística, es notable su semejanza con resultados obtenidos en otros estudios, donde muestran una reducción o ausencia de RFR en formas más severas de enfermedad renal.²⁸⁻³⁰ Cuando no existe reserva renal, la TFG basal puede ser un buen indicador del nivel funcional de la masa renal residual.²⁹ Esta falta de significancia entre los 2 grupos en la TFG postcarga puede ser debido a la gran variabilidad en los valores de TFG obtenidos luego de la estimulación en el grupo con nefropatía severa y al reducido número de pacientes con formas leves de la enfermedad. Es de hacer notar que hubo pacientes en los cuales este valor fue menor al obtenido en condiciones basales. Una posibilidad es que la sobrecarga no fue absorbida a tal punto que permitiera el aumento del FPR que ocurre paralelo al aumento de la TFG postcarga. Otro supuesto sería que en estas pacientes la carga de proteínas produjo vasoconstricción de la arteriola aferente, vasodilatación de la eferente o bien vasodilatación de ambas, con mayor efecto sobre la arteriola eferente y la subsiguiente disminución en la presión de filtración y de la TFG. Cambios en el mesangio con efectos sobre la superficie de filtración también se han planteado como explicación a este fenómeno en pacientes con nefropatía diabética.³⁰

La ausencia de reserva renal observada en algunos pacientes puede ser un índice de hiperfiltración en las

nefronas residuales, por lo que en ellos tendría indicación el uso de IECA y una dieta baja en proteínas.

Finalmente, la FeNa tanto en controles sanos como en sujetos enfermos mostró un comportamiento uniforme, sin variaciones entre los grupos ni posterior a la sobrecarga, conservando valores < 1 . Los pacientes con nefropatía severa no presentaron una FeNa mayor; este hallazgo es de esperar si se toma en cuenta que sólo un pequeño porcentaje de los pacientes presentó IRC terminal y que generalmente el balance de sodio se mantiene hasta esa etapa.⁵²⁻⁵⁴

V. CONCLUSIONES

Los pacientes con nefropatía lúpica severa tienen menor TFG postcarga y RFR menor o ausente. La actividad de la nefropatía es mayor en los tipos histológicos más severos. La actividad de la nefropatía no se correlaciona directamente con el grado de proteinuria, TFG, RFR y FeNa. La proteinuria después de la sobrecarga se incrementa en forma más marcada en la nefropatía leve. En pacientes con nefropatía lúpica leve la sobrecarga de proteínas demostró daño parenquimatoso en ausencia de alteraciones en la TFG y proteinuria basales.

La TFG y RFR es normal en nefropatía lúpica leve. La FeNa se mantiene normal en pacientes con nefropatía lúpica severa sin IRCT. La sobrecarga con PAVB es un método útil en la evaluación de las repercusiones funcionales del daño parenquimatoso renal en GN-LES.

VI. RECONOCIMIENTO Y AGRADECIMIENTO

Este trabajo fue parcialmente financiado por la Ayuda Menor del año 2000 otorgada por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico al Profesor Rafael E. Vargas-Arenas Tutor, por los recursos aportados por el Hospital Vargas para la asistencia a este tipo de pacientes y por aportes personales de los tesisistas.

Los tesisistas desean manifestar especial agradecimiento: A sus padres por todo su apoyo y confianza. A la Dra. Clarabella Pereira del Servicio de Radiología del Hospi-

tal Vargas de Caracas por su valiosa colaboración en la realización de la ecografía renal. Al Servicio de Bioanálisis Rafael Rangel del Hospital Vargas de Caracas, sección de Química y en especial a la Licenciada Sol de Bello, por su participación en los aspectos operacionales del estudio. A los estudiantes de la Escuela de Medicina José María Vargas que participaron activamente en este trabajo. Al Instituto de Anatomía Patológica de la Universidad Central de Venezuela en la persona del Dr. José Atahualpa Pinto, por la evaluación histológica renal. A todos los pacientes, y en especial a los enfermos con lupus, motivación de este trabajo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pollak VE, Pirani CL: Lupus Nephritis. Pathology, pathogenesis, clinical pathologic correlations and prognosis. En: Wallace D, Hahn B H (eds): *Dubois' Lupus Erythematosus. Section VI. Systemic Lupus Erythematosus, Part D: Lupus Nephritis*, Chap. 53. Philadelphia, Penn, USA, Lea & Febiger. 1993, 4ª Edición, pp: 525-41
2. Cameron JS: The long-term outcome of glomerular diseases. En: Schrier RW, Gottschalk CW (eds): *Diseases of the Kidney*. Vol II, Chap. 10. Boston, Mass, USA, Little, Brown and Co. 1988, 4th edition, pp: 2127-89
3. Vargas-Arenas RE: Estudio Integral de la Nefropatía Lúpica. Trabajo de Ascenso a Profesor Asociado. Cap. V. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Caracas. Manuscrito mimeografiado. 1993, pp:195-200
4. Vargas-Arenas R. E. Glomerulopatías. En: Wuani H, Vargas-Arenas R.E. (eds): *Manual de Medicina Interna*. Vol. II, Cap. VIII. Caracas, Venezuela, Facultad de Medicina UCV, Litopar C.A. de Artes Gráficas. 1998, pp: 689-710
5. Vargas Arenas RE: Factores no inmunológicos en la progresión de la enfermedad renal glomerular crónica. *Rev Fed Med Venez* 1994; 2(3-4) 75-85
6. Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I: The progression of renal disease. *N Engl J Med* 1998;318:1657-67
7. Fogo A: Pathology of progressive nephropathies. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000, 9:241-46
8. Ruiz-Ortega M, González S, Serón D, Condom E, Bustos C, Largo R et al: ACE inhibition reduces proteinuria, glomerular lesions and extracellular matrix production in a normotensive rat model of immune complex nephritis. *Kidney Int* 1995; 48:1778-91
9. Riser B, Cortes P, Yee J: Modelling the effects of vascular stress in mesangial cells. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000, 9:43-7
10. Remuzzi G, Ruggenenti P, Benigni A: Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 1997; 51:2-15
11. Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L, Matalone M, Pisoni R, Gaspari F, Remuzzi G, on behalf of the "Gruppo Italiano Di Studi Epidemiologici in Nefrologia" (GISEN). Proteinuria predicts end stage renal failure in non-diabetic chronic nephropathies. *Kidney Int* 1997; 52(suppl.63):S54-S57
12. Coppo R, Porcellini MG, Gianoglio B, Alessi D, Peruzzi I, Amore A et. al: Glomerular permselectivity to macromolecules in reflux nephropathy. *Clin. Nephrol* 1993, 40 (6):299-307

13. Kimmel PL, Umana Wol, Bosch P: Abnormal urinary protein excretion in HIV-infected patients. *Clin Nephrol* 1993; 39(1):17-21
14. Luke Dr, Sarnoski TP, Dennis S: Incidence of microalbuminuria in ambulatory patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Nephrol* 1992; 38(2):69-74
15. Mogensen CE, Damsgaard EM, Froland A, Nielsen S, DeFine Olivarius N, Schmitz A: Microalbuminuria in non insulin-dependent diabetes. *Clin. Nephrol*, 1992; 38 (Suppl 1):S28-S39
16. Rambašek M, Fliser D, Ritz E: Albuminuria of hypertensive patients. *Clin. Nephrol* 1992; 38(Suppl 1):S40-S45
17. Widstam-Attorps U, Berg U, Bohman SO, Lefvert AK: Proteinuria and renal function in relation to renal morphology. *Clin Nephrol* 1992; 38(5):245-53
18. Oberbauer R, Haas M, Mayor G: Proteinuria as a consequence of altered glomerular permselectivity-clinical implications. *Clin Nephrol* 1996; 46(6):357-61
19. Al-Nawab MD, Davies DR: Alterations in the glomerular charge barrier in human lupus nephritis. *J. Pathol* 1994; 173:45-52
20. Furness P, Turner D, Cotton R: Basement membrane charge in human glomerular disease. *J Pathol* 1986; 150(4):267-78
21. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF et al: Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25(11):1271-77
22. Hamburger J, Richet G, Crosnier J (eds): Exploración Funcional del Riñón. Barcelona, España, Editorial Elcien. 1965
23. Kark RM, Muhrcke RC: Biopsy of the kidney in prone position. *Lancet* 1954; 1047
24. Pinto JA: Inmunopatología Glomerular. Caracas, Venezuela, Fondo Editorial Acta Científica Venezolana, Editorial Torino. 1992, pp:140
25. Coons AH: Histochemistry with labelled antibody. *Int Rev Cytol* 1986; 5:1
26. Berden J: Lupus nephritis. Nephrology forum. *Kidney Int* 1997; 52:538-58
27. Berden JH, Assmann KJ: Renal involvement in collagen vascular disease and dysproteinemias. Klahr S (eds). En Atlas of diseases of the kidney On-Line Edition Series. Schrier R (eds). Vol 4, Chap 11, pp:1-16. <http://www.kidneyatlas.org/toc.htm>
28. Bosch J, Lauer A, Glabman S: Short-term protein loading in assessment of patients with renal disease. *Am J Med* 1984; 77:873-79
29. Bosch J, Saccaggi A, Lauer A, Ronco C, Belledonne M, Glabman S: Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate. *Am J Med* 1983; 75:943-50
30. Bosch J, Lew S, Glabman S, Lauer A: renal hemodynamic changes in humans. Response to protein loading in normal and diseased kidneys. *Am J Med* 1986; 81:809-15
31. Hostetter T: Human renal response to a meat meal. *Am J Physiol* 1986; 250(19): F613-18
32. Bakris G, Smith A: Effects of sodium intake on albumin excretion on patients with diabetic nephropathy treated with long-acting calcium antagonists. *Ann Intern Med* 1996; 125(3):201-4
33. Bombardier C, Gladman D, Urowitz M, Caron D, Chang Ch, et al: Derivation of the SLEDAI. *Arthritis Rheum* 1992; 35(06):630-40
34. Téllez D RE: Fisiología Renal Básica. Valencia, Estado Carabobo, Universidad de Carabobo, Talleres de Gráficas Emil. 1995
35. Dawson-Saunders B, Trapp RG. Basic and clinical biostatistics. Norwalk, USA, Appleton Lange. 1994
36. Mosca M, Pasquariello A, Tavoni A, Moriconi L, Moneta I, Innocenti M et al: Predictors of renal outcome in diffuse proliferative glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997; 6(4):371-8
37. González-Crespo M, López-Fernández J, Usera G, Poveda M, Gómez-Reino J: Outcome of silent lupus nephritis. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26(1):468-76
38. Massardo L, Martínez ME, Jacobelli S, Villarroel L, Rosenberg H, Rivero S: Survival of chilean patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1994;24(1):1-11
39. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, et al: Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123:754-62
40. Remuzzi G, Bertani T: Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules?. *Kidney Int* 1990; 38:384-94
41. Fogo AB: glomerular hypertension, abnormal glomerular growth, an progression of renal diseases. *Kidney Int* 2000; 57(suppl.75):S15-S21
42. Gansevoort R, Navis G, Wapstra F, Jong P, Zeeuw D: Proteinuria and progression of renal disease: Therapeutic implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997, 6:133-40
43. Zatz R: Haemodynamically mediated glomerular injury: the end of a 15-year-old controversy? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996, 5:468-75
44. McLaughlin J, Bombardier C, Farewell V, Gladman D, Urowitz M: Kidney biopsy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994; 37(4):559-67
45. Austin H, Boumpas D, Vaughan E, Balow J: Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: Contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int* 1994; 45:544-50
46. Esdaile J, Abrahamowicz M, MacKenzie T, Hayslett J, Kashgarian M: The time-dependence of long-term prediction in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37(3):359-68
47. Kashgarian M: Lupus nephritis: Lessons from the path lab. *Kidney Int* 1994; 45:928-38
48. Nossent H, Henzen-Logmans S, Vroom T, Berden J, Swaak T: contribution of renal biopsy data in predicting outcome in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33(7):970-77
49. Jerums G, Panagiotopoulos S, Tsalamandris C, Allen TJ, Gilbert RE, Comper WD: Why is proteinuria such an important risk factor for progression in clinical trials?. *Kidney Int* 1997; 52(suppl. 63):S87-S92
50. Hebert LA, Agarwal G, Sedmak DD, Mahan JD, Becker W, Nagaraja HN: Proximal tubular epithelial hyperplasia in patients with chronic glomerular proteinuria. *Kidney Int* 2000; 57:1962-67
51. Sharma R, Khanna A, Sharma M, Savin VJ: Transforming growth factor-1 β increases albumin permeability or isolated rat glomeruli via hydroxyl radicals. *Kidney Int* 2000; 58:131-36
52. Agodoa L, Eknoyan G, Ingelfinger J, Keane W, et al. Assessment of structure and function in progressive renal disease. *Kidney Int* 1997; 52(suppl. 63):S144-S150
53. Brenner BM, Mackenzie HS. Nephron mass as a risk factor for progression of renal disease. *Kidney Int* 1997; 52(suppl. 63): S124-S127
54. García García M: Insuficiencia renal crónica. En: Farreras P, Rozman C (eds): Medicina Interna. Vol 1, Sección 6. Madrid, España, Mosby-Doyma Libros, S.A. Madrid. 1995, 13a Ed., pp:886-92

DEMENCIA EN PACIENTES AMBULATORIOS QUE HAN SUFRIDO UN ICTUS

María Gabriela Cortez Montero*, Rubén Darío Ramírez Vargas*, Marcos Luis Troccoli Hernández*

RESUMEN

Problema: La demencia vascular es considerada un problema de salud pública. La frecuencia es alta, posterior a una enfermedad cerebrovascular. Los ictus incrementan considerablemente el riesgo de demencia.

Objetivos: Nuestro principal objetivo fue determinar la relación que existía entre la enfermedad cerebrovascular y la demencia.

Métodos: Entrevistamos a 75 pacientes con enfermedad cerebrovascular de 3 meses a un año de evolución, que asistieron a la consulta de Medicina y al Programa Ictus del Departamento de Medicina Interna de Hospital Dr. Domingo Luciani, entre Febrero a Julio del presente año. El Minimental test (MMSE) se utilizó como valorador de demencia. Mediante la entrevista al familiar (SSIQCOCODE) se determinó demencia previa.

Resultados: 55 pacientes (73,33%) con enfermedad cerebrovascular tenían demencia según los resultados del MMSE. Mediante ANOVA, se logró establecer una discriminación entre medias de grupos solamente al comparar el hallazgo tomográfico de atrofia cortical, en grupo de pacientes con enfermedad cerebrovascular y demencia ($F=17,73$). Al ha-

cer el análisis de regresión lineal a cada una de las variables continuas con respecto a cada tipo de valorador diagnóstico de demencia, se obtuvo en el caso de edad con respecto al MMS, una correlación con $p<0.0001$; estableciéndose $\beta=-0,343$ con $c=39,245$ y $r=0,6034$. El análisis de las variables nominales se realizó con tablas de contingencia de χ^2 con corrección de Yates a dos colas con un valor de $\alpha=0,05$ para significancia.

Conclusiones: Solamente disartria, aortoesclerosis y antecedentes de cardiopatías, fueron los factores de riesgo asociados a demencia en pacientes con enfermedad cerebrovascular. El conocimiento de la presencia de ciertas combinaciones de características demográficas en un individuo, apoya en la probabilidad previa del diagnóstico de una determinada enfermedad.

Palabras Claves: Enfermedad Cerebrovascular, Demencia, Factores de riesgo.

DEMENCIA IN OUT PATIENTS AFTER A STROKE

ABSTRACT

Problem: Vascular dementia is a public health problem, due to its high incidence and because the risk of dementia has increased.

Objectives: To measure the relationship between vascular-brain disease and dementia.

* Departamento de Medicina Interna, Hospital "Dr. Domingo Luciani", El Llanito. Trabajo Especial de Investigación premiado con Mención Honorífica en las XIX Jornadas de Egresados de Postgrado de Medicina Interna. Sociedad Venezolana de Medicina Interna.

Methods: We interviewed 75 patients with vascular-brain disease of 3 months to one year of evolution at the outpatient clinic of internal medicine and the Ictus Program of the Hospital Domingo Luciani of Caracas, Venezuela. The Minimental test was applied to the patients and SSIQCDE was applied to the caregivers, to determine previous dementia.

Results: Fifty five patients (73.33%) had dementia. By ANOVA method we were able to compare cortical atrophy (TC) in the group of patients with vascular-brain disease and dementia.

Conclusions: Disarthria, atherosclerosis and a history of cardiopathy were risk factors in these patients.

Key words: Cerebrovascular, Dementia, Risk factors.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cerebrovasculares predominan en edades medias y avanzadas de la vida. En Venezuela constituyen la 3ra causa de mortalidad.¹ En otros países, como los Estados Unidos de Norteamérica, causan cada año aproximadamente 200.000 muertes, así como importantes secuelas neurológicas.²

En Venezuela, según el censo del año 1990, el 6% de la población general está representada por personas mayores de 60 años. La incidencia del accidente cerebrovascular aumenta con la edad.

La mayoría de las enfermedades cerebrovasculares se presentan como un déficit neurológico focal de comienzo agudo. El déficit puede permanecer estable, mejorar rápidamente o empeorar de forma progresiva. Es el comienzo brusco de un déficit neurológico focal no progresivo, lo que da origen al término ictus, accidente cerebrovascular o apoplejía.^{2,3}

La manifestación clínica de las lesiones vasculares cerebrales, es casi siempre un déficit neurológico de carácter agudo. Las lesiones de origen vascular que determinan estos cuadros son muy variadas, aunque en esencia los mecanismos fisiopatológicos últimos son la isquemia y la hemorragia parenquimatosa.^{2,3}

A los segundos de cesar el flujo sanguíneo en una determinada área del cerebro se produce una insuficiencia metabólica del tejido cerebral. El electroencefalograma registra un enlentecimiento de la actividad eléctrica y la disfunción cerebral se hace clínicamente evidente. Si la circulación se recupera inmediatamente, se produce una recuperación completa de la función. Si el trastorno de perfusión persiste durante varios minutos tiene lugar una lesión neuronal. Períodos más prolongados de isquemia producen una necrosis tisular franca.^{3,4}

Es importante considerar que la mayoría de las alteraciones del intelecto y de la conducta que presentan los pacientes con demencia, son consecuencia directa de la pérdida neuronal de la masa encefálica o enfermedad de Alzheimer.²

La segunda causa más frecuente de demencia es la enfermedad cerebrovascular.^{5,6,7}

La enfermedad cerebrovascular ha sido reconocida desde hace muchos años, como primordial causa de demencia. Actualmente en USA y Europa es considerada la segunda causa más frecuente.^{6,7,8}

La demencia es un síndrome clínico de carácter orgánico caracterizado por un deterioro progresivo y global de las facultades intelectuales, con preservación del nivel de conciencia. La causa más común de demencia es la enfermedad de Alzheimer, la cual constituye 65% de estos casos en personas mayores de 65 años.^{4,9}

En la actualidad, el 10% de la población europea que pertenece a este grupo etario presenta algún signo de demencia y esta proporción alcanza a más del 35% de las personas mayores de 85 años.^{3,4}

La demencia vascular se considera una entidad heterogénea multifactorial. El espectro completo de lesiones de índole vascular capaces de producir alteración cognitiva está todavía por determinar. Son diversos los tipos de lesiones que pueden aparecer y además pueden presentarse con distintos grados de gravedad, lo que dificulta la interpretación de las observaciones.²⁶

Los tres hallazgos neuropatológicos clásicamente relacionados con demencia vascular son los infartos

corticales, infartos lacunares y patología vascular de la sustancia blanca.

El gran dilema de la fisiopatología de la demencia vascular, radica en explicar cómo una patología eminentemente aguda como es el infarto cerebral se convierte en un proceso crónico, en el que las facultades intelectuales van perdiéndose de manera progresiva. Se han formulado varias hipótesis en este sentido.²⁶ Se ha dado importancia a la cantidad o volumen de tejido cerebral lesionado o infartado, que estaría en relación con el número de infartos y el tamaño de los mismos como principal determinante de la aparición de alteración cognitiva (hipótesis volumétrica). En un principio se había establecido que aparece demencia cuando el volumen de infarto sobrepasa los 100 ml, posteriormente, estudios anatomopatológicos y de neuroimagen han mostrado que tal umbral es variable, y puede aparecer demencia con volúmenes mucho menores de infarto. Las personas que han sufrido varios ictus pueden desarrollar un déficit cognitivo crónico, que suele denominarse demencia multiinfarto. Los ictus pueden ser grandes o pequeños y suelen afectar a diferentes regiones cerebrales. Para algunos autores, la aparición de la demencia parece depender en parte del volumen total de corteza cerebral lesionada.^{2,3}

La topografía o localización de las lesiones vasculares ha sido también objeto de estudio (hipótesis topográfica).²⁶ En algunos casos de demencia vascular, el cuadro cognitivo completo puede deberse a la presencia de un solo infarto de localización inconstante. Son las llamadas demencias vasculares por infarto estratégico, entre las que se incluyen los infartos del gyrus angular y los infartos talámicos bilaterales paramedianos, entre otros. Se trata no obstante de casos pocos frecuentes.

La asociación a otra patología de tipo degenerativo (enfermedad de Alzheimer), es otra de las hipótesis que se esgrimen para explicar cómo la enfermedad cerebrovascular puede ser causa de un cuadro de deterioro cognitivo progresivo y demencia (demencia mixta).²⁶

Sin embargo, quedan muchas preguntas por responder en cuanto a la manera en que la lesión cerebral de origen vascular destruye el engranaje anatomofuncional que da sustento a las funciones cognitivas.

Los primeros síntomas de demencia suelen consistir en ligera confusión, apatía, cambios de personalidad y pérdida de memoria. Más adelante aparecen ya serios problemas en la capacidad de juicio y en la orientación y la dependencia de otras personas para las actividades cotidianas.³

Los criterios de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) para la demencia vascular consisten en desarrollo de trastornos cognitivos y signos de focalización neurológica, e incluyen todo lo siguiente:⁵

- A. Desarrollo de trastornos cognitivos variados, manifestados por (ambos):
 - 1. Alteración de la memoria (deterioro en la habilidad para aprender nueva información o para recordar información previamente aprendida).
 - 2. Uno o más de los siguientes trastornos cognitivos:
 - i. Afasia
 - ii. Apraxia
 - iii. Agnosia
 - iv. Alteración para ejecutar acciones
- B. Los déficit cognitivos mencionados en el criterio anterior, afectan las funciones sociales significativamente y representan una disminución del nivel de sus funciones previas.
- C. Signos y síntomas de focalización neurológica (por ejemplo: hiperreflexia, respuesta extensora plantar, parálisis pseudo bulbar, debilidad de las extremidades) o evidencias de laboratorio indicativas de enfermedad cerebrovascular (por ejemplo: múltiples infartos que abarquen corteza y sustancia blanca) que están relacionadas etiológicamente con el trastorno.
- D. Los déficit señalados anteriormente no deben ocurrir durante el curso de un delirio.

Existen pruebas para reconocer la demencia de forma rápida y práctica. Se trata de cuestionarios fáciles de aplicar y que proporcionan información diagnóstica inmediata.

El Mini-mental State (MMSE), descrito por Folstein M. y Folstein S. en 1975, se considera uno de los cuestionarios más extendidos y utilizados para detectar el deterioro cognitivo, por su sencillez pueden aplicarlo residentes, enfermeras o voluntarios. Destaca su comodidad en pacientes ancianos. Se considera un test de gran sensibilidad para la detección de estos trastornos.¹⁰

Una de las principales escalas de isquemia es la de Hachinski, se utiliza para valorar los datos sugestivos de enfermedad cardiovascular que apoyen la hipótesis de un origen vascular de la demencia. Cuando existen dudas entre la etiología degenerativa y la demencia vascular, la puntuación de esta escala puede ayudar al diagnóstico diferencial¹¹.

La mayor longevidad de la población general ha condicionado un gran aumento de la prevalencia de demencia; aunque se describe que pueden causarla a cualquier edad, ciertos factores etiológicos específicos, como la enfermedad cerebrovascular.^{2,3}

Algunos estudios han investigado los factores de riesgo relacionados con demencia postictus, pero aún no se ha llegado a un consenso acerca de éstos.¹²

Barba R, y colaboradores del Hospital de Alarcón en Madrid, en una serie de 251 pacientes con enfermedad cerebrovascular, describieron que un 30% de los pacientes tenían demencia a los 3 meses del seguimiento del ictus, y que aproximadamente un 10% presentaba demencia previamente.⁶

Igualmente, Tarja P y colaboradores del Departamento de Neurología de la Universidad de Helsinki, en búsqueda de los determinantes clínicos de demencia postictus, describieron que en los pacientes con enfermedad cerebrovascular existen múltiples factores independientes que contribuyen a incrementar el riesgo de desarrollar demencia.¹³

A través de una evaluación clínica y entrevista psiquiátrica de los pacientes con 3 meses de evolución del ictus, Desmond DW y colaboradores publican en el año 1999 sus resultados, concluyendo que la demencia es un proceso frecuente, posterior a un evento isquémico cerebral.¹⁴

Troccoli y Mujica de los Hospitales «Dr. Domingo Luciani» y «Dr. Carlos Arvelo» (Caracas-Venezuela) en 1988, concluyen en su estudio clínico de demencia, que un 13% de los 116 pacientes estudiados con edad igual o mayor a 65 años presentaban demencia; y que los tipos de demencia diagnosticados más frecuentes fueron demencia tipo Alzheimer y demencia multiinfarto⁵.

La morbimortalidad de las enfermedades cerebrovasculares ha disminuido en los últimos años, debido en gran medida a un mejor reconocimiento y tratamiento de las enfermedades cardíacas y arteriales subyacentes, incluida la hipertensión.⁸ El tratamiento de la demencia vascular debe dirigirse igualmente hacia estos factores asociados, ya que es menos probable que ocurra una mejoría de la función cognitiva.

En la mayoría de los países desarrollados los ictus generan una notable incapacidad física y laboral, responsable de un importante gasto sanitario. Igualmente, la incidencia de la enfermedad cerebrovascular aumenta con la edad; por eso, aunque la mortalidad por esta causa haya descendido en la mayoría de los países desarrollados en las últimas décadas, el envejecimiento creciente de las poblaciones determina que la prevalencia de este padecimiento y su carga social no disminuyan^{14,15,16}.

Al descenso de mortalidad por ictus, ha contribuido un mejor control de los factores de riesgo y la creciente calidad de vida; sin embargo, los logros en el tratamiento del episodio ictal han sido muy limitados. No obstante, el nihilismo terapéutico no está justificado; el médico debe tener conciencia de que el control de los factores de riesgo de ictus es una medida eficaz, y de que el estudio clínico de estos pacientes y la actitud terapéutica también lo son y pueden serlo cada vez más en un futuro próximo.

Por todo lo antes expuesto se realizó esta investigación, con el fin de determinar los grupos de riesgo para demencia post ictus, en la búsqueda de factores asociados que puedan ser reversibles, tratables y/o prevenibles, en pro de limitar el deterioro cognitivo y en consecuencia mejorar la calidad de vida de los pacientes ambulatorios con enfermedad cerebrovascular.

MÉTODO

Se realizó un estudio epidemiológico, transversal y prospectivo, de todos los pacientes ambulatorios con antecedentes de un ictus, de 3 meses a un año de evolución, que asistieron a la consulta externa de Medicina y del Programa Ictus del Departamento de Medicina Interna del Hospital Dr. Domingo Luciani, entre Febrero a Julio de 2001.

Criterios de inclusión

Todos los pacientes podían ser incluidos, si cumplían los siguientes criterios:

- Pacientes con enfermedad cerebrovascular (de tipo isquémico o hemorrágico) de 3 meses hasta un año de evolución.
- Pacientes sin trastornos del sensorio.
- Pacientes sin afasia.
- Pacientes con familiares o acompañantes.

Sistema de variables e indicadores a medir

Variables	Indicadores
1. Características demográficas	1.1 Edad 1.2 Sexo 1.3 Nivel de instrucción
2. Factores de riesgo vascular	2.1 Antecedentes personales: HTA, Cardiopatía, Diabetes Mellitus, otros Ictus, Dislipidemia, Obesidad, Nefropatía 2.2 Hábitos psicobiológicos: Tabaquismo, Alcoholismo

3. Nivel de incapacidad motora	3.1 Déficit motor: Paresias o plejias 3.2 Trastornos del lenguaje
4. Trazo electrocardiográfico	4.1 Ritmo sinusal 4.2 Otros hallazgos: Crecimiento de cavidades, Trastornos de conducción, Signos de isquemia
5. Radiografía PA de tórax	5.1 Ateromatosis Aórtica 5.2 Cardiomegalia
6. Características tomográficas de la lesión cerebral	6.1 Tipo: Isquémico o hemorrágico 6.2 Presencia o no de Atrofia cortical
7. Puntuación Minimental test (según Folstein y Folstein)	7.1 Normal (>20) 7.2 Anormal (<20)
8. Puntuación SSIQCODE	8.1 Normal 8.2 Anormal
9. Puntuación escala de isquemia	9.1 Demencia degenerativa (Menor o igual a 7) 9.2 Demencia vascular (Mayor de 7)
10. Puntuación escala de capacidad de independencia	10.1 Independiente 10.2 Dependiente

Previo aprobación del protocolo de investigación por el Comité de Ética del Hospital Dr. Domingo Luciani, se procedió a realizar el estudio en las áreas mencionadas del Departamento de Medicina Interna.

Previo consentimiento informado y firmado por el paciente y/o familiar representante, se procedió a realizarle una entrevista y examen físico, los cuales fueron registrados en la hoja de recolección de datos. Se consideró el diagnóstico de enfermedad cerebrovascular cuando

el paciente tenía hallazgos clínicos y tomográficos sugestivos del mismo.

Se les practicó la prueba de valoración de estado mental utilizando el «Mini - Mental Test». En cuanto a la detección de demencia, el «Mini-Mental Test» constituye un test muy sensible, aunque menos específico. Se describe una sensibilidad del 100% para demencia, con una especificidad del 78% y un valor predictivo positivo del 15%.^{10,11} El test se divide en 2 secciones, la primera que requiere sólo respuestas verbales por parte del paciente, abarca orientación, memoria, y atención; siendo

el puntaje máximo 21. La segunda parte del test permite seguir comandos verbales, escribir oraciones, y copiar polígonos complejos similares a la Figura Bender-Gestalt, siendo el máximo puntaje 9, para un total de 30 puntos. Una puntuación mayor o igual a 24 es considerada normal, entre 23 y 18 baja y de 17 a 0 muy baja.¹¹

Adicionalmente se utilizó el test para familiares (SSIQCODE) (Tabla 1) con el fin de determinar la presencia de deterioro cognitivo previo al evento cerebrovascular. Con la versión corta y en español, se le explicó al familiar del paciente que tratara de recordar como

Tabla 1
SSIQCODE

Nombre del paciente _____
Edad _____ Sexo _____ No Historia _____
INFORMADOR _____
Relación con el paciente _____

Trate de recordar como era su familiar hace 10 años y compárelo con su situación actual. Señale los cambios que haya observado en él para cada una de las siguientes cosas:

PUNTUACION	Ha mejorado mucho	1
	Ha mejorado poco	2
	Apenas ha cambiado	3
	Ha empeorado un poco	4
	Ha empeorado mucho	5

- 1) Recordar los nombres de las personas más íntimas.
- 2) Recordar cosas sucedidas en los últimos meses.
- 3) Recordar lo que se habló en una conversación mantenida unos días antes.
- 4) Mantener una conversación sin olvidar lo que dijo poco minutos antes, o sin pararse en medio de una frase, o sin olvidar lo que quería decir.
- 5) Recordar la fecha en que vive.
- 6) Conocer el sitio de los armarios de su casa y dónde se guardan la cosas.
- 7) Saber dónde se encuentra una cosa que se dejó mal colocada.
- 8) Aprender a manejar un aparato nuevo (lavadora, radio, carro).
- 9) Recordar las cosas sucedidas recientemente.
- 10) Aprender cosas nuevas en general.
- 11) Comprender el significado de las palabras poco corrientes.
- 12) Entender artículos de periódicos o revistas en los que está interesado.

era éste 10 años antes, y lo comparara con su situación actual al responder a 17 preguntas, a través de una escala de puntuación del 1 al 5, donde 1: es igual a ha mejorado mucho, y 5: es igual a ha empeorado mucho. Al igual que otros estudios, se aplicó como score óptimo para demencia 57 puntos.^{17,18}

Como escala de isquemia se aplicó la de Hachinski (Tabla 2), cuya puntuación nos orienta en cuanto al diagnóstico diferencial entre demencia degenerativa y de origen vascular. La puntuación máxima es de 18. Una puntuación mayor de 7 sugiere demencia vascular, mientras que una puntuación menor de 4 sugiere una demencia degenerativa primaria.¹¹

Tabla 2
Escala de Isquemia de Hachinski

1. Inicio agudo	2
2. Deterioro a brotes	1
3. Curso con fluctuaciones	2
4. Confusión nocturna	1
5. Preservación de la personalidad	1
6. Depresión	1
7. Síntomas somáticos	1
8. Labilidad emocional	1
9. Historia de hipertensión	2
10. Historia de enfermedad cerebrovascular	2
11. Otros signos de arteriosclerosis	1
12. Síntomas neurológicos focales	2
13. Signos neurológicos focales	2
Puntuación Total	19

Se utilizó una ficha de recolección de datos, que contiene 10 aspectos. Los datos demográficos, que incluyen edad, sexo, procedencia, grado de instrucción y teléfono. Factores de riesgo vascular, donde se especifican los antecedentes personales del paciente como hipertensión arterial, cardiopatías, diabetes mellitus, otros ictus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dislipidemia, tabaquismo, alcoholismo; y al examen físico determinación de cifras tensionales e índice de masa corporal.

En tercer lugar, el registro de incapacidad motora determinado por la presencia o no de: paresias, plejias, o trastorno del lenguaje. Registro del trazo electrocardiográfico, con el cual se determinó la presencia o no de arritmias cardíacas, crecimiento de cavidades, signos de isquemia. Informe de radiografía del tórax, reportándose la presencia o no de ateromatosis aórtica, y cardiomegalia. Hallazgos tomográficos, describiéndose el tipo de enfermedad cerebrovascular, y la presencia de atrofia cerebral.

Puntuación del Minimental test, agrupándose como pacientes dementes aquellos con puntuación < de 20. Total de puntos del SSIQCODE, correspondiendo el punto de corte para demencia previa aquellos con puntuación mayor o igual a 57. Total escala isquemia de Hachinski, siendo 7 el punto de corte para considerar un origen vascular o degenerativo.

Todos los análisis fueron realizados con Matlab® versión 6.0 con librerías de «Statistic Toolbox» de Mathworks Inc. para ambiente Microsoft Windows® e InStat® versión 3.05 de GraphPad Software Inc., ambos con licencia de uso para fines académicos.^{19,20}

METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Las variables nominales se expresaron con su frecuencia y su porcentaje, las variables continuas se expresaron con su media aritmética y desviación típica o estándar.

Para las variables continuas se utilizó el análisis de varianza (ANOVA), el cual permite establecer una discriminación entre medias de grupos, relacionando las varianzas intragrupalas y las varianzas intergrupales. En el caso del presente estudio con el paquete matemático Matlab® 6.0, la sintaxis permite ingresar los valores en forma de vector, retornando un valor de *p* para rechazar la hipótesis nula, la tabla ANOVA con las varianzas intragrupalas e intergrupales, los grados de libertad para cada sentido de análisis y el valor de *F*. Igualmente retorna un gráfico de Boxplot que ofrece una idea de la distribución muestral de cada parámetro analizado, pudiendo así visualizar la mediana y cada percentil de parámetro.

Igualmente se hicieron análisis de regresión lineal mediante método de cuadrados mínimos con modelo lineal aditivo ($y = \beta x + c$) de cada una de ellas (edad, IMC=Índice de Masa Corporal, TAM=Presión Arterial Media y GI=Grado de Instrucción) con respecto a cada tipo de valorador diagnóstico de demencia (MMS=Mini Mental Test, SSIQCODE, Índice de Hachinski), en cada caso se retornan valores de coeficientes de variable con intersección y r de Pearson.²¹

Las variables nominales se analizaron mediante la prueba de ji cuadrada (χ^2) al compararlas con los resultados de las pruebas valoradoras de demencia.

RESULTADOS

De los 82 pacientes que asistieron a la consulta externa y al Programa Ictus del Departamento de Medicina Interna del Hospital Dr. Domingo Luciani, 7 presentaban afasia mixta, lo cual era un criterio de exclusión. Por lo tanto, la unidad muestral quedó representada por un total de 75 pacientes con enfermedad cerebrovascular de 3 meses a un año de evolución.

La media de la edad fue de 69 años $\pm$ 9,073 años (rango 40-89; sólo 3 pacientes <50 años y 7 pacientes >80 años).

La distribución por sexo fue 49 hombres (65,3%) y 26 mujeres (34,6%).

En cuanto al grado de instrucción académica, 8 pacientes eran analfabetas (10,6%), 53 cursaron primaria incompleta (70,6%), 5 habían completado primaria (6,6%), y 9 eran bachilleres (12%) .

Cincuenta y cinco (55) pacientes (73,33%), de los 75 con enfermedad cerebrovascular tenían demencia según los resultados del MMSE. Del total de la muestra, 72 pacientes tenían un puntaje >7 en la escala de ischemia de Hachinski, por lo que el origen vascular de la demencia resultó ser más frecuente.

En la siguiente tabla se muestra el número de pacientes de acuerdo al tiempo de evolución del ictus para el momento de la entrevista.

Tabla 3
Tiempo de evolución del Ictus

Meses de evolución del Ictus	N° de Pacientes
12 meses	9
11 meses	9
10 meses	11
9 meses	1
8 meses	4
7 meses	5
6 meses	12
5 meses	5
4 meses	7
3 meses	12

Un 28% de la muestra (21 pacientes), tenía como antecedente un episodio de ictus previo.

Al ordenar por frecuencia los factores de riesgo vascular y antecedentes presentes en la unidad muestral, obtuvimos: Hipertensión arterial ocupaba el primer lugar (93,33%), Cardiopatías (57,33%) y Dislipidemias (44%), segundo y tercer lugar respectivamente; Diabetes Mellitus (33,33%), Enfermedad Pulmonar obstructiva crónica (21,3%), y por ultimo Nefropatía (9,3%).

Con respecto a los hábitos psicobiológicos, 33 pacientes (44%) tenían historia de tabaquismo, y 37 pacientes (49,3%) de ingesta de alcohol.

Los hallazgos clínicos neurológicos más frecuentes fueron, disartria y paresias.

El signo radiológico más frecuente fue la aortoesclerosis (45,33%).

Un total de 18 pacientes (24%) tenían alteraciones en el electrocardiograma, siendo las más frecuentes: hipertrofia ventricular izquierda, bloqueo completo de rama derecha y en tercer lugar, anormalidad auricular derecha y hemibloqueo de rama izquierda.

En cuanto a los hallazgos tomográficos, encontramos que 57 pacientes (79,16%) tenían enfermedad cerebrovascular tipo isquémico y 18 de tipo hemorrágico (24%).

La localización en hemisferio cerebral izquierdo fue la más frecuente. De los 57 pacientes con enfermedad cerebrovascular tipo isquémico, 23 (40,3%) tenían como hallazgo tomográfico atrofia cortical, al igual que 10 (55,5%) de los 18 con enfermedad cerebrovascular tipo hemorrágico.

Al aplicar al familiar de los pacientes el SSIQCODE, se observó que 64 pacientes tenían demencia previamente. Hay que hacer notar, que todos los pacientes con MMSE < 20 (55 casos) formaban parte de este grupo.

I. Sobre las variables continuas:

La tabla No. 4, muestra las medidas de tendencia central y dispersión de las variables continuas para ser expresadas en términos de media $\pm$ desviación standard tanto de forma general como para cada subclasificación.

Vale decir que se realiza una subclasificación de estas variables, en función de las hipótesis nulas para cada instrumento de valoración de demencia.

Se procedió a analizar la incidencia y distribución de cada factor de riesgo expresado en forma de todas las

variables continuas para cada hipótesis nula, planteado en forma inexistencia de diferencias para grupos (MMS<20 vs. MMS>20 o Índice de Hachinski<7 vs índice de Hachinski>7), recurriéndose al análisis de varianza (ANOVA) de una vía a dos colas con un valor de $\alpha=0,05$.

Los valores F obtenidos no excedieron los de F tabulado para 1 gl intergrupar versus 73 gl intragrupal, siendo para un α de 0,05 de 2 colas 4; por lo que no se pudo rechazar la hipótesis nula, lo cual expresa que no existen diferencias entre los factores de riesgo (Edad, HTA = Hipertensión Arterial, IMC=Índice de Masa Corporal, GI=Grado de Instrucción) en los pacientes con enfermedad cerebrovascular y demencia o no asociada. Los resultados de este análisis se muestran en gráficos de Boxplot que fueron generados con Matlab 6.0.^{19,20}

Source	SS	dt	MS	F	Prob > F
Groups	50.44	1	50.4436	0.53	0.4686
Error	6937.24	73	95.0306		
Total	6987.68	74			

Tabla 4
Variables continuas

Col title	EDAD	TAM	IMC	MMS	SSIQCODE	HACHINSKI
Mean	69	120.350877193	24.0701754386	17.3333333333	68.2105263158	9.649122807
Standard Desviation (SD)	9.073	14.634	3.683	5.197	8.459	2.311
Sample Size (N)	57	57	57	57	57	57
STD.Error of Mean (SEM)	1.202	1.938	0.4879	0.6884	1.120	0.3060
Upper 95% Conf. Limit	71.409	124.24	25.048	18.713	70.456	10.263
Minimum	45.000	90.000	17.000	9.000	51.000	5.000
Median (50th Percentile)	71.000	120.00	25.000	17.000	70.000	10.000
Maximum	89.000	166.00	30.000	28.000	85.000	14.000
Normality Test KS	0.1579	0.1826	0.1611	0.1119	0.1290	0.1066
Normality Test P value	>0.10	0.0448	>0.10	>0.10	>0.10	>0.10
Passed Normality Test?	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes

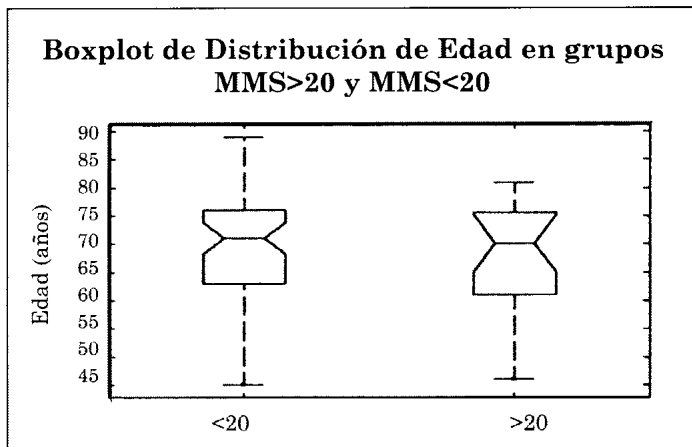


Figura 1. Boxplot de Distribución de Edad según MMSE

Al hacer el análisis de regresión lineal a cada una de ellas (Edad, IMC=Índice de Masa Corporal, TAM=Presión Arterial Media y GI=Grado de Instrucción) con respecto a cada tipo de valorador diagnóstico de demencia (MMS=Mini Mental Test / SSIQCODE, Índice de Hachinski), se obtuvo en el caso de edad con respecto al Mini Mental Test (MMS), una correlación con $p<0.0001$; estableciéndose $\beta=-0.343$ con $c=39.245$ y $r=0.6034$, mostrando una clara pendiente negativa, que demuestra una relación inversamente proporcional entre la edad y MMSE (Figura 3). En el resto de las comparaciones no se encontró correlación significativa.

Con el propósito de establecer discriminación entre los pacientes con hallazgos en estudio de Tomografía Axial

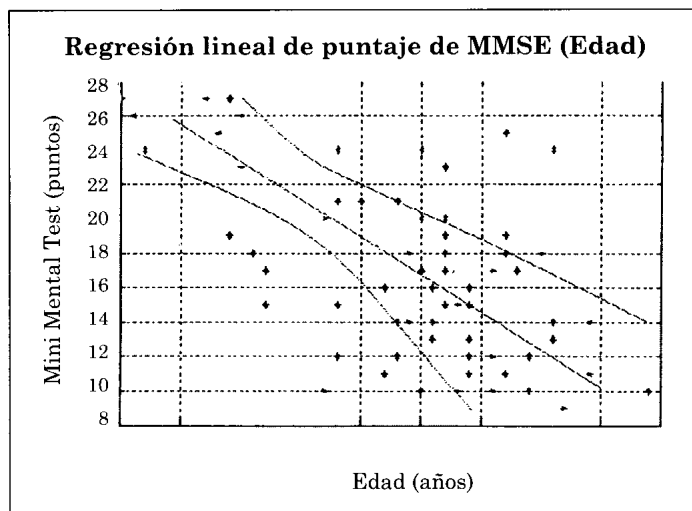


Figura 2. Regresión lineal de MMSE (Edad)

Computada de Cráneo para atrofia cerebral en función al valorador de demencia a través del Mini Mental Test (MMSE), se recurrió al análisis de varianza (ANOVA) de una vía a dos colas con un valor de $\alpha=0,05$.

Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	395.39	1	395.391	17.73	7.16179e-005
Error	1627.76	73	22.298		
Total	2023.15	74			

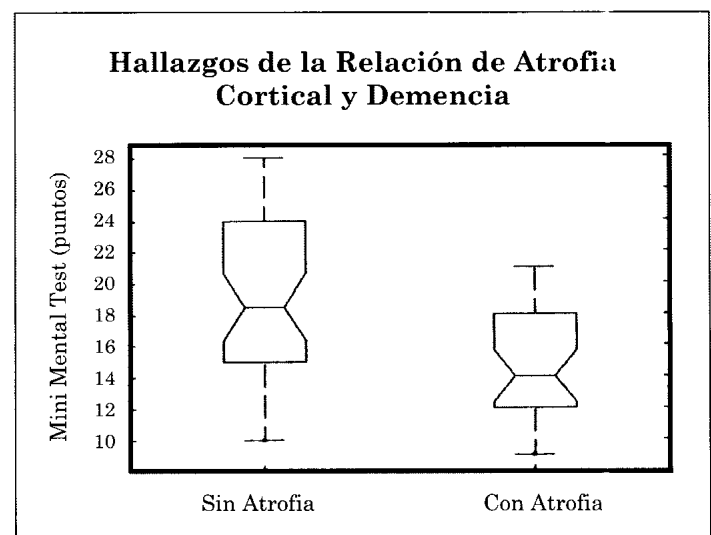


Figura 3. Boxplot de Relación entre Atrofia Cortical y Demencia

El hallazgo tomográfico de atrofia cortical se relaciona con demencia en pacientes con enfermedad cerebrovascular.

Al comparar mediante la "t" de student, los resultados del MMS, SSIQCODE, y Escala de Isquemia de Hachinski, con el tipo de enfermedad cerebrovascular, isquémico vs hemorrágico, no hubo diferencia significativa en ningún valorador de demencia, ($p=0,755$; $p=0,0560$; $p=0,0790$; respectivamente).

II. Sobre las variables nominales:

Se tomaron en consideración los siguientes factores de riesgo manejados en investigaciones previas, como de

importante asociación con el objeto de estudio del presente trabajo. El análisis se realizó con tablas de contingencia de χ^2 con corrección de Yates a dos colas con un valor de $\alpha=0.05$ para significancia.

A continuación se muestran las series de resultados tanto para el MMS como para el Indicador de Hachinski.

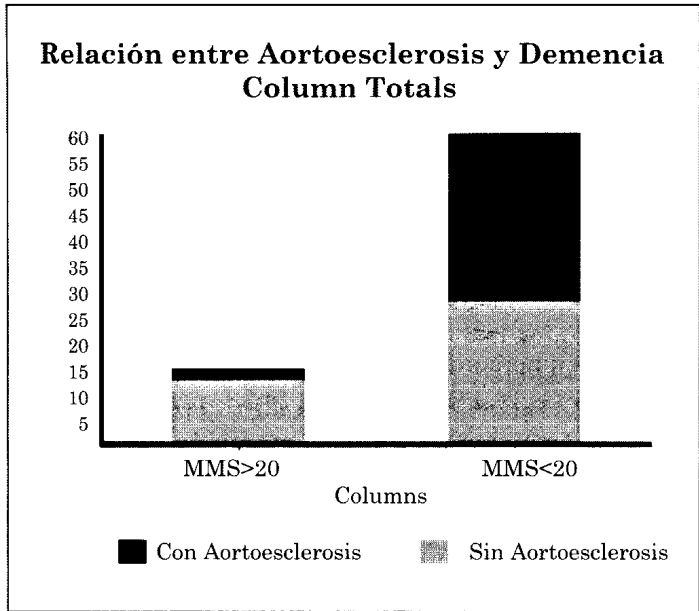


Figura 4. Relación entre Ateromatosis y Demencia

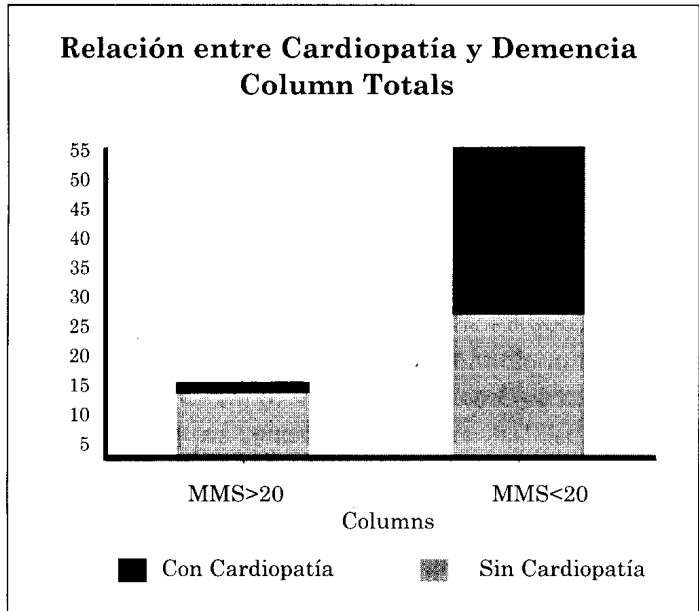


Figura 5

En la figura anterior (Fig. 4), podemos notar que existe una asociación estadísticamente significativa ($p=0,0126$); (χ^2 con corrección de Yates=6.217); ($gl=1$) entre la presencia de ateromatosis como factor de riesgo vascular y los pacientes con demencia (MMSE<20).

Igualmente se aprecia en la siguiente figura (Fig. 5), que hubo significancia estadística al establecer la asociación entre pacientes con antecedentes de cardiopatías como factor de riesgo vascular y demencia (MMSE<20), con valor de $p=0,0122$; χ^2 con corrección de Yates=6.276; ($gl=1$).

Al relacionar el resto de las variables nominales con los resultados del Mini-Mental test, no hubo significancia estadística.

El siguiente gráfico representa la asociación entre el resultado del test de Hachinski (>7 puntos), con la presencia de disartria obteniéndose una significancia estadística con un valor de $p=0,0231$; χ^2 con corrección de Yates=5.163; $gl=1$.

Al comparar el resto de las variables nominales con resultados de la Escala de Isquemia de Hachinski, el valor de p fue mayor de 0,05.

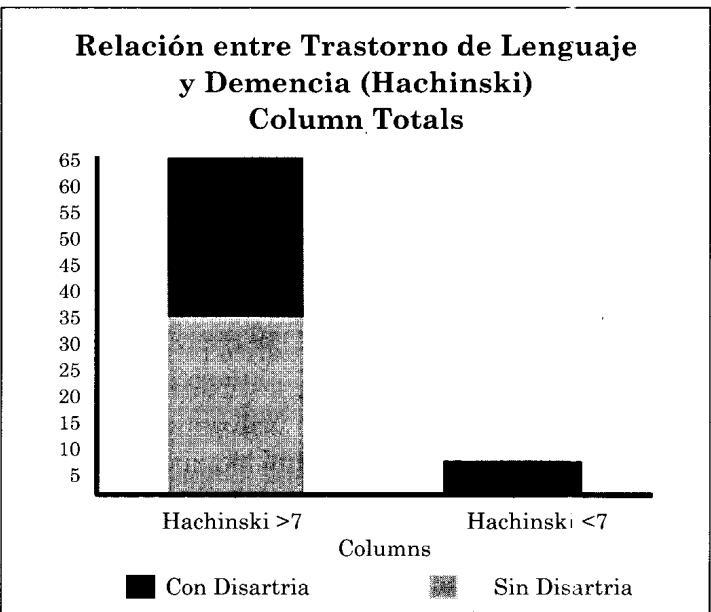


Figura 6

DISCUSIÓN

La enfermedad cerebrovascular debe considerarse un problema de salud pública, ya que representa un factor de riesgo importante para demencia, y es una de las principales causas de incapacidad física y de mortalidad en Venezuela, así como en otros países del mundo.⁸

El papel de la enfermedad cerebrovascular como causa de demencia viene siendo reconocido desde hace más de un siglo. Durante las dos últimas décadas, la demencia vascular ha sido objeto de una amplia investigación y un enriquecedor debate en todo lo relacionado a su epidemiología, su etiopatogenia y sus manifestaciones tanto clínicas como radiológicas.⁸

Los resultados de algunos grupos de investigación indican que la demencia posterior a un ictus o enfermedad cerebrovascular es frecuente, oscilando entre rangos de 25-41%.^{6,24} Nuestra data reporta que 55 pacientes (73,33%) con enfermedad cerebrovascular presentan demencia al aplicar el MMSE. La mayor frecuencia en los casos isquémicos (53,3%) que hemorrágicos (27,7%), es muy similar a la distribución por frecuencia que reportan Pohjasvaara et al (31,8%), Barba et al (30,1%) y Tatemichi et al (26,3%).^{7,6,24}

Estudios previos reconocen la evidencia de que la demencia posterior a un ictus no se debe únicamente a la lesión cerebrovascular. Nosotros encontramos que al aplicar la Escala de Isquemia de Hachinski, el 97,3% de la unidad muestral (n=72) presenta demencia de tipo vascular, asociado este hallazgo probablemente a la presencia de factores de riesgo vascular. También observamos que al evaluar el estado cognitivo previo, a través del SSIQCODE, 64 pacientes presentaron un score >57, lo que muestra, que un 85% de los pacientes presentaba demencia previa. Al igual que en el estudio de Henon y colaboradores, el diagnóstico retrospectivo de demencia se basó en el mismo cuestionario estandarizado (SSIQCODE) que nosotros utilizamos; y estamos de acuerdo con los autores, de que la existencia de demencia previa contribuye de forma importante al alto riesgo de demencia postictus.²¹

El análisis de los datos conjuntos de 8 estudios europeos muestra, que las cifras de incidencia de demencia

vascular aumentan también con la edad, desde los 0,7 casos/personas-año en el grupo de los 65-69 años, a los 8,1 casos en los mayores de 90. La media de edad de la unidad muestral en la presente investigación fue de 69 años, al igual que en otros estudios de demencia posterior a un ictus.^{7,14}

Un alto nivel educativo ha sido encontrado en algunos estudios como factor protector para demencia postictus;²⁵ sin embargo nosotros no podemos afirmar este hecho en nuestra serie, ya que la mayoría de los pacientes tenían un grado de instrucción bajo.

Las causas y mecanismos por los que se produce el deterioro cognitivo y la demencia de causa vascular son tan variadas como los de la patología vascular cerebral. Se ha descrito que las lesiones que se detectan en el análisis anatomopatológico de los cerebros de pacientes con demencia vascular son muy variadas. Cada una de ellas tiene mecanismos etiopatogénicos propios cuya descripción esta fuera del alcance de este trabajo.⁸

Para algunos autores, el estudio analítico de los factores de riesgo que se asocian al desarrollo de demencia vascular está sometido a importantes problemas metodológicos.⁹ Es fácil comprobar que cuando se comparan sujetos con demencia vascular y controles normales, la mayor parte de los factores de riesgo vascular tradicionalmente reconocidos (hipertensión, diabetes, tabaquismo, hiperlipidemia, cardiopatía), se asocian significativamente a demencia vascular. Por el contrario, si la comparación se establece entre pacientes con ictus que no tienen demencia y pacientes con demencia vascular los resultados son pocos consistentes.

En nuestro estudio, al comparar la presencia de factores de riesgo vascular con los resultados del MMSE, SSIQCODE y Escala de Isquemia de Hachinski; la edad es un factor de riesgo independiente para demencia, igualmente lo describe Barba et al en su estudio de demencia postictus.⁶ Así mismo, la presencia de cardiopatías y ateromatosis aórtica fueron hallazgos significativos en los pacientes con enfermedad cerebrovascular y demencia. Las hiperlipidemias y las enfermedades cardiovasculares son consideradas principales factores de riesgo para enfermedad vascular isquémica de grandes vasos; y la diabetes mellitus e

hipertensión arterial como causas primordiales de enfermedad de pequeños vasos o isquemia cerebral subcortical.⁹ Se ha encontrado asociación independiente entre enfermedad aterosclerótica del cayado aórtico, y el riesgo de padecer ictus isquémico.

Muchos factores de riesgo han sido identificados y relacionados con enfermedad cerebrovascular, los cuales al ser prevenibles y controlables constituyen una manera de reducir la incidencia de esta enfermedad, y por ende mejorar la calidad de vida de la población.

Por lo tanto, si un 30% de la población con enfermedad cerebrovascular puede desarrollar demencia en los 3 meses siguientes al ictus,^{6,7,13} podemos inferir que con el control de los factores de riesgo vascular, disminuiría en forma proporcional el número de casos de demencia vascular.

Los trastornos de memoria y del lenguaje son conceptos claves al definir demencia, y son consecuencias potenciales de enfermedad cerebrovascular. Al igual que reporta Pohjasvaara et al, la disartria también fue un hallazgo clínico frecuente en los pacientes con demencia.

Sin embargo, aunque se conocen los factores de riesgo para la enfermedad cerebrovascular, las condiciones que se asocian a demencia vascular han de investigarse más minuciosamente.

En el caso de nuestro estudio, se logra demostrar el grado de asociación de cada factor de riesgo o marcador con cualquiera de los sistemas de aproximación al diagnóstico de demencia, de esta manera ofrece la oportunidad de plasmar un grado de discriminación, pero para lograr establecer los conceptos de riesgo relativo, riesgo atribuible y riesgo poblacional para cada uno de los marcadores, se reserva a los estudios longitudinales, de incidencia y riesgo; quedando como una directa extensión de este trabajo en el futuro próximo.

CONCLUSIONES

En los pacientes con enfermedad cerebrovascular y demencia:

1. Cincuenta y cinco (55) pacientes (73,33%) de los 75 con enfermedad cerebrovascular tenían demencia (MMSE<20).
2. En general, el MMSE logró la meta principal de proveer un test de rápida aplicación para estudio de demencia en pacientes con enfermedad cerebrovascular.
3. Existe una relación inversamente proporcional entre la edad y el score obtenido a través del MMSE.
4. La presencia de ateromatosis aórtica y antecedentes de cardiopatías son factores de riesgo vascular asociados a pacientes con ECV y demencia.
5. La disartria es un signo clínico asociado a demencia en pacientes con enfermedad cerebrovascular.
6. No hubo diferencias al asociar con demencia los tipos de enfermedad cerebrovascular (isquémico y hemorrágico).
7. La presencia de atrofia cortical tiene un valor predictivo positivo para demencia en pacientes con enfermedad cerebrovascular.

REFERENCIAS

1. Perfil del Sistema de Servicios de Salud. 2da Edición. República Bolivariana de Venezuela. Ministerio de Salud y Desarrollo Social, Escuela de Salud Pública de la UCV, Centro de Políticas del Instituto de Estudios Superiores de Administración y la Representación OPS/OMS de Venezuela.
2. Harrison's. Principios de Medicina Interna. Mc Graw Hill Interamericana. 14ta Edición. 1999.
3. Farreras, Rozman. Medicina Interna. AVT Consultores (Multimedia) para Ediciones Doyma S. 14ta Edición. 1996.
4. Howard Goldman. Psiquiatría General. Editorial Manual Moderno. México, DF. 1987:146-152.
5. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition, Text Revision. Washington, DC. American Psychiatric Association 2000.
6. Barba R, Martínez-Espinoza S, Rodríguez-García E, Pondal M, Vivancos J, Del Ser T. Poststroke Dementia: Clinical features and risk factors. Stroke. 2000;31:1494.
7. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Ylikoski R, Hietanen M, Vataja R, Kaste. Clinical determinants of poststroke dementia. Stroke. 1998;29:7581.

-
-
8. Chui H. Dementia due to subcortical ischemic vascular disease. *Clinical cornerstone*. 2001;3(4):40-51.
 9. Troccoli M. Demencia: Aspectos clínicos. *Med Intern (Caracas)*. 1988;4(1-2):21-25.
 10. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-Mental State»: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-198.
 11. Selgado A. El Estado Mental del Anciano: Pruebas de valoración cognitiva. Hospital Valle de Hebron. Barcelona.
 12. Koning I, Dippel D, Kooten F, Koudstaal P. A Screening Instrument for Poststroke Dementia. *Stroke*. 2000;31:1502.
 13. Pohjasvaara T, Mantyla R, Anonen H, Leskela M, Salonen O, Kaste M, Erkinjuntti T. Clinical and radiological determinants of prestroke cognitive decline in a stroke cohort. *Neurol Neurosurg Pschy*. 1999;67:742-748.
 14. American Academy of Neurology: Frequency and clinical determinants of dementia after stroke. *March* 2000;(54)5.
 15. Hachinski VC. Preventable senility: A call for action against vascular dementias. *Lancet*. 1992;340:645-648.
 16. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet*. 1992;339:342-347.
 17. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficits in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 1975;22:433.
 18. Mackinnon A, Mulligan R. Combining Cognitive Testing and Informant Report to Increase Accuracy in Screening for Dementia. *Am J Psychiatry*. 1998 Nov;155:1529-1535.
 19. Conover WJ. *Practical Nonparametric Statistics*. 3rd Edition 2000.
 20. Green PJ, Silverman BW. *Nonparametric Regression and Generalized Linear Models: A Roughness Penalty Approach (Monographs on Statistics and Applied Probability)*. 1994;58.
 21. Henon H, Lebert F, Durieu I, Godefroy O, Lucas C, Pasquier F. Confusional State in Stroke: Relation to preexisting dementia, patient characteristic and outcome. *Stroke*. 1999;30:773-779.
 22. Kase CS, Wolf PA, Hayes M, Kannel WB, Beiser D'Agostino RB. Intellectual Decline After Stroke. The Framingham Study. *Stroke*. 1998;29:805-812.
 23. Oppenheimer S, Hachinski W. Complications of Acute Stroke. *Lancet*. 1992;339:721-726.
 24. Tatemichi TK, Foulkes MA, Mohr JP, Hewitt JR, Hier DB, Price TR, Wolf PA. Dementia in Stroke Survivors in the Stroke Data Bank Cohort; Prevalence, Incidence Risk Factors and Computed Tomographic Findings. *Stroke*. 1990;21:858-866.
 25. Inzitari D, Di Carlo A, Pracucci G, Lamassa M, Vanni P, Romanelli M, Landini G, Getti A. Incidence and Determinants of Poststroke Dementia as Defined by an Informant Interview Method in a Hospital Based Stroke Registry. *Stroke*. 1998;29:2087-2093.
 26. Tatemichi TK, Desmond DW, Paitz M. The «Mini-Mental State»: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1991;13:419.
 27. Tombaugh T, McIntyre NJ. The Mini-Mental State Examination: A comprehensive review. *J Am Geriatr Soc*. 1992 Sep;40(9):922-935.
 28. Schneider R, Levenson J. Update in Psychiatry. *Ann Intern Med* 1999;131:514-515.
 29. The American Heart Association Stroke Outcome Classification: Executive Summary. *Circulation*. 1998;97:2474-2478.
 30. Dawson-Saunders B, Trapp R. *Bioestadística Médica*. 2da Edición. México: El Manual Moderno. 1997:149-168, 171-183.
 31. Steel R, Torrie J. *Bioestadística: Principios y Procedimientos*. 2da Edición. México: McGraw-Hill Interamericana SA de CV. 1995:132-162, 458-480.

SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA FRECUENCIA Y ETIOLOGÍA DE MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

Aleydi C. Bastos *, Nerilis González *, Israel Montes de Oca * *

RESUMEN:

La infección por VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana) y su complicación SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) tiene múltiples manifestaciones en su historia natural y entre ellas lesiones dermatológicas.

Objetivo: Establecer frecuencia y etiología de manifestaciones cutáneas en este síndrome.

Métodos: 115 pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario de Caracas, con diagnóstico comprobado de VIH/SIDA, analizados en tres períodos con historia clínica completa, donde el tercer período correspondió a observación directa por los investigadores. Se utilizó histopatología y estudios auxiliares para precisar diagnóstico de dermatopatías. Se relacionaron con tiempo de diagnóstico de la infección, CD4, carga viral y tratamiento antirretroviral. Se correlacionó diagnóstico clínico con histológico. En análisis estadístico se emplearon media, porcentajes, χ^2 (ξ^2), prueba exacta de Fisher y coeficiente de determinación de regresión.

Resultados: 85,35% sexo masculino, media de edad 38,5 años, 86% con menos de cinco años de diagnóstico. 33,9% referían antecedente de lesiones previas al diagnóstico incrementándose a 70,4% (81 pacientes) en tercer período, con ξ^2 :11,5 y p :0,0035. Las patologías más frecuentes:

Onicomycosis, Herpes simple crónico, Dermatitis seborreica, Candidiasis oral y Sarcoma de Kaposi. Se observó mayor frecuencia de lesiones con CD4 menor de 200 células y carga viral mayor a 100.000 copias, con coeficiente de determinación de 75% sin significancia estadística para recuento de CD4, pero con coeficiente de determinación de 99% y significancia estadística (p :0,0001) para carga viral. La histopatología demostró error diagnóstico en 14 casos. No hubo influencia del tratamiento en la aparición o no de lesiones (ξ^2 :1,6 y p :1),2085).

Conclusiones: Existe alta frecuencia de dermatopatía; en VIH/SIDA. El estudio con CD4, carga viral e histopatología permite una mejor categorización y etiología de lesiones dérmicas.

Palabras clave: VIH/SIDA, dermatopatías, frecuencia, etiología.

ABSTRACT:

AIDS has multiple clinical presentations and dermatologic lesions are among them.

Objectives: To measure the frequency and ethiology of cutaneous lessons in this syndrome.

Methods: We studied 115 patients, who were hospitalized at the Hospital Universitario de Caracas and had a proven diagnosis of AIDS. This study was done in three steps. The third step consisted in direct observation by the investigators.

* Residentes del Curso de Postgrado de Medicina Interna, Hospital Universitario de Caracas

** Profesor Titular, Clínica Médica Hospital Universitario de Caracas

Hystopathology and auxiliary studies were used to obtain a precise diagnosis. A relationship of the lesions with time of diagnosis, CD 4, viral copies and antiretroviral treatment was established. For statistical analysis, median, percentage, Chisquare, Fisher exact test and regression analysis were applied.

Results: there were 85% of men, median age of 38,5 years, and 86% had been diagnosed with AIDS less than 5 years earlier. There was a history of dermal lesions previous to diagnosis of the illness 33,9% and this increased to 81% in the third period (p:0,0035). The most frequent lesions were:

Onicomycosis, seborrheic dermatitis, oral candidacies and Kaposi's sarcoma. We found a higher rate of cutaneous lesions when CD4 was less than 200 (but nor statistically significant) and more than 100.000 viral copies (p.0,0001). There was no change in treated patients and the hystopathological misdiagnosis happened in 14 cases.

Conclusions: Dermatologic lesions occur very frequently in AIDS. CD4, Viral copies and hystopathological study allow a better categorization of these lesions.

Key words: HIV/AIDS, dermopathology, frequency.

INTRODUCCIÓN

El padecimiento que hoy se conoce como Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), fue identificado por primera vez en Estados Unidos en 1981 y actualmente en todo el mundo constituye uno de los principales problemas de salud pública que enfrenta la humanidad.

En el programa de la Organización de las Naciones Unidas (ONUSIDA) se estimó que para el primero de Diciembre de 1998 el número total de personas que vivían con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y SIDA era estimado en 33 millones. (32,2 millones de adultos y 1,2 millones de niños) y que habían ocurrido más de 2,5 millones de fallecimientos a

consecuencia del mismo desde el inicio de la epidemia.

En América Latina se calcula que en la actualidad hay 1,4 millones de personas infectadas por el VIH con una seroprevalencia en la población general cercana al 0,6%¹

El VIH es un retrovirus causante del SIDA. Durante la infección con VIH los linfocitos T CD4 también como otras células del sistema inmune son infectadas y disminuidas en número produciendo al paciente inmunosupresión progresiva y por tanto incrementa el riesgo para la aparición de una amplia variedad de condiciones: infecciosas, inflamatorias y/o malignas, en cualquier órgano o sistema.

Las patologías dermatológicas (incluidas en la variedad de condiciones antes mencionadas) son comunes en pacientes infectados por VIH y pueden ser el evento centinela que alerta y obliga al paciente a la visita médica. El diagnóstico y tratamiento de estas manifestaciones dermatológicas disminuirá la morbilidad, aliviará el sufrimiento, prevendrá extensión de procesos infecciosos e identificará tempranamente enfermedad por VIH.²

En pacientes infectados con VIH, más del 90%, en determinados momentos durante la evolución de su enfermedad manifiestan enfermedad de la piel y ciertas anormalidades pueden ser pronosticadas por el grado de deterioro inmunológico. Algunas de las lesiones que ocurren en asociación al virus son similares a aquellas vistas en estados de inmunosupresión iatrogénica o genética; sin embargo en ocasiones las lesiones cutáneas pueden ser distintivos de enfermedad inducida por VIH y algunas ser expresión exagerada de condiciones que ocurren naturalmente.³

El Sarcoma de Kaposi fue identificado como el primer marcador cutáneo de infección por VIH; actualmente, por lo menos 56 trastornos cutáneos han sido asociados donde la

prevalencia y severidad se incrementa con el deterioro de la función inmune.⁴

Un amplio rango de lesiones cutáneas infecciosas y no infecciosas pueden desarrollarse en el curso de la historia natural del síndrome y son de particular importancia por varias razones:

a. Las manifestaciones cutáneas pueden constituir el síntoma o signo de primera manifestación e incluso el único problema durante gran parte de la evolución natural de la infección por VIH.

b. Las infecciones por gérmenes oportunistas graves y neoplasias pueden expresarse inicialmente en piel, lo que sería un indicador pronóstico del síndrome que pone en peligro la vida del paciente.

c. Individuos clínicamente estables desde el punto de vista sistémico pueden presentar problemas dermatológicos cosméticamente desfigurantes y como consecuencia producir deterioro de la calidad de vida del paciente.

d. Los trastornos cutáneos en estos pacientes pueden ser subestimados y no ser acertadamente diagnosticados por ser sometidos a una inspección clínica solamente, requiriendo comprobación etiológica con métodos auxiliares como cultivos, frotis, serologías, biopsias, etc.⁵

La fisiopatología por la cual son frecuentes las lesiones cutáneas se explica por los siguientes aspectos:

a. Forma generalizada de daño al sistema inmunológico.

b. Disminución de las células auxiliares T inductoras que llegan a la piel.

c. Reducción por daño directo del virus a las células de Langerhans en la piel que expresan el antígeno Ia; estas células son las encargadas de presentar antígenos que llegan a la piel al sistema inmunológico.¹

Los diferentes tipos de lesiones cutáneas varían según las series reportadas en su mayoría referidas a patologías puntuales. En un estudio realizado en Francia se estimó que 65,3% de los pacientes infectados por VIH presentaban por lo menos una manifestación cutánea durante el curso de la infección; una historia de alguna forma de patología en piel fue reportada en 59,8% de los pacientes y 44,2% presentaron manifestaciones dermatológicas al momento del estudio.⁶

Las patologías dermatológicas más frecuentemente reportadas fueron neoplásicas, infecciosas (bacterianas, micóticas y/o virales), infección por artrópodos y misceláneos.⁷

En Venezuela, en un estudio publicado en 1990 se correlacionaron hallazgos histopatológicos con el diagnóstico clínico de 107 biopsias provenientes de 72 pacientes con VIH, encontrándose 74,3% de correlación clínico-patológica. Sin embargo no hubo correlación en 25,2% de los casos en los cuales se demostró diagnóstico histopatológico importante.⁸ Por otra parte, en el país se han publicado trabajos solamente en relación a la frecuencia, pronóstico y tratamiento del Sarcoma de Kaposi en pacientes con VIH/SIDA, pero no con el resto de las manifestaciones dermatológicas.⁹

El presente trabajo se desarrolló con el propósito (le estimar la extensión actual de desórdenes cutáneos, profundizar en su análisis y hacer las consideraciones de las repercusiones que puede tener un diagnóstico oportuno e intervención terapéutica adecuada en la evolución natural del VIH/SIDA.

MÉTODOS

El presente es un estudio descriptivo de corte transversal que incluyó pacientes infectados con el Virus de Inmunodeficiencia Humana basándose el diagnóstico en la determinación de anticuerpos séricos contra el virus

detectados con el ensayo inmunoenzimático (Elisa) y/o su especificidad contra proteínas aisladas del virus mediante inmunoelectrotransferencia de Western Blot.

Los pacientes incluidos en este trabajo estuvieron hospitalizados en los servicios de Medicina Interna del Hospital Universitario de Caracas en el período Enero - Agosto de 2001. Se consideraron criterios de inclusión, los siguientes: '

- . Pacientes mayores de 12 años

- . Pacientes con serología positiva para VIH/SIDA, con o sin enfermedades oportunistas o neoplásicas.

- . Pacientes con VIH/SIDA, con o sin diagnóstico dermatológico previo o actual, relacionado con su condición de base.

Los criterios de exclusión fueron:

- . Pacientes con manifestaciones cutáneas, VIH negativo.

- . Pacientes quienes por su condición física o mental no permitían su consentimiento para la inclusión en el trabajo o realización de estudios auxiliares (por ejemplo: biopsia de piel) cuando los mismos estuviesen indicados para precisar el diagnóstico.

- . Pacientes con trombocitopenia marcada u otros trastornos de coagulación que limitaban la realización de procedimientos quirúrgicos menores (por ejemplo: biopsia de piel).

Prevía información detallada del estudio y consentimiento del paciente por escrito se procedió a realizar una historia clínica, con un examen exhaustivo de piel, mucosas y faneras para determinar lesiones advertidas o no por el paciente y se tomaron fotografías de todas las lesiones encontradas.

Se tomaron biopsias por el método de sacabocado (Premier), de 4 mm, en su mayoría descartables y reesterilizables, cirugía menor y biopsias excisionales.

En condiciones especiales se tomó muestra para cultivos de bacterias, hongos y/o BK, se realizaron frotis por aposición en aquellos pacientes con sospecha clínica de enfermedad por virus herpes, para visualizar células de Tzanck, se utilizó la coloración de Wright para esta investigación.

Igualmente se indicaron pruebas serológicas para precisar diagnóstico de lesiones específicas, tales como VDRL para sífilis, o serología para hongos en el caso de infecciones micóticas.

Las muestras de biopsias fueron enviadas al laboratorio de Histopatología Dermatológica en el Servicio de Dermatología, con su respectiva hoja de solicitud e identificación siguiendo la numeración ordinaria de registro de biopsias del laboratorio. Los fragmentos se fijaron en formol al 10% y su procesamiento por métodos rutinarios en bloque de parafina. Se emplearon eventualmente tinciones de PAS, FARACO Y GROCOTT. La interpretación microscópica fue realizada por un médico experto, quien desconocía el diagnóstico clínico, para que sirviera como método de correlación clínico-patológica de interobservadores.

OBJETIVOS

Objetivo general

Establecer la frecuencia y etiología de las manifestaciones cutáneas en pacientes con VIH/SIDA en el Hospital Universitario de Caracas.

Objetivos específicos

- 1, Determinar tiempo de diagnóstico de la infección por VIH/SIDA,

- 2, Determinar, identificar y precisar la frecuencia y tipo de lesiones dermatológicas en el número total de pacientes incluidos en el estudio, con infección por VIH/SIDA, en tres períodos de análisis: 1° período: antes del diagnóstico de VIH/SIDA, 2° período: posterior al diagnóstico, previa inclusión en la

investigación (estos dos períodos analizados por interrogatorio) y un 3° período: al momento de incorporación de los pacientes en el presente estudio y estudiados clínicamente por los investigadores en forma directa,

3. Identificar tipos de manifestaciones dermatológicas, así como la etiología y frecuencia de las mismas, estudiadas por los autores al momento de inclusión en el protocolo de investigación que corresponde al tercer período y compararlas con las manifestaciones en los períodos anteriores.

4. Relacionar en aquellos pacientes con infección por VIH/SIDA, los niveles de CD4 con dermatopatías específicas, así como analizar las manifestaciones dermatológicas en el grupo de pacientes sin determinación de CD4.

5. Relacionar en aquellos pacientes con infección por VIH/SIDA, los niveles de carga viral con manifestaciones dermatológicas y el análisis de los pacientes con lesiones cutáneas pero sin determinación de carga viral,

6. Relacionar la combinación de CD4 y carga viral con lesiones dermatológicas.

7. Determinar correlación de diagnóstico clínico con diagnóstico histopatológico o con estudios especiales.

8. Identificar en aquellos pacientes con tratamiento antirretroviral, la frecuencia de manifestaciones dermatológicas.

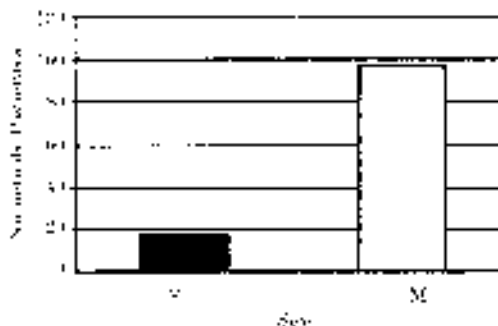
En el análisis estadístico se utilizará como medida de resumen la media y el porcentaje, y la relación entre algunas variables estudiadas, se establecerá por la prueba de χ^2 (x^2), por la prueba exacta de Fisher y por aplicación del coeficiente de determinación de regresión.

RESULTADOS

Se analizaron los pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA comprobado por prueba de Elisa o Western Blot, de los cuales 97 fueron del sexo masculino y 18 del sexo femenino. La distribución según el sexo se muestra en el

Gráfico N° 1, donde se demuestra el predominio masculino (84,35%) (Gráfico 1).

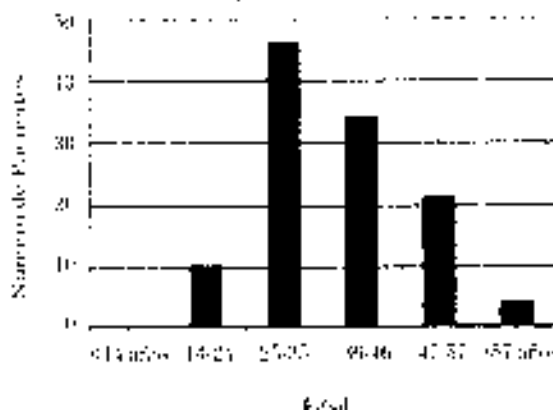
Gráfico 1
Distribución según sexo de 115 pacientes con VIH/SIDA



El rango de edad osciló entre 14 y 61 años, con una media de 38,5 años (Gráfico 2).

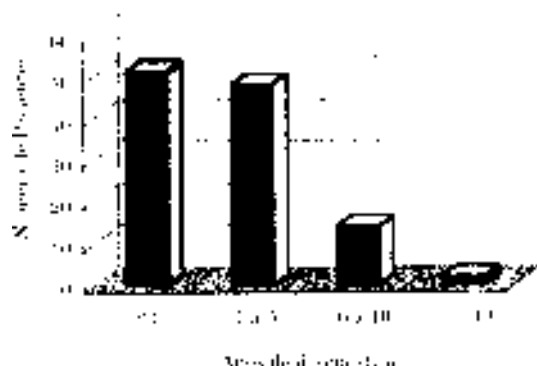
Donde se evidencia que el mayor porcentaje de pacientes (69,57%) tenía edades comprendidas entre los 25 y 46 años.

Gráfico 2
Distribución de 115 pacientes con VIH/SIDA según edad



El tiempo de diagnóstico de infección por VIH/SIDA en el momento del estudio, demostró que el mayor porcentaje de pacientes (86%) tenían menos de 5 años de diagnóstico, de los cuales 51,5% tenían menos de un año de haberse efectuado el mismo (Gráfico 3). Se aplicó una regresión obteniéndose un coeficiente de determinación de 72% pero que no alcanza significancia estadística.

Gráfico 3
Infección por VIH/SIDA en 115 pacientes
Tiempo de diagnóstico



El total de pacientes y los mismos en cada momento se analizaron en tres períodos de acuerdo a la aparición o no de lesiones dermatológicas: a.- antes del diagnóstico, b.- posterior al diagnóstico y previa inclusión en el estudio, y c.- al momento de incorporación en la investigación.

Antes del Dx	Posterior al Dx	Actual
VIH+		Inclusión en el estudio

El antecedente de existencia de lesiones obtenido por interrogatorio, antes y después de efectuado el diagnóstico de VIH/SIDA, es demostrado en la Tabla 1. De los pacientes que negaban antecedente de dermatopatía previo al diagnóstico de VIH/SIDA, la mitad (51,3%) desarrolló lesiones posterior a dicho diagnóstico. La presencia o ausencia de lesiones en el presente (momento de inclusión en el protocolo de investigación) será analizado más adelante.

Tabla 1
Existencia de lesiones
(antecedente al interrogatorio)

Antes de dx de VIH	Después de dx de VIH*	Número de pacientes
Ausentes	Ausentes	37
Ausentes	Presentes	39
Presentes	Ausentes	07
Presentes	Presentes	32
Total		115

* Corresponde al periodo comprendido posterior al diagnóstico de VIH y previa inclusión en protocolo de investigación actual.

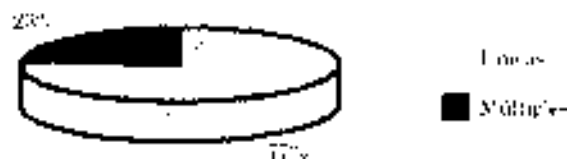
Con relación al antecedente de manifestaciones dermatológicas previas al diagnóstico de VIH/SIDA, se encontró que el mayor porcentaje de pacientes (66%) no tenían historia previa de lesiones, como puede evidenciarse en la Tabla 2.

Tabla 2
Antecedente de manifestaciones
dermatológicas
previas al diagnóstico de VIH/SIDA

Antecedente	N° de pacientes	Porcentaje
Sin lesiones	76	66,1
Con lesiones	39	33,9
Total	115	100%

En los pacientes con antecedente de lesiones previas se encontró que en su mayoría (30 pacientes) referían lesiones únicas y sólo 9 pacientes múltiples los cuales 8 tenían doble lesión y 1 refirió tres para un total de 49 lesiones (Gráfico 4).

Gráfico 4
Manifestaciones dermatológicas previas al diagnóstico de VIH/SIDA (39 pacientes)



Se interrogó a los pacientes con relación a los tipos de lesiones observadas, obteniéndose la información presentada en la Tabla 3.

Cabe destacar que en la misma se muestran las lesiones dermatológicas en dos categorías principales: específicas, ya que el paciente precisaba un diagnóstico clínico realizado por médico anteriormente, e inespecíficas en las cuales el paciente desconocía el diagnóstico de las lesiones, aportando sólo información sobre su descripción clínica. En base a esto, se encontró que las lesiones micóticas fueron las más frecuentes.

Tabla 3

Tipos de manifestaciones dermatológicas previas al diagnóstico de VIH/SIDA

Tipo de lesión	N° de casos	Porcentaje
Inespecíficas		
Maculares	06	12,24
Verrugosas	06	12,24
Ulcerosas	03	06,12
Nodulares	03	06,12
Herpéticas	03	06,12
Vesículas inespecíficas	02	04,08
Placas	02	04,08
Papulares	01	02,04
Específicas		
Micóticas	14	28,67
Dermatitis seborreica	03	06,12
Sífilis	03	06,12
Psoriasis	02	04,08
Ca de piel	01	02,04
Total	49	100%

El segundo período analizado (con el mismo número de pacientes: 115) correspondió a

aquellos pacientes que presentaron lesiones dermatológicas en cualquier momento de la evolución natural del VIH/SIDA antes de la inclusión en la investigación. El 61,7% de los pacientes refería historia de lesiones dermatológicas, Tabla 4.

Tabla 4

Manifestaciones dermatológicas posteriores a diagnóstico de VIH/SIDA (previa inclusión en estudio)

Lesiones dermatológicas	N° de pacientes	Porcentaje
Ausentes	44	38,26
Presentes	71	61,74
Total	115	100%

De los 71 pacientes con tal antecedente, 51 referían lesiones únicas y 20 pacientes lesiones múltiples, de los cuales 17 pacientes presentaron doble lesión, 2 pacientes presentaron tres lesiones y 1 paciente, cuatro lesiones simultáneamente, para un total de 95 lesiones.

Con relación al tipo de lesiones más frecuentemente observadas, las mismas fueron clasificadas siguiendo las mismas consideraciones de las lesiones previas al diagnóstico (específicas e inespecíficas).

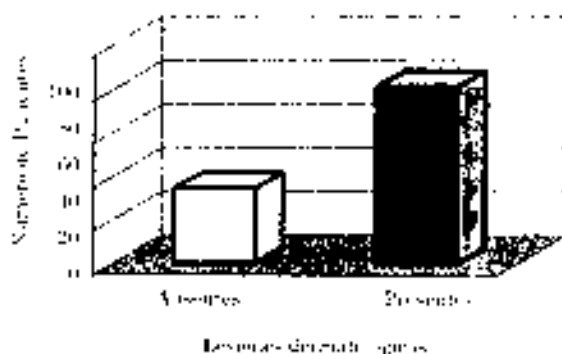
Observándose que hubo un franco predominio de lesiones micóticas y en segundo término las lesiones herpéticas y maculares, representando en conjunto el 58,95% de las manifestaciones dermatológicas de este grupo. Tablas 5 y 6.

Tabla 5

Manifestaciones dermatológicas posteriores al diagnóstico de VIH/SIDA (previa inclusión en protocolo)

Lesiones dermatológicas	N° de pacientes	Porcentaje
Únicas	51	71,83
Múltiples	20	28,17
Total	71	100%

Gráfico 5
Manifestaciones dermatológicas actuales
en 115 pacientes con VIH/SIDA



presentaron lesiones únicas y 40 presentaron lesiones múltiples (Gráfico 5).

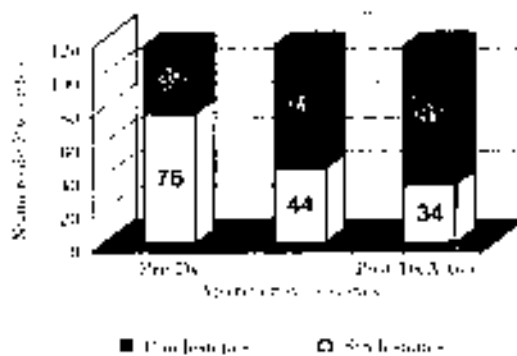
Se analizó en su conjunto total y en forma comparativa, la frecuencia de aparición de manifestaciones dermatológicas en los 115 pacientes incluidos en el estudio, en tres periodos: antes del diagnóstico de VIH/SIDA, después del diagnóstico previa inclusión en el estudio y finalmente, al momento de incorporación en la investigación, observándose que la frecuencia de las mismas se incrementó en el curso de su enfermedad, con un $\chi^2:11,5$ y $p:0,00325$ (Gráfico 6).

Tabla 6
Manifestaciones dermatológicas
posteriores
al diagnóstico de VIH/SIDA
(previa inclusión en el protocolo)

Tipo de lesión	N° de casos	Porcentaje
Inespecíficas		
Maculares	11	11,58
Verrugosas	10	10,53
Ulcerosas	06	06,31
Vesículas inespecíficas	04	04,21
Placas	04	04,21
Populares	03	03,16
Nodulares	03	03,16
Específicas		
Micóticas	34	35,79
Herpéticas	11	11,58
Dermatitis seborreica	04	04,21
Sífilis	02	02,10
Psoriasis	01	01,05
SK 01	01,05	
Ca de piel	01	01,05
Total	95	100%

Un tercer período de análisis correspondió ala existencia o no de lesiones actuales, es decir, al momento de incorporación de los 115 pacientes en el estudio. Se encontró que 81 pacientes (70,4%) tenían lesiones, de éstos, 41

Gráfico 6
Frecuencia de manifestaciones dermatológicas
en 115 pacientes con VIH/SIDA



A los 81 pacientes con manifestaciones dermatológicas actuales, se les efectuó a la mayoría de ellos, biopsia de la lesión y/u otros estudios especiales tales como cultivos, con la finalidad de precisar la etiología de las mismas. Se realizaron un total de 62 biopsias, 40 estudios micológicos (directos y cultivos), 05 cultivos bacterianos, 05 cultivos para BK y 06 test de Tzanck. Es de hacer notar que en algunas oportunidades un solo paciente presentaba más de una lesión, por lo que el número final de casos de las patologías encontradas y descritas no corresponden con el número de pacientes con lesiones. Las lesiones dermatológicas con diagnóstico más frecuentemente observadas se reseñan en la Tabla 7.

Tabla 7
Frecuencia y etiología de manifestaciones
cutáneas en 81 y 115 pacientes con VIH/SIDA
Diagnóstico Número de casos Porcentaje
(combinación de lesiones)

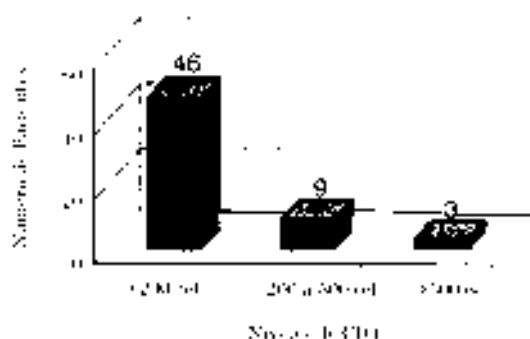
Diagnóstico	Número de casos (combinado de lesiones)	Porcentaje
Onicomycosis	25	19,53
Herpes simple crónico	12	09,38
Dermatitis seborreica	12	09,38
Candidiasis oral	11	08,59
Sarcoma de Kaposi	09	07,03
Inespecífica por histopatología	08	06,25
Molusco contagioso	06	04,69
Dermatitis perivascular superficial	05	03,91
VPH	05	03,91
Verruga vulgar	04	03,13
Liquen plano	02	01,56
Xerosis	02	01,56
Melasma	02	01,56
Dermatosis granulomatosa	02	01,56
Histoplasmosis	02	01,56
Acantosis inespecífica	01	00,78
Ictiosis secundaria	01	00,78
Linfoma cutáneo	01	00,78
Impetiginización	01	00,78
Úlcera aguda inespecífica	01	00,78
Úlcera crónica inespecífica	01	00,78
Úlcera necrótica inespecífica	01	00,78
TBC ganglionar con fístula	01	00,78
Prurigo nodular	01	00,78
Psoriasis	01	00,78
Hemangioendotelioma	01	00,78
Cicatrices residuales	01	00,78
Quiste de millium	01	00,78
Púrpura reciente	01	00,78
LUES	01	00,78
Quiste epidérmico	01	00,78
Celulitis	01	00,78
Granuloma piógeno	01	00,78
Granuloma a cuerpo extraño	01	00,78
Eczema numular	01	00,78
Total casos	128	100%

En los pacientes incluidos en el estudio se precisó si tenían determinación de niveles de la subpoblación de linfocitos CD4, encontrándose una proporción similar de pacientes con y sin dicha cuantificación, como se muestra en la Tabla 8. En los pacientes con determinación de CD4, se encontró que un alto porcentaje de los mismos tenían valores inferiores a 200 cel/mm³ lo cual se evidencia en el Gráfico 7. Se calculó el coeficiente de determinación: 75%, de lo cual se deduce que la variación del nivel de CD4 explica el 75% de variación el número de pacientes, sin embargo no alcanzó significancia estadística.

Tabla 8
Determinación de niveles de CD4

Determinación de CD4	N° de pacientes	Porcentaje
Si	58	50,44
No	57	49,56
Total	115	100 %

Gráfico 7
Cuantificación de población (W x mm³)
(58 pacientes)



La mayoría de los pacientes con determinación de CD4, incluidos en el estudio, tenían valores inferiores a 200 células x mm³, reflejo del estado de inmunosupresión alcanzado al momento de ingreso al centro hospitalario.

Relación de conteo de CD4 con manifestaciones dermatológicas

* Células CD4 menor de 200

Total:	46 pacientes	
Sin lesiones:	09 pacientes	
Con lesiones:	37 pacientes	
Únicas:	22 pacientes x 1 lesión	22 lesiones
Dos lesiones:	14 pacientes x 2 lesiones	28 lesiones
Tres lesiones:	00 pacientes x 4 lesiones	04 lesiones
Cuatro lesiones:	1 paciente x 4 lesiones	04 lesiones
Total		54 lesiones

Tabla 9
Tipos de lesiones observadas en pacientes con CD4 < 200 cel/mm3

Diagnóstico	Número de casos (combinado de lesiones)	Porcentaje
Onicomycosis	09	16,66
Candidiasis oral	06	11,11
Herpes simple crónico	06	11,11
Dermatitis seborreica	05	09,26
Molusco	05	09,26
SK epidémico	03	05,55
Inespecífica	03	05,55
Dermatitis perivascular sup	02	03,70
Liquen plano	02	03,70
VPH	01	01,85
Xerosis	01	01,85
Acantosis	01	01,85
Ictiosis secundaria	01	01,85
Linfoma cutáneo	01	01,85
Impetiginización	01	01,85
Úlcera aguda inespecífica	01	01,85
Úlcera crónica inespecífica	01	01,85

continuación Tabla 9

Dermatosis granulomatosa	01	01,85
TBC ganglionar con fístula	01	01,85
Prurigo nodular	01	01,85
Granuloma a cuerpo extraño	01	01,85
Eczema numular	01	01,85
Total	54	100%

* Células CD4 entre 200 + 500

Total de pacientes:	09	
. Sin lesiones:	05	
. Con lesiones:	04	
Únicas:	02 pacientes x 1 lesión:	02 lesiones
Dos lesiones:	01 paciente x 2 lesiones:	02 lesiones
Tres lesiones:	01 paciente x 3 lesiones:	03 lesiones
Total:		07 lesiones

Tabla 10
Tipos de lesiones observadas en pacientes con CD4 entre 200 y 500 cel

Diagnóstico	Nº de casos (combinado de lesiones)	Porcentaje
Onicomycosis	01	14,29
Verruga vulgar	01	14,29
Molusco	01	14,29
Psoriasis	01	14,29
Hemangioendotelioma	01	14,29
SK clásico	01	14,29
SK epidémico	01	14,29
Total	07	100%

* Células CD4 mayor de 500

Total de pacientes:	03	
. Sin lesiones:	02	
. Con lesiones:	01	
Únicas:		00 paciente
Múltiples	(3 lesiones)	01 paciente
* Total:		03 lesiones

Tabla 11 Tipos de lesiones observadas en pacientes con CD4 > 500 cel		
Diagnostico	Nº de casos (combinado de lesiones)	porcentaje
Onicomycosis	01	33,33
Candidiasis oral	01	33,33
Dermatitis seborreica	01	33,33
Total	03	100%

Tabla 12 Manifestaciones dermatológicas en con determinación de CD4 (sin de nivel del mismo)		
Diagnóstico	Nº de casos (combinado de lesiones)	Porcentaje
Onicomycosis	11	17,19
Candidiasis oral	07	10,93
Herpes simple crónico	06	09,38
Dermatitis seborreica	06	09,38
SK epidémico	04	06,25
Inespecífica por histopatología	03	04,69
Dermatitis perivascular sup	02	03,13
Liquen plano	02	03,13
SK clásico	01	01,56
VPH	01	01,56
Xerosis	01	01,56
Acantosis	01	01,56
Ictiosis secundaria	01	01,56
Linfoma cutáneo	01	01,56
Impetiginización	01	01,56
Úlcera aguda inespecífica	01	01,56
Úlcera crónica inespecífica	01	01,56
Dermatosis granulomatosa	01	01,56
TBC ganglionar con fístula	01	01,56
Prurigo nodular	01	01,56
Granuloma a cuerpo extraño	01	01,56

continuación Tabla 12		
Eczema numular	01	01,56
Verruga vulgar	01	01,56
Psoriasis	01	01,56
Hemangioendotelioma	01	01,56
Total	64	100%

En el grupo de pacientes con determinación de CD4, independientemente de su nivel, se apreció que la Onicomycosis fue la patología dermatológica predominante (17,19%) (Tabla 12).

De igual forma se analizó el compromiso desde el punto de vista dermatológico en aquellos pacientes sin determinación de conteo de CD4:

Pacientes sin lesiones:	18
Pacientes con lesiones:	39
Total pacientes:	57

. Lesiones únicas:	21 pacientes	21 lesiones
x 1:		
. Dos lesiones:	13 pacientes	26 lesiones
x 2:		
. Tres lesiones:	03 pacientes	09 lesiones
x 3:		
. Cuatro lesiones:	02 pacientes	08 lesiones
x 4:		
Total		64 lesiones

Se encontró que el 68,4% de los pacientes presentaron alguna lesión, a diferencia del grupo con tal medición disponible, en los cuales las manifestaciones dermatológicas estuvieron presentes en el 72,4% de los casos. En la Tabla 13 están demostradas las patologías más frecuentemente encontradas, siendo las Onicomycosis las más observadas.

Tabla 13
Manifestaciones dermatológicas en pacientes sin determinación de CD4

Diagnóstico	N° de casos (lesiones combinadas)	Porcentaje
Onicomycosis	14	21,88
Herpes simple crónico	06	09,36
Dermatitis seborreica	06	09,36
Inespecífica por histopatología	05	07,81
Candidiasis oral	04	06,25
VPH	04	06,25
Dermatitis perivascular superficial	03	04,69
Verruga vulgar	03	04,69
SK		
Contemporáneo	02	03,13
Melasma	02	03,13
Histoplasmosis	02	03,13
SK Epidémico	01	01,56
SK Incipiente	01	01,56
Cicatrices residuales	01	01,56
Úlcera necrótica inespecífica	01	01,56
Xerosis	01	01,56
Tiña	01	01,56
Quiste de Millium	01	01,56
Reacción granulomatosa	01	01,56
Púrpura reciente	01	01,56
LUES	01	01,56
Quiste epidérmico	01	01,56
Celulitis	01	01,56
Granuloma piógeno	01	01,56
Total	64	100%

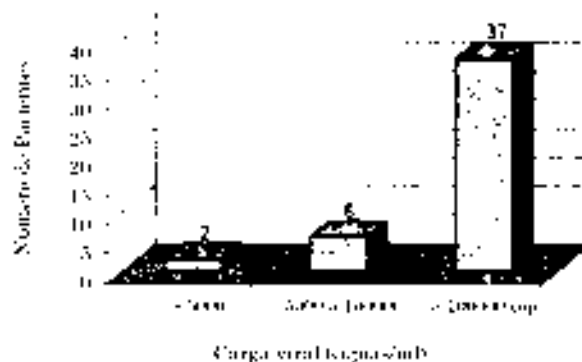
En la muestra estudiada se precisó si existía determinación de carga viral, encontrándose que el mayor porcentaje de pacientes (60,8%) no disponía de tal medida (Tabla 14). Por otra parte, 37 de los pacientes con carga

viral(82,22%),tenían cifras superiores a 100.000 copias/ml (Gráfico 8).

Tabla 14
Determinación de Carga Viral

Determinación	N° de pacientes	Porcentaje
Si	45	39,13
No	70	60,87
Total	115	100%

Gráfico 8
Distribución de 45 pacientes según carga viral (copias/ml)



El coeficiente de determinación fue de 99%, con significancia estadística (p: 0,0001).

Relación de Carga Viral con manifestaciones dermatológicas

. Carga viral menor de 5.000 cop/ml

N° de pacientes: 02

Sin lesiones actuales: 02

. Carga viral de 5.000 a 100.000 cop/ml

N° de pacientes: 06

Sin lesiones

actuales:

Con lesiones: 03

. Lesiones únicas: 02 pacientes

. Lesión doble: 01 paciente

Total:

04 lesiones

Tabla 15
Manifestaciones dermatológicas en
pacientes
con carga viral entre 5.000 y 100.000
copias/ml

Diagnóstico	N° de casos (combinación de lesiones)
Candidiasis oral	01
Herpes simple	01
Molusco	01
Psoriasis	01
Total	04

. Carga viral mayor 100.000 cop/ml

N° de pacientes:	37
Sin lesiones	10
actuales:	
Con lesiones:	27
. Lesiones	15 pacientes x 1: 15 lesiones
únicas:	
. Dos lesiones:	09 pacientes x 2: 18 lesiones
. Tres lesiones:	01 paciente x 3: 03 lesiones
. Cuatro lesiones:	02 pacientes x 4: 08 lesiones

Total 44 lesiones

Tabla 16
Manifestaciones dermatológicas en pacientes
con Carga Viral > 100.000 copias/ml
(37 pacientes)

Diagnóstico	N° de casos (combinación de lesiones)	Porcentaje
Onicomycosis	07	15,91
Dermatitis seborreica	04	09,09
Molusco	04	09,09
SK epidémico	04	09,09
Candidiasis oral	03	06,82
Herpes simple crónico	03	06,82
Inespecífica	02	04,54
Dermatitis	02	04,54
perivascular		
superficial		
Histoplasmosis	02	04,54
SK clásico	01	02,27
Verruga vulgar	01	02,27

continuación Tabla 16

Hemangioendotelioma	01	02,27
TBC ganglionar con		
fístula	01	02,27
Linfoma cutáneo	01	02,27
VPH	01	02,27
Acantosis inespecífica	01	02,27
Ictiosis secundaria	01	02,27
Prurigo nodular	01	02,27
Dermatosis		
granulomatosa	01	02,27
Celulitis	01	02,27
Granuloma a cuerpo		
extraño	01	02,27
Eczema numular	01	02,27
Total	44	100%

Se totalizaron las manifestaciones dermatológicas en el grupo de pacientes con determinación de carga viral, independientemente de su valor, encontrándose que la Onicomycosis fue la patología más frecuente (14,58%). Ver tabla 17.

Tabla 17
Manifestaciones dermatológicas en 45
pacientes
con determinación de Carga Viral
(independiente de su valor)

Diagnóstico	N° de casos (combinación de lesiones)	Porcentaje
Onicomycosis	07	14,58
Molusco	05	10,42
Dermatitis seborreica	04	08,30
SK epidémico	04	08,30
Candidiasis oral	04	08,30
Herpes simple crónico	04	04,17
Inespecífica por		
histopatología	02	04,17
Dermatitis		
perivascular		
superficial	02	04,17
Histoplasmosis	02	02,08
SK clásico	01	02,08
Verruga vulgar	01	02,08
Hemangioendotelioma	01	02,08
TBC ganglionar con		
fístula	01	02,08

continuación Tabla 17		
Linfoma cutáneo	01	02,08
VPH	01	02,08
Acantosis inespecífica	01	02,08
Ictiosis secundaria	01	02,08
Prurigo nodular	01	02,08
Dermatosis granulomatosa	01	02,08
Celulitis	01	02,08
Granuloma a cuerpo extraño	01	02,08
Eczema numular	01	02,08
Total	48	100%

Se analizó el grupo de pacientes sin determinación de carga viral, encontrándose que de un total de 70 pacientes, 72,86% (51 pacientes) presentaron lesiones a diferencia del grupo sin lesiones que estuvo representado por 19 pacientes (27,14%). En los pacientes con lesiones, las mismas estaban distribuidas de la siguiente manera:

Lesiones únicas:	28 pacientes x 1:	28 lesiones
Dos lesiones:	18 pacientes x 2:	36 lesiones
Tres lesiones:	04 pacientes x 3:	12 lesiones
Cuatro lesiones:	01 paciente x 4:	04 lesiones
Total:		80 lesiones

Las patologías más frecuentes, están señaladas en la Tabla 18.

continuación Tabla 18		
VPH	04	05,13
Dermatitis perivascular superficial	03	03,75
Verruga vulgar	03	03,75
Liquen plano	02	02,50
Xerosis	02	02,50
SK contemporáneo	02	02,50
Melasma	02	02,50
Molusco	01	01,25
Tiña	01	01,25
SK epidémico	01	01,25
SK incipiente	01	01,25
Úlcera necrótica inespecífica	01	01,25
Úlcera aguda inespecífica	01	01,25
Úlcera crónica inespecífica	01	01,25
Cicatrices residuales	01	01,25
Quiste de Millium	01	01,25
Reacción granulomatosa	01	01,25
Púrpura reciente	01	01,25
LUES	01	01,25
Quiste epidérmico	01	01,25
Impetiginización	01	01,25
Granuloma piógeno	01	01,25
Total	78	100%

Tabla 18
Manifestaciones dermatológicas en 70 pacientes con determinación de Carga Viral

Diagnóstico	Nº de casos (combinación de lesiones)	Porcentaje
Onicomycosis	17	21,25
Candidiasis oral	08	10,00
Herpes simple crónico	08	10,00
Dermatitis seborreica	08	10,00
Inespecífica por histopatología	06	07,50

Por otra parte se relacionaron CD4 y carga viral simultáneamente, con las manifestaciones dermatológicas (Tabla 19), aplicándose una extensión de la prueba exacta de Fisher, obteniéndose una probabilidad asociada de 0,1275 que no es estadísticamente significativa.

Se analizó la correlación entre el diagnóstico clínico de los investigadores y el diagnóstico posterior a la realización del estudio histológico o de pruebas especiales como cultivos o tinciones (Tabla 20)

Tabla 19 Relación de CD4 y Carga viral con manifestaciones dermatológicas						
CD4	Carga Viral	N°	Pacientes	Pacientes	N°	Diagnósticos
Cel/mm3	copias/mm3	Pacientes	sin	con	Lesiones	Clínico-patológicos
			lesiones	lesiones		
>500	<5.000	00	00	00		
>500	5.000 a 100.000	01	01	00		
>500	>100.000	01	01	00		
200 a 500	<5 000	01	01	00		
200 a 500	5.000 a 100.000	03	02	01	01	Psoriasis
200 a 500	>100.000	04	01	03	06	SK clásico (2) Hemangioendotelioma (1) Molusco (1) Verruga vulgar (1) Onicomycosis (1)
<200	<5 000	01	01	00		
<200	5.000 a 100.000	02	00	02	03	Molusco (1) Candidiasis oral (1) Herpes simple (1)
<200	> 100.000	30	08	22	34	Onicomycosis (5) Candidiasis oral (3) Dermatitis seborreica (3) Molusco (3) SK epidémico (3) Herpes simple crónico (3) Dermatitis perivascular Superf. (2) Inespecífica por histopatología (2) TBC ganglionar con fístula (1) Linfoma cutáneo (1) Granuloma a cuerpo extraño (1) VPH (1) Acantosis inespecífica (1) Ictiosis secundaria (1) Prurigo nodular (1) Xerosis (1) Dermatosis granulomatosa (1) Eczema numular (1)\

Tabla 20

Correlación entre diagnóstico clínico y diagnóstico posterior a estudios: (81 pacientes)

Nº PAC	DX Clínico	DX Histológico u otros estudios	* Relación
13	Onicomycosis	Onicomycosis	C
03	Candidiasis oral	Candidiasis oral	C
01	Escabiosis . VPH	Dermatitis perivascular . VPH (condilema)	DP
01	Histoplasmosis	Herpes simple crónico	D
01	Quiste de millium	Granuloma a cuerpo extraño	D
01	Dermatitis seborreica-Xerosis	Dermatitis seborreica-Xerosis	C
01	Micosis superficial	Eczema numular	D
01	Histopl-Erit nad-Molus.R.alerg	Inesp-Inesp-Molusco-Dermatitis perivascular	DP
01	CMV-Xerosis	Acantosis inespecífica . Ictiosis secundaria	D
01	Candidiasis oral - Herpes simple	Candidiasis oral - Herpes simple	C
01	SK Verruga vs Molusco	SK epidémico - Molusco	C
04	Dermatitis seborreica	Dermatitis seborreica	C
01	Histoplasmosis	Linfoma cutáneo	D
01	Histoplasmosis	Liquen plano pigmentario	D
01	SK . Candidiasis oral	SK epidémico - Candidiasis oral	C
01	Herpes simple - Candidiasis oral	Herpes simple - Candidiasis oral	C
01	Xerosis - Dermatitis seborreica	Liquen plano pigmentario - Dermatitis seborreica	DP
01	Herpes zoster	Impetiginización	D
01	Herpes simple - Candidiasis oral	Inespecífica . Candidiasis oral	DP
01	Herpes simple crónico	Herpes simple crónico	C
01	Herpes simple . Candidiasis oral	Herpes simple . Candidiasis oral	C
01	SK	SK	C
01	Herpes simple crónico - TBC cutánea	Úlcera crónica - Úlcera aguda inespecífica	D
01	Verruga vulgar vs Molusco	Molusco	C
01	Herpes simple	Herpes simple crónico	C
01	SK . Onicomycosis	Dermatosis granulomatosa . Onicomycosis	DP
01	VPH . Onicomycosis	Molusco contagioso - Onicomycosis	DP
01	Dermatitis seborreica - Escrófula	Dermatitis seborreica - TBC ganglionar con fístula	C
01	Liquen plano	Prurigo nodular	D
01	Molusco contagioso	Molusco contagioso	C
01	Molusco -VPH vs Verruga - SK	Molusco - Verruga vulgar - SK epidémico	C
01	Psoriasis	Psoriasis .	C
01	TBC cutánea . SK	Hemangioendotelioma . SK clásico	DP
01	Dermat seb -Cand oral - Onicomycosis	Dermatitis seborreica. Candidiasis oral - Onicomycosis	C
01	Histoplasm-Tiña cruris Onicomycosis	Herpes simple crónico . Tiña cruris - Onicomycosis	DP
01	Herpes simple - Onicomycosis	Herpes simple crónico - Onicomycosis	C
01	SK-Xerosis	SK epidémico - Xerosis	C
01	Herpes simple - Candidiasis oral	Úlcera necrótica inespecífica - Candidiasis oral	DP
01	Cicatrices residuales . Onicomycosis	Cicatrices residuales - Onicomycosis	C
01	Herpes genital	Herpes simple crónico	C
01	Tiña cruris - Onicomycosis	Dermatitis perivascular superficial - Onicomycosis	C
01	Histoplasm-Dermatitis seborreica	SK incipiente - Dermatitis seborreica	DP
01	Verruga vulgar vs Molusco	Verruga vulgar	C
01	VPH	Verruga vulgar	D
01	SK-Onicomycosis	SK Contemporáneo-Onicomycosis	C
01	Verruga vulgar vs Molusco	Verruga vulgar	C
01	Liquen plano	Quiste de Millium (Pitirosporum)	D
01	VPH	VPH	C
01	Liquen plano	SK Contemporáneo	D

continuación Tabla 20			
01	Quiste pilonidal - Liquen Escabiosis - Dermatitis seborreica	Reacción granulomatosa - Inespecífica Inespecífica - Dermatitis seborreica	DP
01	Dermatitis soborreica - VPH	Dermatitis soborreica - VPH	C
01	Púrpura de EAP	Púrpura reciente	C
01	VPH - Onicomycosis	VPH - Onicomycosis	C
01	Herpes simple - Onicomycosis	Herpes simple crónico - Onicomycosis	C
01	Alergia - Tiña - Onicomycosis	LUES-Dermatitis perivasular superf - Onicomycosis	DP
01	Melasma - Quiste epidérmico	Melasma - Quiste epidérmico	C
01	Candidiasis oral-Herpes simple	Candidiasis oral - Inespecífica	DP
01	Vitíligo	Inespecífica	D
01	Melasma	Melasma	C
01	Dermatitis eczematosa	Inespecífica	D
01	Sífilis vs Herpes genital- VPH	Herpes simple crónico - VPH	C
01	Histoplasmosis - SK - Celulitis y Onicomycosis	Histoplasmosis - Histoplasmosis Celulitis y Onicomycosis	DP
01	Histoplasmosis- Molusco- Herpes	Dermatitis soborreica - Deneatitis seborreica - Herpes	DP
01	Histoplasmosis vs Ca espinocelular	Granuloma piógeno	D
Total: 81 pacientes			

*C: Coincidente, D: Diferente, DP. Dife~ente parcialmente **Los diagnósticos en negritas corresponden a diagn~cos histologicos

De los 81 pacientes con lesiones actuales, el diagnóstico fue coincidente en 51 casos y diferente o diferente parcialmente en 14 y 16 casos respectivamente.

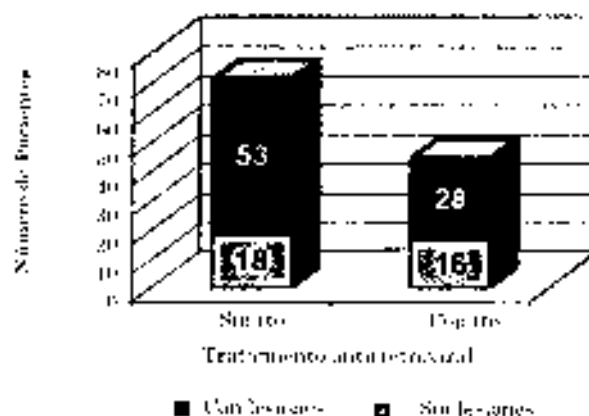
con relación a las manifestaciones dermatológicas en los grupos con y sin tratamiento, fue predominante la existencia de lesiones en ambos. Se obtuvo un $X^2 : 1,6$ y $P : 0,2085$ (Gráfico 9).

Tratamiento antiretroviral y manifestaciones dermatológicas.

Se precisó en la muestra estudiada, si los pacientes estaban cumpliendo tratamiento antiretroviral, encontrándose que el mayor porcentaje de pacientes no lo recibían (Tabla 21).

Tabla 21		
Cumplimiento de tratamiento antiretroviral en pacientes con VIH/SII)A.		
Tratamiento	N° de pacientes	Porcentaje
SI	44	38,26
No	71	61,74
Total	115	100%

Gráfico 9
Relación de tratamiento antiretroviral y manifestaciones dermatológicas



En el grupo de pacientes sin tratamiento antiretroviral (71 pacientes), se encontró que 53 pacientes (74,0%) presentaron lesiones, distribuidas de la siguiente manera: lesiones únicas:29 pacientes, lesiones dobles:17 pacientes, 4 pacientes con tres lesiones y 3 pacientes con cuatro lesiones, para un total de 87 lesiones. Las patologías más frecuentes están señaladas en la Tabla 22.

Tabla 22
Manifestaciones dermatológicas en 71
pacientes
sin tratamiento antiretroviral

Diagnóstico	N° de casos (combinación de lesiones)
Onicomycosis	16
Candidiasis oral	08
Dermatitis seborreica	08
Inespecífica	06
Herpes simple crónico	05
Dermatitis perivascular superficial	04
VPH	04
Verruga vulgar	03
Molusco	03
Xerosis	02
SK epidémico	02
Tiña cruris	01
Úlcera necrótica inespecífica	01
Linfoma cutáneo	01
SK incipiente	01
SK contemporáneo	01
SK clásico	01
Úlcera crónica inespecífica	01
Úlcera aguda inespecífica	01
Hemangioendotelioma	01
Prurigo nodular	01
Quiste de millium	01
Reacción granulomatosa	01
Púrpura reciente	01
LUES	01
Melasma	01
Quiste epidérmico	01
Paracoccidioidomicosis	01
Celulitis	01
Psoriasis	01
Granuloma piógeno	01
Total	X7 casos

Por otra parte, en el grupo de pacientes con tratamiento antiretroviral (44 pacientes), se encontró que 28 de los mismos presentaban lesiones (63,6%), de los cuales 17 pacientes tenían lesiones únicas, 10 pacientes tenían doble lesión y 1 paciente presentó tres lesiones, para un total de 40 lesiones. En la Tabla 23 se reseñan los diagnósticos más frecuentes en este grupo de pacientes.

Tabla 23
Manifestaciones dermatológicas en 28
pacientes
con tratamiento antiretroviral

Diagnóstico	N° de casos (combinación de lesiones)
Onicomycosis	08
Herpes simple crónico	06
Candidiasis oral	03
Molusco	03
Liquen plano	02
Dermatitis seborreica	02
SK clásico	02
SK contemporáneo	01
SK epidémico	01
Acantosis inespecífica	01
Ictiosis secundaria	01
Cicatrices residuales	01
Verruga vulgar	01
TBC ganglionar con fístula	01
Granuloma piógeno	01
Dermatitis perivascular superficial	01
VPH	01
Melasma	01
Impetiginización	01
Granuloma a cuerpo extraño	01
Eczema numular	01
Total lesiones	40

DISCUSIÓN

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) es actualmente uno de los más grandes retos en la medicina y su compleja y variada problemática obliga a un enfoque multidisciplinario. Las manifestaciones del

SIDA en la piel han sido ampliamente reconocidas desde la aparición del síndrome. Las alteraciones que se observan en su mayor parte son resultado de la inmunodeficiencia y a menudo suelen ser la primera manifestación de enfermedad y un marcador del progreso de la infección.~ Algunas, son predicativas del nivel de inmunosupresión alcanzado, es por ello que, en el presente estudio se investigó y analizó en el número total de pacientes incluidos en el protocolo, los tipos y frecuencia de patologías dermatológicas en tres períodos (siempre en el número total de pacientes): a.- previo al diagnóstico de VIH, b.- posterior al diagnóstico de VIH previa inclusión en el estudio y c.- al momento de incorporación en la investigación. Se realizó a la mayoría de los pacientes, estudio histológico u otros estudios considerados pertinentes a cada caso, con el objeto de confirmar el diagnóstico clínico planteado por los investigadores, teniendo presente la posibilidad (le error del mismo, influenciado por factores como pericia en el examen clínico dermatológico o presentaciones clínicas atípicas, entre otros. De igual manera se relacionaron tales hallazgos con los niveles de CD4, carga viral y tratamiento antirretroviral.

En la mayoría de los pacientes infectados, las condiciones dermatológicas se correlacionaron con el conteo de linfocitos de CD4, lo que ha sido demostrado en otro estudio de 528 pacientes (10) (11) (12). Estos desórdenes mucocutáneos pueden ser de presentación inusual especialmente con el deterioro de la función inmune. El nivel de CD4 es además la prueba de laboratorio más comúnmente empleado para evaluar la progresión de la enfermedad por VIH. En un cohorte del Hospital General de San Francisco, el riesgo de progresión hacia SIDA durante 3 años se observó que era del 87% para los sujetos con recuento de CD4 menor de 200/mL, del 46 % para aquellos con recuentos, entre 200 y 400/mL y del 16 % en el caso de detectarse recuentos por encima de 400/mL. Se mantiene además esta prueba, como parámetro útil que

ayuda a decidir cuando instaurar la terapia antirretroviral o la terapia profiláctica.¹²

En este trabajo se relacionaron además niveles de carga viral con hallazgos dermatológicos, pues ha sido demostrado con anterioridad su implicación como marcador independiente más potente de la progresión de la enfermedad que el recuento de CD4 y su utilidad para monitorizar la terapia antirretroviral.¹² En la presente investigación, se encontró una relación con significancia estadística entre el nivel de carga viral y las manifestaciones dermatológicas, como se detallará más adelante.

El tratamiento antirretroviral puede suprimir profundamente la replicación viral y consecuentemente restaurar el conteo de linfocitos CD4 con repercusión favorable en la morbi-mortalidad de estos pacientes, tendencia que también se ve reflejada en las manifestaciones cutáneas, donde se puede apreciar una disminución en la incidencia de patologías como el Sarcoma de Kaposi, Foliculitis Eosinofílica, Molusco contagioso o Condiloma acuminado, entre otras.⁵

La población de pacientes infectados por VIH es predominantemente masculina. En México, 85,9% de los casos de SIDA han ocurrido en varones y 14.1% en mujeres con una proporción de 6:1.¹ En el programa de la Organización de las Naciones Unidas para el SIDA (ONUSIDA), se estimó que a finales de 1999 vivían en Venezuela 62.000 personas con VIH/SIDA, de las cuales tan solo 9.200 eran mujeres de 15 a 49 años de edad.¹³

Lo anterior se refleja en diversos estudios efectuados en nuestro país, en los que el sexo masculino representa 98,6% de los casos.^{8,14} De manera similar el presente trabajo revela una vez más que la población infectada con VIH está constituida en su mayoría por hombres (84,35%), notándose además un discreto aumento de casos en el sexo femenino.

La distribución de casos por edad, revela que la mayoría corresponde al grupo de edades comprendidas entre 25 a 39 años.¹ En la estimación de la ONU antes mencionada, de las 62.000 personas afectadas por la infección en nuestro país, 61.000 casos corresponden a adultos de 15 a 49 años.¹³ Esto último se confirma en la presente investigación, donde para el mismo rango de edad, se presentaron 90 casos (78,26%).

Las manifestaciones mucocutáneas observadas en pacientes infectados por VIH son numerosas y de variada naturaleza. Las dermatosis continúan delatando nuevos casos ocultos de infección por el VIH, siguen deteriorando la calidad de vida, continúan presentando dificultades diagnósticas y terapéuticas, por lo que un diagnóstico correcto y un tratamiento precoz pueden ser vitales.⁷

Se ha planteado que las enfermedades cutáneas pueden desarrollarse en más del 90% de los pacientes en cualquier punto de la evolución de la enfermedad.^{3,15,16}

De los 115 pacientes estudiados en esta investigación clínica, 86% tenían menos de 5 años de haberseles efectuado el diagnóstico de VIH/SIDA y de éstos, el 51,5% tenían menos de un año, lo cual determina que las lesiones de piel acompañan tempranamente a las complicaciones que aparecen en estos enfermos.

En un estudio Francés donde se reclutaron 445 pacientes, 65,3% tuvieron al menos una manifestación cutánea en el curso de la infección por VIH. Una historia de trastornos cutáneos fue reportada en 59,8% de los casos y 199 pacientes (44,2%) presentaron manifestaciones dermatológicas al momento de realizar la investigación.⁶ De tal manera, que la frecuencia de lesiones cutáneas en estos pacientes oscila entre 60 y 90% según las series evaluadas. En el presente estudio, se encontró que 33,9% de los pacientes tenían

antecedentes dermatológicos previos a la infección por VIH/SIDA y que posterior a tal diagnóstico, el porcentaje ascendió a 61,74% (Tablas 2 y 4), el cual se incrementa con la evolución de la enfermedad, ya que para tal momento de la incorporación y el análisis de los pacientes en esta investigación, el porcentaje de pacientes con lesiones cutáneas fue de 70,4%. (Gráfico N° 5). El aumento en la frecuencia de manifestaciones dermatológicas en el curso de la enfermedad, fue estadísticamente significativo con un χ^2 de 11,5 y una P:0,00325 (Gráfico 6).

Con relación al tipo de lesiones dermatológicas observadas en cada uno de los momentos de análisis, en el primer período, el cual se corresponde con los antecedentes de los pacientes previo a la infección por VIH/SIDA, las lesiones fueron clasificadas en inespecíficas, las cuales solo se pueden considerar como diagnósticos subjetivos, y específicas, cuando tenían un diagnóstico clínico bien establecido, siendo las lesiones más frecuentes los procesos micóticos y la dermatitis seborreica, patologías cuya presencia debe alertar al clínico a la existencia de un estado de inmunosupresión y/o infección por VIH oculta, como ha sido reseñado en otros estudios.^{1,3,5,7}

En el segundo periodo de análisis, con el mismo número total de pacientes, incluyó a todas las manifestaciones dermatológicas ocurridas posteriores al diagnóstico pero previas a la inclusión en el trabajo, que también estuvieron constituidas por lesiones inespecíficas, predominando entre estas las lesiones maculares, verrugosas y ulcerosas, y específicas, donde se demostró al igual que en el primer período, que predominaron las infecciones micóticas 35% (principalmente con compromiso de uñas) como manifestación dermatológica lo que coincide con estudios realizados que demuestran que en la enfermedad por VIH/SIDA la prevalencia de dermatofitosis oscila entre 30 y 40%¹⁸



Herpes Simple genital



Onimicosis en pies



Dermatitis seborreica



Sarcoma de Kaposi clásico



Histoplasmosis diseminada con expresion en mucosas

Las lesiones herpéticas correspondieron a la segunda causa más frecuente de lesiones específicas (11,58 %) comprometiendo en todos los casos áreas genitales y perianales. Al igual que en otros estudios¹⁹ es la causa más frecuente de úlceras genitales mundialmente consideradas.

La gran mayoría de los pacientes infectados con VIH/SIDA tienen infección latente por el virus de Herpes Simple y es expresado como consecuencia de la caída del recuento de CD4 y compromiso inmunológico, como lesiones recurrentes,^{19,20} lo cual permite inferir que este tipo de lesiones puede potencialmente aparecer clínicamente en cualquier período de la infección o de la enfermedad siendo ésta una de las razones que justifica el análisis de las manifestaciones dermatológicas en general, por periodos que se corresponden a

puntos diferentes del curso natural de la enfermedad.

El tercer periodo de análisis fue el más importante de la presente investigación por haber sido objeto de estudio directo por parte de los observadores, encontrándose que 81 pacientes (70,4%) presentaron lesiones. Es de interés comentar que este estudio estuvo dirigido a demostrar además de la frecuencia, la etiología de las lesiones observadas a través de métodos precisos como biopsias, cultivos, serologías, etc, razón por la cual las lesiones en este grupo no fueron clasificadas como específicas e inespecíficas como se hizo con los 115 pacientes en los otros periodos de análisis, antes de ser estudiados por los investigadores. En la tabla 7 se muestran los diferentes tipos de lesiones observadas en estos pacientes, llamando la atención que la mitad de ellos (41 pacientes) tenían lesiones múltiples, efectuándosele investigación etiológica a todos, lo cual explica el número mayor de lesiones en relación al número de pacientes. Se realizaron 37 tipos diferentes de diagnósticos, lo cual indudablemente demuestra la ventaja de aplicar los métodos diagnósticos anteriormente descritos, así como revela que el espectro de marcadores clínicos dermatológicos en estos pacientes, se extiende más allá del Sarcoma de Kaposi, las infecciones herpéticas y la candidiasis oral.

En nuestra serie, las patologías más frecuentemente observadas fueron Onicomycosis, Herpes simple crónico, Dermatitis seborreica, Candidiasis oral y Sarcoma de Kaposi, hallazgo semejante al reportado en otros estudios internacionales.^{4,16,21} Llama la atención la diferencia en número y tipo de lesiones dermatológicas en relación al estudio publicado en nuestro país al inicio de la década de los noventa (8), donde las patologías más frecuentes fueron Sarcoma de Kaposi contemporáneo (29%), infección viral (9,3%), adenopatía por SIDA (6,6%), Sarcoma de Kaposi de ganglio linfático (5,6%) y erupción papular (5,6%).

Aunque se ha planteado que la frecuencia de aparición de dermatofitosis no parece ser más alta en los pacientes con VIH con relación a pacientes no infectados, la severidad y variabilidad de presentación está incrementada en estos individuos.²² En un estudio efectuado en París en 1987, antes de disponerse de tratamiento antirretroviral, se evaluaron 62 pacientes con SIDA, ninguno de los cuales presentaban alteraciones en las uñas al inicio de la investigación, experimentando onicomycosis el 87,1% en el curso de su enfermedad.²³

El herpes simple genital y perianal es la infección viral más frecuente en el paciente con SIDA,^{1,6,16} pudiendo provocar ulceraciones persistentes y recurrentes que suelen estar en relación con el deterioro de la función inmune.^{5,24} En México su frecuencia es de 37%¹ en contraste con el presente estudio en el que, a pesar de ser la segunda patología en frecuencia en conjunto con la dermatitis seborreica, solo representó 9,38% de los casos.

En relación a la dermatitis seborreica, su agravamiento o desarrollo ha sido un hallazgo común en los pacientes con afección por VIH, describiéndose en un 40 a 80% de los casos^{1,3,5} sin embargo, en la presente investigación solo se encontró en 9,38% a pesar de ser una de las patologías más frecuentes como ya se mencionó.

El tercer lugar en frecuencia de diagnóstico lo ocupó la candidiasis oral, presentándose en 8,59% de los casos, porcentaje mucho menor al reportado en otros estudios donde su frecuencia oscila entre 27 y 75%.^{5,7,18}

Otro hallazgo relevante lo conformaron los procesos neoplásicos asociados al VIH/SIDA, tales como Sarcoma de Kaposi (7,3%), Linfoma cutáneo (0%) y Hemangioendotelioma (0%) que de manera similar a las patologías previamente nombradas, se reportaron en número menor al de estudios previos^{8,20,25}

Es importante resaltar que si bien hay coincidencia en los tipos de patologías más comunes, su frecuencia difiere a la reseñada en estudios efectuados con anterioridad^{6,16,21} destacándose también el mayor número de diagnósticos formulados, situación que pudo influir en el descenso de número de casos de patologías que han sido descritas con mayor porcentaje de presentación en la literatura en general.

Al tomar en cuenta la relación de la subpoblación de linfocitos CD4 y la aparición de lesiones dermatológicas en 58 pacientes que disponían de tal determinación, clasificados en tres subgrupos: <200, entre 200 a 500 y >500 células/mm³, como índice de mayor o menor inmunosupresión; se encontró una mayor frecuencia de lesiones dermatológicas en aquellos pacientes con CD4<200 cel/mm³, hecho concordante con el hallazgo de otros estudios^{4,26} en los que se demostró un mayor riesgo de progresión a SIDA y por ende la aparición de múltiples enfermedades definitorias cuando el conteo de CD4 decae por debajo de 200 células. Sin embargo, en nuestro estudio, al aplicar el coeficiente de determinación, éste fue de 75%, no alcanzando significancia estadística.

En forma similar, en 45 pacientes que disponían de determinación de carga viral, se demostró que las manifestaciones dermatológicas fueron más frecuentes en el grupo de pacientes que tenían valores superiores a 100.000 copias/ml, encontrándose un coeficiente de determinación de 99%, lo cual implica significancia estadística (p:0,0001).

Tanto en la relación de CD4, como en la de carga viral, con lesiones cutáneas, se encontró una variedad diagnóstica comprobada importante y una clara asociación de mayor evidencia de lesiones dermatológicas cuando existe un descenso de CD4 inferior a 200 cel/mm³ y un incremento de la carga viral superior a 100.000 copias/ml, como se demuestra en la tabla 19, sin embargo, a pesar

de tal tendencia, no se alcanzó significancia estadística.

Por otra parte, se evaluaron las lesiones dermatológicas en aquellos pacientes que no tenían determinación de CD4 ni carga viral, no existiendo diferencias en el tipo de lesiones diagnosticadas en comparación con aquellos que si disponían de tales determinaciones, de lo cual se infiere estadísticamente que parece no ser necesario conocer en este contexto tales valores para que se manifiesten y se diagnostiquen clínicamente las lesiones en piel y faneras.

Al tratar de establecer una correlación de los diagnósticos clínicos con aquellos obtenidos una vez aplicados los métodos diagnósticos para comprobar etiología como biopsias, cultivos, tinciones o serologías, se encontró que fueron coincidentes en 67,96% de los casos (51 pacientes) y diferentes o parcialmente diferentes en 37,03% de los casos (30 pacientes), proporciones discretamente inferiores a las obtenidas en el estudio previo efectuado en nuestro país,⁸ pero al igual que en dicha investigación, en el presente estudio, los hallazgos histológicos fueron de relevante importancia en algunos casos. De esto se desprende que existe un número considerable de pacientes cuyo diagnóstico clínico puede ser erróneo repercutiendo en el manejo terapéutico, pronóstico e incluso calidad de vida del mismo. Otro punto de interés en este aspecto es que la histopatología es el método de elección para poder precisar un diagnóstico, como se demuestra en forma detallada en la tabla 20.

Analizando la relación entre tratamiento antiretroviral y aparición de lesiones dermatológicas, se encontró que la mayoría de los pacientes (61,74%) no recibían dicho tratamiento y que fue precisamente en este grupo donde se observaron el mayor número de lesiones en contraste con el grupo de pacientes que si recibía dicha terapia, lo cual coincide con múltiples reportes en la literatura^{12,26,27} en los cuales se afirma que la instauración del tratamiento antiretroviral

disminuye la progresión de la enfermedad, la incidencia de eventos asociados al SIDA y la morbimortalidad en estos pacientes. Sin embargo en nuestra investigación, al aplicar la prueba χ^2 se obtuvo un valor de 1,6 con una p: 0,2085 que no es estadísticamente significativa.

Finalmente, se evidenció a través del análisis de los pacientes incorporados a este estudio, que enfermedades sistémicas que están asociadas a la infección por VIH/SIDA como tuberculosis, sífilis, histoplasmosis, entre otras, pueden expresarse en forma cutánea, coexistiendo con la inmunosupresión, como se reseña en la breve descripción clínica pero con diagnóstico etiológico comprobado, de cuatro pacientes en los cuales las lesiones de piel de esas mismas enfermedades permitieron realizar un diagnóstico histopatológico de la enfermedad sistémica.

Podemos extraer las siguientes conclusiones y su respectiva recomendación de esta investigación, resumidas en el siguiente esquema:

CONCLUSIONES

ESQUEMA

. Las lesiones dermatológicas son más frecuentes una vez efectuado el diagnóstico de VIH/SIDA.

. El estudio reveló que el 70,4% de los pacientes tenían lesiones dermatológicas (únicas y múltiples), que aumentaron en el curso de la enfermedad con predominio de patologías como Onicomycosis, Herpes simple, Candidiasis oral y Sarcoma de Kaposi.

. Los valores bajos de CD4 demuestran una relación con mayor frecuencia de lesiones en piel, sin significancia estadística.

. El análisis demostró mayor carga viral asociada a mayor frecuencia de lesiones dermatológicas, con significancia estadística y

las patologías más frecuentemente observadas fueron Onicomycosis, Molusco contagioso, Dermatitis seborreica y Sarcoma de Kaposi.

. La asociación de recuento de CD4 y carga viral con lesiones dermatológicas no representó una mayor probabilidad de aparición de las mismas.

. Al realizar correlación de los estudios histopatológicos u otros exámenes con el diagnóstico clínico se demostró que existe en este estudio un error diagnóstico en 14 de los 81 pacientes a los que se les realizaron tales estudios.

. No se demostró relación entre el tratamiento

antirretro viral y ausencia de lesiones dermatológicas

. Los casos estudiados con enfermedad sistémica asociada a VIH/SIDA y cuyo diagnóstico etiológico se hizo por estudios de la expresión cutánea, representan la importancia de determinar la etiología.

RECOMENDACIONES

. Tener siempre presente la relación entre lesiones dermatológicas, etiología y enfermedad por VIH/SIDA en cualquier momento de la evolución natural.

. Las lesiones cutáneas pueden orientar en la presencia y evolución de infección VIH-SIDA.

. Se recomiendan estudios dirigidos a realizar diagnósticos etiológicos y así disminuir el error diagnóstico clínico.

Este estudio representa un aporte científico al conocimiento de la asociación de dermatopatías con la infección por VIH y su complicación SIDA. Es el producto de una investigación puramente clínicoatológica y parcialmente de exámenes auxiliares, pero como se expresó en las conclusiones, permite

ampliar la metodología clínica y las técnicas de diagnóstico.

REFERENCIAS

1. Ponce de León S, Rangel Frausto S. SIDA' aspectos clínicos y terapéuticos. México: McGraw Hill 2000.
2. Rico MJ, Chairman S, Myers A, Sánchez M. Guidelines of care for dermatologic conditions in patients infected with HIV. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37 (3): 450-472.
3. Callen J, Cockerell C. Dermatologic Disease. In: Dolin R, Maser H, Saag M. AIDS Therapy. Churchill Livingstone, 1999: 639-45.
4. Goldstein B, Berman B, Sukenik E, Frankel S. Correlation of skin disorders with CD4 lymphocyte counts in patients with HIV/AIDS. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36 (2): 831-33.
- 5.- Aftergut K, Cockerell C. Update on the cutaneous manifestations of HIV infection clinical and pathologic features. *Dermatol Clin* 1999; 17 (3): 445-71.
6. Spira R, Mignard M, Doutre MS, Morlat P, Dabi; F. Prevalence of cutaneous disorders in a population of HIV infected patients. Southwestern France, 1996. Groupe d'epidemiologie clinique du SIDA en Aquitaine. *Arch Dermatol* 1998; 134 (11): 445-71.
7. Muñoz M A. Manifestaciones Cutáneas del SIDA. *Piel* 2000; 15 (6): 256-66.
8. Reyes O, Camejo O, Arévalo C, Reyes O. Estudio de Lesiones Histopatológicas en Biopsias de Pacientes Infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV) y su relación con las manifestaciones clínicas. *Dermatol Ven* 1990; 28(4): 139-152.
9. Hernández D, Pérez JR. Advance epidemic Kaposi's Sarcoma: Treatment with bleomycin or combination doxorubicin, bleomycin and vincristine. *Int J Dermatol* 1996; 35: 831-833.
10. Goedert M. Effects of T4 count and cofactors on the incidence of AIDS in homosexual men infected with human immunodeficiency virus. *JAMA* 1987: 257- 331.
11. Polk A. Predictors of the acquired immunodeficiency syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men. *N Engl J Med* 1987: 316-361.
12. Shaw A, Swartz M. Terapia antirretroviral en la infección por VIH. In: Lee B, Hsu E, Stasior D. Medicina basada en la evidencia: Massachusetts General Hospital. Philadelphia: Lipincott Raven 1999: 472-509.
13. ONUSIDA. Informe sobre la epidemia mundial del VIH/SIDA. Junio 2000.cfr <http://www.unaids.org>.
14. Tamayo J, Mehreb J. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en Venezuela. Estudio anatomopatológico de 40 casos. *Pathol* 1988; 26 (4): 141-147.
15. Taschler E, Bergstresser P. HIV related skin diseases. *Lancet* 1996; 348: 659.
16. Mahe A, Bobin P, Coulibaly S, Tounkara A. Skin disease disclosing human immunodeficiency virus infection in Mali. *Ann Dermatol Venereol* 1997; 124 (2): 144-50.
17. Allen JR. Dermatophyte infections in human immune deficiency virus (HIV) disease. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43 (5): 135.142.
18. Villata JJ, Navarro M. Micosis cutaneomucosas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Piel* 2000; 15 (1): 19-30.
19. Czelusta A, Yen Moore A, Van der Straten V, Carrasco D, Tryring S. An overview of sexually transmitted diseases. Part III. Sexually transmitted diseases in HIV infected patients. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43 (3): 409-32.
20. Dower J, Allen J R. Cutaneous manifestations of Human Inmunodeficiency Virus infection. Part I. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1383-91.

-
-
21. Kumarasamy N, Solomon S, Madhivanan P, Ravikumar B, Thyagaraja SP, Yesudian P. Dermatologic manifestations among human immunodeficiency virus patients in South India. *Int J Dermatol* 2000; 39 (3): 192-5.
22. Dower J, Allen J R. Cutaneous manifestations of Human Immunodeficiency Virus infection. Part II. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1549-58.
23. Dompmartin D, Dompmartin A, Deloul AM, Grosshans E, Coulaud JP. Onychomycosis and AIDS: clinical and laboratory findings in 62 patients. *Int J Dermatol* 1990; 29: 3117-9.
24. Castano C, Cockerell C. Diagnosis and treatment of infectious diseases in HIV infected host. *Dermatol Clin* 1997; 15 (2): 267-284.
25. Antman K, Chang Y. Kaposi's Sarcoma. *N Engl J Med* 2000; 342 (14): 1027-38.
26. Miller A, Mocroft A, Reiss P, Katlama C, Papadopoulos A, Katzentin T et al. Relations among CD4 lymphocyte count nadir, antiretroviral therapy and HIV-1 disease progression: Results from the EUROSIDA study. *Ann Intern Med* 1999; 130: 570-77.
27. Brodt HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1997; 11: 1731 -8.

SATURNISMO: REPORTE DE DOS CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Dulys Aguirre Díaz, Mirtiliano León H*
Elizabeth Hernández**, Roberto Ochoa**
José Ferrer**, Carlos De Jongh***

RESUMEN

Se discuten 2 casos de intoxicación crónica por plomo; el primero es un paciente masculino de 29 años de edad, cauchero y con proyectil alojado en el tobillo derecho desde hace 5 años, quien inició enfermedad 15 meses previo a su hospitalización caracterizada por dolor abdominal difuso, hiporexia y pérdida de peso, posteriormente estreñimiento, debilidad muscular generalizada y como hallazgos relevantes de laboratorio anemia y plumbemia de 106 µg%; y el segundo caso, es un paciente masculino de 31 años de edad, tornero y con proyectil alojado en la cabeza femoral derecha desde hace 5 años quien presentó dolor abdominal difuso, hiporexia, pérdida de peso y estreñimiento de 2 meses de evolución con desarrollo posterior de temblor distal, disfonía y debilidad muscular generalizada presentando paraclínicamente, anemia y plumbemia de 88,5 µg%. En ambos casos se inició tratamiento con D-penicilamina, en ausencia de otro agente quelante en el país y la necesidad de terapia continua hasta lograr la extracción de la fuente endógena de plomo (proyectil), evidenciándose respuesta clínica y paraclínica favorables a las 4 semanas de tratamiento sin toxicidad medicamentosa.

ABSTRACT

Two cases of chronic lead intoxication are presented. The first one, a 29 year-old male patient had a bullet housed in his right ankle for 5 years. His illness started 15 months before admission

and was characterized by diffuse abdominal pain, hyporexia and weight loss. He later developed widespread muscular weakness and constipation. On admission he had moderate anemia and lead serum levels of 106 µg%. The second patient was a 31 year-old male with a bullet housed in his right femur, also for the last 5 years. He complained of a 2-month history of diffuse abdominal pain, hyporexia, weight loss and constipation. He then went on to develop distal tremor in the 4 extremities, dysphonia, and widespread muscular weakness. He also had anemia and his lead serum levels were 88,5 µg%. Both patients were treated with D-penicillamine. The drug was given PO, continuously up until the moment of the surgical extraction of the bullets. Both patients showed a favorable response to therapy, both clinical and from the point of view of the lead serum levels. There were no significant toxicities.

INTRODUCCIÓN

El plomo es el metal pesado más común en la corteza terrestre (13 µg/kg) además se encuentra en todos los tejidos de los seres humanos y se mantiene un equilibrio para evitar sus efectos adversos. La ruptura de tal equilibrio ocasiona la intoxicación por plomo, intoxicación plúmbica o saturnismo. Se denomina saturnismo porque la alquimia consideraba al plomo como origen de los demás metales y fue dedicado a Saturno, el primero de los dioses de la mitología romana. Es una enfermedad ambiental, resultado de las actividades humanas siendo las fuentes de exposición más importantes, la industrial y la doméstica. La primera, determina que la intoxicación plúmbica sea la tercera causa de enfermedad profesional en Venezuela (16,13%) y la do-

* Residentes de Postgrado de Medicina Interna HUC, UCV

** Profesores de Clínica Médica de la Facultad de Medicina de la UCV

méstica, una de las causas más importantes de déficit en el rendimiento intelectual futuro de los niños que son afectados en edad preescolar según lo demuestran numerosas series de estudios.¹ Los síntomas y signos son variables y pueden tener forma de expresión aguda (más frecuente en niños) y crónica (más frecuente en adultos). En el adulto, la combinación de dolor abdominal recurrente o intermitente, vómitos, náuseas, anorexia y estreñimiento, más una historia de exposición, debe hacer sospechar de intoxicación por plomo. Junto a estos síntomas gastrointestinales, la anemia, la afectación renal y la polineuropatía periférica predominan en la forma del adulto. En este siglo, los avances en los métodos de laboratorio nos han permitido utilizar a la concentración del plomo en sangre (plumbemia) como el mejor indicador biológico de esta patología que además se correlaciona con las manifestaciones clínicas y sobre la que se instaura un régimen terapéutico definido.

PRESENTACIÓN DE CASOS

Caso clínico N° 1: paciente masculino, de 29 años de edad, natural de Caracas y procedente de Cúa, Edo. Miranda, de ocupación cauchero quien consultó en junio del 2001 por presentar enfermedad de 15 meses de evolución caracterizada por dolor abdominal difuso de moderada intensidad, urente e intermitente asociado, durante los primeros 15 días, a fiebre no cuantificada que desapareció espontáneamente; además, hiperoxia y pérdida de peso estimada en 15 Kg. Posteriormente, presentó exacerbación del dolor abdominal y estreñimiento por lo que acudió a la emergencia del Hospital Universitario de Caracas, ingresando al servicio de gastroenterología el 11/06/2001 con los siguientes problemas: síndrome doloroso abdominal de EAP y anemia. Antecedentes personales: herida por arma de fuego en abdomen, no complicada, en 1995 y herida por arma de fuego con alojamiento del proyectil en tobillo derecho, en 1996 con astralgia residual eventual. Hábitos psicobiológicos: alcohol todos los fines de semana hasta la embriaguez, consumo de marihuana durante 7 años; última vez hace 1 año. Los hallazgos al examen físico son: TA: 110/60 mmHg; Fc: 84 lpm; Fr: 18 rpm; peso: 44,500 Kg; talla: 1,72 mt; IMC: 15,08 Kg/m². Luce crónicamente enfermo, afebril al tacto, hidratado, eupneico. Palidez cutáneomucosa generalizada, sin le-

siones gingivales. Cardiopulmonar: ápex en 5to, espacio intercostal con línea medio claviclar, normocinético, ruidos cardiacos rítmicos, R1 y R2 únicos, soplo mesosistólico aórtico 2/4, no R3 ni R4. Tórax: simétrico, expansibilidad normal, ruidos respiratorios presentes en ambos hemitórax sin agregados. Abdomen: excavado con ruidos hidroaéreos presentes y normales, a la palpación se describe blando, deprimible, no doloroso a la palpación profunda, sin tumoraciones ni visceromegalias. Extremidades: masas musculares hipotróficas, aumento de volumen y dolor en tobillo derecho con limitación funcional de la deambulación. Neurológico: conciente y orientado en tiempo, espacio y personal, bradilálico, bradipsíquico, fuerza muscular 5/5; reflejos osteotendinosos 2/4. Resto sin alteraciones.

En los paraclínicos se evidencia: anemia normocítica normocrónica (Hgb: 6,5 gr/dl; VCM: 82,8 fl; CHCM: 30,8 gr/dl); elevación discreta de AST (61 U/l); hiponatremia (130 meq/l) con potasio normal (5,0 meq/l); úrea y creatinina normales (22 mg/dl y 0,57 mg/dl respectivamente); hiperbilirrubinemia leve a expensas de BI (BT: 1,8 mg/dl; BD: 0,4 mg/dl; BI: 0,9 mg/dl); calcio y magnesio normales (9,4 mg/dl y 2,0 mg/dl) y hierro sérico normal (167 µg/dl). Uroanálisis normal y serologías VIH, VDRL, VHB, VHC: negativas. Eco abdominal, endoscopia digestiva superior y colonoscopia normales; TAC de cráneo: normal; TAC de abdomen: esquirlas metálicas en pared abdominal. Estudio radiológico de tobillo derecho: imagen radio opaca con apariencia metálica (proyectil) en espacio articular con erosión de superficies ósea articulares. Durante la evolución. en vista de persistencia de los síntomas y debilidad muscular progresiva que evoluciona en la fuerza muscular proximal 2/5 y distal 3/5, es trasladado al Servicio de medicina Interna donde se le solicitó nivel sérico de plomo reportando 106 µg/g%. Se inició tratamiento con D-penicilamida: 300 mg oral TID y rehabilitación presentado en cuatro semanas de tratamiento recuperación de fuerza muscular, más rápidamente en miembros inferiores reiniciando la deambulación. Se planificó extracción del proyectil pero no se llevó a cabo por presentar paro cardiorrespiratorio durante inducción de la anestesia. Egresó por mejoría clínica, con control de niveles de plomo ambulatorio, sin toxicidad por D-penicilamina que mantenía a la misma dosis y con control ambulatorio por Traumatología para retiro del proyectil.

Caso clínico N° 2: paciente masculino, 31 años de edad, natural de Ocumare del Tuy y procedente de Cúa - Edo. Miranda, de ocupación tornero, quien inició enfermedad en julio de 2001 cuando comenzó a presentar hiporexia y pérdida de peso aproximadamente 18 kg. Concomitante, dolor abdominal difuso, moderada intensidad, continuo, urente; estreñimiento, náuseas y vómitos. El 23/10/2001 consultó a la emergencia del Hospital Universitario de Caracas, donde previa evaluación por gastroenterología es ingresado por Medicina Interna.

En sus antecedentes personales: refiere herida por arma de fuego en cadera derecha en 1996 complicada, con alojamiento de proyectil en cabeza femoral, con artralgia ocasional que aumenta su frecuencia desde hace un mes. Antecedentes familiares: no contributorios. Hábitos psicobiológicos: alcohol, todos los fines de semana sin llegar a la embriaguez. Examen funcional: micciones 3-4 veces/día, oscuras. Al examen físico: TA 120/80 mmHg; Fc: 80 lpm; Fr: 16 rpm; T: 36°C; peso: 54,600 Kg; talla: 1,72 mt.; IMC: 18,50 Kg/m²; luce clínicamente enfermo, hidratado, eupneico. Palidez cutáneomucosa generalizada, leve tinte icterico. Boca: sin lesiones gingivales. Cardiopulmonar: normal. Tórax: simétrico, normoexpansible, ruidos respiratorios presentes sin agregados. Abdomen: excavado, ruidos hidroáereos presentes y normales, blando, deprimible, doloroso a la palpación profunda en ambas fosas ilíacas e hipogastrio, sin tumoraciones ni visceromegalias. Extremidades: masas musculares hipotróficas, limitación funcional de MID por dolor en articulación coxofemoral derecha. Neurológico: conciente y orientado en tiempo, espacio y persona, disfonía, fuerza muscular 4/5, reflejos óseotendinosos 2/4, pares craneales indemnes, marcha con apoyo y ampliación de base de sustentación a expensas de rotación externa de MID. Temblor distal en miembros superiores. Resto del examen normal. En los exámenes de laboratorio se observa: anemia normocítica normocrómica (Hgb: 8,4 gr/dl; VCM: 81,4 fl; CHCM: 30,8 gr/dl); ALT aumentada (59 U/lt); hiperbilirrubinemia a expensas de BI (BT: 2,6 mg/dl; BD: 0,7 mg/dl; BI: 1,9 mg/dl); hiponatremia (129 meq/lt) con potasio normal (3,8 meq/lt); urea y creatinina normales (20 mgdl y 0,5 mgdl); calcio y magnesio normales (8,5 mg/dl y 2,1 mg/dl) y hierro sérico normal (170 µg/dl). Uroanálisis: urobilinógeno 2+ y serologías VIH, VDRL, VHB Y VHC: negativas. Ecosonograma abdominal y endoscopia di-

gestivo superior. Estudio radiológico de cadera: pérdida del espacio articular, con aumento de densidad ósea en tercio superior de cabeza femoral derecha donde además se aprecia imagen metálica (proyectil) y restos de fragmentos metálicos en las partes blandas adyacentes a la articulación (Figura 1). Gammagrama óseo: reacción osteoblástica aumentada en la articulación coxofemoral derecha. Niveles de plomo en sangre: 88,5 µg%.



Figura 1

Durante la evolución presentó pérdida progresiva de la fuerza muscular a predominio proximal 2/5, tanto en miembros superiores como inferiores que lo llevó al encaminamiento; además, acentuación de disfonía y temblor distal iniciándose el 01/11/2001 tratamiento con D-penicilamina (10 mg/kg/día por 2 semanas): 500 mg via oral OD y luego, 500 mg. TID (30 mg/kg/día), con mejoría clínica y paraclínica obteniéndose niveles séricos de plomo control de 30 µg% a la 4ta semana de tratamiento, sin toxicidad medicamentosa. Fue evaluado por consulta de laringe de ORL concluyendo en mioclonía de aritenoides secundario a intoxicación y actualmente, traumatología planifica artroplastia total de cadera derecha, momento hasta el cual dependiendo de plumbemia se mantendrá tratamiento quelante.

DISCUSIÓN

Para el diagnóstico de la intoxicación por plomo se recurre a 4 pilares, a saber:

- Fuente intoxicante.
- Clínica toxicológica.

- Criterio de absorción y depósito.
- Criterio de laboratorio toxicológico.

Se distinguen 4 fuentes de exposición: las ya mencionadas, industrial y doméstica y, la alimentaria e intravenosa. En la industrial se usa tanto el plomo metálico como sus compuestos orgánicos e inorgánicos. La intoxicación por plomo inorgánico se produce en las industrias que se dedican a fundir, soldar o pulir plomo; fundir baterías, templado de cables de acero y en las que usan pigmentos, antioxidantes, esmaltes para cerámica y vidrio, mientras que las fuentes de plomo orgánico (el tetraetilo o naftenato de plomo) son algunos aceites lubricantes y sobre todo, las gasolinas que contienen tetraetilo y tetrametilo como antidetonantes. En el medio doméstico, especialmente la pintura de minio o los esmaltes para alfarería, polvo de la casa o calle y el aire contaminado que producen las gasolinas con plomo. La exposición alimentaria proviene de las canalizaciones de agua pobre en cal y pH ácido, de los vinos a granel, de los alimentos o bebidas depositados en recipientes de barro o cerámica que contienen sales de plomo. Se describe la vía IV en toxicómanos que se administran metanfetamina (acetato de plomo).² Aisladamente la literatura señala que los perdigones alojados en el cuerpo de una persona liberan muy pequeñas cantidades de plomo, y se torna peligroso en este sentido cuando son muchos.

El plomo inorgánico se absorbe por vía respiratoria (partículas < 1 µm) y digestiva y el plomo orgánico, además por vía cutánea. Por vía gastrointestinal se absorbe 10% de la dosis ingerida, pero en niños puede llegar al 50% aumentando más si hay déficit de hierro, calcio o zinc.³ Un adulto sin riesgo profesional puede ingerir hasta 100 µg/día pero para que se produzcan síntomas se deben ingerir 500 µg o más cada día. Para un adulto, la dosis letal en intoxicación aguda es 0,5 gr.

Una vez absorbido, el plomo circula en sangre periférica transportado por los hematíes (cadenas beta, delta y gamma fetal) en un 95%. Se distribuye con lentitud y se deposita en un 90% como trifosfato plúmbico desplazando al calcio en los huesos donde es relativamente inactivo y el 10% restante se deposita en órganos como hígado, pulmones, bazo, riñones, SNC, SNP y médula ósea. Del 80 al 90% del plomo se elimina por las heces y el 10-20% restante por la orina (filtración y secreción

tubular), tracto biliar, pelos, uñas, sudor y saliva. Puede atravesar la placenta, la barrera HE y aparece en la leche materna. La vida media del plomo circulante es de unos 2 meses, pero la del depositado en los huesos es de aproximadamente 30 años. El plomo orgánico es metabolizado a trietilo (potente neurotóxico) y plomo inorgánico siguiendo la cinética anterior.

La intoxicación aguda es excepcional y ocurre en adultos a niveles séricos de plomo de 100-120 µg% produciendo vómitos, dolor abdominal, diarrea, hemólisis, citólisis hepática y afectación tubular renal. En casos graves, se produce encefalopatía, depresión del SNC y muerte. En la intoxicación crónica hay una fase subclínica o de impregnación en la cual el paciente está asintomático pero puede tener alteraciones biológicas si los niveles están entre 35-60 µg%. En esta fase se observa el ribete de Burton que corresponde al depósito gris azulado de sulfuro de plomo en el borde libre de las encías, no patognómico del plomo ya que aparece también con el talio. La fase clínica se caracteriza por anemia normocítica normocrómica o ligeramente hipocrómica que ocurre con plumbemia > 50 µg% en adultos y resulta de la inhibición de la síntesis del hemal inhibir las enzimas ácido deltaaminolevulínico (ALA) deshidrasa y ferroquelatasa entre otras y aceleración de la destrucción eritrocitaria con acortamiento de su vida media. Los síntomas gastrointestinales incluyen anorexia, estreñimiento, vómitos y dolor abdominal (cólico saturnino). Este último se presenta en 50% de los pacientes, se alivia a la palpación profunda y puede deberse a la acción del plomo sobre el plexo solar, plexos mientéricos y el exceso de ciproporfirinas en sangre. Neurológicamente, en el adulto predomina la afectación del sistema nervioso periférico en forma de polineuropatías de predominio motor y en extremidades superiores, de las cuales la más significativa es la parálisis radial. En miembros inferiores se afecta el ciático poplíteo externo apareciendo marcha en estepage. La encefalopatía plúmbica, más frecuente en niños, se manifiesta en el adulto con alteraciones de memoria, dificultades de concentración, cefalea, convulsiones y coma. Otras formas de presentación del saturnismo son neuritis óptica, parálisis oculomotoras y afectación del VIII PC. Las lesiones renales aparecen a concentraciones de plomo entre 40-80 µg%, son inespecíficas e incluyen disfunción tubular proximal aguda (prominentes cuer-

pos de inclusión formados por complejos plomo-proteínas) y en etapas más avanzadas, insuficiencia renal, HTA, hiperuricemia y gota.

También por saturnismo se presenta disfunción gonadal en hombres (azo o oligospermia) y disfunción reproductiva en la mujer. El potencial mutagénico y carcinogénico no han sido claramente definidos.

El criterio de absorción y depósito de plomo se obtiene por el análisis de coproporfirinas III (> 30 mg%) y ALA en orina (> 10 µg/gr creat.); glóbulos rojos con punteado basófilo y radiografías de huesos largos (en jóvenes) con incremento en la densidad de las metáfisis y diáfisis ("líneas de plomo").

Los niveles de plomo en sangre considerados seguros a nivel ocupacional se han modificado a medida que aumenta el conocimiento de los efectos tóxicos del metal. En Estados Unidos se recomienda por la Occupational Safety and Health Administration (OSHA), 50 µg% de plomo en sangre en la población trabajadora, sin embargo, la Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales (ACGHI), está proponiendo la reducción a 30 µg%. De acuerdo a esto último se establecen diferentes grados de riesgo: bajo <30 µg%; moderado 31-39 µg%; alto 40-49 µg% y extremadamente alto 60 µg% o más.⁴

Finalmente, el tratamiento se basa en retirar al paciente de la fuente del tóxico y basados en la plumbemia usar o no la terapia quelante. Actualmente, existen 2 agentes parenterales (Dimercaprol y CaNa₂EDTA) y 2 agentes orales (Succimer y D-penicilamina) para la quelación del plomo.⁵ En general, se recomiendan para todos los individuos con niveles séricos de plomo > 80 µg%; para individuos con niveles séricos de plomo entre 60 y 80 µg% si están sintomáticos y los individuos con niveles entre 40 y 60 µg% si están sintomáticos por más de 2 semanas a pesar de haberse retirado de la exposición.⁶

La D-penicilamina fue usada por primera vez en la intoxicación por plomo en 1957 por Boulding y Baker, desde entonces hasta nuestros días, numerosas series de estudios han demostrado su efectividad y toxicidad.^{7,8,9,10} En estudios animales, el plomo en hueso parece ser más efectivamente movilizado por la D-penicilamina que el

plomo en los tejidos blandos. La toxicidad por este medicamento incluye: eosinofilia (20%), leucopenia y trombocitopenia leve (10%), angioedema, urticaria, erupciones maculopapulares y fiebre (0,5-1%) y daño renal por lesión glomerular (proteinuria y síndrome nefrótico) menos del 1%. La dosis recomendada y duración de la terapia ha sido derivada empíricamente. La dosis ha oscilado desde 100 mg/kg/día en los primeros estudios a 20-40 mg/kg/día más recientemente. La duración de la terapia es típicamente de 4 a 12 semanas dependiendo de la plumbemia pretratamiento. Después de un curso completo de quelación los niveles caen precipitadamente experimentando un efecto rebote a las pocas semanas debido a la liberación de plomo desde los almacenes óseos. El grado de rebote está relacionado con los niveles pretratamiento. Un descanso de 2-3 días es recomendado entre los cursos para evitar nefrotoxicidad.¹¹ En los Estados Unidos, en la actualidad la D-penicilamina, por su perfil tóxico es considerado agente de tercera línea para el tratamiento del saturnismo siendo indicado solamente cuando hay reacciones adversas al Succimer o Cana₂EDTA o la terapia continua es considerada importante como en los casos reportados aquí donde existe una fuente endógena de plomo que debe removerse antes de suspender el tratamiento.

REFERENCIAS

1. Strehlow C, Barltrop D. Guidelines for drinking water quality: Lead, 2da. Edición. Geneva, World Health Organization, 1996:254-275.
2. Barranco F, Blasco MJ, Mérida MA, Muñoz M. Principios de Urgencias, Emergencias y Cuidados Críticos. Fornieles Pérez HG, Martínez Coronel JF, Bellof Iglesias JL. Intoxicación por productos industriales. 3ª Edición. Burgos, 1999:920-934.
3. Goldberg A. Review of recent advances of lead in clinical research. PMJ 1975;51:747-750.
4. Aguilar MG, Juárez A. Evaluación biológica de la exposición laboral. Índice biológico máximo de exposición laboral al plomo. Nivel de acción. Anteproyecto NOM-SSA1 1999. Available from: www.laneta.apc.org/emis/sustanci/rete/NOM-plomo.htm.
5. Berlin M, Gorman R, Gail M, Notterman D, Weismann D, Wilson G, et al. Treatment guidelines of lead exposure in children. Chelating agents. Ped 1995;96:155-160.
6. Howard H. Exposure to metals Prim. Care 2000;4:983-96.
7. Cramer K, Selander S. Penicillamine in lead poisoning. PMJ 1968;49: 45-8.
8. Beattie A, AD Diagnostic and therapeutic uses of D-Penicillamine in lead poisoning. PMJ 1974; 974; 35:17-20.
9. Scheinberg IH. Toxicity of Penicillamine. PMJ 1974;35:11-13.
10. Shanon M, Graef J, Lovejoy F. Efficacy and toxicity of D-penicillamine in low level lead poisoning. J Pediatr 1988;5:799-804.
11. Markawitz M. Lead poisoning. Pediatr Rev 2000;10:327-35.