VIOLENCIA

La violencia en todos sus ámbitos, ha traído consecuencias nefastas para el ser humano durante la historia de la humanidad. Sin embargo, ha estado presente desde el inicio de la evolución social del hombre. Los supuestos beneficios obtenidos a través de ella, son meramente circunstanciales, pues siempre el costo y sus consecuencias dejan la imborrable huella de la desolación y en el mejor de los casos de un nuevo comienzo a expensas de hondas cicatrices. La magnitud de la violencia es tal en el mundo actual, que todas las disciplinas relacionadas de alguna forma con la condición humana, deben disponer de un espacio para entender su trascendencia y plantear estrategias para replantear los aspectos fundamentales de la vida y la convivencia social.

La medicina no escapa a esta responsabilidad, particularmente la medicina interna, cuya meta es la evaluación integral de ser humano en todas las áreas de atención. La forma en que los médicos han percibido la violencia ha servido de una especie de amortiguador de las consecuencias, a través de la atención a víctimas de violencia social o política, de guerras y de fenómenos naturales, sin embargo, su rol debe ser mas protagónico.

La medicina cuenta con tantas armas para evaluar los fenómenos sociales, que es difícil entender, como se ha mantenido por tanto tiempo al margen de los equipos de investigación social y particularmente de los que estudian la violencia. El equipo médico tiene la capacidad de acceder a todos y cada uno de los miembros de la familia, de las escuelas, de los sitios de trabajo y de las comunidades organizadas. Esa capacidad sería un instrumento perfecto para: promover la no violencia en todos sus aspectos, detectar situaciones violentas en el ámbito individual, familiar o social, conocer el nivel y el tipo de violencia que exista en una comunidad en particular, identificar los lesionados por esta causa, física o emocionalmente, para lograr su rehabilitación, y seguir luego con metas sociales e institucionales a comunidades, para evaluar sus variables de desarrollo y así conocer la importancia del trabajo realizado, además de modificarlo para optimizar la calidad de vida del individuo y el desarrollo de su comunidad. Esta descripción define con claridad, que la medicina es parte de las ciencias sociales, rol olvidado, y actualmente tenemos un precio que pagar, pues la reinserción será difícil; mas aún, con el justificado temor de involucrarse con medios sociales violentos.

Existe a nivel mundial, un claro consenso de que la violencia se ha convertido en el flagelo del nuevo siglo. Nuestro país, azotado recientemente por un hecho inolvidable como lo fue la tragedia de Vargas, confronta actualmente la violencia humana propiamente dicha, violencia que nace desde lo mas profundo de las raíces socio- culturales, pero cuyo desbordamiento no entendemos con claridad en este momento histórico que requiere análisis y decisiones trascendentales. Mas aún, cualquier intento de regreso a la racionalidad, es rechazado y repelido con otras manifestaciones violentas, recordando las increíbles situaciones violentas en respuesta a las mas sonadas campañas por la defensa de la libertad y derechos civiles como sucedió en la India en los tiempos de Gandhi, Suráfrica en los de Mandela y los Estados Unidos en la época de Martin Luther King.

Es por ello, que se debe incentivar a nuestro gremio a formar parte del equipo multidisciplinario que estudia la violencia. Siempre podemos ser activos con un ejercicio médico integral que se realice con criterios claros de promoción de la paz a través del crecimiento del individuo en todas sus áreas de vida o identificación de fenómenos violentos a nivel individual, familiar o comunitario; de esta forma la trascendencia de nuestro trabajo colaborará con la modificación definitiva de la calidad de vida del individuo.

Si bien es cierto que la violencia no es nueva en nuestra historia, su superación permitió el crecimiento nacional sobre todo en la segunda mitad del siglo pasado. Es por ello, que el regreso al camino del crecimiento integral de la comunidad nos incluye, y debemos responder a esa responsabilidad.

PNEUMOCYSTIS CARINII Y NEUMOCISTOSIS

Lic. María Mercedes Panizo*, Dra. Vera Reviakina*

INTRODUCCIÓN

El ***Pneumocystis carinii*** *(P c)* fue descubierto por Carlos Chagas en 1909, quien al observarlo en pulmones de humanos y conejillos de indias, lo describió como una forma de *Trypanosoma cruzi*. En 1910 Antonio Carinii realizó observaciones similares en pulmones de ratas infectadas, y dos años más tarde, Delanöe y Delanöe demostraron que este microorganismo no era una forma de *Trypanosoma*; seleccionaron el género *Pneumocystis* para incluir a este microorganismo esférico, que podía ser observado en forma de quiste, densamente coloreado en el tejido pulmonar de modelos murinos infectadas y como especie se definió *"carinii"*, en homenaje a las descripciones del Dr. Carinii. A través de los años, formas quísticas similares a *P c* fueron halladas en una gran variedad de especies de mamíferos con neumonía, y en todos los casos la morfología de estos microorganismos fue muy similar, por lo que se propuso que era el mismo agente causal descrito por los autores citados, en dichas infecciones[1-3].

Después de la Segunda Guerra Mundial, el ***P. carinii*** fue definido como el causante de neumonía intersticial plasmocitaria en lactantes residentes en orfanatos europeos, y durante las décadas de 1960 y 1970 también se relacionó frecuentemente como etiología de neumonía en pacientes inmunocomprometidos, particularmente en transplantados[1,3]. Entre los hallazgos propios del P. C, resaltan los primeros datos en la terapéutica:no respondía a antimicóticos de amplio espectro como la Anfotericina B, pero se podía tratar con drogas efectivas contra protozoarios. Este hallazgo sugirió que el *P. carinii* podía ser un protozoario, lo que además era sustentado por su ausencia de crecimiento en medios de cultivo en general, proponiéndose así esa clasificación[3].

En 1976, Frenkel sugiere que posiblemente existían diferentes tipos de *Pneumocystis carinii*, planteando que la infección en el hombre era diferente a la observada en la rata, y propuso el nombre de *Pneumocystis jiroveci* para el microorganismo causal de la infección en el humano[4].

La neumonía por *P. carinii* se ha relacionado con pacientes inmunocomprometidos a través del tiempo, pero la importancia crucial de su estudio fue marcada por la epidemia del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), que comenzó durante la década de 1980, y fue específicamente esta inusual etiología en conjunto con la homosexualidad de los pacientes que la portaban mas la obvia inmunodeficiencia, las variables comunes que dieron las pautas para iniciar la investigación que cambió el mundo de las enfermedades infecciosas desde entonces[5]. Así, la investigación en SIDA impulsó la investigación del P c, realizando nuevos hallazgos e interpretaciones clínicas que se intentaremos resumir.

Taxonomia:

La taxonomía del *P. carinii* ha sido tema de controversia desde hace mucho tiempo, ya que inicialmente fue

* Departamento de Micología. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

considerado un protozoario y posteriormente fue clasificado como un hongo. En 1988 fue descubierta la secuencia que codifica el gen de la subunidad 16S del ARN ribosomal del *P. carinii* y éste era más homólogo con las secuencias de los ascomicetos y basidiomicetos que con las secuencias de los protozoarios[6-9]. Investigaciones realizadas sobre la secuencia que codifica el gen de la subunidad 5S del ARN ribosomal sugieren que ***P. carinii*** puede pertenecer a los zigomicetos[10], pero ninguna de las secuencias de ADN que fueron comparadas posteriormente han indicado que exista esta relación[3].

Se han aislado varios genes procedentes de *P. c* derivado de ratas que codifican diversas proteínas. Uno de los más interesantes es el gen que codifica la síntesis de una proteína denominada Factor de Elongación 3 (FE-3), la cual sólo ha sido hallada en los hongos y es 57% idéntica a la secuencia del FE-3 de ***Saccharomyces cerevisiae*** y comparte características estructurales con el FE-3 de ***Cándida albicans***[11]. Otros genes que han sido usados para el estudio de las relaciones evolutivas de *Pc, estos* incluyen los que codifican la síntesis de las enzimas Dihidrofolato Reductasa (DHFR) y Timidilato Sintetasa (TS) y de las proteínas b-tubulina, a-tubulina y actina. Las actividades de la DHFR y TS se encuentran en dos proteínas separadas en los hongos, mientras que en los protozoarios ambas se encuentran en una proteína bifuncional y el gen que codifica la b-tubulina es 89-91% homólogo al de los hongos filamentosos[12-17].

El fragmento de ADN mitocondrial (de 6,8 kb) que codifica al Apocitocromo B, las subunidades 1, 2, 3 y 6 de la enzima NADH deshidrogenasa, la subunidad II de la citocromo oxidasa y una pequeña subunidad de ARN ribosomal de *P. carinii* tienen una similitud de hasta el 60% con los hongos, pero sólo de un 20% con los protozoarios[9,18]. El *P. carinii* y los hongos tienen también paredes quísticas ultraestructuralmente similares, poseen mitocondrias con cristales lamelares mientras que las mitocondrias de los protozoarios tienen cristales tubulares y tienen formas quísticas que poseen cuerpos intraquísticos que recuerdan a las ascosporas formadas por los ascomicetos[19,20].

En base a las secuencias de la DHFR, TS, b-tubulina y actina, se ha logrado construir el árbol filogenético que colocaron a *P. carinii* dentro del reino de los hongos, específicamente cerca de los ascomicetos[17,21-23]. Particularmente Eriksson, propuso clasificar al *P. carinii* en la familia *Pneumocystidaceae*, orden *Pneumocystidales*, clase *Ascomycota*[24]. Con los datos genéticos y moleculares acumulados hasta el momento, se puede establecer firmemente que *P. c* es un microorganismo eucariota, perteneciente al reino de los hongos, y aunque estos no concluyen que sea un miembro de los ascomicetos, hay pocas razones para creer que pertenezca a cualquiera de las otras clases del reino Fungi.

Además de todas estas similitudes y en contraste con lo expuesto anteriormente, el *P. carinii* posee características que son atípicas para los hongos. No posee ergosterol en su membrana celular, esterol característico de las membranas fúngicas. Esta característica, posiblemente explica su resistencia a la Anfotericina B, imidazoles y triazoles, los cuales dependen básicamente de la inhibición de la síntesis del ergosterol para ejercer su acción farmacológica. En sustitución del ergosterol, contiene abundante colesterol y pequeñas cantidades de una variedad de esteroles metabólicos poco comunes[25,26].

No ha sido posible cultivar *in vitro* al *P. carinii* en medios de cultivo axénicos, por lo que el estudio del microorganismo *in vivo* está limitado al análisis de las muestras, ya sea obtenidas directamente de los mamíferos infectados o cultivadas en medios celulares[27,28]. Otra característica atípica del ***P. Carinii***, es la fragilidad de su pared celular, que aunque contiene ß-glucanos y glicoproteínas, es flexible en comparación con la rígida pared celular que poseen los hongos[29-32]. Por otra parte, este microorganismo posee sólo dos copias del gen que codifica la subunidad 16S del ARN ribosomal, mientras que la mayoría de los hongos tiene cientos de copias de este gen[33] (Cuadro Nº 1). Todas estas características genéticas, permiten definitivamente defender la hipótesis del ***P carinii*** como miembro del reino Fungi.

Cuadro Nº 1 - Características de *Pneumocystis carinii*

Semejanzas con los Hongos Presencia de	**Semejanzas con los Protozoarios**
Subunidad 16S y 5S de ARN ribosomal	Carencia de ergosterol en su membrana
Factor de Elongación 3	No ha sido cultivado *in vitro*
Enzimas DIIFR y TS	Pared celular frágil y flexible
ß-tubulina, α-tubulina y actina	Susceptibilidad a antibióticos
Apocitocromo B, subunidades 1, 2, 3 y	Sólo posee 2 copias del gen para
6 de NADH deshidrogenasa, subunidad	codificar la subunidad 16S del ARN
II de la citocromo oxidasa	ribosomal
Mitocondrias con cristales lamelares	
ß-glucanos en la pared celular	

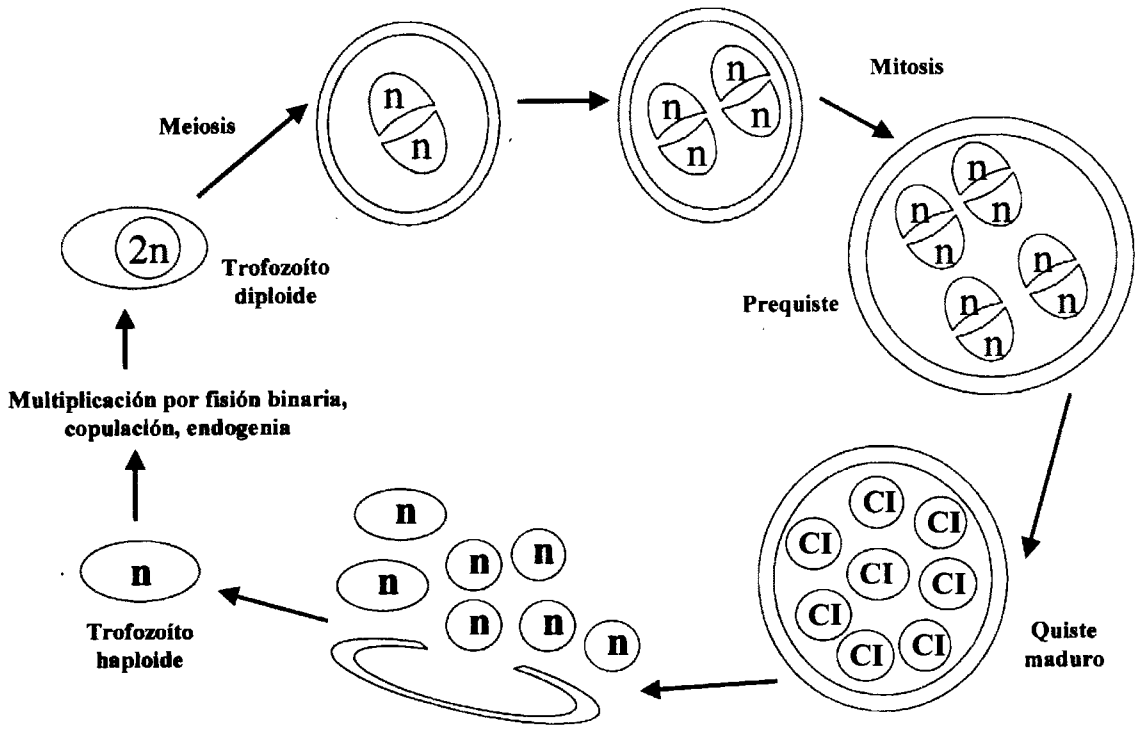
CICLO DE VIDA

Se ha propuesto que el ciclo vital de ***P. carinii*** consta de dos fases: sexual y asexual. Dentro de las descripciones, se reconocen tres estados parasitarios[19,34]:

- **Trofozoíto**: una forma vegetativa mononuclear ameboide, que mide de 2–8 mm de diámetro. Se encuentra en el pulmón frecuentemente agrupado y en estrecha relación con los neumocitos tipo I, por lo que sus límites intercelulares no pueden reconocerse bien usando el microscopio de luz. Mediante el uso de la microscopía electrónica, los trofozoítos se reconocen por la presencia de filopodios o extensiones citoplasmáticas y una pared externa electrón densa.
- **Prequistes:** son ovoides y miden de 3–6 mm de diámetro. Al principio son mononucleados y posteriormente se transforman en estructuras multinucleadas que pueden tener hasta 8 núcleos. La microscopía electrónica permite distinguir tres tipos de prequistes: 1) Prequiste temprano, mononuclear y con una pared externa electrón densa similar a la de los trofozoítos; 2) Prequiste intermedio, con dos o más núcleos y presenta una pared interna electrón densa localizada entre la pared externa y la membrana citoplasmática; 3) Prequiste tardío, posee ocho núcleos y paredes interna y externa. La individualización de los núcleos o cuerpos intraquísticos comienza en este estado.
- **Quistes maduros:** miden de 4–6 mm de diámetro. Su estructura es muy similar a la de los prequistes intermedios y tardíos. Contienen ocho cuerpos intraquísticos mononucleados y bien individualizados, que posteriormente se transforman en trofozoítos.

Se piensa que el trofozoíto se reproduce en forma asexual por fisión binaria, mientras que el quiste se desarrolla a través de un ciclo sexual que termina con la formación de quistes maduros y posterior liberación de los trofozoítos. Estas formas de reproducción propuestas son muy similares a las de los ascomicetos, donde el quiste maduro sería homólogo a la "asca" y los ocho cuerpos intraquísticos que posteriormente se transforman en trofozoítos serían las "ascosporas", que son liberadas del asca cuando están maduras (19,35) (Ver Figura Nº 1). La terminología usada para describir los estados parasitarios de este microorganismo sigue siendo la empleada por la parasitología, debido a la ausencia de su ubicación taxonómica definitiva.

Figura Nº 1
Ciclo de vida de *P. carinii*



FILOGENIA

El análisis de la heterogeneidad genética de las poblaciones de *P. carinii* ha contribuido a la comprensión de la epidemiología y patofisiología de ésta infección. Las diferencias antigénicas entre los *Pneumocystis* aislados de diferentes hospederos, ha sido detectada por la caracterización de proteínas y glicoproteínas separadas por electroforesis en gel. Algunas diferencias morfológicas han sido demostradas por estudios ultraestructurales, aunque en general la morfología de los organismos aislados de diferentes hospederos es muy similar. Sin embargo, la heterogeneidad entre los diferentes *Pneumocystis* ha sido demostrada genotípicamente. Las diferencias genéticas han sido investigadas por análisis electroforético del cariotipo y análisis de la secuencia de ADN. Aunque el análisis del cariotipo ha sido muy útil para demostrar las diferencias entre los *Pneumocystis* aislados de diferentes hospederos, la desventaja de éste método es que requiere un elevado número de organismos preservados[2,36-39].

Las técnicas moleculares han jugado un papel importante en la demostración del alto nivel de heterogeneidad entre los diferentes tipos de organismos que colectivamente conocemos como el ***P. carinii***. La heterogeneidad genética ha sido observada en *P c* aislados de diferentes especies, sugiriendo que la infección por este microorganismo es especie específica. Sobre la base de esta diversidad genética, se ha adoptado una nomenclatura trinomial provisional, en la cual los diferentes tipos de *Pneumocystis* son designados como "formas especiales" (special form (sp. f.) o *forma specialis*). Múltiples formas especiales de *Pneumocystis* han sido detectadas en algunas especies, por ejemplo, en pulmones de ratas y hurones infectados, pero no en pulmones humanos. Se han observado bajos niveles de heterogeneidad genética entre cada forma especial de *Pneumocystis* y en particular en el *Pneumocystis* proveniente de seres humanos. Cada tipo es denominado de acuerdo al huésped del que fue aislado[2, 3,40] (Cuadro Nº 2).

Cuadro Nº 2 - Nomenclatura trinomial de *Pneumocystis* según su heterogeneidad genética

Tipos de Pneumocystis	Nomenclatura trinomial
Prototipo aislado de Rata	*P. carinii* sp.f. carinii o Pc1
Variante aislado de Rata	*P. carinii* sp.f. rattus o Pc2
Pneumocystis aislado de Ratón	*P. carinii* sp.f. muris
Pneumocystis aislado de Humano	*P. carinii* sp.f. hominis o Pc3
Pneumocystis aislado de Musaraña	*P. carinii* sp.f. mustelae
Pneumocystis aislado de Conejo	*P. carinii* sp.f. oryctolagi
Pneumocystis aislado de Caballo	*P. carinii* sp.f. equi
Pneumocystis aislado de Cerdo	*P. carinii* sp.f. suis

El significado de estas diferencias en la heterogeneidad de las poblaciones de ***Pneumocystis*** en la epidemiología y patofisiología de cada infección no se comprende bien aún, pero muy posiblemente deban ser consideradas cuando se diseñen estrategias terapéuticas así como nuevas pruebas diagnósticas[2,41].

EPIDEMIOLOGÍA Y TRANSMISIÓN

Aunque la neumonía por *P. carinii* es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad entre los pacientes inmunosuprimidos y con infección por el VIH, muchas interrogantes acerca de su epidemiología y transmisión permanecen sin responder. La aplicación de técnicas como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), han permitido explorar el código genético de este microorganismo y expandir las posibilidades de estos estudios[5].

El reservorio natural del ***P. carinii*** se desconoce. La infección en los animales por múltiples especies de *P. c* sugiere que se encuentra distribuido en el medio ambiente[42,43] y estudios recientes han demostrado secuencias de ADN de este organismo en muestras de aire[44]. Aunque se ha demostrado la transmisión aérea entre las ratas (42,43), no se cree que los roedores infectados puedan servir como reservorio zoonótico para la infección humana, ya que las cepas aisladas del ***P. carinii*** de ratas son genéticamente distintas a las humanas (39,45). Se supone que la infección en el ser humano se adquiere por el tracto respiratorio, pero los estudios epidemiológicos poseen como principal obstáculo la falta de marcadores que permitan clasificar los microorganismos aislados y diferenciar las infecciones presentes de las pasadas.

Durante mucho tiempo, la teoría de la reactivación de una infección latente, adquirida durante la infancia, explicó la aparición de la neumocistosis. Actualmente, los conceptos sobre la adquisición de esta enfermedad están siendo revisados exhaustivamente y esta teoría ha sido puesta en duda por la aparición de una nueva ruta alterna de infección como es la adquisición de novo de la infección ya sea a través de fuentes ambientales o de seres humanos[5].

Los datos acumulados en la literatura universal hasta el momento proporcionan evidencias a favor, en contra y controversiales sobre la teoría de la reactivación de una infección latente. Las evidencias a favor están sustentadas sobre la variabilidad de las glicoproteínas de la membrana de *P. carinii*[46,47], que la infección es especie específica[2,3,40,48] y que no ha sido posible cultivarlo *in vitro*, características que son consistentes con el hecho de que el hospedero puede ser un portador. Las evidencias en contra sostienen la ausencia de *P. carinii* en hospederos inmunocomprometidos sin signos y síntomas clínicos de neumonía causada por este microorganismo[49-52], la inmunosupresión por sí misma no es suficiente para causar este tipo de neumonía[53-55], los genotipos de *P. carinii* en pacientes con neumonía recurrente frecuentemente difieren del genotipo original de *P. carinii* que causó la infección[56] y el hallazgo de *P. c* va-

ría según la localización geográfica[57-59]. Las evidencias controversiales se basan en que la mayoría de los niños con edades comprendidas entre los 20 meses a los 8 años desarrollan anticuerpos anti-*Pneumocystis*[49, 60-62], hay una elevada tasa de neumonía por *dicha etiología* en infantes que han adquirido la infección por el VIH vía perinatal[63]; además, el germen puede encontrarse en hospederos inmunocompetentes sin evidencias clínicas de neumonía por este microorganismo[62,64-67] y es eliminado después de la infección[52,64,68-70].

Las evidencias que apoyan la teoría de adquisición de novo de la enfermedad a través de la exposición al medio ambiente, se refieren al hallazgo de DNA del ***P. carinii*** en agua estancada[71], aire del medio rural[44,72] y aire de habitaciones de hospital, ventiladores mecánicos y bioterios[42,72-75]; la incidencia de neumocistosis aumenta después de la exposición a ciertos tipos de suelos[76] y las tasas de neumocistosis varían en diferentes ciudades y según la localización geográfica[58,59]. En cuanto a la transmisión de la enfermedad de persona a persona, las investigaciones realizadas hasta el momento han demostrado la presencia de epidemias de neumocistosis entre pacientes transplantados, oncológicos e infectados por el VIH[77,79], se ha detectado la presencia de mutaciones de la enzima dihidropteroato sintetasa en pacientes recientemente diagnosticados con el VIH y los contactos de pacientes con neumocistosis, así como los trabajadores de la salud, pueden ser portadores de *P. carinii* y tener títulos elevados de anticuerpos, pero los resultados son contradictorios[80-82]. En conclusión, ninguna teoría sobre la transmisión de la neumocistosis ha sido probada definitivamente.

FISIOPATOLOGÍA

Se piensa que el tracto respiratorio es la puerta de entrada para el ***P. carinii***, ya que la infección primaria ocurre en el pulmón. Aunque la forma infecciosa de ***P. carinii*** no se conoce, se piensa que puede ser el cuerpo intraquístico o trofozoíto; éste es aproximadamente de las mismas dimensiones (1-3 mm) que otros patógenos pulmonares que generalmente penetran al pulmón a través de aerosoles inhalados.

No están bien definidos aún los eventos celulares que rodean la infección; sin embargo, se le otorgan un papel importante a la Proteína Mayor de Superficie del *P. carinii* (gpA, gp120, MSG). La gpA, es una glicoproteína que tiene un alto contenido de manosa y es la responsable de mediar la unión entre la forma trófica del *P. c* y las células epiteliales alveolares tipo I, también conocidas como Neumocitos tipo I; esta adherencia, también está facilitada por la fibronectina del hospedero (83). La gpA, debido a su alto contenido de manosa, se une a los macrófagos alveolares mediante sus receptores de manosa ubicados en su superficie; también se une a la SP-A[84], la apoproteína principal que constituye el surfactante pulmonar, aumentando la habilidad de la misma para inhibir la secreción de los fosfolípidos del surfactante por las células epiteliales alveolares tipo II *in vitro*[85].

Cuando el *P. carinii* ataca a los neumocitos tipo I, se produce un aumento de la permeabilidad alvéolo-capilar. Este evento lidera una entrada de proteínas plasmáticas dentro del espacio alveolar y posteriormente, puede alterar la composición del fluído alveolar. El surfactante pulmonar, que cubre la superficie del alvéolo, juega un papel importante en la homeostasis del ambiente alveolar y en la defensa del pulmón. Desde que el ***P. carinii*** entra en contacto directo con el surfactante, es lógico suponer, por una parte, que el microorganismo puede interactuar con los componentes del surfactante y, por otra parte, que el surfactante pulmonar puede tener un impacto en la patofisiología de esta etiología[86].

Se ha observado similitud en los hallazgos en humanos en cuanto a la patología del P c y la de modelos experimentales de conejos inmunosuprimidos con corticosteroides. El ataque de los trofozoítos del ***P. carinii*** a los neumocitos tipo I es seguido del daño al alvéolo y la filtración del exudado a través de la membrana basal. Seguidamente, racimos del *P. c* en varios estadíos de su ciclo vital se acumulan en el alvéolo concomitantemente con una pequeña infiltración de células mononucleares, disminuyen los fosfolípidos del surfactante pulmonar, se produce edema y por último engrosamiento y fibrosis del septo alveolar. El intercambio gaseoso se altera, se presenta hipoxemia, acompañada de un incremento del gradiente de oxígeno alvéolo-arterial, alcalosis respiratoria y se reduce la capacidad de difusión del pulmón por la presencia de un bloqueo alvéolo-capilar[87]. La infección puede diseminarse directamente del pulmón hacia el espacio pleural y los nódulos linfáticos adyacentes. La pneumocistosis extrapulmonar ha sido descrita, puede presentarse en el hígado, bazo, médula ósea, glándulas endocrinas, corazón, ojos, oídos

y en los tractos gastrointestinal y genitourinario[88-91], sin embargo su interpretación clínica sigue siendo absolutamente desconocida o indiferenciada de otras entidades clínicas que pueden estar presentes en conjunto en el mismo enfermo.

Las deficiencias en la inmunidad celular y humoral constituyen factores predisponentes para el desarrollo de neumonía por ***P. carinii***. Los linfocitos T CD4 juegan el papel más importante en la defensa contra este microorganismo, tanto en los pacientes con infección por el VIH como en los modelos vivos experimentales. La neumocistosis ocurre en pacientes con SIDA que poseen menos de 200 linfocitos T CD4 por mm^3.[87] Los leucocitos polimorfonucleares y especialmente los macrófagos alveolares, son capaces de fagocitar a *P. carinii* por la vía del receptor de manosa del macrófago y la fagocitosis se ve facilitada por la opsonización con anticuerpos específicos, y la acción sinérgica del sistema del complemento[92,93]. El *P. carinii* es capaz de inducir la producción de radicales libres de oxígeno, compuestos eicosanoides (como el ácido araquidónico y sus metabolitos) y de óxido nítrico por parte del macrófago, los cuales son productos tóxicos para este microorganismo[94-97]. También se ha evidenciado que la interacción del *P. carinii* con los macrófagos induce la secreción de citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (FNTa), interleuquina 1 (IL-1), IL-2, IL-6, IL-8, interferón gamma (IFNg), factor estimulador de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF) y factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF). Estas citoquinas también están implicadas en la eliminación del organismo del pulmón[98-105]. Todas estas observaciones se han realizado en hospederos inmunocomprometidos.

Es escasa la información disponible sobre la respuesta inmune de hospederos competentes a la infección por *P. c.* Los datos disponibles sobre la interacción hospedero-parásito en conejos sanos, indican que hay una resolución espontánea de la infección, acompañada de respuesta inmune humoral específica de las inmunoglobulinas A, M y G[34,87]. Investigaciones recientes utilizando este modelo animal, han arrojado datos interesantes sobre la evolución de la neumocistosis espontánea, la cual se asume, es muy parecida a la infección primaria que se produce en el humano. Inicialmente, el número de parásitos en el pulmón se incrementa dentro de los 28 a 30 días de vida del conejo, manteniéndose hasta los 35 a 40 días. Posteriormente los niveles de parásitos descienden gradualmente hasta ser indetectables alrededor de los 50 días. Los cambios inflamatorios que suceden durante el transcurso de esta infección están relacionados con la edad del conejo; cuando el parásito está en período proliferativo, (alrededor de los 28 días) se presenta un aumento de los leucocitos polimorfonucleares y los linfocitos, así como un descenso de los macrófagos; alrededor de los 45 días (conejo adulto) disminuye la cantidad de parásitos, se incrementa la cantidad de macrófagos y desciende la cantidad de leucocitos polimorfonucleares. La evolución del proceso inflamatorio observada en cortes histológicos de pulmón de conejo, reveló congestión vascular, infiltrado de leucocitos polimorfonucleares, linfocitos y macrófagos, hipertrofia e hiperplasia de los neumocitos tipo II y disminución del grosor del septo alveolar[87].

MANIFESTACIONES CLINICAS

Por concepto se trata de una enfermedad de pacientes inmunodeprimidos; sin embargo, las manifestaciones clínicas de la neumocistosis dependerán del tipo de paciente involucrado y de las condiciones clínicas propias. Pueden presentarse pacientes pediátricos con inmunodeficiencias congénitas primarias, en adultos transplantados o bien inmunosuprimidos por causas farmacológicas, o portadores de infección por el VIH. El inicio de los síntomas es generalmente insidioso e inespecífico; pueden presentar. fiebre, taquipnea, aumento del trabajo respiratorio, cianosis, taquicardia y a la auscultación los hallazgos pueden ser escasos e indiferenciables de cualquier otra condición infecciosa del pulmón. En niños con infección por VIH adquirida en forma vertical, la infección frecuentemente se presenta antes o entre los 3 a 6 meses de edad y el contaje de linfocitos T CD4+ generalmente es mayor de 450/mm^3.[106] Ninguna presentación clínica posee características típicas o propias de la enfermedad, por el contrario, suele ser subestimada o sobreestimada en los pacientes que potencialmente pudiesen sufrir la infección.

Particular importancia tiene la presentación de la neumocistosis en los niños desnutridos por causa exógena. La presentación clínica de esta enfermedad puede ser sutil, sólo precedida de una dieta deficiente aunado a deprivación socioeconómica y signos de infección respiratoria alta. Después de 1 a 2 semanas del inicio de la enfermedad, sucede la taquipnea y aproximadamente el 25% de los niños mueren si no son tratados a tiempo. Aquellos que sobreviven usualmente pre-

sentan posteriormente episodios febriles a las 4 a 6 semanas[106].

En el adulto inmunocomprometido los síntomas más frecuentes son fiebre, disnea y tos no productiva, inusualmente hay expectoración. En los pacientes con infección por el VIH, estos síntomas pueden durar semanas o meses antes de la consulta médica. Es importante que el examen físico sólo aportará elementos compatible con una infección respiratoria indistinguibles de cualquier etiología probable en este tipo de pacientes, por lo que la racionalización de los paraclínicos es de vital importancia. El estudio radiológico del tórax usualmente muestra un infiltrado bilateral difuso que se extiende desde la región hiliar, pero un 20% de los pacientes puede tener un estudio radiológico normal. Entre las manifestaciones atípicas suelen verse nódulos, cavitaciones, infiltrados unilaterales, neumatoceles y derrames pleurales. La presencia de un pneumotórax es frecuente y suele ser un signo bastante orientador de neumonía por esta etiología. En estos pacientes también puede hallarse infección extrapulmonar, cuya incidencia es del 2,5%, con diseminación a ganglios linfáticos, médula ósea, hígado, bazo, glándulas suprarrenales, riñón y tiroides[90,107-111], estas formas extrapulmonares son poco sospechadas y además, difícilmente definidas por los patólogos, dada su baja sospecha clínica y la similitud con otros elementos fúngicos que se pueden encontrar en cortes histológicos que suelen ser mas frecuentes desde el punto de vista epidemiológico. Desde el punto de vista sintomático, no existe una descripción clara en la literatura sobre la importancia de datos clínicos como adenomegalias, hepatoespleomegalia u otros síntomas en relación con Pc; probablemente debido a la imposibilidad de diferenciar el verdadero causal entre las múltiples etiologías probables.

Los niveles de linfocitos T CD4+ circulantes han probado ser índices predictivos de neumocistosis en los pacientes infectados por el VIH, en los cuales un contaje menor o igual a 200/mm^3 implica un mayor riesgo de contraer la infección. Los niveles de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) se elevan en más del 90% de los pacientes con neumocistosis pulmonar, alcanzando su mayor valor (niveles de 450 UI o más) al comienzo de la infección y disminuyendo con un tratamiento exitoso. Es una prueba muy sensible pero poco específica, ya que pueden verse elevaciones de la misma en enfermedades como tuberculosis, neumonías bacterianas, linfomas y disfunciones hepáticas y cardíacas, por lo tanto su utilidad es limitada. La gasometría es útil ya que orienta en cuanto a la severidad de la enfermedad y evalúa su curso. Entre algunos paraclínicos se han propuesto como útiles los niveles de hemoglobina, contaje leucocitario, niveles de albúmina sérica, niveles de angiotensina y antígeno carcinoembrionario, pero desafortunadamente, ninguna de estas pruebas es específica para diagnosticar neumonía por ***P. carinii***.[107, 112,113].

MODELOS ANIMALES

Puede inducirse la aparición de la enfermedad pulmonar por *P. c* en ratas, ratones y otros animales por medio de la administración de corticoides; la enfermedad tiene los mismos aspectos histopatológicos que su contraparte en el humano. Estos modelos experimentales han sido ampliamente usados en estudios de patogenia, diagnóstico y tratamiento. Los pulmones de los animales infectados por el ***P. carinii*** han sido la fuente principal de microorganismos para los estudios de laboratorio.

Los conejos en el período del destete desarrollan neumonía por *P. carinii* en forma espontánea, sin la necesidad de administrarles corticoides. Por esta razón, este modelo es útil en el estudio de la respuesta inmune del huésped así como las interacciones de *P.c* con el surfactante pulmonar. Los caballos y los cerdos también pueden desarrollar neumonía espontánea debida a este microorganismo. También se ha aislado el *Pneumocystis* de primates; estos representan una fuente de parásitos taxonómicamente relacionados con ***P. carinii*** *sp.f. hominis*. Más aún, los primates pueden ser usados como huéspedes experimentales de la pneumocistosis humana.

Otros modelos que se han usado son los ratones con enfermedad por inmunodeficiencia severa combinada (ratones EISC o SCID mouse) y los ratones atímicos. Los ratones EISC inoculados vía intranasal y los ratones atímicos inoculados vía intratraqueal han sido usados para evaluar la infectividad de muestras de *Pneumocystis* provenientes de diferentes huéspedes. También se han usado para probar la actividad anti-*Pneumocystis* de las moléculas antimicrobianas[114,115].

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la neumonía por ***Pneumocystis carinii*** en el laboratorio clínico actualmente depende

de la identificación morfológica del microorganismo exclusivamente, esto debido a la incapacidad de cultivarlo. Este puede detectarse en una gran variedad de muestras respiratorias: esputo espontáneo, esputo inducido, líquido de aspirado traqueal, lavado broncoalveolar, tejido obtenido por biopsia transbronquial, material celular obtenido por cepillado bronquial, líquido pleural y tejido obtenido por biopsia de pulmón a cielo abierto.

El diagnóstico depende críticamente de la enfermedad de base del paciente, de la experiencia del personal que evalúa al paciente, de la obtención de una buena muestra y de la experiencia del personal del laboratorio para procesar y evaluar las muestras. En pacientes con SIDA, el 80% del diagnóstico de la neumonía por ***P. carinii*** se realiza a través de muestras de esputo inducido[116]. Por el contrario, en pacientes con una inmunosupresión de base distinta al SIDA, ***P. carinii*** raramente se observa en muestras de esputo inducido y el diagnóstico se realiza en muestras obtenidas por biopsia pulmonar a cielo abierto o fibróbroncoscopia[117]. El rendimiento diagnóstico de las muestras de esputo inducido ha sido atribuído a que se presume que los pacientes con SIDA tienen una elevada carga de microorganismos. Para infantes y niños, que son incapaces de producir esputo, deben utilizarse formas alternativas de obtener el material, se sugiere usar líquido de aspirado traqueal, biopsia de pulmón a cielo abierto o muestras respiratorias obtenidas con un broncoscopio[118].

Los criterios clínicos para justificar la búsqueda etiológica del germen en pacientes con SIDA deben poseer las siguientes características[116]:

- Contaje de linfocitos CD4(+)/mm^3 menor de 250 en adultos y en niños menor de 450.
- Presencia de síntomas respiratorios de cualquier tipo
- Hipoxemia, PCO_2 normal, alcalosis respiratoria.
- Estudios radiológicos de tórax anormales.

El ***Pneumocystis carinii*** se detecta aproximadamente en el 55% de todos los esputos inducidos obtenidos de individuos con SIDA en los que se sospecha neumonía por *P. carinii* y tienen los criterios antes mencionados. La sensibilidad del esputo inducido es aproximadamente de 75 a 80%, mientras que la sensibilidad del lavado broncoalveolar es virtualmente 100%[119,120]. Todas las coloraciones (Giemsa (Figura Nº 2), Diff-Quick, Azul de Toluidina (Figura Nº 3), Gomori-Grocott (Figura Nº 4), Inmunofluorescencia (Figura Nº 5), Gram-Weigert, Calcoflúor) tienen sensibilidades comparables para la detección de *P. carinii*[121-129].

Figura Nº 2: Cuerpos intraquísticos de ***P. carinii*** -Giemsa. Aumento: 1000 x, Tamaño: 6x3,8 cm.

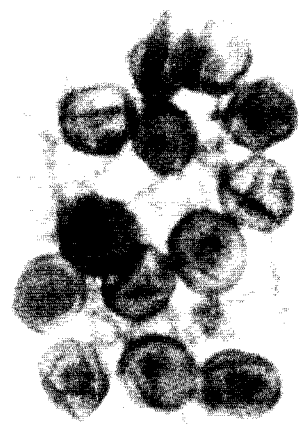


Figura Nº 3: Grupo de quistes de ***P. carinii.*** Azul de Toluidina. Aumento 975x, reproducida con permiso del autor. Referencia 87, tamaño foto: 5x3,6 c,

Figura Nº 4: Quistes de ***P. carinii*** -Gomori-Grocott. Aumento 1000x, Tamaño 6x3,8 cm.

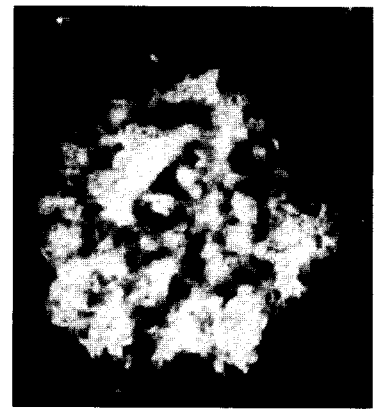


Figura Nº 5: Agrupación de ***P. carinii*** en una célula respiratoria. Inmunofluorescencia Directa. Aumento: 1000x, Tamaño foto: 5x5 cm.

Por definición, la especificidad del esputo inducido y el lavado broncoalveolar es del 100%. Una comparación entre las ventajas y desventajas de estas técnicas diagnósticas se presenta en el Cuadro Nº 3.

Cuadro Nº 3 - Comparación de las tinciones usadas para diagnosticar *P. carinii*

Tinción	Tiempo	Quistes	Trofozoítos y Cuerpos Intraquísticos	Ventajas	Desventajas
Giemsa	5 minutos	No se tiñen	Núcleo rojo Citoplasma azul	Sencilla. Tiñe otros parásitos	Experiencia necesaria
Inmunofluorescencia	1 hora	Verde manzana brillante	Verde manzana brillante	Sencilla Específica Sensible	Requiere microscopio de fluorescencia
Grocott	6-24 horas* 1-2 horas**	Marrón a negro	No se tiñen	Útil para encontrar quistes	Tiempo excesivo Costo moderado Tiñe cualquier elemento fúngico
Azul de Toluidina	1 hora	Violeta a púrpura	No se tiñen	Útil para encontrar quistes	Costo moderado. Experiencia Necesaria

* Muestrras de biopsia. ** Muestras de extendido.

El 75 a 80% de sensibilidad del esputo inducido para el diagnóstico de la pneumonía por ***P. carinii*** indica que esta muestra para diagnóstico presenta de un 20 a 25% de resultados falsos-negativos. Para aumentar la sensibilidad en el diagnóstico se recomienda el uso de por lo menos dos métodos de coloración (por ejemplo, Inmunofluorescencia + cualquiera de las coloraciones antes nombradas: Giemsa, Grocott o Azul de Toluidina).

Estudios realizados recientemente en el Departamento de Micología del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel encontraron que la inmunofluorescencia directa es una prueba ideal para el diagnóstico de neumonía por ***P. carinii*** en muestras de esputo, al compararla con la coloración de Gomori-Grocott[130,131].

Los estudios serológicos para detectar anticuerpos anti-pneumocystis, han sido usados para estudios epidemiológicos, pero no tienen utilidad clínica en el diagnóstico de neumonía por el ***P. carinii***[60,61]. De la misma manera, los ensayos para detectar antígenos de *Pc* tampoco tienen utilidad. La amplificación de ácidos nucléicos para genes específicos de *Pc* ha generado un gran interés, debido a su potencial para el diagnostico. La mayoría de los estudios, han demostrado convincentemente que los métodos basados en la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) son más sensibles que los métodos convencionales de detección microscópica por coloraciones[132-137]; pero, los métodos basados en la PCR son más laboriosos, costosos y consumen más tiempo que los métodos tradicionales de coloración y observación microscópica de las muestras. Además, aunque los métodos basados en la PCR son más sensibles, son menos específicos que los métodos convencionales, esto se observa por ejemplo en la detección del DNA del P C cuando la enfermedad no está presente, lo que representa un resultado falso positivo)[132,136,138]. Desde que los métodos microscópicos han demostrado convincentemente que reportan resultados de acuerdo al diagnóstico clínico, la aplicación de la terapia y el curso posterior de la enfermedad, los resultados de la PCR tienen limitada utilidad clínica debido a su elevado costo y al tiempo que se consume en su realización[139-141].

La PCR en cambio ha demostrado su utilidad en el análisis epidemiológico de la neumocistosis. Con el uso de esta técnica molecular se evidenció que, sumado a los factores inherentes al hospedero, la severidad de la neumonía por ***P. carinii*** puede estar asociada con genotipos definidos de este microorganismo[142,143]. El conocimiento de los genotipos de ***P. carinii*** presentes tanto en muestras ambientales como en muestras clínicas

de pacientes, constituye la única forma de identificarlo y evaluar su curso en la población humana y en el ecosistema. Esto permite la asociación de ciertos genotipos con la virulencia y la susceptibilidad a las drogas, así como revelar otras propiedades biológicas importantes de estos aislados, lo que genera un gran impacto en el estudio de la epidemiología de este microorganismo[144]. En estos momentos, las técnicas de PCR se están utilizando en el desarrollo de estudios que permitan monitorear el tratamiento y la resistencia a las drogas anti *P.c,* así como para detectar nuevas formas clínicas de la enfermedad que produce[145].

TRATAMIENTO

El curso de la historia de la infección por VIH, permitió reconocer los factores predisponentes para la infección por Pc; de esta forma, al definir que todo paciente con esta infección y valores de CD4 menores a 200 cel. Debía recibir profilaxis, disminuyó sustancialmente el número de enfermos a nivel mundial. Sin embargo, el uso profiláctico prolongado a bajas dosis en pacientes inmunocomprometidos ha generado el desarrollo de resistencia. Más del 20% de los pacientes de los pacientes infectados con el VIH que reciben tratamiento profiláctico con TMP-SMX desarrollan neumonía por ***P. Carinii***, probablemente por las razones genéticas ya expuestas. También hay que señalar, que una de las ventajas del tratamiento antiretroviral de alta eficacia, cumplido cabalmente, disminuye también la frecuencia de esta enfermedad. Todos estos han sido conductas terapéuticas que han logrado mejorar la calidad de vida del paciente con SIDA.

El tratamiento de elección para la neumonía por ***P. carinii*** es la combinación de Trimetoprim más sulfametoxazol (TMP-SMX), droga que también es utilizada en la profilaxis primaria y secundaria de esta enfermedad. Además, esta droga induce reacciones adversas tanto en los pacientes con VIH como en los que han recibido transplante de médula ósea y tienen neumocistosis. En estos casos y en los que se presente intolerancia al medicamento, la segunda línea de terapia es pentamidina intravenosa o en aerósol, clindamicina más primaquina o dapsona más trimetoprim y también se deben monitorear los efectos adversos, ya que la pentamidina predispone a la infección extrapulmonar de ***P. carinii*** y la dapsona provoca hemólisis. Una tercera línea terapéutica está constituida por la atovacuona y el trimetrexato más ácido folínico[110,146].

El uso de la anfotericina B no está justificado por su ausencia de respuesta terapéutica[147]. Otras drogas antifúngicas, que están en fase de experimentación como las equinocandinas, papulocandinas y las pneumocandinas semisintéticas, tienen una elevada actividad *in vivo* contra ***P. carinii***[148-149]. Probablemente, las drogas antifúngicas más efectivas contra *Pc* son los derivados de las sordarinas que tienen como blanco de acción el FE-3 y que han sido ampliamente probadas en sistemas *in vitro* e *in vivo*[150,151].

A pesar de la terapia, la mortalidad de los pacientes con neumonía por ***P. carinii*** no asociada a la infección por el VIH se encuentra entre 34-49%[152-154]. La administración de glucocorticoides en pacientes con y sin infección por el VIH que tienen neumocistosis, reduce la necesidad de ventilación mecánica, el riesgo de falla respiratoria y muerte en estos pacientes[155,156].

Investigaciones recientes sugieren la aparición de cepas de *Pneumocystis* resistentes a la terapia con sulfas. Se ha encontrado que las mutaciones en el gen de la enzima dihidropteroato sintetasa (DHPS) están asociadas con exposición previa a las sulfas y con un riesgo de muerte tres veces mayor. Estas cepas potencialmente resistentes a la terapia son un verdadero problema para los pacientes inmunocomprometidos VIH negativos más que para los pacientes VIH positivos, los cuales pueden recuperar sus mecanismos de defensa gracias a la acción de la terapia antirretroviral altamente efectiva[79,157,158].

Está demostrado que la profilaxis para la neumonía por el *P.c* tiene un impacto significativo en la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes infectados con el VIH, pero también debe reconocerse el impacto económico que causa a los pacientes y debe recordarse que la enfermedad no se erradica completamente[159]. (Cuadro Nº 4).

Cuadro Nº 4 - Costo Beneficio de las drogas indicadas en el tratamiento y profilaxis *P. carinii*

CARACTERÍSTICA	TMP-SMX	DAPSONA	PENTAMIDINA	ATOVACUONA
Eficacia	Alta	Moderada	Moderada	Moderada
Toxicidad	Moderada	Baja-Moderada	Baja	Baja
Costo	Bajo	Bajo	Alto	Muy alto
Riesgo de desarrollar neumocistosis extrapulmonar	Sí	Sí	No	No

Las guías para la profilaxis de esta enfermedad están bien establecidas e incluyen las siguientes consideraciones para su aplicación[160,161]:

- Pacientes adultos con contaje de linfocitos T CD4+ menores o iguales a 200/mm^3.
- Episodios previos de neumocistosis no relacionados con el contaje de linfocitos T CD4+.
- Fiebre mayor a 38ºC con duración de 2 semanas.
- Desarrollo de candidosis oral.
- Recién nacidos de madres con infección por el VIH.
- Niños cuyo contaje de linfocitos T CD4+ indiquen inmunosupresión severa.

La profilaxis para la neumocistosis también se recomienda en pacientes con enfermedades hematológicas malignas, en pacientes que reciben terapia inmunosupresora en forma crónica y en los pacientes con transplante de médula ósea[162].

La combinación TMP-SMX ha probado ser más efectiva que la pentamidina en aerosol para la prevención de la neumonía por ***P. carinii*** en pacientes infectados con el VIH. El tratamiento con pentamidina debe ser considerado en pacientes que no toleren el TMP-SMX[163-166]. Las infecciones recurrentes son muy comunes en individuos que reciben pentamidina en aerosol o intravenosa. En contraste, se observan menos recurrencias en los pacientes que reciben TMP-SMX como terapia profiláctica[167,168,169].

El estudio sistemático y razonado del paciente que potencialmente puede tener una infección por P c, es la verdadera base para el diagnóstico, el mito de la no visualización del germen en los fluidos pulmonares, persiste en muchos de los pensamientos clínicos. Si bien es cierto, que las características por coloración de Grocott puede eventualmente confundir el diagnóstico final, el uso de otro método diagnóstico como la inmunofluorescencia debe ser mas difundido para aclarar esta diatriba diagnóstica.

Finalmente, se deben explorar nuevas estrategias terapéuticas para la neumocistosis, ya que es un hecho la aparición de resistencia mediada por mutaciones enzimáticas, lo que debe convertirse en un estímulo para la investigación clínica.

AGRADECIMIENTOS

Un agradecimiento especial al Dr. Eduardo Dei-Cas por ceder gentilmente las fotografías que se presentan en esta revisión y por el intercambio provechoso de opiniones y material bibliográfico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.- Walzer PD. *Pneumocystis carinii*: Recent advances in basic biology and their clinical application. AIDS 1993; 7(10): 1293-1305.
2. Wakefield AE. Genetic heterogeneity in *Pneumocystis carinii*: an introduction. FEMS Immun Med Microb 1998; 22: 5-13.
3. Stringer JR. *Pneumocystis carinii*: What is it, exactly? Clin Microbiol Rev 1996; 9: 489-498.
4. Frenkel JK. *Pneumocystis jiroveci* n. sp. from man: morphology, physiology, and immunology in relation to pathology. Natl Cancer Inst Monogr 1976; 43: 13-30.
5. Morris A, Ben Beard C, Luang L. Update on the epidemiology and transmission of *Pneumocystis carinii*. Microbes and Infection 2002; 4: 95-103.
6. Edman JC, Kovacs JA, Masur H, Santi DV, Elwood HJ, Sogin ML. Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the fungi. Nature 1988; 334: 519-522.
7. Edman JC, Kovacs JA, Masur H, Santi DV, Elwood HJ, Sogin

ML. Ribosomal RNA genes of *Pneumocystis carinii*. J Protozool 1989; 36: 18S-20S.
8. Stringer SL, Hudson K, Blasé MA, Walzer PD, Cushion MT, Stringer JR. Sequence from ribosomal RNA of *Pneumocystis carinii* compared to those of four fungi suggests an ascomycetous affinity. J Protozool 1989; 36: 14S-16S.
9. Stringer SL, Stringer JR, Blasé MA, Walzer PD, Cushion MT. *Pneumocystis carinii*: sequence from ribosomal RNA implies a close relationship with fungi. Exp Parasitol 1989; 68: 450-461.
10. Watanabe J, Hori H, Tanabe K, Nakamura Y. Phylogenetic association of *Pneumocystis carinii* with the Rhizopoda/Myxomycota/Zygomycota group´ indicated by comparison of 5S ribosomal RNA sequences. Mol Biochem Parasitol 1989; 32: 163-167.
11. Ypma-Wong MF, Fonzi WA, Sypherd PS. Fungus-specific translation elongation factor 3 gene present in *Pneumocystis carinii*. Infect Immun 1992; 60: 4140-4145.
12. Edman JC, Edman V, Cao M, Lundgren B, Kovacs JA, Santi DV. Isolation and expression of the *Pneumocystis carinii* dihydrofolate reductase gene. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86: 8625-8629.
13. Edman V, Edman JC, Lundgren B, Santi DV. Isolation and expression of the *Pneumocystis carinii* thymidylate synthase gene. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86: 6503-6507.
14. Dyer M, Volpe F, Delves CJ, Somia N, Burns S, Scaife JG. Cloning and sequence of a beta-tubulin cDNA from *Pneumocystis carinii*: possible implications for drug therapy. Mol Microbiol 1992; 6: 991-1001.
15. Edlind TD, Bartlett MS, Weinberg GA, Prah GN, Smith JW. The beta-tubulin gene from rat and human isolates of *Pneumocystis carinii*. Mol Microbiol 1992; 6: 3365-3373.
16. Zhang J, Stringer JR. Cloning and characterization of an alpha-tubulin-encoding gene from rat-derived *Pneumocystis carinii*. Gene 1993; 123: 137-141.
17. Fletcher LD, McDowell JM, Tidwell RR, Meagher RB, Dyskstra CC. Structure, expression and phylogenetic analysis of the gene encoding actin I in *Pneumocystis carinii*. Genetics 1994; 137: 743-750.
18. Pixley FJ, Wakefield AE, Baerji S, Hopkin JM. Mitochondrial gene sequences show fungal homology for *Pneumocystis carinii*. Mol Microbiol 1991; 5: 1347-1351.
19. Ruffolo JJ, Cushion MT, Walzer PD. Ultrastructural observations on life cycle stages of *Pneumocystis carinii*. J Protozool 1989; 36: 535-545.
20. Ul-Haque A, Plattner SB, Cook RT, Hart MN. *Pneumocystis carinii* taxonomy as viewed by electron microscopy. Am J Clin Pathol 1987; 87: 504-510.
21. Baldauf SL, Palmer JD. Animals and fungi are each other´s closest relatives: congruent evidence from multiple proteins. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 11558-11562.
22. Keely S, Pai HJ, Baughman R, Sidman C, Sinkin SM, Stringer JR, Stringer SL. *Pneumocystis* species inferred from analysis of multiple genes. J Eukaryot Microbiol 1994; 41: 94S.
23. Li J, Edlind T. Phylogeny of *Pneumocystis carinii* based on b-tubulin sequence. J Eukaryot Microbiol 1994; 41: 97S.
24. Eriksson OE. *Pneumocystis carinii*, a parasite in lungs of mammals, referred to a new family and order (Pneumocystidaceae, Pneumocystidales, Ascomycota). Syst Ascomycetum 1994; 13: 165-180.
25. Kaneshiro ES, Ellis JE, Jayasinhulu K, Beach DH. Evidence for the presence of "metabolic sterols" in *Pneumocystis*: identification and initial characterization of *Pneumocystis carinii* sterols. J Eukaryot Microbiol 1994; 41: 78-85.
26. Kaneshiro ES. The lipids of *Pneumocystis carinii*. Clin Microbiol Rev 1998; 11: 27-41.
27. Bartlett MS, Eichholtz R, Smith JW. Antimicrobial susceptibility of *Pneumocystis carinii* in culture. Diagn Microbiol Infect Dis 1985; 3: 381-387.
28. Sloand E. The challenge of *Pneumocystis carinii* culture. J Eukaryot Microbiol 1993; 40: 188-195.
29. Cushion MT, DeStefano JA, Walzer PD. *Pneumocystis carinii*: surface reactive carbohydrates detected by lectin probes. Exp Parasitol 1988; 67: 137-147.
30. Matsumoto Y, Yamada M, Amagai T. Yeast glucan of *Pneumocystis carinii* cyst wall: an excellent target for chemotherapy. J Protozool 1991; 38: 6S-7S.
31. Pesanti EL, Shanley JD. Glycoproteins of *Pneumocystis carinii*: characterization by electrophoresis and microscopy. J Infect Dis 1988; 158: 1353-1359.
32. Yoshikawa H, Morioka H, Yoshida Y. Ultrastructural detection of carbohydrates in the pellicle of *Pneumocystis carinii*. Parasitol Res 1988: 74: 537-543.
33. Giuntoli D, Stringer SL, Stringer JR. Extraordinarily low number of ribosomal RNA genes in *P. carinii*. J Eukaryot Microbiol 1994; 41: 88S.
34. Dei-Cas E, Soulez B, Palluault F, Charet P, Camus D. *Pneumocystis carinii*, un défi pour le biologiste. Médicine/Sciences 1990; 6: 517-525.
35. Matsumoto Y, Yoshida Y. Sporogony in *Pneumocystis carinii*: Synaptonemal complexes and meiotic nuclear divisions observed in precysts. J Protozool 1984; 31: 420-428.
36. Hong ST, Steele PE, Cushion MT, Walzer PD, Stringer SL, Stringer JR. *Pneumocystis carinii* karyotypes. J Clin Microbiol 1990; 28: 1785-1795.
37. Lee CH, Lu JJ, Bartlett MS, Durkin MM, Liu TH, Wang J, Jiang B, Smith JW. Nucleotide sequence variation in *Pneumocystis carinii* strains that infect humans. J Clin Microbiol 1993; 31: 754-757.
38. Lundgren B, Cotton R, Lundgren JD, Edman JC, Kovacs JA. Identification of *Pneumocystis carinii* chromosomes and mapping of five genes. Infect Immun 1990; 58: 1705-1710.
39. Sinclair K, Wakefield AE, Benerji S, Hopkin JM. *Pneumocystis carinii* organisms derived from rat and human hosts are geneticalli distinct. Mol Biochem 1991; 45: 183-184.
40. *Pneumocystis* Workshop. Revised nomenclature for *Pneumocystis carinii*. J Eukaryot Microbiol 1994; 41: 121S-122S.
41. Lee CH, Helweg-Larsen J, Tang X, Jin S, Li B, Bartlett MS, Lu JJ, Lundgren B, Lundgren JD, Olsson M, Lucas SB, Roux P, Cargnel A, Atzori C, Matos O, Smith JW. Update on *Pneumocystis carinii* f. sp. hominis typing based on nucleotide sequence variations in internal transcribed spacer regions of rRNA genes. J Clin Microbiol 1998; 36: 734-741.
42. Hughes WT. Natural mode of acquisition for the novo infection with *Pneumocystis carinii*. J Infect Dis 1982; 145: 842-8/48.
43. Hughes WT, Bartley DL, Smith BS. A natural source of infection due to *Pneumocystis carinii*. J Infect Dis 1983; 147: 59S.
44. Wakefield AE. DNA sequences identical to *Pneumocystis carinii* f. sp. carinii and *Pneumocystis carinii* f. sp. hominis in samples of air spora. J Clin Microbiol 1996; 34: 1754-1759.
45. Stringer JR, Stringer SL, Zhang J, Baughman R, Smulian AG, Cushion ML. Molecular genetic distinction of *Pneumocystis carinii* from rats and humans. J Eukaryot Microbiol 1993; 40: 733-741.
46. Gigliotti F. Host species-specific antigenic variation of a mannosylated surface glycoprotein of *Pneumocystis carinii*. J

Infect Dis 1992; 165: 329-336.
47. Sunkin SM, Stringer JR. Translocation of surface antigen genes to a unique telomeric expression site in *Pneumocystis carinii*. Mol Microbiol 1996; 19: 283-295.
48. Gigliotti F, Harmsen AG, Haidaris CG, Haidaris PJ. *Pneumocystis carinii* is not universally transmissible between mammalian species. Infect Immun 1993; 61: 2886-2890.
49. Wakefield AE, Stewart TJ, Moxon ER, Marsh K, Hopkin JM. Infection with *Pneumocystis carinii* is prevalent en healthy gambian children. Trans R Soc Trop Med Hyg 1990; 84: 800-802.
50. Peters SE, Wakefield AE, Sinclair K, Millard PR, Hopkin JM. A search for *Pneumocystis carinii* in post-morten lungs by DNA amplification. J Pathol 1992; 166: 195-198.
51. Contini C, Romani R, Cultrera R, Angelici E, Villa MP, Ponchetti R. Carriage of *Pneumocystis carinii* in children with chronic lung diseases. J Eukaryot Microbiol 1997; 44: 15S.
52. Chen W, Gigliotti F, Harmsen AG. Latency is not an inevitable outcome of infection with *Pneumocystis carinii*. Infect Immun 1993; 61: 5406-5409.
53. Powles MA, McFadden DC, Pittarelli LA, Schmatz DM. Mouse model for *Pneumocystis carinii* pneumocia that uses natural transmission to initiate the infection. Infect Immun 1992; 60: 1397-1400.
54. Vogel P, Miller CJ, Lowenstine LL, Lackner AA. Evidence of horizontal transmission of *Pneumocystis carinii* pneumonia in simian immunodeficiency virus-infected rhesus macaques. J Infect Dis 1993; 168: 836-843.
55. Wolff L, Horch S, Gemsa D. The development of *Pneumocystis carinii* pneumonia en germ-free rats requires immunosuppression and exposure to the *Pneumocystis carinii* organism. Comp Immunol Microbiol Infect Dis 1993; 16: 73-76.
56. Keely SP, Baughman RP, Smulian AG, Dohn MN, Stringer JR. Source of *Pneumocystis carinii* in recurrent episodes of pneumonia in AIDS patients. AIDS 1996; 10: 881-888.
57. Beard CB, Carter JL, Keely SP, Huang L, Pieniazek NJ, Bens MS, Freeman AR, Lee S, Stringer JR, Duchin JS, del Rio C, Rinland E, Baughman RP, Levy DA, Dietz VJ, Simon P, Navin TR. Genetic variation in *Pneumocystis carinii* isolates from different geographic regions: implications for transmission. Emerg Inf Dis 2000; 6: 265-272.
58. Dohn MN, White ML, Vigdorth EM, Buncher RC, Hertzberg VS, Baughman RP, Smulian AG, Walzer PD. Geographic clustering of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1617-1621.
59. Morris AM, Swanson M, Ha H, Huang L. Geographic distribution of human immunodeficiency virus-associated *Pneumocystis carinii* pneumonia in San Francisco. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1622-1626.
60 Pifer LL, Hughes WT, Stagno S, Woods D. *Pneumocystis carinii* infection: evidence for high prevalence in normal and immunosuppressed children. Pediatrics 1978; 61: 35-41.
61 Peglow SL, Smulian AG, Linke MJ, Pogue CL, Nurre S, Crisler J, Phair J, Gold JW, Armstrong D, Walzer PD. Serologic response to *Pneumocystis carinii* antigens in health and disease. J Infect Dis 1990; 161: 296-306.
62. Vargas SL, Hughes WT, Santolaya ME, Ulloa AV, Ponce CA, Cabrera CE, Cumsille F, Gigliotti F. Search for primary infection by *Pneumocystis carinii* in a cohort of normal healthy infants. Clin Infect Dis 2001; 32: 855-861.
63. Simonds RJ, Oxtoby MJ, Caldwell MB, Gwinn ML, Rogers MF. *Pneumocystis carinii* pneumonia among US children with perinatally acquired HIV infection. JAMA 1993; 270: 470-473.
64. Vargas SL, Hughes WT, Wakefield AE, Oz HS. Limited persistence in and subsequent elimination of *Pneumocystis carinii* from the lungs after *P. carinii* pneumonia. J Infect Dis 1995; 172: 506-510.
65. Nevez G, Jounieaux V, Linas MD, Guyot K, Leophonte P, Massip P, Schmit JL, Segnela JP, Camus D, Dei-Cas E, Raccurt C, Mazars E. High frequency of *Pneumocystis carinii* sp. f. hominis colonization in HIV-negative patients. J Eukaryot Microbiol 1997; 44: 36S.
66. Sing A, Roggenkamp A, Anteurieth IB, Heesemann J. *Pneumocystis carinii* carriage in immunocompetent patients with primary pulmonary disorders as detected by single or nested PCR. J Clin Microbiol 1999; 37: 3409-3410.
67. Sing A, Geiger AM, Hogardt M, Heesemann J. *Pneumocystis carinii* carriage among cystic fibrosis patients, as detected by nested PCR. J Clin Microbiol 2001; 39: 2717-2718.
68. Shelhamer JH, Ognibene FP, Macher AM, Tuazon C, Steiss R, Longo D, Kovacs JA, Parker MM, Natanson C, Lane HC, et al. Persistence of *Pneumocystis carinii* in lung tissue of acquired immunodeficiency syndrome patients treated for pneumocystis pneumonia. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 1161-1165.
69. De Lorenzo LJ, Maguire GP, Wormser GP, Davidian MM, Stone DJ. Persistence of *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. Evaluation of therapy by follow-up transbronchial lung biopsy. Chest 1985; 88: 79-83.
70. O´ Donnel WJ, Pieciak W, Chertow GM, Sanabria J, Lahive KC. Clearance of *Pneumocystis carinii* cysts in acute *P. carinii* pneumonia: assesment by serial sputum induction. Chest 1998; 114: 1264-1268.
71. Casanova-Cardiel L, Leibowitz MJ. Presence of *Pneumocystis carinii* DNA in pond water. J Eukaryot Microbiol 1997; 44: 28S.
72. Wakefield AE. Detection of DNA sequences identical to *Pneumocystis carinii* in samples of ambient air. J Eukaryot Microbiol 1994; 41: 116S.
73. Bartlett MS, Lee CH, Lu JJ, Bauer NL, Bettz JF, McLaughlin GL, Smith JW. *Pneumocystis carinii* detected in air. J Eukaryot Microbiol 1994; 41: 75S.
74. Kaneshiro ES, Maiorano JN. Survival and infectivity of *Pneumocystis carinii* outside the mammalian host. J Eukaryot Microbiol 1996; 43: 35S.
75. Olsson M, Lidman C, Latouche S, Bjorkman A, Roux P, Linder E, Wahlgren M. Identification of *Pneumocystis carinii* f. sp. hominis gene sequences in filtered air in hospital environments. J Clin Microbiol 1998; 36: 1737-1740.
76. Navin TR, Rinland D, Lennox JL, Jernigan J, Celtron M, Hightower A, Roberts JM, Kaplan JE. Risk factors for community-acquired pneumonia among persons infected with human immunodeficiency virus. J Infect Dis 2000; 181: 158-164.
77. Singer C, Armstrong D, Rosen PP, Schottenfeld D. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a cluster of eleven cases. Ann Intern Med 1975; 82: 772-777.
78. Chave JP, David S, Wanters JP, Van Melle G, Francioli P. Transmission of *Pneumocystis carinii* from AIDS patients to other immunosuppressed patients: a cluster of *Pneumocystis carinii* pneumonia in renal transplant recipients. AIDS 1991; 5: 927-932.
79. Helweg-Larsen J, Benfield TL, Eugen-Olsen J, Lundgren JD, Lundgren B. Effects of mutations in *Pneumocystis carinii* dihydropteroate synthase gene on outcome of AIDS-associated

P. carinii pneumonia. Lancet 1999; 354: 1347-1351.
80. Vargas SL, Ponce CA, Gigliotti F, Ulloa AV, Prieto S, Muñoz MP, Hughes WT. Transmission of *Pneumocystis carinii* DNA from a patient with *P. carinii* pneumonia to immunocompetent contact health care workers. J Clin Microbiol 2000; 38: 1536-1538.
81. Huang L, Beard CB, Creasman J, Levy D, Duchin J, Lee S, Pieniazek N, Carter JL, del Rio C, Rimland D, Navin TR. Sulfa of sulfone prophylaxis and geographic region predict mutations in the *Pneumocystis carinii* dihydropteroate synthase gene. J Infect Dis 2000; 182: 1192-1198.
82. Lundgren B, Elvin K, Rothman LP, Ljungstrom I, Lidman C, Lundgren JD. Transmission of *Pneumocystis carinii* from patients to hospital staff. Thorax 1997; 52: 422-424.
83. Pottratz ST, Paulsrud J, Smith JS, Martin WJ. *Pneumocystis carinii* attachment to cultured lung cells by pneumocystis gp 120, a fibronectin binding protein. J Clin Invest 1991; 88: 403-407.
84. Zimmerman PE, Voelker DR, McCormack FX, Martin WJ. The 120 kD surface glycoprotein of *Pneumocystis carinii* is a ligand for surfactant protein A. J Clin Inves 1992; 86: 143-149.
85. Lipshik GY, Tremi JF, Moore SD, Beers MF. Pneumocystis carinii glycoprotein A inhibits surfactant phospholipid secretion by rat alveolar type II cells. J Infect Dis 1998; 177: 182-187.
86. Prévost MC, Escamilla R, Aliouat EM, Ceré N, Coudert P, Dei-Cas E. Pneumocystosis pathophysiology. FEMS Immun Med Microbiol 1998; 22: 123-128.
87. Rajagopalan-Levasseur P, Allaert A, Dridba M, Ödberg-Ferragut C, Jouault T, Creusy C, Camus D, Dei-Cas E. Response to Pneumocystis infection in an immunocompetent host. FEMS Immun Med Microbiol 1998; 22: 107-121.
88. Ng VL, Yajko DM, Hadley WK. Extrapulmonary pneumocystosis. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 401-418.
89. Northfelt DW, Clement MJ, Safrin S. Extrapulmonary pneumocystosis: clinical features in human immunodeficiency virus infection. Medicine 1990; 69: 392-398.
90. Raviglione MC. Extrapulmonary pneumocystosis: the first 50 cases. Rev Infect Dis 1990; 12: 1127-1138.
91. Telzak EE, Cote RJ, Gold JWM, Campbell SW, Armstrong D. Extrapulmonary *Pneumocystis carinii* infections. Rev Infect Dis 1990; 12: 380-386.
92. Masur H, Jones TC. The interaction *Pneumocystis carinii* with macrophages and L-cells. J Exp Med 1978; 147: 157-170.
93. Ezekowitz RAB, Williams DJ, Koziel H, Armstrong MYK, Warner A, Richards FF, Rose RM. Uptake of *Pneumocystis carinii* mediated by macrophage mannose receptor. Nature 1991; 351: 155-158.
94. Laursen AL, Moller B, Rungby J, Petersen CM, Andersen PL. *Pneumocystis carinii*-induced activation of the respiratory burst in human monocytes and macrophages. Clin Exp Immunol 1994; 98: 196-202.
95. Castro M, Morgenthaler TI, Hoffman OA, Standing JE, Rohbach MS, Limper AH. *Pneumocystis carinii* induces the release of arachidonic acid and its metabolites from alveolar macrophages. Am J Respir Cell Mol Biol 1993; 9: 73-81.
96. Simonpoli AMS, Rajagopalan-Lavasseur P, Brun-Pascaud M, Bertrand G, Pocidalo M-A, Girard PM. Influence of *Pneumocystis carinii* on nitrite production by rat alveolar macrophages. J Eukaryot Microbiol 1996; 43: 400-403.
97. Shellito JE, Kolls JK, Olariu R, Beck JM. Nitric oxide and host defense against *Pneumocystis carinii* infection in a mouse model. J Infect Dis 1996; 173: 432-439.
98. Tamburrini E, De Luca A, Ventura G, Maiuro G, Siracusano A, Ortana E, Antinori A. *Pneumocystis carinii* stimulates in vitro production of tumor necrosis factor a by human macrophages. Med Microbiol Immunol 1991; 180: 15-20.
99. Neese LW, Standing JE, Olson EJ, Castro M, Limper AH. Vitronectin, fibronectin, and gp120 antibody enhance macrophage release of TNF-alpha in response to *Pneumocystis carinii*. J Immunol 1994; 152: 4556-4559.
100. Hoffman OA, Standing JE, Limper AH. Pneumocystis carinii stimulates tumor necrosis factor alpha release from alveolar macrophages through a beta-glucan-mediated mechanism. J Immunol 1993; 150: 3932-3940.
101. Chen W, Havell EA, Moldawer LL, MacIntyre KW, Chizzonite RA, Harmsen AG. Interleukin-1: an important mediator of host resistance against *Pneumocystis carinii*. J Exp Med 1992; 176:713-718.
102. Chen W, Havell EA, Gigliotti F, Harmsen AG. Interleukin-6 production in a murine model of *Pneumocystis carinii* pneumonia: relation to resistance and inflammatory response. Infect Immun 1993; 61: 97-102.
103. Benfield T, Lundgren B, Levine SJ, Kronborg G, Shelhamer JH, Lundgren JD. The major surface glycoprotein of *Pneumocystis carinii* induces release and gene expression of interleukin-8 and tumor necrosis factor alpha in monocytes. Infect Immun 1997; 65: 4790-4794.
104. Mandujano JF, D´Souza NB, Nelson S, Summer WR, Beckerman RC, Sellito JE. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor in *Pneumocystis carinii* pneumonia in mice. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1233-1238.
105. Theus SA, Linke MJ, Andrews RP, Walzer PD. Proliferative and cytokine responses to a major surface glycoprotein of *Pneumocystis carinii*. Infect Immun 1993; 61: 4703-4707.
106. Hughes, WT. *Pneumocystis carinii* Pneumonitis. CRC Press Inc (Boca Ratón, Florida). 1987. Vol 1, 57-69.
107. Gal AA, Koss MN, Strigle S, et al. *Pneumocystis carinii* infection in the acquired immunodeficiency syndrome. Sem Diag Pathol 1989; 6: 287-299.
108. Telzac EE, Cote RJ, Gold JWM, et al: Extrapulmonary *Pneumocystis carinii* infection. Rev Infect Dis 1990; 12: 380-386.
109. Sepkowitz KA, Telzak EE, Gold JWM, et al. Pneumothorax in AIDS. Ann Intern Med 1991; 114: 455-459.
110. Santamauro JT, Stover DE. *Pneumocystis carinii* pneumonia. Med Clin North Am 1989; 81: 299-318.
111. Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM., et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: A comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. Ann Intern Med 1984; 100: 663-671.
112. The National Institutes of Health-University of California Expert Panel for Corticosteroids as Adjunctive Therapy for *Pneumocystis carinii* Pneumonia. Consensus statement on the use of corticosteroids as adjunctive therapy for *Pneumocystis* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1990; 323: 1500-1504.
113. Benson CA, Spear J, Hines D, et al. Combined APACHE II score and serum lactate dehydrogenase as predictors of in-hospital mortality caused by first episode *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 319-323.
114. Dei-Cas E, Brun Pascaud M, Bille-Hansen V, Allaert A, Aliouat EM Animal models of pneumocystosis. FEMS Immun Med

Microbiol 1998; 22: 163-168.
115. Brun Pascaud M, Herreros E, Aliouat EM, Dei-Cas E. Evaluation of drug efficacy by using models or in vitro systems. FEMS Immun Med Microbiol 1998; 22: 173-179.
116. Ng VL, Gartner I, Weymouth LA, Goodman CD, Hopewell PC, Hadley WK. The use of mucolysed induced sputum for the identification of pulmonary pathogens associated with human immunodeficiency virus infection. Arch Pathol Lab Med 1989; 113: 488-493.
117. Walzer PD, Perl DP, Krogstead DJ, Rawson PG, Schultz MG. *Pneumocystis carinii* pneumonia in the United States: epidemiologic, diagnostic and clinical features. Ann Intern Med 1974; 80: 83-93.
118. Birriel JA, Adams JA, Saldana MA, Mavunda K, Goldfinger S, Vernon D, Holzman B, McKay RM. Role of flexible bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pediatric acquired immunodeficiency syndrome-related pulmonary diseases. Pediatrics 1991; 87: 897-899.
119. Bigby TD, Margolskee D, Curtis JL, Michael PF, Sheppard D, Hadley WK, Hopewell PC. The usefulness of induced sputum in the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 515-518.
120. Broaddus C, Dake MD, Stulbarg MS, Blumenfeld W, Hadley WK, Golden AJA, Hopewell PC. Bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy for the diagnosis of pulmonary infections in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1985; 102: 747-752.
121. Cregan P, Yamamoto A, Lum A, VanDerHeide T, MacDonald D, Pulliam L. Comparison of four methods for rapid detection of *Pneumocystis carinii* in respiratory specimens. J Clin Microbiol 1990; 28: 2432-2436.
122. Ng VL, Virani NA, Chaisson RE, Yajko DM, Sphar HT, Cabrian K, Rollins N, Charache P, Krieger M, Hadley WK, Hopewell PC. Rapid detection of *Pneumocystis carinii* using a direct fluorescent monoclonal antibody stain. J Clin Microbiol 1990; 28: 2228-2233.
123. Ng VL, Yajko DM, McPhaul LW, Gartner I, Byford B, Goodman CD, Nassos PS, Sanders Ca, Howes EL, Leoung G, Hopewell PC, Hadley WK. Evaluation of an indirect fluorescent-antibody stain for detection of *Pneumocystis carinii* in respiratory specimens. J Clin Microbiol 1990; 28: 975-979.
124. Stratton N, Hryniewicki J, Aarnaes SL, Tan G, de la Maza LM, Peterson EM. Comparison of monoclonal antibody and calcofluor white stains for the detection of *Pneumocystis carinii* from respiratory specimens. J Clin Microbiol 1991; 29: 645-647.
125. Alvarez F, Bandi V, Stager C, et al. Detection of *Pneumocystis carinii* in tracheal aspirates of intubated patients using calcofluor white (Fungi-Fluor) and immunofluorescence antibody (Genetic Systems) stains. Crit Care Med 1995; 25: 948-952.
126. Grocott RG. A stain for fungi in tissue sections and smears uning Gomori methenamine silver nitrato technique. Am J Clin Pathol 1995; 25: 975.
127. Wazir JF, Macrorie SG, Coleman DV. Evaluation of the sensitivity, specificity, and predictive value of monoclonal antibody 3F6 for the detection of *Pneumocystis carinii* pneumonia in bronchoalveolar lavage specimens and induced sputum. Cytopathology 1994; 5: 82-89.
128. Naimey GL, Wuerker RB. Comparison of histologic stains in the diagnosis of *Pneumocystis carinii*. Acta-Cytol 1995; 39: 1124-1127.
129. Halford JA, Shield PW, Wright RG. The value of direct fluorescent antibody (DFA) testing for the detection of *Pneumocystis carinii* in cytological specimens. Cytopathology 1994; 5: 234-242.
130. Borelli K, Brito A, Rivas G, Panizo MM, Roldán Y. Diagnóstico de *Pneumocystis carinii*: Estudio comparativo entre la inmunofluorescencia directa y la coloración histológica de Gomori-Grocott. Bol Soc Ven Microbiol 2000; 20: 46-52.
131. Panizo M, Reviákina V, Vásquez C. Diagnóstico de *Pneumocystis carinii* por inmunofluorescencia directa modificada y coloración de Gomori-Grocott. Estudio comparativo. Bol Soc Ven Microbiol 2000; 20: 98-103.
132. Elvin K. Laboratory diagnosis and occurrence of *Pneumocystis carinii*. Scand J Infect Dis Suppl 1994; 94: 1-34.
133. Leibovitz E, Pollack H, Moore T, Papellas J, Gallo L, Krasinski K, Borkowsky W. Comparison of PCR and standard cytological staining for detection of *Pneumocystis carinii* from respiratory specimens from patients with or at high risk for infection by human immunodeficiency virus. J Clin Microbiol 1995; 33: 3004-3007.
134. Lu JJ, Chen CH, Bartlett MS, Smith JW, Lee Ch. Comparison of six different PCR methods for detection of *Pneumocystis carinii*. J Clin Microbiol 1995; 33: 2785-2788.
135. Olsson M, Elvin K, Lidman C, Lofdahl S, Linder E. A rapin and simple nested PCR assay for the detection of *Pneumocystis carinii* in sputum samples. Scand J Infect Dis 1996; 28: 597-600.
136. Ribes JA, Limper AH, Espy MJ, Smith TF. PCR detection of *Pneumocystis carinii* in bronchoalveolar lavage specimens: analysis of sensitivity and specificity. J Clin Microbiol 1997; 35: 830-835.
137. Tang X, Bartlett MS, Smith JW, Lee CH. A single tube-nested PCR for *Pneumocystis carinii* f. sp. hominis. J Clin Microbiol 1997; 35: 1597-1599.
138. Armbruster C, Pokieser L, Hassl A. Diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia by bronchoalveolar lavage in AIDS patients. Comparison of Diff-Quik, fungifluor stain, direct immunofluorescence test and polymerase chain reaction. Acta Cytol 1995; 39: 1089-1093.
139. Ieven M, Goossens H. Relevance of nucleic acid amplification techniques for diagnosis of respiratory tract infections in the clinical laboratory. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 242-256.
140. Torres J, Goldman M, Wheat LJ, Tan X, Bartlett MS, Smith JW, Allen SD, Lee CH. Diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients with polymerase chain reaction: a blinded comparison to standard methods. Clin Infect Dis 2000; 30: 141-145.
141. Sing A, Trebesius K, Roggenkamp A, Russmann H, Tybus K, Pfaff F, Bogner JR, Emminger C, Heesemann J. Evaluation of diagnostic value and epidemiological implications of PCR for *Pneumocystis carinii* in different immunosuppressed and immunocompetent patient groups. J Clin Microbiol 2000; 38: 1461-1467.
142. Tsolaki AG, Miller RF, Underwood AP, Banerji S, Wakefield AE. Genetic diversity at the internal transcribed spacer regions of the rRNA operon among isolates of *Pneumocystis carinii* from AIDS patients with recurrent pneumonia. J Infect Dis 1996; 174: 141-156.
143. Miller RF, Wakefield AE. *Pneumocystis carinii* genotypes and severity of pneumonia. Lancet 1999; 353: 2039-2040.
144. Tamburrini E, Mencarini P, Visconti E, et al. Potential impact

of *Pneumocystis carinii* diversity on themolecular detection of the parasite in human host. FEMS Immunol Med Microbiol 1998; 22: 123-128.
145. Verweij PE, Figueroa J, Van Burik J, Holdom MD, Dei-Cas E, Gómez BL, Mendes-Giannini MJ. Clinical applications of non-culture based methods for the diagnosis and management of opportunistic and endemic mycoses. Med Mycol 2000; 38 Suppl 1: 161-171.
146. Fishman Ja. Treatment of infection due to *Pneumocystis carinii*. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 1309-1314.
147. Kaneshiro ES, Ellis JE, Zhou LH, et al. Isoprenoid metabolism in *Pneumocystis carinii*. J Eukaryot Microbiol 1994; 41 Suppl: 93.
148. Schmatz D, Romancheck M, Pitarelli L, et al. Treatment of *Pneumocystis carinii* with 1,3-glucan synthesis inhibitors. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 5950-5954.
149. Schmatz D, Powles MA, McFadden D, et al. New semisynthetic pneumocandins with improved efficacies against *Pneumocystis carinii* in the rat. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 1320-1323.
150. Herreros E, Martínez CM, Almela MJ, et al. Sordarins: *in vitro* activities of new antifungal derivatives against pathogenic yeasts, *Pneumocystis carinii*, and filamentous fungi. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 2863-2869.
151. Aviles P, Aliouat EM, Dei-Cas E, Herreros E, Dujardin L, Gargallo-Viola D. In vitro pharmacodynamic parameters of sordarin derivatives in comparison with atovaquone, pentamidine and trimethoprim/sulfamethoxazol against rat-derived *Pneumocystis carinii*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 1284-1290.
152. Sepkowitz KA, Brown AE, Telzak EE, Gottleib S. Armstrong D. *Pneumocystis carinii* pneumonia among patients without AIDS at a Cancer hospital. JAMA 1992; 267: 832-837.
153. Arend SM, Kroon FP, Van't Wout JW. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without AIDS, 1980 through 1993. Arch Intern Med 1995; 155: 2436-2441.
154. Yale SH, Limper AH. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illnesses and prior corticosteroid therapy. Mayo Clin Proc 1996; 71: 5-13.
155. Pareja JG, Garland R, Koziel H. Use of adjunctive corticosteroids in severe adult non-HIV *Pneumocystis carinii* pneumonia. Chest 1998; 113: 1215-1224.
156. Looney WJ, Windsor JJ. *Pneumocystis carinii* infection in human immunodeficiency virus-positive patients. Brit J Biomed Sci 1999; 56: 39-45.
157. Meshnick SR. Drug-resistant *Pneumocystis carinii*. Lancet 1999; 354: 1318-1319.
158. Miller, RF. *Pneumocystis carinii* infection in non-AIDS patients. Curr Opin Infect Dis 1999; 12: 371-377.
159. Hasam B, Smith LG, Boghossian J. *Pneumocystis carinii* prophylaxis. Curr Opin Infect Dis 1995; 8: 438-443.
160. Center for Disease Control. Revised classification system for HIV infection and expanded AIDS surveillance case definition for adolescents and adults. MMRW Morb Mortal Wkly Rep 1992; 41: 1-9.
161. Center for Disease Control and Prevention. Revised guidelines for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for children infected with or perinatally exposed to human immunodeficiency virus. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1995; 44: 1-11.
162. Sepkowitz KA. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without AIDS. Clin Infect Dis 1993; 17 (Suppl 2): 416-422.
163. Hardy WD, Feinberg J, Kinkelstein DM, Power ME, He W, Kaczka C, Frame PT, Holmes M, Waskin H, Fass RJ, Powderly WG, Steigbigel RT, Zuger A, Holtzman RS, for the AIDS Clinical Trials Group. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1992; 327: 1842-1848.
164. Schneider MME, Hoepelman AIM, Karel J, Schattenkerk ME, Nielson TL, van der Graaf Y, Frissen JPHJ, van der Ende IME, Kolsters AFP, Borleffs JCC, and the Dutch AIDS Treatment Group. A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis againts *Pneumocystis carinii* penumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1992; 327: 1836-1841.
165. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK, McNeill MM, Schonberger LS, Navin TR, Hanson DL, Gross PA, Jaffe HW, and the USPHS/IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group. USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infection in persons infected with the human immunodeficiency virus: introduction. Clin Infec Dis 1995; 21 (Suppl 1): 1-11.
166. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK, Wilfert CM, Sperling R, Baker SA, Trapnell CB, Freedberg KA, Cotton D, Powderly WG, Jaffe HW, and the USPHS/IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group. USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infection in persons infected with the human immunodeficiency virus: an overview. Clin Infec Dis 1995; 21 (Suppl 1): 12-31.
167. Hoover DR, Saah AJ, Bacellar H, Phair J, Detels R, Anderson R, Kaslow RA, for the Multicenter AIDS Cohort Study. Clinical manifestations of AIDS in the era of *Pneumocystis* prophylaxis. N Engl J Med 1993; 329: 1922-1926.
168. Kavak J, Masur, H. Prophylaxis against opportunistic infections in patients with human immunodeficiency virus infection. 2000. N Eng J Med.342;19: 1416 –1429.
169. Jules-Elysee KM, Stover DE, Zaman MB, Bernard EM, White DA. Aerosolized pentamidine: effect on diagnosis and presentation of *Pneumocystis carinii* pneumonia. Ann Intern Med 1990; 112: 750-757.

VIOLENCIA Y MEDICINA

*Trina M. Navas**

"No basta con querer un país distinto, el reto es construirlo"

Luis Ugalde, SJ

Violencia y medicina son dos palabras que conceptualmente parecen no tener alguna relación; son antagónicas e irreconciliables;la primera se refiere a la irracionalidad y desprecio al ser humano, mientras que la segunda es compasión y ciençia. No obstante, la historia se ha ocupado de relacionarlas, creando un vínculo inseparable y profundo cuyas raíces no son siempre visibles y esto incluye a los trabajadores de salud, que no hemos comprendido nuestro rol en las situaciones actuales de violencia que se viven en el mundo y en nuestra sociedad.

Clásicamente, las grandes situaciones violentas de la humanidad han sido concebidas como guerras; los ejemplos para la historia contemporánea son la Gran Guerra y la Segunda Guerra mundial. El nombre de la primera se debe a que fue tan devastadora y fueron tantos los países comprometidos, que hizo pensar que luego sería difícil que existiera una segunda. Años mas tarde, y luego de intentar en forma fallida pautar el respeto al ser humano en situaciones bélicas, sucedió la segunda guerra mundial, donde la tecnología y la medicina tuvieron un rol protagónico.

Se pensaría,entonces, que la violencia entre países dejaría una lección tras estas dos inolvidables manifestaciones de irracionalidad, pero luego de la declaración de los derechos humanos, la historia de la humanidad se ha mantenido en guerra o situación de violencia comunitaria, como los conflictos en diversos sitios de una geografía prácticamente universal: la independencia de la India y Sur África, la guerra de Corea, de Vietnam , la larga crisis en el medio oriente, los conflictos militares de Centroamérica, la guerra de Bosnia, la guerrilla colombiana, el terrorismo mundial (ETA, IRA, Sendero Luminoso), la guerra del Golfo Pérsico, las dictaduras latinoamericanas, los incontables golpes de estado en África, la lucha por los derechos civiles y mas recientemente, dos situaciones extremas, la grave situación de carácter mundial que amenaza con el uso de armas nucleares en el conflicto India–Pakistán, el atentado del 11 de Septiembre del 2001 en Nueva York y el uso de terrorismo biológico contra Estados Unidos.

De este resumen surgen dos preguntas: ¿somos realmente una cultura no violenta? y ¿cómo llegó la medicina a convertirse en una arma de guerra precisa y efectiva como lo es crear y usar armas biológicas?.

Definitivamente, el análisis histórico sólo dice que apenas hemos llegado a conceptuar el término "paz", que hemos vivido en ella a veces, pero que su implementación absoluta no ha sido posible debido a que muchas veces, las soluciones a problemas de diversa índole, se logran fundamentalmente por medios violentos y/o bélicos y por lo tanto nos comportamos como una cultura de guerra.

En cuanto a la medicina y la violencia, siempre pensamos en el rol sin fronteras de los médicos de guerra, para quienes los heridos no tienen nacionalidad y reciben todos la misma atención . Sin embargo, el rol no es tan limitado, basta para ello preguntarse ¿Cuántos muertos por malaria se habrían evitado en la guerra si el DDT no hubiese sido usado como un arma biológica?; obviamente, la responsabilidad de la medicina en la violencia humana es mucho mas compleja.

* Médico Internista, Adjunto del Dpto. Medicina Interna, Hospital General del Oeste, Los Magallanes, Caracas.

Aproximando el análisis a nuestro país, las generaciones recientes, siempre hemos pensado que Venezuela es un país pacífico, y había sido un país próspero en vías de desarrollo, que luego de un sin fin de períodos violentos en la colonia y a principios de siglo a través de las dictaduras, había aprendido que la paz era la mejor opción. Muchas son las razones que nos han hecho analizar nuevamente estos pensamientos y se llega a la lamentable conclusión, que no somos diferentes al resto del mundo, que inclusive la instalación de la democracia costó las vidas de muchos venezolanos; y que en todo este tiempo, el no corregir errores básicos y plantear metas razonables en las promesas gubernamentales durante los años de democracia, fueron, probablemente, las razones que sembraron la disfunción social que no permitió inhibir definitivamente la violencia de los genes autóctonos de nuestra historia.

La pregunta que sigue es ¿cómo ha evolucionado la violencia en nuestro país para llegar a la situación actual? No existe una respuesta definitiva, fundamentalmente porque la violencia como hecho antropológico y social ha sido poco estudiada y como condición médica solo ha sido planteada a nivel del individuo (análisis de personalidades relacionadas con la violencia) o de las consecuencias físicas y/o psicológicas de la violencia (atención de emergencia).

En los últimos años del siglo pasado, las consecuencias mundiales y locales de la violencia han creado la necesidad de cambiar este enfoque y muchos son los intentos para entender la situación de forma multidisciplinaria; sin embargo, el tiempo de estudio es corto y la evolución tan rápida, que la intención de estas líneas es motivar al gremio médico a integrarse al grupo de personas que pensamos que la violencia es también un problema médico o dicho de otra forma, la medicina en una de las ciencias que debe estar presente en el estudio y acción multidisciplinaria para la erradicación de la violencia.

La historia latinoamericana se ha caracterizado por la presencia de la violencia en los medios sociales y familiares, bien sea de forma obvia como característica social (el "charro" mexicano), o de forma oculta tal y como se evidencia en estudios diversos, que demuestran la alta frecuencia del crimen silencioso de la violencia doméstica. Cita Luis España que en Latinoamérica la perdida de la institucionalidad es una característica bastante común, lo que logra la ruptura de leyes universales de sistemas sociales aceptados, y por allí *"se cuela"* la violencia del poderoso al débil. A esto se suma la pobreza, la ignorancia, el aislamiento y las culturas autóctonas, perpetuando indefinidamente la posibilidad de conductas individuales y colectivas de violencia[1].

No podemos olvidar, que aditamentos propios de grupos particulares que se benefician económicamente, auspician el narcotráfico y el tráfico de armas como una subcultura de especial importancia en Latinoamérica; esta a su vez, estimula la pérdida de valores, el consumo de drogas en general, el desconocimiento de normas morales y la desaparición de los derechos civiles. Estas características, rodean la realidad venezolana.

Una de las hazañas conceptuales de la medicina contra la violencia, que sigue brindando frutos en la actualidad, es la reglamentación de la investigación médica con el nacimiento del código de Nuremberg, que surge de la oscuridad de los crímenes de guerra nazi justificados como "investigación clínica". Esta decisión, demostró la fuerza y trascendencia de la ética, la medicina y la ciencia en general ante su uso como arma de guerra. Luego de la segunda guerra mundial, también se realizó una declaración de los derechos humanos, con lo cual supuestamente se velaría por la integridad del ser humano, evitando nuevas situaciones bélicas o de violencia.

A casi medio siglo sólo el primero ha sido respetado. El segundo, ha pasado a ser una reflexión diaria para el mundo civilizado sobre su vigencia e implementación. Las áreas de violencia mas abordadas por la medicina son las lesiones, discapacidad o muertes por causa externa, como los accidentes de tránsito , los asesinatos y los suicidios. La OMS determinó que por cada adolescente que muere por esta causa quedan entre 10 y 15 discapacitados y 40 ameritan atención por lesiones menores; y 1 de cada 150 adultos es lesionado por razones de transito[2]. Otra forma de violencia que ya se ha abordado en publicaciones anteriores es la violencia asociada a las tragedias por fenómenos naturales y que escapa de esta revisión[3]. Por otra parte, tomar la violencia como un problema médico ha sido planteado por especialidades médicas que han sufrido sus consecuencias y han entendido esta importancia[4] .

Antes de entrar en al análisis de la situación venezolana propiamente dicha, deben recalcarse algunos conceptos y la importancia de la violencia doméstica o del también llamado "crimen oculto". Es bien sabido, que la violencia doméstica tiene como característica que afecta a todos los miembros de la familia. Esta se hereda, se enseña, se

comparte y se oculta; es considerada también como un derecho adquirido y un mal necesario por cada uno de sus operadores (víctima-victimario); es mas frecuentemente ejercida por el hombre contra la mujer (92% de las veces)[1] y suele suceder el 70% de las veces en el hogar, pasando a ser el gran secreto de la familia.

A pesar de que se observa en todos los estratos sociales, la mayor frecuencia ocurre en los bajos niveles socioeconómicos (muy relacionado con el círculo de la pobreza) o por un número de personas con problemas psiquiátricos no diagnosticados de diferentes tipos. Su práctica puede ser psicológica o física; la primera, no es reconocida la mayoría de las veces, y se considera asociada a roles donde este tipo de conducta intimidatoria sería justificada a través de gestos, órdenes o acoso, pues socialmente puede corresponder con normas establecidas desde interpretaciones sociales, hasta religiosas (relaciones obrero–patrón o maritales).

Este es un fenómeno de trascendencia mundial; la ONU estima que en las Américas entre un 20 y 60% de la población vive bajo esta premisa. En algunas poblaciones de México alcanza un 50%[2]; y a nivel mundial, oscila entre el 10% en Canadá y 67% en Nueva Guinea[3]. Desde el punto de vista físico, suele tolerarse desde la infancia y es solo eventualmente, cuando la gravedad lo exige, que se consulta a un servicio de salud, lo que sumado al desconocimiento del abordaje a este tipo de víctimas, deja escapar la acción médica inmediata y a largo plazo del verdadero problema. Como toda acción dentro de la familia, sus consecuencias se medirán en la sociedad, de allí la absoluta necesidad de entenderla.

En el análisis de la violencia venezolana hay varios puntos interesantes :

1) algunos autores proponen que en la época donde la violencia no fue necesaria para fines sociales (menor violencia política durante la democracia), el medio de mantener viva la violencia fue por su ejercicio dentro del medio familiar, en diversas formas: la dominación patriarcal con el ejercicio del rol de jefe y el ejercicio sexual como medio único de dominar situaciones, aislándose así el individuo de las frustraciones económicas y sociales que pudiera sufrir, dejando de ser la vida sexual una parte integral de la comunicación en la relación de pareja y pasando a ser un simple medio de desahogo;
2) la democracia es un fenómeno relativamente reciente y sus errores, particularmente en los últimos años, han limitado las posibilidades económicas del venezolano, acompañada, además, por las situaciones de violencia vecinas y ejemplo de ello son la gran cantidad de gobiernos militares que han sucedido en esta área del continente, cuyos ejemplos mas tangibles son la dictadura de Pinochet y la de Fidel Castro, aromatizados por las guerras centroamericanas y la guerrilla colombiana, mas el terrorismo de grupos como Sendero Luminoso. Todo esto fue posible por el uso de la violencia para lograr objetivos políticos y sociales, ideas que se mantuvieron alimentadas por promesas y lideres mesiánicos que ofrecían mejoras a muy bajo costo, además del desmejoramiento del nivel educacional de la población, la pobreza creciente y la ausencia del conocimiento de necesidades básicas, son aditamentos que auspician el crecimiento de la violencia;
3) La gran velocidad de cambios en áreas sociales, científicas y tecnológicas, que han traído como consecuencia la interpretación errónea de algunos de esos cambios, hechos utilizados por algunos grupos a conveniencia, todo esto acompañado de una realidad local y universal, que ilustra con hechos que puede ser posible lo imposible, justificable lo injustificable y realizable lo irrealizable; ejemplo respectivo de cada uno de ellos son: las armas de destrucción masiva de tipo biológico, el 11 de Septiembre y el sobreseimiento de Pinochet.
4) El acceso visual de realización de maniobras violentas con consecuencias individuales heroicas representadas en medios como la literatura, pero sobre todo en la televisión y el cine, que han permitido que se asuman posiciones erróneas en cuanto a lo que es un antihéroe y un héroe según sus propósitos, pero siempre con la violencia justificada para lograr la paz o el objetivo mas absurdo y así sucede el fenómeno de "copy cat" a través del cual, el copiador obtendrá laureles similares al personaje idolatrado. Estos cuatro puntos, son solo puntos sencillos para entender un problema complejo, sin embargo son áreas que estamos obligados a asumir como médicos, pues sus consecuencias son evaluadas a diario por nosotros en nuestro ejercicio médico.

Mahatma Gandhi decía: "La pobreza es la manifestación mas grave de la violencia". Analizando esta frase, la pobreza es la consecuencia de un sin número de privaciones, mucho mas compleja que la simple ausencia de dinero. Siempre he mantenido, que el médico es el mejor docente que existe, el médico que ejerce una ade-

cuada relación médico paciente, es capaz de evaluar la verdadera realidad del individuo; la simple asesoría sobre las necesidades básicas en un individuo accesible, será la vía para salir de la pobreza planteada en los términos de Gandhi. Ninguna otra profesión tiene el acceso directo tanto a la persona - como a la familia.

Todas las enfermedades ofrecen una puerta para llegar a la educación en la salud, que no es otra cosa que educación integral del individuo y su entorno. Toda vez que este concepto se entienda y se ejerza, se iniciará un proceso de cambio en el ejercicio médico y según los preceptos de Gandhi, ya iniciaríamos la erradicación de la violencia.

Esto parece simple, pero proponerse evaluar estas situaciones es una de las metas mas difíciles a cumplir a lo largo de la vida de nuestro ejercicio médico; sin embargo, nuestra situación social lo amerita. Cada especialidad tiene su área de entrada al individuo; la medicina interna, la pediatría, la cirugía, la traumatología, y la gineco - obstetricia son cruciales en el primer contacto; luego el trabajo multidisciplinario con otras especialidades como la psiquiatría, sicología, trabajo social, terapia ocupacional y fisiatría, entre otras, mantendrían la línea de trabajo y expansión de cada individuo evaluado. Debe proponerse la capacitación de estos profesionales para lograr metas, las cuales no han sido planteadas en cuanto a la importancia de este tema, siempre ha sido orientado hacia la salud como término aislado y obviamente se está realizando prevención primaria, pero debe replantearse su importancia en relación con el tema en estudio.

En nuestro país, en el primer semestre del año 2.002, según el Dr. Luis Pedro España, director del Proyecto Pobreza dirigido por la Universidad Católica Andrés Bello, se describió en el área laboral, que de cada 10 personas en edad productiva, 6 se encuentran en la economía informal (empleo disfrazado), 2 están desempleados, 1 trabaja para el gobierno y 1 en la industria privada, cifras que desmejorarán en el segundo semestre.

El escepticismo florece cuando se emiten estos conceptos. Sin embargo, un trabajo realizado por un equipo de internistas, demostró de forma crucial la evaluación de la situación de violencia que vive un individuo con solo el uso de la historia clínica como instrumento[4]. Este estudio que evaluó los factores de riesgo en salud de los adolescentes venezolanos y encontró en las variables relacionados con el tema que nos ocupa: tenencia de armas de fuego en la familia en el 29,4%, uso de alcohol en 48%, 1 de cada 4 pacientes había sufrido de agresión sexual, violencia doméstica en el 32,9% definida en 35% de ellos como frecuentes y con un rango de inicio entre los 11 y los 15 años, violencia fuera del hogar en un 55% donde 37% fueron lesionados, pero a su vez 27% de ellos lesionaron a alguien, siendo estadísticamente significativas las asociaciones: situaciones de violencia con tenencia de armas y accidentes con deserción escolar. Otro estudio de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna sobre violencia doméstica presentado en la Reunión del ACP del año 2001 demostró que el 70% de las encuestadas, refería algún tipo de violencia doméstica; también, el Instituto Nacional de la Mujer, en una encuesta anónima, a pacientes evaluadas en el hospital Jesús Yerena, en 1999, se demostró que 43% de las mujeres reconocieron que eran maltratadas por su pareja. Estos datos permiten evaluar la capacidad del médico de conocer la situación individual; de esta forma se iniciaría la acción secundaria con el diagnóstico de problemas precisos y la acción directa y multidisciplinaria sobre ellos. Si sumamos el estudio realizado en el Hospital General del Oeste sobre consecuencias no mortales de la violencia[5], encontramos en 2 meses de evaluación de 67 pacientes ubicados en cualquier servicio que atendiera a victimas de la violencia, demostró que los adultos jóvenes, particularmente hombres, eran victimas mas frecuentes de causas que ameritaron hospitalización, que el GRAFFAR fue V y IV en 74%, 84% de los evaluados no recibían remuneración familiar que cubriera la canasta básica y solo el 38% gastó menos de Bs. 300.000,00 en su hospitalización, 82% de los ingresados ameritaron cirugías mayores, el 3% quedó incapacitado, el 30% de los estudiados tenía historia de por lo menos un evento violento previo en la familia y en ese subgrupo. 76% refirió haber sido lesionado en alguna situación familiar.

Este resumen de datos, señala la accesibilidad que tiene la víctima de la violencia al médico tratante y a los equipos médicos que dediquen su motivación a estudiar estos fenómenos. Debemos iniciar protocolos que permitan evaluar la forma de acceso al paciente y a su entorno familiar para aplicar atención secundaria y terciaria. Suele producir temor justificado el abordaje a determinado tipo de pacientes, dadas sus características de violencia y/o psicopáticas; por esta razón, la evaluación de cada paciente debería incluir el diagnóstico psiquiátrico, el reconocimiento de los riesgos del personal médico, conocer pautas de abordaje de la situación y poseer medios de seguridad en los hospitales

para proceder a trabajar en esta área. Las medidas de seguridad para el personal de salud deben ser exigidas.

Mas allá del individuo, la sociedad que lo rodea es actualmente una escuela de violencia. ¿Cómo se llegó a esta situación?. En un intento de explicar la agresividad del medio social venezolano y tomando datos de un trabajo en realización, se evaluó la noticia principal nacional de un diario de gran circulación nacional desde 1957 hasta 1990[1], el día de referencia fue el 12 de Abril del 2002, dado que es el día de la historia reciente de nuestro país en que sucedió un crimen de lesa humanidad: la masacre de Abril. Se evaluaron un total de 36 titulares en los cuales fueron tomadas segunda noticia en 4 fechas y en uno se tomó la tercera noticia, pues coincidieron como titular principal de razones asociadas a la semana mayor. Se encontró que se distribuyeron como noticias económicas 27,7%, de violencia 22,3%, de política 13,8%, religiosas 13,8%, médicas 5,5%, accidentes 5,5 %, y el resto fue de opiniones sobre refugiados, OVNIS, alteraciones meteorológicas, corrupción administrativa y no se encontró ningún titular asociado a cultura. Vale destacar que las noticias de violencia se refirieron a una manifestación de mujeres, privación ilegitima de la libertad, incendio provocado en una gran industria, 4 asociadas a guerrilleros autóctonos y una a guerrillas extranjeras. El momento en que se sucedieron las noticias fue:

1) 1957 la única noticia falsa o noticia con obvia intención de desviar atención fue la *"recepción de mensaje extraterrestre"*,
2) las noticias de guerrillas autóctonas sucedieron en años 69, 68, 71 y la foránea en 1983,
3) las noticias de salud fueron 2 de avances y una de conflictos,
4) las económicas tuvieron la tendencia a ubicarse en la década de los 80,
5) las políticas no tuvieron una representación clara en el tiempo. Es importante, que según esta revisión el tiempo difícil para Latinoamérica con situaciones bélicas por guerrillas, penetró por acción o angustia a la opinión pública nacional; dos de las noticias se relacionaron con la Universidad Central de Venezuela y la otra de testigos y agredidos por haber visto guerrilleros en zonas rurales; llama muchísimo la atención también, que la única falacia correspondió a la época de la dictadura avalada por organismos oficiales, y la privación ilegitima de la libertad a épocas difíciles de transición a la democracia.

Particularmente, haciendo énfasis en la violencia, y citando el trabajo de Tulio Hernández, entre 1991 y el 4 de febrero de 1992, se cuantificaron un total de 925 protestas nacionales, 445 fueron pacíficas pero 480 fueron violentas; estas manifestaciones estaban compuestas por trabajadores en 478, la comunidad en 282 y estudiantes en 187 veces, también se describieron 48 quemas de vehículos, 68 saqueos frustrados y 71 heridos: entre los muertos el 86% fueron por arma de fuego, en 12% se desconoció la causa y 2% fueron por causas diversas[2]. Si bien es cierto que los hallazgos son por métodos distintos, las dos revisiones nos conducen a pensar que:

1) la violencia nunca desapareció,
2) impresiona que hubo un incremento progresivo hasta estallar explosivamente el 4 de febrero,
3) los eventos dieron paso a conductas tipo tales como: saqueos, heridos, daño a la propiedad privada. El punto crucial de las manifestaciones comunitarias de violencia la representa el 27 de Febrero, donde Hernández define claramente:

... *"El Caracazo exhibió con tal crudeza un conjunto de fuerzas destructivas, de actitudes potenciales hacia la violencia extrema – tanto en las fuerzas de orden como e las turbas saqueadora, de riesgos y subestimación de la propia vida, de desafuero y entusiasmo frente a la obtención gratuita de bienes, inclusive dentro de sectores medios de la población, no precisamente los mas necesitados- que su explicación no es suficiente con las razones económicas y políticas" ....."La violencia exhibida el 27 de Febrero es novedosa, sin embargo no es un hecho aislado"...*

De alguna manera, esta progresión de hechos ofrece a una parte de la población que está discapacitada intelectualmente por el deterioro de su condición económica, social y su acceso a la educación, una alternativa de violencia como vía para obtener algo, que inicialmente puede ser una reivindicación, pero ¿Cuándo o cómo dejar la violencia para obtener logros?. Sólo la internalización de valores verdaderos, no acomodaticios ni mesiánicos podrá realizar esta cambio a muy largo plazo.

Parte de las situaciones relatadas por Gabaldón y Suyin[3], al evaluar en la investigación sobre jóvenes caraqueños y armas de fuego. Su descripción resume a los pacientes, subcultura y pensamientos que evaluamos en nuestros hospitales sobre todo en los servicios de traumatología y cirugía. Se destaca la ideología, lenguaje y valores propios, los cuales probablemente no entendamos, pero sobre todo no intentamos recanalizar cuando están a nuestro alcance; quizás no sea suficiente pretender que el médico asuma este papel, pero si

analizamos que el médico puede ser la alcabala que separa ese mundo de una civilización propiamente dicha, se debe intentar el rescate y propiciar situaciones multidisciplinarias para corregir los errores.

La visualización de estos datos es absolutamente desoladora, pienso que el análisis mas importante de cómo llegamos a la situación actual, es descrita, definida y predicha por el Padre Ugalde quien describe en la presentación de un estudio sobre la violencia[4]:

1) La definición de violencia multidireccional o "*loca*" que "*lleva a sectores de la sociedad hacia la anomia, es decir, hacia la pérdida del sentido de la norma y de la ley así como el respeto a la vida y a la dignidad de otro, y a la convivencia pacífica*", Luego de analizar la totalidad de datos expuestos anteriormente entendemos, que esta forma latente de violencia, probablemente nunca desapareció, y que su balance hacia expresarse en menor o mayor intensidad está definido por le ingobernabilidad, falta de valores familiares y sociales y desconocimiento de las necesidades básicas de todo ser humano. Si todo esto se conjuga, la consecuencia será probablemente, la manifestación obvia de la violencia.
2) "En nuestro país el tipo de violencia mas común y que mas afecta a la población en general es una violencia desorganizada, de agregación de individuos que impunemente atacan a otro para obtener una ventaja igualmente individual. Nuestra especificidad parece ser no sufrir de una violencia organizada, lo cual no quiere decir que en un futuro no muy lejano, aparezcan en el país grupos de interés que opten explícitamente por la violencia como instrumento o medio para lograr fines u objetivos.....una parte de la violencia loca se organice, pero esto es solo una probabilidad". Este análisis sucedió en el año 1.993 y casi 10 años mas tarde, nos encontramos con el análisis hecho realidad.

El mayor de los daños, es la ruptura del límite y su traslado a la violencia como opción aceptada. Es decir, a lo que hemos llegado, no tiene retroceso espontáneo. Esa situación, que ya ha sido evaluada por otros países, ha demostrado un costo importante en salud, particularmente de enfermedades psiquiátricas como depresión y síndrome de stress post traumático[5], con el consecuente problema del entrenamiento insuficiente por la comunidad médica para el reconocimiento y diagnóstico adecuado de esas entidades clínicas. El regreso de esta enfermedad social está en la reposición de valores, comenzando por el de la vida misma. Obviamente, no depende exclusivamente de la labor médica, pero ésta, es indispensable en el equipo multidisplinario que se dedique a volver a las normas y condiciones de convivencia social que clama el país.

Nada más desesperanzador que toda la descripción y análisis que se presenta. El Juez Jackson, se preguntá luego de terminar las acusaciones y defensas de los Juicios de Nuremberg ..."¿Será que la civilización está sobre evaluada?" Siempre que exista organización social posible, responsabilidad histórica, respeto a la vida y compasión por el ser humano, la respuesta será no.

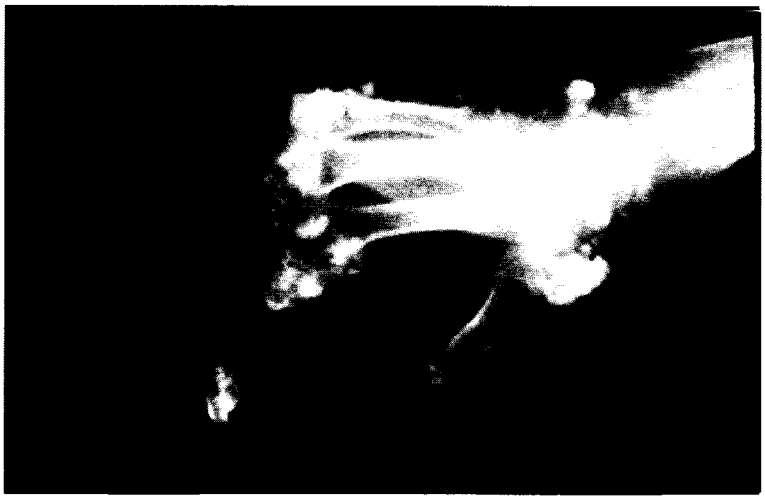
Dedicado a Willow

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.- Ugalde, L. Emergencia y reconsiliación. En Cuerpo 2: 8, EL Universal, 2002.
2.- España L. Introducción. en La violencia en Venezuela,. Monte Ávila Editores Latinoamericana y Universidad Católica "Andrés Bello", 1993:11-19.
3.- Tapia Granados J, La reeducación del tráfico de automóviles: una política urgente en promoción de salud. Rev Panam Salud Pública. 1998. 3; 3: 137–151.
4.- Navas, T. Reflexiones acerca de la repercusión de los fenómenos geológicos en la salud del adolescente. En capítulo XX de El médico Internista es el médico del adulto, 348358. Editado por Sociedad Venezolana de Medicina Interna, 2.000 Caracas, Venezuela.
5.- Johnson, C, Fein, J., Campbell, C., Gisburn, K. Violence Prevention in the primary care setting. A program for pediatric resident. Arch pediatr adolesc med. 1999; 135:531-535.
6.- Progress in the erradication of violence against women. PAHO , Washington DC. 1998. Rev Pan Salud Pública. 3; 3: 208–210.
7.- Miranda, L, Halerin D, Limón F, Tuñon E. Características de la violencia doméstica y la respuesta de las mujeres en una población en una comunidad rural del municipio de Las Margaritas de Chiapas. Salud Men 1998. 21;6: 19–26.
8.- Ramírez J, Patiño M. Algunos aspectos sobre la magnitud y trascendencia sobre la violencia contra la mujer: Estudio piloto. Salud Mental. 1977. 20;2: 5-16.
9.- Navas T, Factores de riesgo y diagnóstico de salud del adolescente venezolano: estudio piloto. Med Inter (Caracas). 2001. 14;3:
10.- Sarshalom D, Serrano Y, Sierra Y, et al. Consecuencias no mortales de la violencia. Trabajo presentado en el Congreso Nacional de Psicología año 2002.
11.- Revisión de El Universal, datos microfilmados, fuente Fundación Andrés Mata, noticia principal anual de 1957 a 1990.
12.- Hernández T. La cultura de la Violencia en Venezuela, en La violencia en Venezuela. Monte Ávila editores Latinoamericana – Universidad Católica Andrés Bello, 1993. 77-110.
13.- Gabaldón L, Suyi C. Jóvenes y armas de fuego en Venezuela, en Violencia urbana. Perspectivas de jóvenes transgresores y funcionarios policiales en Venezuela. Universidad Católica Andrés Bello, Caracas, 2001. 7-48.
14.- Ugalde, O. La violencia en Venezuela. Monte Ávila Editores Latinoamericana y Universidad Católica "Andrés Bello", 1993: 7–9.
15.- Solomón S, Gerrity E, Muff A. Efficacy of treatment for posttraumatic stress disorders: an empirical review. JAMA. 1992; 268: 263–265.

Mano de un hombre con escleroderma, mostrando múltiples calcificaciones en partes blandas: Calcinosis Cutis

Dr. Juan José Daza R. *



Imágen radiológica de mano de hombre que sufre escleroderma, demostrando múltiples calcificaciones en partes blandas, compatible con "calcinosis cútis".

Pie de un campesino con lesiones de micetoma eumicótico

Pie de campesino, con lesiones compatibles con micetoma eumicótico.

* MASVMI. Hospital Militar

DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE RECIENTE DIAGNÓSTICO. CARACTERÍSTICAS ELECTROFISIOLÓGICAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

María Isabel Brito Gómez, Loreto Jimena Tejos Avello*, María Esther De Quesada**, Trina Navas****

RESUMEN

Objetivos: Identificar las posibles alteraciones del Sistema Nervioso Central y su frecuencia a través de estudios electrofisiológicos en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico sin complicaciones crónicas, que cursen con hiperinsulinemia. **Metodos**: Estudio transversal, caso-control, comparativo, de 14 pacientes Diabéticos tipo 2 y 22 Sujetos sanos. Se realizó glicemia, perfil lipidico, ácido úrico, insulinemia, hemoglobina glicosilada, microalbuminuria y estudios electrofisiológicos de Sistema Nervioso Central. **Resultados**: Se encontraron alteraciones en la totalidad de los pacientes diabéticos, dado por actividad paroxística en lóbulos frontales y línea media anterior, disminución de actividad alfa y beta en forma global, alargamiento de P300 y N2 de los potenciales evocados, alteración de la atención mantenida y dividida y trastornos de memoria a corto plazo. **Conclusiones**: Es posible que en los pacientes diabéticos con hiperinsulinemia existan cambios cognitivos y electrofisiológicos importantes en etapas tempranas de la enfermedad.

Palabras Claves: Diabetes tipo 2, hiperinsulinemia, pruebas neurofisiológicas, alteración cognitiva.

ABSTRACT

Objetives: to identify the posible frequency of changes in the central nervous system proved by electrophysiological tests in diabetics type 2 recently diagnosed with no chronic complications and with hyperinsulinemia. **Methods**: we performed a transverse, case - control, comparative study in a sample of 14 patients and 22 healthy controls, younger than 50 years old. Glycemia, lipids, uric acid, insulinemia, glycoslilated hemoglobyne, microalbuminuria and electrophysiologics tests of the central nervous system were perioformed in both groups. **Results**: we found than all diabetics presented paroxysmal activity in frontal and medial anterior brain lobes, as well as a global impairment of beta and alfa activity; p300 and N2 of evoked potentials, also the divided, sustained, and short memory were impaired in the patients while all these changes were absent in the control group. **Conclusions:** It is very possible that in type 2 diabetics with hyperinsulinemia, important electrophysiological and cognitive changes are present in the early phases of the disease.

Key Words: Diabetics type 2, hyperinsulinemia, neurophysiological tests, cognitive impairment.

INTRODUCCIÓN

La medicina de los últimos años ha logrado aumentar el tiempo de vida de los pacientes crónicos y uno de los ejemplos más típicos es la Diabetes Mellitus. Estos pacientes sufren una serie de limitaciones que disminuyen su calidad de vida; como por ejemplo, la disminu-

* Residente de tercer año del postgrado de Medicina Interna del Hospital General del Oeste.

** Docente del Laboratorio de Neurofisiología de la Escuela José María Vargas de la UCV, Doclente del postgrado de Medicina Interna del Hospital General del Oeste.

*** Médico Internista, Adjunto del Dpto. Medicina Interna, Hospital General del Oeste, Los Magallanes, Caracas.

ción de las funciones cognoscitivas resultante de la conjunción de varios factores, área de interés particular que motivó la realización de esta investigación.

La incidencia general de la diabetes mellitus es 2-5%, siendo el tipo 2 la mas frecuente y afecta al 20% de los hombres y 18% de las mujeres mayores de 60 años[1,2]. La prevalencia e incidencia de la diabetes se ha incrementado con el paso de los años, algunas de las razones asociadas a este aumento son el envejecimiento de la población y los cambios en el estilo de vida[3]; por otro lado, patologías como la obesidad, enfermedad asociada a la civilización, aumentó en la década pasada su prevalencia a 45% en personas entre 60 y 69 años, y 29% en aquellos entre 70 y 79 años (4), siendo esta una razón bioquímica de vital importancia. En los próximos 25 años se espera un aumento progresivo en el número de diabéticos y se calcula que para el año 2025 cerca de dos tercios de las personas de 65 años padecerán diabetes[5].

Por otro lado, el deterioro cognoscitivo y la demencia son también trastornos frecuentes. Un estudio canadiense encontró que la prevalencia de la demencia es de 15% entre 60 y 74 años, 20% entre 75 y 84 años y 27% por encima de los 85 años. El Reino Unido estima un incremento del 50% en el número total de personas mayores de 65 años con deterioro de la función cognoscitiva en los próximos 25 años[6,7]. Estas cifras describen una realidad futura que exige trabajo científico para su prevención.

La Diabetes Mellitus y la demencia representan grandes problemas de salud pública y cada día existe y nace mayor evidencia que las asocia, sugiriendo que las complicaciones crónicas de la diabetes contribuyen al deterioro de la función cognoscitiva[8,9,10]. El impacto de la diabetes sobre la función cognoscitiva ha sido motivo de interés por más de 70 años, desde que Miles y Root demostraron que los individuos con diabetes tenían un peor desempeño que los individuos no diabéticos en pruebas de memoria, aritmética y eficiencia psicomotora [11].

La evidencia inicial que relaciona a la diabetes como un factor de riesgo para deterioro de la función cognoscitiva se basa en estudios que demostraron que los pacientes diabéticos presentaban puntuaciones menores que su contraparte no diabética en pruebas de atención, concentración, memoria verbal, memoria visual y espacial, lenguaje y velocidad psicomotora[8,12,13].

Por otro lado la función cognoscitiva está sujeta a la influencia de una serie de factores que sin estar relacionados con la diabetes tipo 2 pueden producir un sesgo en los resultados si no son adecuadamente controlados[14]. Por ejemplo, la mayoría de los estudios incluyen sólo pacientes diabéticos ancianos con larga evolución de su enfermedad y otros estados comórbidos, desconociendo la prevalencia real en pacientes con instalación reciente de su enfermedad[15,16].

Existen otros factores que pueden deteriorar la función cognoscitiva, entre ellos podemos mencionar la edad por sí sola, educación, demencia, hipotiroidismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, drogas con efecto en el sistema nervioso central, consumo de alcohol, tabaquismo, alteración de la función sensorial y / o motora y todas ellas menos frecuentes que la diabetes mellitus [17-21].

Además de las alteraciones en las pruebas escritas de la función cognoscitiva, existe evidencia de estudios electrofisiológicos que han demostrado cambios corticales en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, entre las alteraciones descritas están el enlentecimiento de las frecuencias electroencefalográficas así como alteraciones en la onda P300, la cual se relaciona con algunas funciones cognoscitivas, especialmente la atención y la memoria a corto plazo. El incremento de la latencia del P300 puede ser una manifestación de alteración en funciones cerebrales superiores[15,22].

Otro parámetro de estudio es la amplitud de potenciales evocados visuales que se encuentra aumentada en gran porcentaje de los diabéticos sin signos de afectación del nervio óptico e incluso sin signos de retinopatía[23].

En la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 existe una asociación inicial con hiperinsulinemia y resistencia insulínica, resultando en un estado inicial de hiperinsulinemia, actualmente detectable por métodos paraclínicos, inclusive antes reconocer los criterios clínicos y paraclínicos internacionales para realizar el diagnóstico de la diabetes mellitus[24]. De esta forma, la hiperinsulinemia per se es un factor de riesgo significativo para diabetes, y se ha asociado con incremento del riesgo de enfermedad coronaria y alta mortalidad; recientemente, se ha demostrado deterioro de la función cognoscitiva si se comparan sus niveles entre sujetos normoglicémicos y normoinsulinémicos[21,27]. La hiperinsulinemia puede afectar la función cognoscitiva a través de la ateroesclerosis, trombosis y anomalías en los procesos hemodinámicos; por otro lado, en el cerebro, la insulina actúa como un neuromodulador, reduce la ac-

tividad colinérgica y acelera el intercambio de monoaminas[21,25]. Es bien conocido, que un defecto en el sistema colinérgico es crucial en la aparición de la enfermedad de Alzheimer[19,26]. Por otro lado el alelo de la lipoproteína E4, ha sido asociado con un incremento de riesgo de enfermedad de Alzheimer así como deterioro de la función cognoscitiva en pacientes no dementes; además, ha sido también asociado con hiperinsulinemia[21,28].

Existen muchos mecanismos propuestos en el daño cerebral de la diabetes mellitus, entre ellos que la función endotelial está disminuida aún antes de que existan manifestaciones clínicas del daño terminal del órgano[1,29]. La alteración de la función endotelial es multifactorial, pues cuando hay hiperglicemia, los productos de glicosilación avanzada, el estrés oxidativo y la resistencia a la insulina, con inactivación del oxido nítrico, están todos implicados en la disfunción[12,30,31].

Dado que la Diabetes Mellitus clínica, esta precedida por un período donde existe hiperinsulinemia, con las múltiples consecuencias bioquímicas y fisiopatológicas antes enumeradas, aún en ausencia de hiperglicemia, nos planteamos la siguiente pregunta de investigación: ¿Puede la hiperinsulinemia por sí sola producir alteraciones en el SNC medibles por métodos paraclínicos accesibles?. De obtener una respuesta afirmativa, este hallazgo permitiría actuar precozmente con el consecuente beneficio de esta gran población potencialmente enferma.

OBJETIVOS

Objetivos generales

1. Identificar los cambios del Sistema Nervioso Central observados por estudios electrofisiológicos en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico no complicada que cursen con hiperinsulinemia.

Objetivos específicos

1a. Describir los cambios del Electroencefalograma convencional (digital) y cuantitativo en diabéticos y no diabéticos.

1b. Determinar las características de los potenciales evocados cognitivos (P300) visual y auditivo y de la Variación Contingente Negativa (VCN) en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico sin complicaciones crónicas y sujetos normales.

1c. Estudiar las características de la atención continua y ejecutiva en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico sin complicaciones crónicas y en sujetos normales.

1d. Estudiar algunas características de la memoria a corto plazo en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico sin complicaciones crónicas y en sujetos normales.

HIPÓTESIS

La hiperinsulinemia que precede la Diabetes Mellitus tipo 2 se acompaña de alteraciones tempranas del Sistema Nervioso Central las cuales son clínicamente asintomáticas pero evidenciables por pruebas funcionales del sistema nervioso central.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio transversal, comparativo, de 2 grupos de pacientes menores de 50 años, de cualquier sexo que se dividieron en dos grupos:
Grupo de Diabéticos: 14 pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico con hiperinsulinemia y sin complicaciones crónicas
Grupo Control: 22 pacientes sanos sin hiperinsulinemia.

Los criterios de exclusión para ambos grupos fueron: obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia, hiperuricemia, enfermedades crónicas, trastornos psiquiátricos (por historia anterior o hallazgo de alteraciones de los tests psiquiátricos aplicados), patologías neurológicas o neuroquirúrgicas, alcoholismo, uso de drogas ilícitas, automedicación, cefalea crónica, uso de barbitúricos o benzodiacepinas, embarazo y descompensaciones agudas de las diabetes. Ninguna de las mujeres de los dos grupos debían estar menstruando cuando se les practicaban los estudios electrofisiológicos.

A los criterios de exclusión anteriores se añadió en el grupo A la normo o hipoinsulinemia.

Para ingresar al estudio se procedió a explicar a los sujetos los objetivos de la investigación y se les solicitó consentimiento escrito. A todos los pacientes se les realizó una historia clínica integral orientada por problemas, con énfasis en las complicaciones crónicas de la diabetes incluyendo la evaluación de neuropatía auto-

nómica. A todos se les practicaron las siguientes determinaciones de laboratorio: glicemia, perfil lipídico, ácido úrico, niveles de insulina plasmática, hemoglobina glicosilada, microalbuminuria. Además se realizó el Mini mental test y test de Hamilton[14, 22].

Los estudios electrofisiológicos del Sistema Nervioso Central se realizaron en la Unidad de Neurofisiología Clínica de la Cátedra de Fisiopatología de la Escuela de Medicina "José María Vargas" de la Universidad Central de Venezuela y la evaluación de los pacientes y controles se realizó en el Hospital General del Oeste Dr. José Gregorio Hernández en el servicio de Medicina II. *A los sujetos incluidos en este estudio se le realizaron los siguientes estudios:*

- Electroencefalograma digital con análisis cuantitativo de la actividad de base.
- Potenciales evocados cognitivos: P300 visual, P300 auditivo, Variación Contingente Negativa (VCN).
- Prueba de atención mantenida
- Prueba de atención dividida
- Exploración de memoria a corto plazo
- Exploración de memoria visual

A todos se les registró el EEG en un Polígrafo Digital MEDICID 4PLUS. Marca NEURONIC, Además se les registró el Electroencefalograma digital (EEGd) con ojos cerrados (4min), ojos abiertos (2min), hiperventilación pulmonar (HVP) (3min) recuperación de la HVP (1min), fotoestimulación intermitente a las frecuencias de 1, 5, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 20, 25, 30 Hz en trenes de 10 segundos de duración con períodos de 10 segundos interestímulos. El registro se realizó en montaje monopolar utilizando como electrodo de referencia ambas orejas cortocircuitadas en el panel de electrodos. Para la adquisición de la señal electroencefalográfica se colocaron electrodos de disco de oro con pasa conductora en cada una de las derivaciones del Sistema Internacional 10-20 (35), incluyendo la posición Oz, utilizando las orejas cortocircuitadas en el panel de electrodos como referencia. Los movimientos oculares se registraron colocando un electrodo 1 cm por encima y por fuera del canto externo del ojo izquierdo y otro electrodo 1 cm por debajo y por fuera del canto externo del ojo derecho. El ECG se grabó durante todo el estudio. Se hizo la inspección visual del EEGd con montajes bipolares longitudinales y transverso y fue emitido un reporte estandarizado de cada paciente.

Se seleccionaron 24 segmentos de 2,56 seg cada uno (un minuto de tiempo de análisis), libres de no estacionaridades (artefactos y paroxismos) en los estados funcionales ojos cerrados, abiertos, cada minuto de la HVP y la recuperación de la maniobra, a los que se le aplicó la Transformada Rápida de Fourier (FFT) para obtener las Medidas Espectrales de Banda Ancha (MEBAs) y los Espectros de Alta resolución de cada uno de esos estados.

En cada paciente se analizaron las siguientes MEBAs: Poder absoluto delta, alfa y beta. Cada medida se analizó con referencia biauricular[36]. Los poderes absolutos también se analizaron con supresión del Factor de Escala Global[32] para cada banda de frecuencia.

A todos los sujetos se les registraron Potenciales Evocados Cognitivos tipo P300 visual y auditivo, con la aplicación de un paradigma odd ball con 130 estímulos, el 25% de los estímulos fueron infrecuentes y distribuidos aleatoriamente entre los estímulos frecuentes. Los estímulos visuales se presentaron en la pantalla de un monitor y consistían en una bicicleta (estímulo frecuente) y un caballo (infrecuente). Cada vez que aparecía el estímulo infrecuente el paciente debía apretar un botón del "mouse". Los estímulos auditivos consistieron en dos tonos con las frecuencias 500 Hz (frecuente) y 2000 Hz (infrecuente). En un análisis fuera de línea se desecharon los segmentos de EEG con artefactos y fueron promediadas ventanas de 800 mseg incluyendo 100 mseg previos a cada estímulo con el objeto de poder calcular la línea de base y su nivel DC. Se promediaron por separado los estímulos frecuentes e infrecuentes. En cada paciente se midió la latencia y la amplitud de la onda P300 y del componente P2 en cada una de las derivaciones estudiadas. Se aplicaron dos estudios de atención en forma automatizada, uno para estudiar la Atención Mantenida ó Continua[32] y otra prueba para evaluar la Atención Ejecutiva o Dividida[37].

En la prueba de atención mantenida se presentaron letras aisladas en la pantalla del monitor y el paciente debía presionar una tecla cuando apareciera la letra A. Se midieron el número de respuestas correctas e incorrectas, la ausencia de respuestas y el tiempo de reacción. En un segundo tiempo se instruyó al paciente de que presionara la misma tecla cuando apareciera la letra A sólo si ésta estaba precedida por la letra S. Se midieron los mismos parámetros. En cada caso se aplicaron 160 estímulos.

En el test de atención dividida se presentó en la pantalla un rectángulo que en el centro tenía cinco letras (estímu-

lo primario). El paciente debía presionar una tecla determinada si una de estas letras era una vocal. En las esquinas del rectángulo se presentaron números (estímulo secundario) con 100 mseg de diferencia y el paciente debía presionar otra tecla si uno de los números era par. Ambos estímulos se mantuvieron al mismo tiempo en la pantalla por 2 seg. Podían darse todas las combinaciones posibles de respuestas. Se midieron para ambos estímulos el tiempo de reacción, el número de respuestas correctas e incorrectas y la ausencia de respuestas.

Se aplicaron en forma automatizada pruebas para la exploración de la memoria a corto plazo. En una de ellas (Exploración visual) se presentaban en el centro de la pantalla grupos de 2 a 6 letras (en forma aleatoria) y después de cada conjunto se presentaba una letra pintada en amarillo que el paciente debía clasificar con perteneciente o no al conjunto de letras anterior.

La otra prueba de memoria (Exploración de memoria) se presentaba una a una (en el centro de la pantalla) letras y al final una letra de cada secuencia de 2 a 6 letras se mostraba una letra precedida de un sonido que el paciente debía clasificar como perteneciente o no a la secuencia anterior.

En ambas pruebas se cuantificó el número de respuestas correctas, incorrectas, ausencia de respuestas y tiempo de reacción.

A todos los pacientes se les registraron los Potenciales Evocados Auditivos de Tallo Cerebral y Potenciales Evocados Visuales a partir de campo completo y por hemicampo para demostrar la presencia de alteraciones de las vías auditivas y visual respectivamente.

En todas las pruebas se hicieron ensayos previos con el paciente para verificar que comprendía lo que se requería de ellos.

Para el análisis estadísticos de los resultados se utilizó el sistema STAT de Windows y se compararon las medias de las variables de los pacientes con las de los sujetos controles con la aplicación de la T de Student para pequeñas muestras, con normalización por transformación logarítmica de las variables. Se tomó un valor de probabilidad menor o igual a 0.05 como nivel de probabilidad estadística.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 14 pacientes y 22 controles. Todos los pacientes diabéticos presentaban hiperinsulinemia, y 9 de los 22 pacientes eran normoinsulinémicos, en el resto de ellos, se desconoce este dato. Las características generales de la muestra se presentan en la tabla 1.

En la inspección visual del EEG digital de los pacientes (casos) se encontraron 13 con alteraciones (93%) y un paciente con EEG normal, (Tabla 2). El EEG digital en los controles fue normal.

La anomalía más frecuente fue la presencia de actividad paroxística focal en las regiones frontales de ambos hemisferios y en la derivación de la línea media anterior (78.5%). La mitad de los pacientes también presentó paroxismos temporales por propagación de estos gradualmente desde las áreas frontales (Tabla 2).

Tabla 1
Características de la muestra

	Casos	Sexo		Edad Promedio	IMC	Insulina Promedio	Hb G Promedio
		M	F				
Controles	22	12 (54.5%)	10 (45.45%)	46	24,1	8,4µU/ml	3.85%
Pacientes	14	11 (78,5%)	3 (21.4%)	44.56	25.47	25.47µU/ml	10.56%

Tabla 2
Alteraciones del Electroencefalograma digital (EEG)
pacientes diabéticos tipo 2

		Frontal	Temporal	Parietal	Línea Media anterior
Actividad Paroxistica	n	11	7	2	11
	%	78.5%	50%	14%	78.5%

		Polimorfa	Monomorfa
Actividad Lenta Frontal	N	4	1
	%	28.5%	7%

Trastorno Global Electrogénesis	n	3
	%	21%

EEG normales: (7%), EEG anormales: 13 (93%)

La actividad lenta más frecuentemente observada es de tipo theta polimorfa en las regiones frontales (28.5%). En tres casos (21%) la actividad lenta era global y constituía el elemento fundamental del EEG (trastorno global de la electrogénesis).

Con el análisis cuantitativo el EEG se observaron trastornos en todos los pacientes. Lo más significativo fue el incremento global del Poder Absoluto de la banda delta (57%), la disminución en todas las derivaciones de los Poderes Absolutos alfa y beta (57%) y la asimetría entre áreas homólogas en las regiones posteriores (35.7%), tomando como criterios de asimetría la diferencia de 50% o más entre ambos lados (Tabla 3).

La comparación de actividad paroxística focal en las regiones frontales de ambos hemisferios, paroxismos temporales por propagación de estos gradualmente desde las áreas frontales, actividad theta polimorfa en las regiones frontales y el incremento global del Poder Absoluto entre los casos y los controles fue estadísticamente significativa.

En cuanto a los potenciales evocados, encontramos que la latencia de la onda P300 auditiva de los diabéticos está prolongada en todas las derivaciones (Gráfico 1) mientras que su amplitud de este componente

Tabla 3
Alteraciones del Electroencefalograma cuantitativo (QEEG)
pacientes diabéticos tipo 2

Poder Absoluto delta	↑ 8	57%
Poder Absoluto alfa	↓ 5	35.7%
Poder Absoluto beta	↓ 8	57%
Asimetrías Poder Absoluto	5	35.7%

Se consideraron los cambios de más de 2.5 desviaciones standard con respecto a la población sana de la misma edad.
Se consideraron asimetrías cuando la diferencia entre áreas homólogas era más de 50%.

Gráfico 1
Latencia de onda P300 auditiva

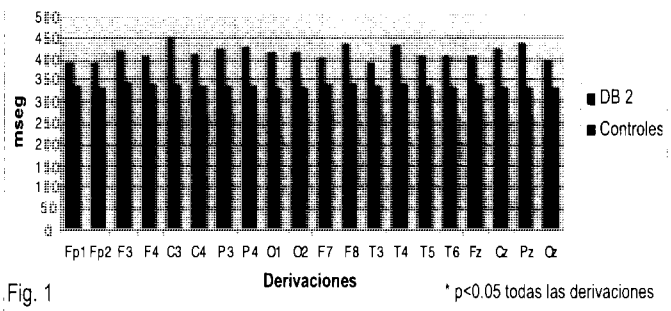


Fig. 1 * p<0.05 todas las derivaciones

está disminuidas en las derivaciones F4, C4, T4, T6, y Cz y aumentada en las áreas O1 y Fz (Gráfico 2).

La latencia de la onda P300 en si, está prolongada significativamente en los diabéticos en las derivaciones Fp1, O1, O2, T3, T5, T6, Cz y Pz (Gráfico 3), acompañado de disminución de la amplitud en las áreas C3, C4, P3, P4, T4, T6, Cz, Pz y Oz e incremento en las derivaciones fronto-polares (Gráfico 4).

Gráfico 2
Amplitud de onda P300 visual

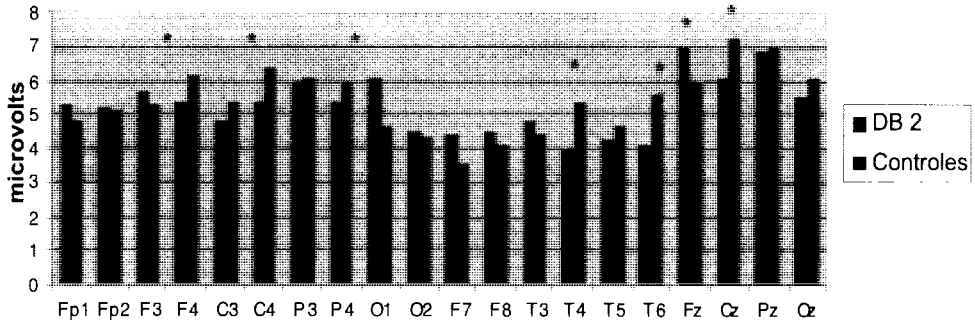


fig.2

*p<0.05

Gráfico 3
Latencia de onda P300 visual

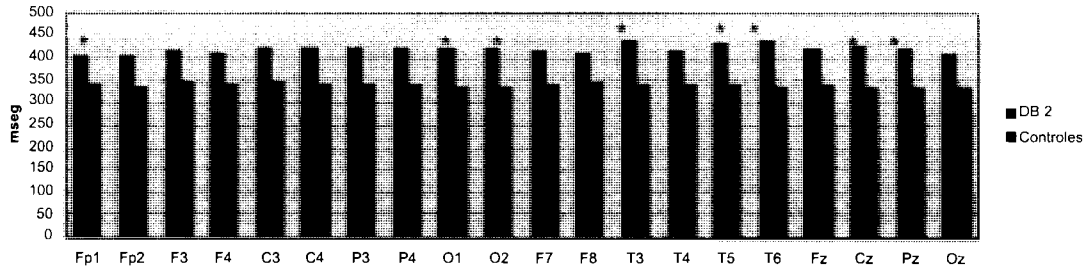
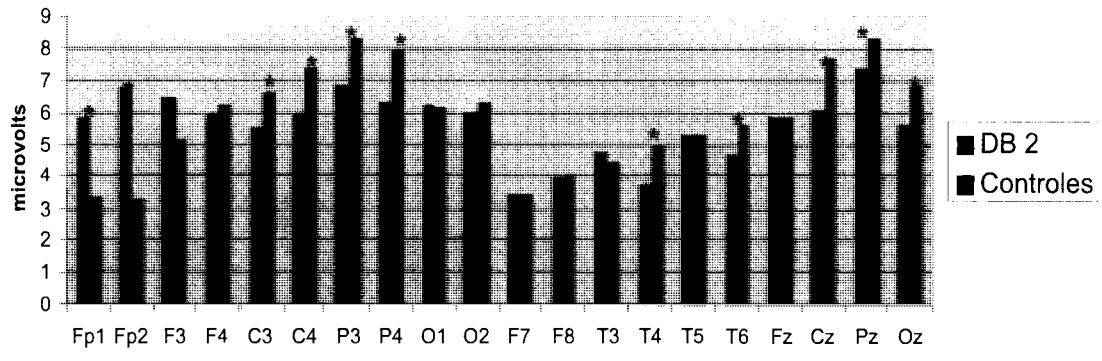


fig.3

*p<0.05

Gráfico 4
Amplitud de onda P300 visual



*p<0.05

La latencia de la onda N2 auditiva de los pacientes diabéticos presentó una mayor latencia en las regiones frontales, centrales, parietales, temporal derecha y todas las derivaciones de la línea media (Gráfico 5).

La amplitud de este componente se redujo en los pacientes en las áreas occipitales frontales inferiores (F7 y F8) y línea media anterior (Fz y Cz). (Gráfico 6), los valores de todas estas variables eran normales en los controles.

La latencia de la onda N2 visual estaba prolongada en todas las derivaciones en los diabéticos (Gráfico 7). La amplitud de este componente está disminuida en los diabéticos en las derivaciones de línea media Cz, Pz, y Oz, a diferencia de las regiones fronto-polares donde se incrementó la amplitud. (Gráfico 8).

La comparación intergrupal de todas las variables derivadas de los potenciales evocados fueron estadísticamente significativas (Gráficos 1-8).

Gráfico 5
Latencia de la onda N2 auditiva

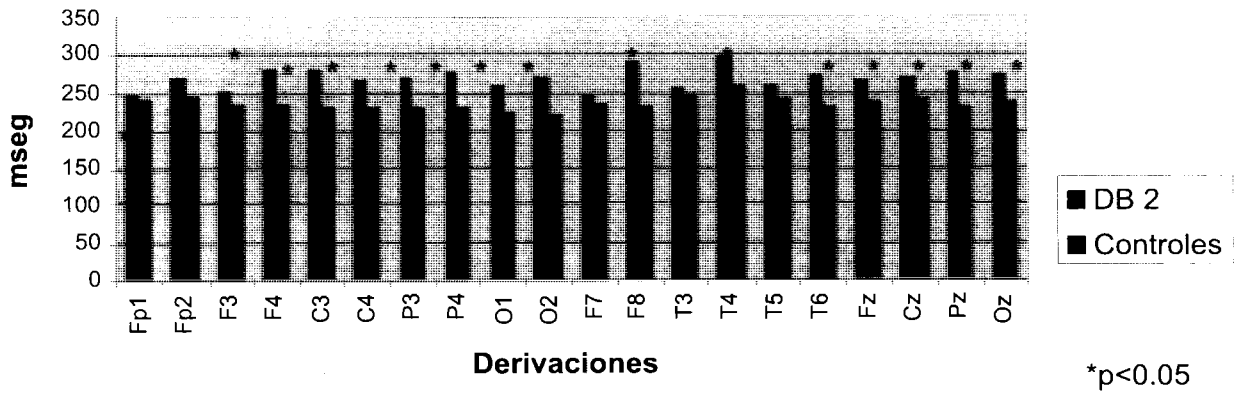


Gráfico 6
Amplitud de la onda N2 Auditiva

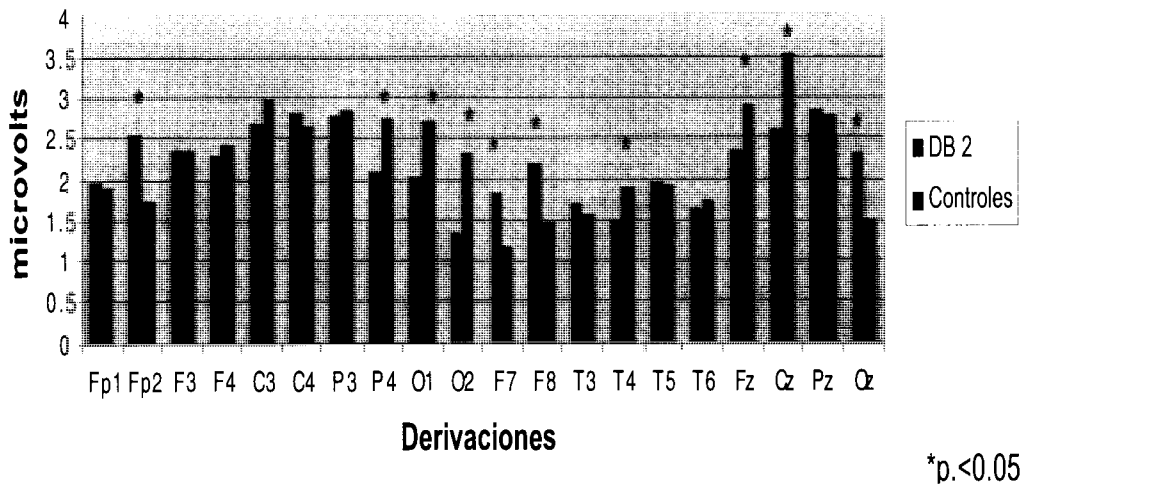


Gráfico 7
Latencia de la onda N2 visual

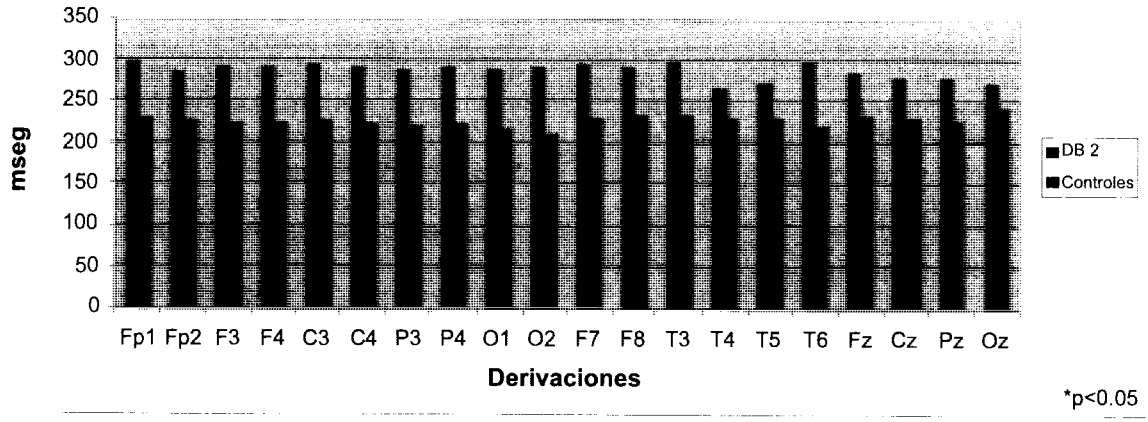
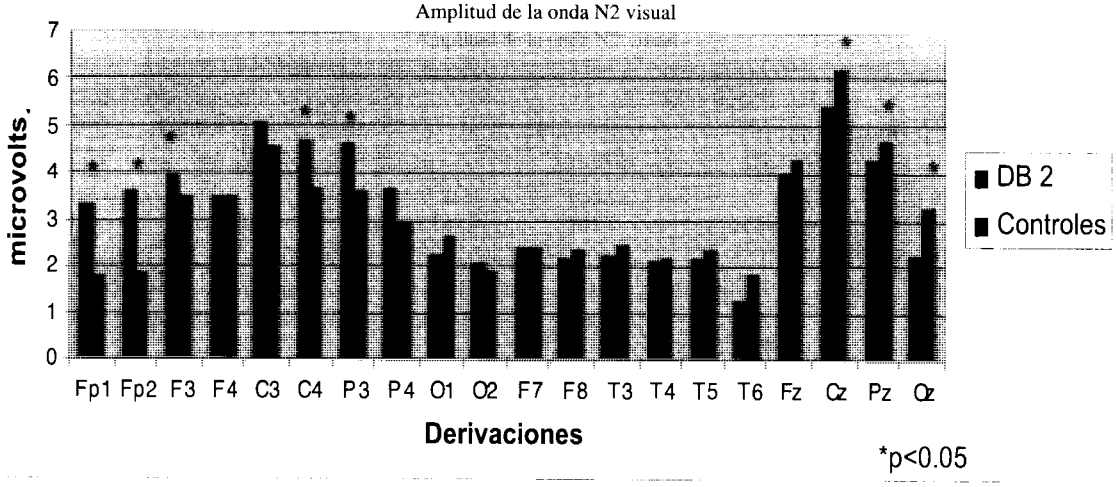


Gráfico 8
Amplitud de la onda N2 visual



En los estudios de atención, tanto dividida como mantenida o continua, los diabéticos se caracterizaron por un menor promedio de respuestas correctas en todos lo niveles de complejidad de la prueba. También aumentó el promedio de respuestas incorrectas y el número de veces que no respondían a lo que se les requería. (Gráficos 9 y 10).

Gráfico 9
Atención Continua

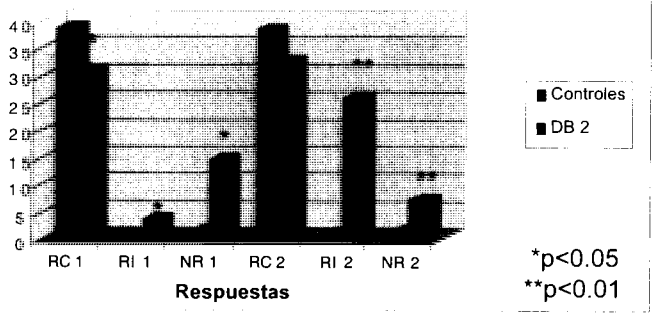
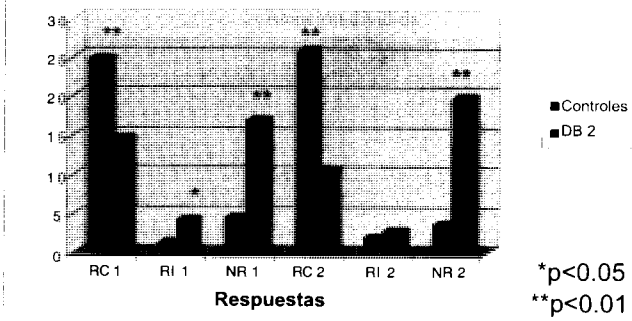


Gráfico 10
Atención dividida



Los tiempos de reacción en la ejecución de estos tests estuvo prolongado para los pacientes diabéticos en la primera parte de la prueba de ejecución continua y en la respuesta al estímulo principal en el test de atención dividida. (Tabla 5 A y 5B). Las comparaciones con el grupo control fueron estadísticamente significativas.

Tabla 5A
Atención Continua. Tiempo de Reacción

	Tiempo de Reacción 1	Tiempo de Reacción 2
Controles	381 mseg	389 mseg
Pacientes	429 mseg *	400 mseg

* p<0.05

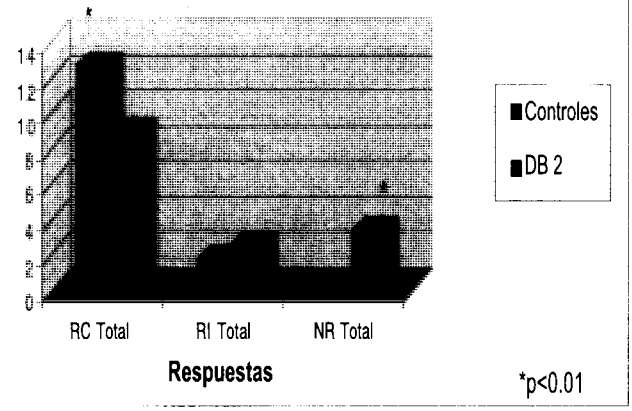
Tabla 5B
Atención Dividida. Tiempo de Reacción

	Tiempo de Reacción 1	Tiempo de Reacción 2
Controles	1107 mseg	1463 mseg
Pacientes	1094 mseg *	1473 mseg

* p<0.05

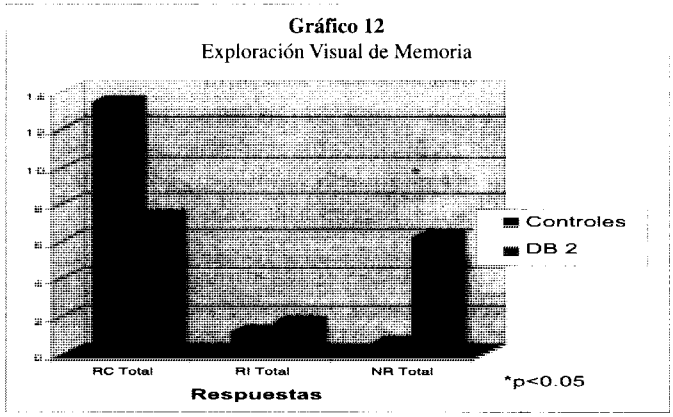
La prueba de exploración de memoria presentó alteraciones para los diabéticos porque disminuyó el número de respuestas correctas y aumentó la cantidad de no respuestas (Gráfico 11).

Gráfico 11
Exploración de Memoria



Lo mismo se obtuvo en la exploración visual de la memoria, en la cual las respuestas correctas estuvieron muy disminuidas y las ausencias de respuestas muy aumentadas (Gráfico 12).

Gráfico 12
Exploración Visual de Memoria



Los tiempos de reacción de los pacientes diabéticos están prolongados en ambos tests (Tabla 6).

Tabla 6
Tiempo de Reacción

	Exploración de Memoria	Exploración visual
Controles	719 mseg	691 mseg
Pacientes	765 mseg *	862 mseg*

* p<0.05

DISCUSIÓN

La diabetes mellitus es la enfermedad crónica más importante para el futuro de la humanidad, dada su relación con otras patologías, su alto costo en complicaciones crónicas y agudas, la alteración de la capacidad y calidad de vida, además de diezmar la productividad e integración social del paciente diabético Es por ello, que la investigación clínica en la diabetes mellitus se orienta a definir parámetros precoces accesibles al médico en el diagnóstico de las complicaciones de esta enfermedad para poder medir la eficacia terapéutica y lograr mejorar la calidad de vida. En la historia natural de la diabetes mellitus, la hiperinsulinemia está presente en las primeras fases de la enfermedad ya instalada, y las repercusiones de este fenómeno siguen siendo estudiadas. Una de las complicaciones mas dramáticas es la afectación del SNC con alteraciones inclusive de la capacidad cognoscitiva del individuo, comenzando así la alteración de la calidad de vida. Todas estas razones, nos llevaron a plantear nuestra hipótesis de trabajo.

La actividad paroxística es un grafoelemento que se asocia con incremento de la excitabilidad neuronal, lo cual

sugiere que las regiones frontales y línea media anterior están hiperexcitables, esta última derivación registra la actividad de la porción anterior de la circunvolución cingulada de la cara medial de los hemisferios cerebrales (38-40). En el 28.5% de estos pacientes, en esas áreas hay actividad lenta polimorfa, la cual se asocia a la existencia de alteraciones funcionales corticales[41].

Estas áreas son irrigadas por las ramas perforantes de las arterias cerebral media y anterior, además de constituir las áreas limítrofes entre estas dos ramas de la carótida interna. El stress de pared vascular, presente en los pacientes con hiperinsulinemia, está aumentado por el efecto de contracción del endotelio vascular lo cual produce una hipoperfusión crónica, una de cuyas consecuencias es el aumento de la actividad de los receptores NMDA (N-Metil-D-Aspartato) para glutamato (excitatorios) con el consiguiente incremento de la excitabilidad neuronal. Esto produce incremento del sodio intracelular que no se transporta bien al espacio extracelular porque la hipoperfusión disminuye el aporte de glucosa y oxígeno a la neurona y hay entonces un déficit relativo de ATP lo que impide el funcionamiento eficiente de la bomba sodio-potasio ATPasa. La actividad lenta aparece cuando estas alteraciones se hacen crónicas, por la disfunción neuronal que ha aumentado progresivamente[42-43].

El análisis cuantitativo de la excitabilidad de base del electroencefalograma permite descomponer al EEG en bandas de frecuencia, lo cual no puede obtenerse por la simple inspección visual del EEG digital. En los pacientes estudiados todos presentaron alteraciones en este tipo de análisis, destacándose el incremento global del Poder Absoluto delta, que cuantifica la frecuencia más lenta y la disminución en todos las derivaciones de los Poderes Absoluto alfa y beta, esto nos indica que los circuitos intracorticales están afectados, pues las frecuencias alfa y beta se generan a nivel de la corteza, por la presencia de conexiones intracorticales que descargan con esos patrones de frecuencia[41]. Al mismo tiempo, la actividad más lenta del EEG, de frecuencia delta, está aumentada globalmente y esto está descrito como una alteración funcional de la corteza[41]. Estos resultados indican que hay cambios del funcionalismo cortical en todas las áreas estudiadas aun cuando el paciente no presente clínicamente elementos ictales ni de otro tipo.

En el análisis de los potenciales evocados se estudió la onda P300 que se ha utilizado para evaluar trastornos cognoscitivos en diferentes enfermedades, entre ellas la demencia. El alargamiento de la latencia de la onda P300 generalmente se asocia a dificultades en el procesamiento cognoscitivo. Estas pruebas tiene la ventaja de que sus resultados no dependen del nivel de escolaridad del paciente y por tanto evalúan más objetivamente los trastornos de la cognición, con la ventaja de que al registrarse en diferentes áreas del cuero cabelludo, pueden ubicarse mejor las áreas más afectadas durante el procesamiento cognitivo. La latencia de la onda P300 se considera una medida de la velocidad con la que se clasifica un estímulo y es independiente del tiempo de reacción conductual y refleja el procesamiento neural antes de la respuesta siendo una medida de tiempo muy sensible a los mecanismos de memoria reciente y atención[38]. En nuestros pacientes la latencia de la onda P300 tanto para los estímulos visuales, como para los auditivos estuvieron prolongadas, a pesar de que los pacientes no presentaban trastornos cognoscitivos evidenciables clínicamente. La amplitud de este potencial estaba disminuida en las derivaciones que se describieron, siendo esta variable considerada en relación con el nivel de atención requerido para desarrollar una tarea determinada. Se cree que la amplitud de la onda P300 refleja la atención prestada a estímulos cuyo reconocimiento requiere del proceso de recordar y actualizar información[38-40].

El componente N2 también se ha relacionado con el proceso de alerta cortical necesario para que se pueda llevar a cabo el procesamiento de análisis cognitivo de estímulos diferentes y en nuestros pacientes la latencia de esta onda está prolongada tanto para los estímulos visuales como para los auditivos[38-40].

Cuando se registran el EEG y los potenciales evocados cognitivos, estamos adquiriendo la señal eléctrica producida por las dendritas apicales de las neuronas piramidales de la corteza cerebral, la cual es la consecuencia de la aferencia desde estructuras subcorticales y la expresión de los circuitos intracorticales. Por tanto los cambios que hemos descrito en los diabéticos de este estudio se relacionan con la obtención de estas señales. Se conoce que son las neuronas piramidales corticales, tanto de la capa III como de la capa V, las más sensibles al proceso de hipoperfusión crónica de la corteza cerebral[41,42], como al mecanismo de apoptosis que se desencadena por los niveles elevados de calcio citoplasmático y de radicales libres en las neuronas, al activarse las enzimas caspasas que inducen los cambios del DNA

nuclear[41,44]. Podemos plantear que estos pacientes tienen las alteraciones descritas como consecuencia de un largo proceso de cambios endoteliales que pareciera estar relacionada con la hiperinsulinemia, ya que estamos en presencia de pacientes que poseen solamente 6 meses como tiempo máximo de diagnóstico de diabetes (hiperglicemia) y que por los criterios de exclusión no portan patologías como Hipertensión arterial y dislipidemias que pudiesen producir cambios funcionales y estructurales de las neuronas corticales.

Hay que recordar, que en la muestra estudiada no se incluyeron diabéticos con complicaciones que pueden determinar la presencia de cambios isquémicos cerebrales, como son las dislipidemias, la hipertensión arterial y otras patologías neurológicas y neuroquirúrgicas que expliquen las alteraciones descritas. Nuestra muestra es la que en la práctica clínica diaria consideramos sin complicaciones en el funcionamiento del Sistema Nervioso Central; luego de estos hallazgos, debemos plantearnos la profundización de los estudios y el control sucesivo de los mismos para evaluar el arma terapéutica ideal.

Las pruebas de atención y de memoria en las cuales se destacan las dificultades de estos pacientes para la ejecución correcta de las mismas, pone de manifiesto cambios conductuales que si bien se detectan con tests automatizados específicos, nos alertan de la posibilidad de que a mediano plazo estos pacientes comiencen a desarrollar los síntomas cognitivos que insidiosamente se han venido instalando en el curso de la hiperinsulinemia, que presentan desde muchos años antes y que no son accesibles a los medios diagnósticos convencionales.

A la luz de nuestros hallazgos, todos los cuales son experimentales, nos debemos plantear que si la hiperinsulinemia es el resultado de estos cambios tan precoces, la hiperinsulinemia es el punto clave, no solo para el diagnóstico precoz, sino para la prevención e instauración de medidas preventivas farmacológicas y no farmacológicas, que permitan evitar la disfunción cerebral que sufre el paciente diabético de largo plazo.

CONCLUSIONES

1. En los pacientes diabéticos se encontró actividad paroxística de las regiones frontales y línea media anterior como elemento patológico más frecuente. El aumento de la actividad lenta y la disminución de actividades propias de esta edad (alfa y beta) en forma global, fueron los cambios más frecuentes en el QEEG.
2. El alargamiento de la latencia de los componentes P300 y N2 de los potenciales evocados cognitivos visual y auditivo en la mayoría de las derivaciones registradas fue la característica fundamental encontrada.
3. Los pacientes diabéticos presentan alteraciones de la atención tanto mantenida como dividida, con aumento del número de errores, disminución de respuestas correctas y ausencia de respuestas.
4. Se encontraron trastornos de la memoria a corto plazo en las dos formas de exploración de esta función con aumento de los errores por omisión y por comisión y disminución e número de aciertos.
5. El uso de estudios electrofisiológicos esta justificado en los pacientes diabéticos de reciente diagnóstico.

RECOMENDACIONES

1) Mantener la línea de investigación comparando con pacientes diabéticos tipo 2 sin hiperinsulinemia y pacientes no diabéticos con hiperinsulinemia.
2) Reevaluar a los pacientes estudiados luego de un estricto control de su enfermedad y comparar con los estudios realizados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.- Carbonneau F, Doucet M. Disfunción endotelial en diabetes mellitus. Asociación Venezolana de Aterosclerosis Editores. Aterosclerosis al Día IV. 2000:158-65.
2.- Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. Diabetes Care. 1998; 21: 518-24.
3.- Burke JP, Williams K, Gaskill S, Hazuda H, Hallner S, Stern M. Rapid rise in the incidence of type 2 diabetes from 1987 to 1996. Arch Intern Med. 1999; 159: 1450–56.
4.- Mokdad AH, Serdula M, Detz W, Bowman B, Marks J, Koplan J.The spread of the obesity epidemic in the United States 1991-1998. JAMA 1999;182: 1519-22.
5.- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes. 1995-2025: Prevalence, numerica estimates and projections. Diabetes Care. 1998; 21: 1414-31.
6.- Rocca WA, Cha RH, Waring SC, Kokmen E. Incidence of dementia and Alzheimer's Disease: A reanalysis of data from Rochester, Minnesota, 1975-1984. Am J Epidemiol. 1998; 148: 51-62.

7.- Melzer D, Ely M, Brayne C. Cognitive impairtment in elderly people: Population based estimate of the future in England, Scotland and Wales. Br Med J. 1997; 315: 62.
8.- Gregg EW, Venkat N. Type 2 Diabetes and Cognitive Function: Are Cognitive Impairment and Dementia Complications of Type 2 Diabetes?. Clinical Geriatrics. 2000;345-48.
9.- Bennet DA. Diabetes and Change in Cognitive Function. Archives of Internal Medicine. 2000;160:141-43.
10.- Gregg EW, Yaffe K, Cauley JA, Rolka AK, Blackwell HL, Narayan KMV. Cummings SR. For the study of Osteoporotic Fractures Research Group. Is Diabetes associated with cognitive impairtment and cognitive decline among older women? Arch Intern Med. 2000; 160: 174-80.
11.- Miles WR, Root HF. Psychologic tests applied to diabetic patients. Arch Intern Med. 1922; 30: 767-77.
12.- Strachan MWJ, Deary IJ, Ewing FM, Fiona BM, Frier B. Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? Diabetes Care. 1997; 20:1388-95.
13.- Stolk RP, Breteler M, Ott A, Pols H, Lamberts S, Grobbee D, Hofman A. Insulin and cognitive function in an Elderly Population. The Rotterdam Study. Diabetes Care. 1997; 20: 792-95.
14.- Coisher PL, Wallace RB. Epidemiologic considerations in studies of cognitive function in the elderly: methodology and nondementing acquired dysfunction. Epidemiol Rev. 1991;13:1-27.
15.- Dey J, Misra A, Desal N, Hahapatra AK, Padma MV. Cognitive function in Younger Type II Diabetes. Diabetes Care. 1997; 20: 32-5.
16.- Fontbonne A, Berr C, Ducimetière P, Alpéroviich A. Changes in cognitive Abilities over a 4-year period are unfavorably affected in Elderly Diabetic Subjects. Diabetes Care. 2001; 24: 366-70.
17.- Atiea JA, Moses JL, Sinclair AJ. Neuropsychological function in older subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabet Med. 1995; 12: 679-85.
18.- Croxson SCM, Jagger C. Diabetes and cognitive impairment: A community-based study of elderly subjects. Age Aging. 1995; 24: 421-24.
19.- Helkala E, Niskanen L, Vinamaki H, Partanen J, Uusitupa M. Short-term and long-term memory in elderly patients with NIDDM. Diabetes Care. 1995; 47:543-48.
20.- Yaffe K, Blackwell MA, Gore R, Sands L Reus V, Browner W. Depressive Symptoms and Cognitive Decline in Nondemented Elderly Women. Arch Gen Psychiatry. 1999; 56:425-30.
21.- Vanhanen M, Koivisto K, Kuusisto J, Mykkanen L, Helkala E Hanninen T, Riekkinen P, Soininen H, Laakso M. Cognitive function in an Elderly Population with persistent Impaired Glucose Tolerance. Diabetes Care. 1998; 21: 398-402.
22.- Kurita A, Katayama K, Mochio S. Neurophysiological Evidence for Altered Higher Brain Functions in NIDDM. Diabetes Care. 1996; 19: 361-64.
23.- Flores A, Mompeo M, Ortega F, Lunara JM, Castaño I. Fibras del Nervio Optico y Diabetes experimental. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. 2000; 5: 111-15.
24.- Eliou TG, Viberti G. Relationship between insulin resistance and coronary heart disease in diabetes mellitus and general population: a critical appraisal. Clin Endocrinol Metab. 1993;7:1079-103.
25.- Baskin DG, Figlewicz DP, Woods SC, Porte D, Dorsa DM. Insulin in the brain. Annu Rev Physiol. 1987; 49: 335-47.
26.- Kuusisto J, Koivisto K, Mykkanen L, Helkala EL, Vanhanen M, Hanninen T, Pyorla K, Reikkinen P, Laakso M. Essential hypertension and cognitive function: the role of hyperinsulinemia. Hypertension. 1993;22:771-79.
27.- Kalmijn S, Feskens EJM, Launer LJ, Stijnen T, Kromhout D. Glucose intolerance, hyperinsulinemia and cognitive function in a general population of elderly men. Diabetologia. 1995;38: 1096-102.
28.- Valdez R, Stern MP, Howard BV, Haffner SM. Apolipoprotein E polymorphism and insulin levels in a biethnic population. Diabetes Care. 1995; 18:993-1000.
29.- Le Roith E, Zick Y. Recent Advances in Our Understanding of Insulin Action and Insulin Resistance. Diabetes Care. 2001;24:588-97.
30.- Sasaki N, Fakatsu R, Tsuzuki K, Hayashi Y, Yoshida T,Fujii N, et al. Advanced Glucation end products in Alzheimer's Diseases and other Neurodegenerative Diseases. The American Journal of Pathology. 1998; 153: 1149-55.
31.- Feener EP, King GL. Vascular dysfunction in diabetes mellitus. Lancet. 1997;350:9-13.
32.- Hernández JL, Valdés P, Biscay R, Virues T, Szava S, Bosch J, Riquenes A, Clark I. A Global Scale Factor in Brain Topography. Intern. J. Neuroscience. 1993; Vol 16: 267-78.
33.- Valdés P, Bosch J, Grave de Peralta R, Hernández JL, Riera J Pascual R, Biscay R. Frequency Domain Models for the EEG. Brain Topography. 1992;4:309-19.
34.- Valdés P, Biscay R, Galán L, Bosch J, Szava S, Virúes T. High resolution spectral EEG norms for topography. Brain Topography. 1990; 3: 281-82.
35.- Jasper H. The ten-twenty electrode system of the International Federation. Electroenceph. And clinical Neurophysiol. 1958.10:371-75.
36.- Pascual R D, González A S, Valdés P, Valdés M. Current source density estimation and interpolation based on the spherical harmonic expansion. Int J Neurosci. 1988.43:237-50.
37.- Rosvold H, Mirsky A, Sarason I, Bransome E, Beck L. A continous performance test of brain damage age. J Con Psychol. 1956.20:343-50.
38.- Gevins A, Smith M. Neurophysiological Measures of Working Memory and Individual Differences in Cognitive Ability and Cognitive Style. Cerebral Cortex. 2000.10:829-39.
39.- Gevins AS, Smith ME, Le J, Leong H, Bennett J, Martin N, McEvoy L, Du R, Whitfield S. High resolution evoked potential imaging of the cortical dynamics of human working memory. Electroenceph Clin Neurophysiol.1996. 98:327-48.
40.- Gevins AS, Smith ME, McEvoy L, Yu D. High resolution EEG mapping of cortical activation related to working memory: effects of task difficulty, type of processing, and practice. Cereb Cortex. 1997.7:374-85.
41.- Steriade M, Gloor P, Llinás R, Lopes da Silva F, Mesulam M. Brain mechanism of cerebral rhythmic activities. Electroenceph and clinical Neurophysiol. 1990.76:481-508.
42.- Papathanassoglou E, Moynihan J, Ackerman MH. Does programmed cell desth (apoptosis) play a role in the development of multiple organ dysfunction in critically ill patients? A review and a theoretical framework. Critical Care Medicine. 2000.28:537-49.
43.- Del Zoppo G, Hallenbeck JM. Advances in the Vascular Pathophysiology of Ischemic Stroke. Thrombosis Research. 2000.98:73-81.
44.- Steriade M, Cap. 3: Cellular Substrates of Brain Rhythms in Electroencephalography, Basic principles, clinical Applications and Relates Fielkd. Editors: Niedermeyer E, Lopes da Silva F. 1993 Cap 3:27-62. 3rd Edition. Williams&Wilkins. Baltimore. Philadelphia, Londres.

ESTUDIO DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO II TRATADOS CON INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA (IECA)

María de Lourdes Briceño Palomares [1], *Sonia H. Torres* [2], *Orleans Adrián Garbi* [1]

RESUMEN

Un grupo de 12 pacientes con Diabetes mellitus tipo II, normotensos y con función renal normal, fue estudiado en el momento,de iniciar control estricto de su enfermedad. Cuando alcanzaron una glicemia menor de 200 mg % les fue practicada una biopsia de músculo esquelético. Se encontró una proporción de tipos de fibras comparables a la población general. La mayoría de los pacientes presentó capilares musculares alterados y atrofia de las fibras JIB. De los ocho pacientes que continuaron el estudio por seis meses, dos recibieron placebo y el resto fue tratado con Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) Captopril o Enalapril. La biopsia muscular se repitió al final. Tanto la glicemia como la Hb. glucosilada disminuyeron en el total de los pacientes. Esta disminución fue más marcada en el grupo tratado con Enalapril. En el grupo placebo aumentó la presión arterial sistólica en decúbito dorsal y de pie, sin llegar a valores de hipertensión, y en el músculo hubo una tendencia al aumento del Indice capilar por fibra, lo cual no se presentó en los grupos tratados con IECA. En todo el grupo, disminuyó el porcentaje de atrofia de las fibras IIB.

Palabras claves: Diabetes mellitus tipo II. Músculo esquelético. Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). Capilares hemoglobina glucosilada.

ABSTRACT

A group of twelve patients with type II diabetes mellitus, normal blood pressure and renal function, was studied at the time they began a strict control of their disease. When glycemic level was under 200 mg%, a biopsy of skeletal muscle was performed. Fiber type proportion was comparable to the general population. Most patients showed altered muscle capillaries and atrophy of type JIB fibers. Eight patients followed the study for six months, two received placebo and the rest treated with Inhibitors of the Angiotensin Converting Enzyme (ACEI), Captopril or Enalapril. Muscle biopsy was repeated at the end of the study. Blood glucose level and glycosilated hemoglobin decreased in the whole group. This decrease was more marked in the Enalapril treated group. In the placebo group systolic blood pressure in supine and standing up positions was higher without reaching hypertensive levels and there was also a tendency to higher capillary per fiber index which was not seen in the ACEI treated group. In the whole group the percentage of atrophy of type JIB fibers diminished.

Key words: Diabetes mellitus type II. Skeletal muscle Capillaries. Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI). Glycosilated hemoglobin.

INTRODUCCIÓN

La prevención de las complicaciones crónicas de la Diabetes mellitus (D.M.) ha sido un tema de difícil abordaje y

[1] Servicio de Endocrinología, Hospital Vargas de Caracas.
[2] Sección para el Estudio de la Adaptación Muscular (SEAM), Instituto de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

de sumo interés para la ciencia médica. Dicha meta no se ha logrado del todo[1]. Recientemente se obtuvieron resultados del estudio de Inglaterra (UKPDS) para tratar de lograr niveles óptimos de Hemoglobina (Hb) glucosilada[2]. Falta precisar si realmente este control metabólico estricto reducirá definitivamente complicaciones crónicas tales como Retinopatía, Neuropatía y Nefropatía diabética.

Se ha descrito la alteración de los capilares del músculo esquelético en etapas previas a la aparición de la D.M. y dicho hallazgo ha hecho suponer que la lesión está presente en aquellos individuos con predisposición genética a desarrollarla[3]. Esto nos lleva a pensar que el estudio del músculo esquelético podría ayudarnos a determinar que grado de daño microvascular puede tener el individuo antes de que aparezcan otras complicaciones[1].

En el presente trabajo, se realizó el estudio del músculo esquelético en pacientes con D.M. tipo II en el momento en que acudieron a nuestra consulta y cuando alcanzaron cifras de glicemia menores de 200 mg/%. Se trató de relacionar las alteraciones encontradas en el músculo esquelético con el nivel de Rb. glucosilada al comienzo y al final del estudio y se investigó el efecto que podría tener la introducción de los Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (I.ECA) sobre los cambios en el músculo con respecto a los capilares y los tipo de fibra, así como también sus efectos sobre el control de la glicemia y de la Hb. glucosilada. Se buscó determinar si los TECA pueden ser una terapéutica que deba sumarse al tratamiento convencional de la D.M. tipo II en pacientes normotensos y que pueda aminorar la aparición de las complicaciones crónicas de la misma.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se seleccionaron pacientes de ambos sexos con D.M. tipo II quienes acudieron a la consulta de triaje del Servicio de Endocrinología del Hospital Vargas de Caracas en el período comprendido entre abril 1995 y abril 1996, con edades entre 30 y 60 años. Se corroboró el diagnóstico de D.M. según los criterios previamente aceptados[4].

Los criterios de exclusión tomados en cuenta fueron:
1. Hipertensión Arterial.
2. Tratamiento previo con IECA.
3. Diagnóstico de Insuficiencia Renal.
4. Diagnóstico de Retinopatía proliferativa.
5. Diagnóstico clínico de Miopatía.
6. Presencia de arteriopatia severa demostrada por necrosis distal de alguna de las extremidades o necesidad de amputación previa de éstas.

El diagnóstico de Neuropatía no se tomó como criterio de exclusión pero desde el punto de vista clínico sólo estuvo presente en dos de los pacientes del grupo seleccionado. Se realizó un formato de Historia Clínica para la evaluación de todos los pacientes. Posteriormente se les indicó el tratamiento convencional para D.M. tipo II, incluyendo las indicaciones dietéticas respectivas. Los hipoglicemiantes orales fueron Glibenclamida, Gliclazida y Metformin. Ninguno de los pacientes requirió tratamiento con Insulina en su primera evaluación.

Cuando se obtuvo un valor de glicemia menor de 200 mg.% y posterior a dos evaluaciones, se citó al paciente para realizarle el examen de Hb. glucosilada y la biopsia muscular. La biopsia de músculo se tomó en el Vasto lateral del músculo Cuadriceps del miembro inferior derecho con la aguja de Bergstrom de 5 mm de diámetro, a 15 centímetros de la rodilla[5,6]. La muestra de músculo se montó en OCT (Tissue Tek H) y se congeló en Isopentano enfriado en Nitrógeno líquido, guardándola en un congelador a -80°C hasta el momento de realizar los cortes. Para histoquímica se realizaron cortes transversales de 10 µm de espesor en un criostato a -20°C. La reacción histoquímica de ATPasa se realizó con preincubación a pH 10,3; 4,8; 4,6 y 4,37. La clasificación de las fibras se hizo comparando láminas de cortes sucesivos realizadas a distintos pH de preincubación[7,8]. La visualización de los capilares se realizó mediante la técnica de Andersen, digiriendo el glucógeno con amilasa antes de usar el reactivo de Schiff (PAS-*a*Amilasa)[9]. Estos cortes se fotografiaron para medir el área por planimetría y evaluar la capilaridad. Utilizando las reacciones de nicotinamida dinucleótido reducido deshidrogenasa (NADH-d) y alfa glicerofosfato deshidrogenasa (*a*-GPD) se evaluaron las capacidades oxidativa y glicolítica respectivamente.

Para todos los pacientes, se hicieron las siguientes determinaciones:
1. Clasificación de los tipos de fibras y porcentaje de cada tipo de fibra: Tipo I-IIA-IIB y IIC. Esto se realizó contando en cada foto el número de fibras de cada tipo y calculando un porcentaje respecto al total.
2. Área promedio de cada fibra: Con un marcador se seleccionó un área determinada dentro de la foto, principalmente la que tuviera mayor cantidad de fi-

bras identificadas y luego con un planímetro, se calculó un promedio de tres medidas lo cual se tomó como área total para las siguientes determinaciones:

Area promedio de las fibras en µm2 =

$$\frac{\text{Área Total x 1.000.000}}{\text{Aumento de la foto x N° de fibras en el área}}$$

3. Indice de Capilar por fibra=

$$\frac{\text{Capilares en el centro área + La mitad de los capilares de la periferia}}{\text{N° Total de Fibras}}$$

4. Densidad capilar (capilares por milímetro cuadrado)=

$$\frac{\text{Capilares del Centro del área + La mitad de los capilares de la periferia x Aumento de la foto}}{\text{Area Total}}$$

5. Capacidad oxidativa: Se cuenta el número total de fibras en un área igual a la pantalla del microscopio con la lamina de NADH-d y se calcula el porcentaje de fibras con alta, mediana y baja capacidad oxidativa de esa área.
6. Capacidad glicolitica: Se cuenta el número total de fibras en un área igual a la pantalla del microscopio con la lamina de *a*-GPD y se calcula el porcentaje de fibras con alta, mediana y baja capacidad glicoiltica de esa área.
7. Análisis de las laminas de hematoxilina y eosina: Para precisar alteraciones morfológicas del músculo.
8. Análisis de las laminas de PAS-Amilasa: para precisar las características de los capilares del músculo esquelético.

Para el análisis de los resultados se aplicó la prueba t de Student no pareada y la hipótesis nula fue rechazada a un nivel de probabilidad de 0,05.

Posteriormente el paciente fue asignado al azar a uno de los tres grupos experimentales. Cada uno recibió un tratamiento adicional a la terapia convencional para DM. tipo II; dichos medicamentos fueron: Grupo A: Placebo; Grupo B: Captopril 25 mg diarios y Grupo C: Enalapril 10 mg diarios. A cada paciente se le suministró el medicamento de su grupo correspondiente cada 15 días en las evaluaciones sucesivas, con la finalidad de supervisar su cumplimiento y la evolución de cada paciente. El estudio se hizo de forma doble ciego controlado.

Las condiciones del estudio se mantuvieron por un lapso de 6 meses, luego de lo cual los pacientes fueron reevaluados en igual forma que la primera vez, inclusive repitiéndoles la biopsia de músculo.

RESULTADOS

Las características generales de los pacientes se muestran en el Cuadro I. Los resultados del análisis de la biopsia de músculo para los 12 pacientes que comenzaron el estudio se presentan en el Cuadro II.

Cuadro I
CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES

Paciente	Edad	Sexo	Tiempo desde el dx. de D.M. II (años)	Hb. Glucosilada (VN=4,3-7,7%)	Grupo Asignado
1	53	M	1	7,9	A
2	50	M	6	11,5	B
3	57	M	0,33	7,0	C
4	48	F	6	7,0	C
5	48	F	2	7,6	B
6	56	F	1,16	8,9	C
7	50	F	13	23,3	B
8	38	M	1,5	--	C
9	38	F	3	9	C
10	46	M	4	--	A
11	46	F	0,25	5	C
12	47	M	0,33	9,3	B
X	48	M = 6 - F = 6	3,21	10,2	--
DS	±6		±3,7	±5,1	

Cuadro II

PARÁMETROS HISTOQUÍMICOS DEL CORTE TRANSVERSAL DE MÚSCULO ESTRIADO
TIPOS DE FIBRAS, CAPACIDAD OXIDATIVA (NADH-d) CAPACIDAD GLICOLÍTICA (α-GPD), CAPILARIDAD (ÍNDICE CAPILAR/FIBRA (C/F), DENSIDAD CAPILAR (D.C.), CAPILARES ADYACENTES A CADA TIPO DE FIBRA) Y ÁREA DE LAS FIBRAS

Paciente	Fibras %			NADH-d%			*a*-GPD%			C/F.	D.C.	Capilares Adyacentes por Fibra			Área Prom. Fibras	Área de Cada Tipo de Fibras		
	I	IIA	IIB	A	M	B	A	M	B			I	IIA	IIB		I	IIA	IIB
1	44	30	26	228	34	28	59	9	32	1,24	280	4,4	3,1	2,4	4413	4716	4317	3946
2	42	52	6	44	18	38	57	26	17	1,95	298	5,18	4,25	5,5	6548	6693	5691	3670
3	54	15	31	64	15	21	52	24	24	1,09	161	--	--	--	6804	--	--	--
4	56	38	6	40	14	46	38	31	31	1,13	285	2,94	3,65	--	4037	4368	3526	--
5	46	33	21	40	16	44	76	6	18	1,28	265	3,95	2,92	2,41	4847	6618	5032	3458
6	68	28	4	62	12	26	46	18	36	1,6	439	4,05	4,45	--	3832	3862	2889	--
7	34	24	42	39	17	44	71	16	13	1,8	338	4,16	5,07	5,07	5497	5917	5255	5255
8	48	44	8	46	16	38	60	19	21	1,03,	180	--	--	--	--	--	--	--
9	33	56	11	23	16	61	28	46	26	1,22	486	4,44	2,94	2,81	2516	3428	2168	--
10	33	33	34	42	29	29	33	30	37	1,2	163	--	--	--	8050	--	--	--
11	62	38	38	44	14	42	61	15	24	1,56	343	4,58	3,5	--	4554	3750	3768	--
12	26	54	20	29	59	12	--	--	--	2,10	367	--	--	--	5748	--	--	--
X(12)	45,6	37	18,9	41,8	21,7	33,8	52,8	21,8	25,4	1,44	300	4,2	3,8	3,6	4880	4907	4081	4591
DS	12,8	13,2	13,1	12,2	13,4	13,2	15,2	11,3	7,9	0,36	103	0,6	0,8	1,5	1306	467	122	1560

La proporción de tipos de fibras (I, IIA y IIB) fue comparable a la población general, con un porcentaje mayor de fibras con alta capacidad oxidativa y alta capacidad glicolítica[6,8]. Las otras variables estudiadas tales como el índice capilar por fibra, la densidad capilar, capilares por fibras I, IIA y IIB, área promedio de las fibras se encontraron dentro de los rangos considerados normales.[6,8]. En la reacción de ex-GPD se observó atrofia de fibras con alta capacidad glicolítica que generalmente corresponden a las fibras IIB (figura 1b). Esta atrofia de fibras se encontró en el 60% de los pacientes al comienzo del estudio. En un paciente se observó el fenómeno de "grouping" con atrofia no selectiva de fibras periféricas lo cual es característico de Neuropatía[10]. Por otra parte, el hallazgo de capilares alterados al usar el microscopio de luz (figura la), estuvo presente en el 75% de los pacientes. No se encontró correlación estadística entre las

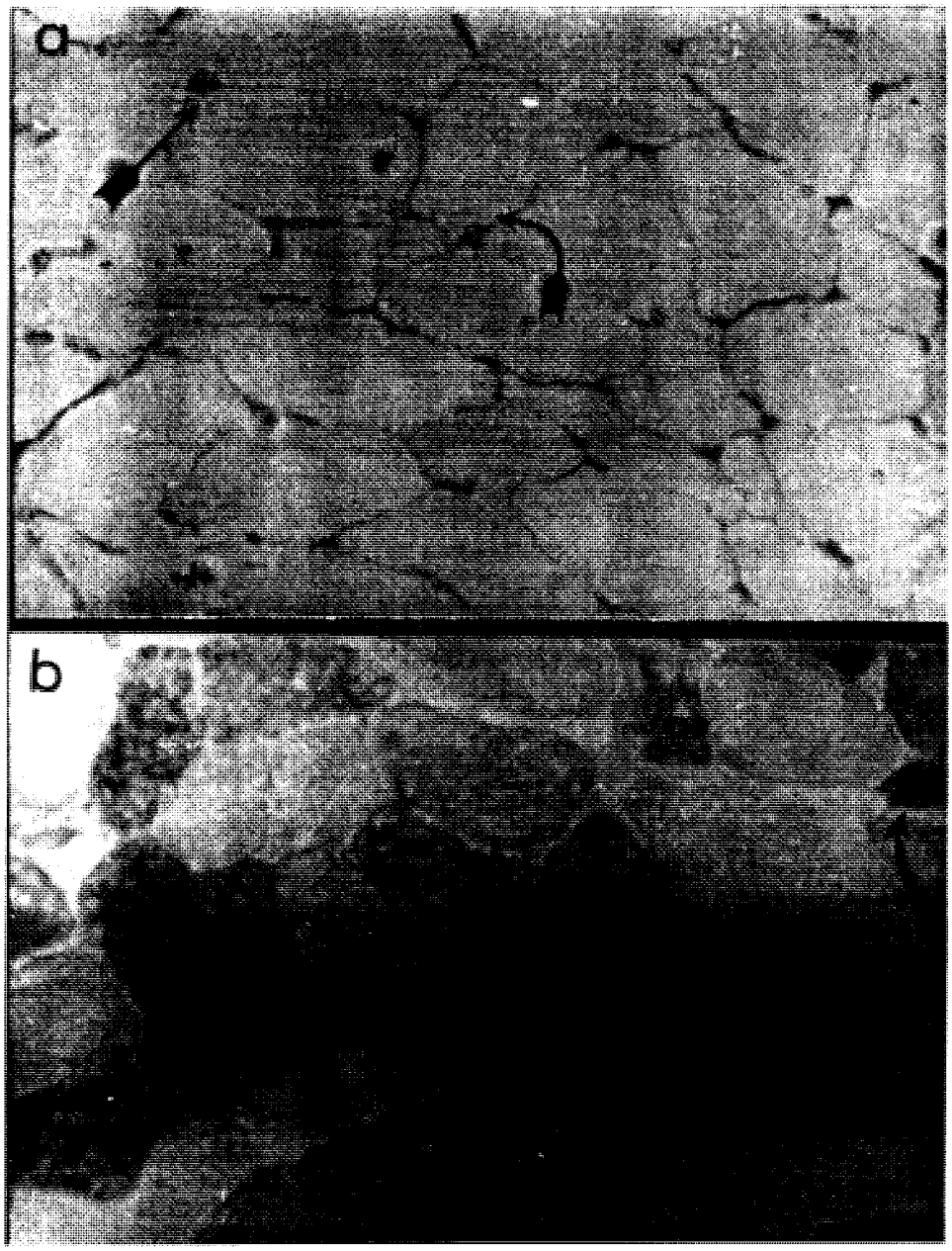


Figura 1: Corte transversal de músculo vasto lateral de pacientes con diabetes mellitus tipo II. Aumento 130 X.
a. Reacción de a-amilasa-PAS. Las flechas señalan capilares engrosados y ocluidos.
b. Reacción a-glicerofosfato deshidrogenasa. Las flechas señalan fibras musculares altamente glicolíticas atróficas.

características musculares estudiadas y los niveles de Hb. glucosilada.

Sólo 8 pacientes completaron el estudio; los datos previos y posteriores al lapso de 6 meses de tratamiento se presentan en el Cuadro III. Se comparó cada paciente consigo mismo y con todos los demás pacientes, sin tomar en cuenta el efecto de los medicamentos asociados (grupo A, B o C). Se observó una disminución significativa de las cifras de glicemia con valores iniciales de 181,59 ± 45,07 y finales de 135,99 ± 36,43 y tendencia a disminuir las cifras de Hb. glucosilada con valores iniciales de 11,24 ± 5,70 y finales de 8,37 ± 2,46. En cuanto al porcentaje de pacientes con fibras atróficas, al iniciar el estudio se encontró en 63% de los pacientes y al final del índice capilar por fibra, con un valor inicial de 1,19 ± 0,08 y final de 1,60 ± 0,11. Los demás parámetros estudiados en el músculo no variaron. En los pacientes que recibieron Captopril, no hubo cambios significativos en ninguno de los parámetros estudiados. La presión arterial sistólica en decúbito dorsal y de pie no presentó aumento significativo como en el grupo placebo o en el grupo completo.

El Cuadro IV muestra los valores del grupo que recibió Enalapril. Se observó una disminución significativa de las cifras de glicemia y de Hb glucosilada. La presión sistólica no tuvo cambios significativos en decúbito dorsal o de pie. Hubo tendencia al aumento de fibras con mediana capacidad oxidativa.

Cuadro III
PARÁMETROS ESTUDIADOS EN LOS PACIENTES ANTES Y DESPUÉS DE 6 MESES DE TRATAMIENTO

VARIABLE	ANTES		DESPUÉS		
	Promedio	DS	Promedio	DS	P.
HB. Glucosilada	11,24	5,70	8,37	2,46	P<0,1
Presión Sistólica D.D.	113,75	11,88	117,5	11,40	P<0,1
Presión Diastólica D.D.	73,75	5,18	71,5	7,33	NS
Presión Sistólica Pie	106,25	11,88	113	14,45	P<0,025
Presión Diastólica Pie	73,75	7,44	71,88	6,77	NS
Glicemia	181,59	45,07	135,99	36,43	P<0,05
Depuración Creatinina	123,75	14,18	106,77	17,35	NS
% Tipo 1	49	10	52,88	9,82	NS
% Tipo IIA	33	12	36	3,32	NS
% Tipo IIB	18	14	14,6	7,37	NS
Índice C/F	1,39	0,35	1,63	0,45	NS
Densidad Capilar	281	87	299	84	NS
% Alta Capacidad Oxidativa	45	12	42	10	NS
% Media Capacidad Oxidativa	22	14	24	8	NS
% Baja Capacidad Oxidativa	33	14	35	8	NS
% Alta Capacidad Glicolítica	57	12	57	12	NS
% Media Capacidad Glicolítica	19	8	21	11	NS
% Baja Capacidad Glicolítica	24	8	22	7	NS

del estudio, solo en 25% de ellos. No se observó diferencia en cuanto al porcentaje de pacientes con capilares alterados al comienzo y al final del estudio, lo cual se mantuvo en 63%. En los pacientes que recibieron placebo la disminución de las cifras de glicemia y de Hb. glucosilada no fueron significativas. Hubo un aumento significativo de la presión sistólica en decúbito dorsal y se observó una tendencia al aumento

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El estudio del músculo esquelético en la D.M. se ha centrado mucho en las alteraciones de los capilares[1,3,11,12] y el estudio de las características de las fibras musculares en los pacientes diabéticos es más reciente[13-16]. También el estudio del músculo esquelético en la obesidad

Cuadro IV
PARÁMETROS DEL GRUPO DE PACIENTES QUE RECIBIÓ ENALAPRIL

VARIABLE	ANTES		DESPUÉS		
	X	DS	X	DS	P.
HB. Glucosilada	7,95	1,34	6,23	0,93	<0,5
Presión Sistólica D.D.	116,67	11,55	118,67	7,57	NS
Presión Diastólica D.D.	76,57	5,77	72,33	3,79	NS
Presión Sistólica Pie	106,57	5,77	113	4,36	NS
Presión Diastólica Pie	73,33	11,55	62,67	1,36	NS
Glicemia	156,73	22,31	104,04	17,72	<0,005
Depuración Creatinina	133,5	14,85	--	--	--
% Tipo 1	56,67	10,26	58,67	10,26	NS
% Tipo IIA	29	14,57	--	--	--
% Tipo IIB	14,33	0,31	--	--	--
Índice C/F	1,24	155	1,74	0,72	NS
Densidad Capilar	260	10	330	167	NS
% Alta Capacidad Oxidativa	57	2	41	18	NS
% Media Capacidad Oxidativa	14	9	27	11	P<0,1
% Baja Capacidad Oxidativa	28	7	28	8	NS
% Alta Capacidad Glicolítica	53	3	53	6	NS
% Media Capacidad Glicolítica	20	8	27	12	NS
% Baja Capacidad Glicolítica	27	8	20	8	NS
Tiempo del DX	0,94 Años	0,59			

ha cobrado importancia ya que se han encontrado alteraciones que preceden a la resistencia a la insulina y a la D.M.[17-19].

En un trabajo realizado previamente por nosotros en pacientes con DM. tipo I[16] se descubrió la presencia de fibras atróficas con la reacción de herinatoxolina-eosina y la reacción *a*-GPD pero dicha atrofia no fue selectiva de las fibras IIB como lo que se encontró en este estudio. En ninguno de los grupos habla evidencia clínica de atrofia muscular.

En el presente estudio, el hallazgo de fibras atróficas se encontró en menor proporción al final de la investigación pero no se pudo establecer si la mejoría está más en relación con el control metabólico adecuado o con el uso de los IECA.

En cuanto a la proporción de tipos de fibras 1, IIA y IIB, en este estudio se encontró que era similar a la descrita para controles normales[6,8] a diferencia de otros estudios en los que se describe que la proporción de fibras IIB aumenta en los pacientes diabéticos y en pacientes con obesidad abdominal[13]. También en familiares de primera línea de pacientes con D.M. tipo II se ha encontrado un numero aumentado de libras musculares tipo IIB[14].

Otro hallazgo importante fue la apariencia de los capilares lo cual coincide con lo descrito previamente en la literatura. Aunque la mayoría de los trabajos se refiere a las alteraciones vistas con microscopio electrónico[3,11,20,21], también con microscopia de luz es evidente cuando los capilares están engrosados y ocluidos[16].

En nuestro estudio no vimos mejoría en el aspecto de los capilares al comienzo y al final de la investigación ya que el porcentaje de pacientes con capilares alterados se mantuvo en 63%.

En la literatura previa sigue siendo controversial el punto sobre la mejoría de las alteraciones de los capilares cuando se establece un control adecuado de las cifras de glicemia[11,20]. Tampoco hay conclusiones defi-

nitivas sobre la densidad capilar en pacientes diabéticos. En un estudio[22] se encontró que la densidad capilar aumentada en el músculo esquelético precede incluso al desarrollo de D.M. en pacientes con tolerancia glucosada alterada. En dicho estudio se sugiere que la sobrecapilarización inapropiada y el potencial metabólico reducido de los músculos esqueléticos combinados con la pobre capacidad aeróbica son hallazgos tempranos de la D.M. precediendo a la enfermedad manifiesta por más de 10 años; también se plantea que la capilarización aumentada puede ser el resultado de la concentración aumentada de Insulina circulante o de un mecanismo compensatorio a la hipoxia muscular crónica.

En el presente trabajo, el índice capilar por fibra y la densidad capilar mostraron valores similares a los encontrados en sujetos normales[6,8] y se mantuvieron en este rango hasta el final del estudio. El resto de las variables estudiadas en el músculo tales como la proporción de tipos de fibra, capacidad oxidativa, capacidad glicolítica y área promedio de las fibras tampoco se modificaron.

En un estudio previo realizado en pacientes con D.M. tipo I[16] se observó una mayor variación en los valores de las variables estudiadas en el músculo tales como la capacidad oxidativa y la proporción de fibras IIA. Aunque ambos estudios no son comparables, esto nos llevaría a pensar en la posibilidad de que el músculo esquelético esté involucrado en la patogenia de la D.M. tipo II, no siendo este el caso en la D.M. tipo I, por lo cual responde aumentando su capacidad oxidativa en esta última.

Con respecto al uso de los IECA en la D.M. se ha descrito su utilidad para disminuir la hiperfiltración de proteínas a nivel glomerular[23,24]; también se ha descrito un posible efecto de los IECA en favorecer el control metabólico en la D.M. tipo II[25] y otros efectos como la mejoría del Retinopatía Diabética[26] y la prevención de la disfunción de músculo y nervio que fue reportada en animales[27]. Sin embargo, el uso preventivo de los IECA en pacientes con D.M. tipo II normotensos no se ha generalizado.

A pesar de las limitaciones en cuanto al número de pacientes, en el presente estudio se considera que los resultados obtenidos con el uso de los IECA son favorables en pacientes con D.M. tipo II normotensos ya que no se elevó el nivel de presión arterial sistólica a diferencia de los pacientes que no recibieron los IECA; se logró un mejor control metabólico en los pacientes que recibieron Enalapril; se observó un aumento en las fibras con mediana capacidad oxidativa y no se observaron efectos adversos de los medicamentos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.- Unger R.H & Foster D.W. Diabetes mellitus. In Williams Textbook of Endocrinology. 9th Edition. Wilson, J.D. & Foster, D.W; W.B. Saunders Company Harcourt Brace Jovanovich, Inc. USA. 1998; pp. 1255-1333.

2.- UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular ard microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. BMJ 1998; 317: 713-720.

3.- Siperstein M.D., Unger R.H. & Madison L.L. Studies of muscle capillary basement membranes in normal subjects, diabetic and prediabetic patients. J. Clin. Invest. 1968; 47: 1973-1999.

4.- Foster D. Diabetes mellitus. In Harrison's principles of Internal Medicine. 12th edition. Wilson J.D., Braunwald E., Isselbacher K.J, Petersdorf R.G, Martin J.B, Fauci A.S & Root R.K. Mc Graw-Hill, Inc., USA. 1991 ;1739- 1759.

5.- Bergstrom J. Muscle electrolites in man determined by neutron activation analysis on needle biopsy specimens: a study in normal subjects, Kidney patients and patients with chronic diarrhoea. Scand. I. Clin. Investigation 1962; 14 (Suppl.68): 1-100.

6.- Tones S.H, Mijares H, Hernández N, Rivas M, Garmerclia J & Kaswan .D. La biopsia muscular como ayuda para la orientación del entrenamiento de atletas. Archivos de medicina del deporte 1989; VI: 153-158.

7.- Brooke M. & Kaiser D. Muscle Fiber Types: How many and what kind? Arch. Neurol. l970;23: 369-379.

8.- Tones SB, Almeida D, Rosenthal J, Lozada Fernandez y & Hernandez N. Skeletal muscle changes with training in patients with coronary artery disease. J. Cardiopulmonary Rehabil. 1990; 10: 271-278.

9.- Andersen P. Capillary density in skeletal muscle of man. Act. Physiol. Scand. 1975; 95: 203-205.

10.- Dubowitz, V. Muscle Biopsy. A practical approach. Second edition. Baillière Tindal, London 1985. pp 246-249.

11.- Raskin P. Pietri A, Unger R.H, Shannon W.A. The effect of diabetic control on Skeletal muscle capillary basement width in patients with type I diabetes mellitus. N. Engl.JMed. 1983;309:l546-1550.

12.- Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. Diabetes Care. 1978; I: 168-188 y 252-263.

13.- Mann P, Andersson B, Krotkiewski M & Bjorntorp P. Muscle Fiber Composition and capillary density in women and men with NTDDM. Diabetes Care. 1994; 17:382-386.

14.- Nyholm B, Qu Z, Kaal A, Bønnel Y, Kke P.S. Højbjerg G.C, Løvind A.J, Saltin B & Schmitz 0. Evidence of an increased number of type II b muscle fibers in insulinresistant first degree relatives of patients with NIDDM. Diabetes. 1997; 46: 1822-1828.

15.- Larsson H, Daugaard J. Kiens B, Richter E.A & Abreu B. Muscle Fiber characteristics in Postmenopausal women with normal or Impaired glucose tolerance. Diabetes Care 1999; 22: 1330-1338.

16.- Briceño ML, Torres S.H, Finol H.J & Hernandez N. Músculo y Diabetes. Ensayo Preliminar con Captopril. Medicina Interna 1995; 11: 153-162.

17. - Torres S.H. Obesidad, Resistencia a la Insulina y Características del Músculo Esquelético. Acta Científica Venezolana. 1999, 50: 34-41.

18.- Björntorp P. The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease. Acta Med. Scand., Suppl. 1989; 723: 121-134.

19.- Mathew S.H, O'Carey J., Azevedo JL, Houmard JA, Pories W.J, Israel R. G. & Dohm L. Skeletal muscle fiber composition is related to adiposity and in vitro glucose transport rate in humans. Am. J. Physiol. 1995; 268: E 453-E 457.

20.- Tamborlane WV, Pulkin J.E, Bergman M, Verdoak C, Rudolf M.C, Felig P, Genel M & Sherwin R. Long- Term improvement of metabolic control with the insulin pump does not reverse diabetic microangiopathy. Diabetes care 1982; 5 : 58-64.

21.- Williamson J.R.& Kilo C. Capillary basement membranes in diabetes. Diabetes 1983; 32: 96-100.

22.- Eriksson K.F., Saltin B. & Lindgarde F. Increased Skeletal muscle capillary density precedes diabetes development in men with impaired glucose tolerance. A 15-year follow up study. Diabetes 1994;43:805-809.

23.- Morelli E, Leon N, Meyer T, Peters W & Myers B.D. Effects of converting enzime inhibition on barrier function in diabetic glomerulopathy. Diabetes 1990; 39: 76-82.

24.- Mathiesen E. R, Hommel F, Giese J & Pawing H.H. Efficacy of Captopril in Postponing nephropathy in normotensive insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. BMJ 1991; 303: 81-87.

25.- Alkharouf J, Nalinikumari K, Cony D & Truck M. Long-term effects of the angiotensin converting enzyme inhihitor captopril on the metabolic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Am. J. Hypertens. 1993; 6: 337-343.

26.- Jackson W.E, Holmes D.l, Gary S.K, Harris S & Chase H.p. Angiotensin converting enzyme inhibitor therapy and diabetic retinopathy. Am. J. Ophthalmol. 1992; 24: 99-103.

27.- Cameron ME, Cotter MA & Robertson S. Angiotensin converting enzyme inhibition prevents development of muscle and nerve dysfunction and stimulates angiogenesis in streptozocin-diabetic rats. Diabetologia 1992; 35:12-18.

EMBARAZO EN ADOLESCENTES: ¿ES DE ALTO RIESGO OBSTÉTRICO?

Virginia Salazar, Alberto Paiva*, Elizabeth Saputelli, José Silva, Alicia Cano, Faviola Salazar, José Riveras, Hilda González*

RESUMEN

El embarazo en jóvenes menores de 19 años de edad, constituye un problema social, económico y de salud pública de magnitud considerable a nivel mundial. Para muchos autores, este debe considerarse una situación de alto riesgo obstétrico (ARO), debido a la alta incidencia de complicaciones materno-fetales que repercuten en la tasa de morbilidad y mortalidad de esta población.

Se llevó a cabo un estudio estadístico durante 10 años (1990-1999) en poblaciones de distinto estrato socioeconómico, del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" (HMCA), y los resultados se compararon con los de la Maternidad Concepción Palacios (MCP), en un estudio similar realizado durante 7 años (1987-1994).

De un total de 8.334 embarazadas atendidas en el HMCA, 198 eran < 19 años (incidencia de 2.37%), con un promedio de edad de 17.88 años. En la MCP, la incidencia del embarazo en adolescentes fue de 2.71% ($p>0.05$) con un promedio de edad de 15.3 años ($p< 0.001$). El 75.25% eran adolescentes primigestas en el HMCA y el 82.68% en la MCP, sin embargo aprox. 24.72% y 17.32% respectivamente de las adolescentes, eran multigestas. Tan sólo el 21.7% refirió usar algún método contraceptivo. El inicio del control prenatal en ambos grupos fue tardío, entre el final del II trimestre y III trimestre. La modalidad de atención obstétrica en las adolescentes del HMCA fue 43% por cesárea y 52% por parto vaginal, de las cuales 11% fue instrumental. En la MCP, la mayoría de las adolescentes fue atendidas por parto vaginal (84%), de las cuales 26% fue instrumental y sólo al 16% se le realizó cesárea ($p<0.001$). En la literatura nacional, para la población de embarazadas en general, se ha reportado 70% de atención por parto vaginal, 18.8% parto instrumental y 13% por cesárea, lo cual tiene diferencia estadísticamente significante al compararlo con lo reportado del HMCA.

Las complicaciones durante el embarazo y parto más frecuentes en el HMCA fueron: infección del tracto urinario, trabajo de parto pretérmino, hipertensión inducida por el embarazo y retardo de crecimiento intrauterino, así como las complicaciones en postparto como endometritis, absceso de pared y desgarros perineales, no presentaron diferencias estadísticamente significantes al compararlo con los resultados de la MCP ni con la población general. El peso promedio de los RN de madres adolescentes fue de 3.121 gr en el HMCA y de 2.937 gr en la MCP ($p<0.001$).La muerte perinatal ocurrió en el 3.53% de los casos en el HMCA y 3.14% en la MCP ($p >0.05$).

Se concluye entonces que la condición de adolescente embarazada no representa un factor adicional como para ser considerado de ARO, sin embargo no debe desestimarse la situación socioeconómica y educacional que rodea a la mayoría de éstas pacientes y que de alguna manera ésto pudiera incidir y afectar el curso de un embarazo exitoso.

* Internistas del Hospital Militar Carlos Arvelo

Para la Organización Mundial de la Salud (O.M.S:), desde el punto de vista cuantitativo, la adolescencia es el periodo etario que se extiende entre los 10 y los 19 años de edad. Sin embargo, desde el punto de vista biológico, psicológico y social, el término está sujeto a diversas definiciones. Para Larson y Svanberg[1], la adolescencia es un periodo de rápidos cambios físicos, psicológicos y emocionales, acompañados de dificultades y ajustes en el hogar, la familia, la escuela y la vida en sociedad. En los países de Suramérica, Centroamérica y el Caribe, los adolescentes representan una proporción significativa de la población general, se dice, que en estas áreas una de cada cuatro personas se encuentra entre los 10 y 19 años. En general, según la Organización Panamericana de la Salud (O.P.S.) para 1988, en América Latina, el promedio de adolescentes es de 21.7%, mientras que en Norte América es del 13.7%[2].

El embarazo en adolescentes, es un problema de salud pública y social, que preocupa a la mayoría de los médicos a nivel mundial. Dickens y Allison[3], lo consideran "el fracaso de la sociedad, el hogar, la escuela, la iglesia y las autoridades sanitarias en la prevención de una adecuada enseñanza sexual". Definitivamente, el embarazo en la adolescente, representa un impacto de magnitud considerable en la vida de las jóvenes, en su salud y la de sus hijos, en su pareja, su familia, ambiente y sociedad en conjunto.

Progresivamente se ha visto, con asombro, un aumento en la población mundial de adolescentes embarazadas. En Venezuela, cuya población general es predominantemente joven, las adolescentes han ido cambiando sus hábitos sexuales en las últimas décadas. A finales de los años 60, el ingreso de adolescentes a los Servicios de Obstetricia, representaban alrededor del 5,94% del total de parturientas, en los años 80, alcanzaron entre 8.19% y actualmente se mantiene esta misma tendencia, aprox. 13%[4].

En los países de América Latina y del Caribe, tal como algunos países desarrollados, como Estados Unidos (USA), la sexualidad, el embarazo y la maternidad de la adolescente, presentan graves problemas de salud. En naciones europeas, la situación es mucho mejor en cuanto a prevención de embarazo y maternidad no deseada, además, los riesgos de salud por aborto ilegal en la adolescente son considerables. Se estima que en América Latina, 4 de cada 10 embarazos termina en aborto[2].

En un estudio realizado en embarazadas entre 15-19 años, el 81.7% de los embarazos eran no planificados y de éstos el 51% terminaba en aborto (espontáneo o inducido)[5]. El 21.2% de las adolescentes estudiadas, nunca había usado algún método anticonceptivo, consecuencia de lo cual se observó que el 53% se habían embarazado dentro del primer año posterior al inicio de la vida sexual activa y una quinta parte de este total, lo había hecho en los primeros 3 meses. Esto demuestra entonces, que las adolescentes carecen de educación sexual y de atención médica especializada.

Los Estados Unidos de Norteamérica continúan teniendo la más alta tasa de adolescentes embarazadas del mundo occidental industrializado, aunque recientemente se ha observado una ligera declinación, probablemente por la reducción del número de jóvenes con experiencia sexual. En América Latina, donde el nivel de adolescentes con hijos es moderada, la declinación es menos acentuada y algunos pequeños incrementos han ocurrido[6,7].

Al parecer algunos factores están implicados y relacionados en la probabilidad de las adolescentes en embarazarse. En una reciente investigación, realizada en América Latina en 1998, sobre factores de riesgo[2], se identificaron los siguientes antecedentes comunes en los casos de consumo de drogas, delincuencia juvenil, embarazo en adolescente, deserción escolar y violencia:

1.- Carencia extrema de recursos económicos
2.- Conflictos familiares y abuso físico, sexual o emocional del niño
3.- Historia familiar de comportamiento problemático
4.- Dificultades en el control de la familia por los padres, con altos niveles de soledad y depresión
5.- Características de la vecindad donde vive el adolescente

Además, en el caso específico del embarazo en adolescentes, se asocian otros factores como:

1.- Menarquía a edad temprana
2.- Inicio precoz de relaciones sexuales y riesgo a contraer enfermedades de transmisión sexual (VPH, SIDA) que pueden dejar efectos devastadores en la fecundidad futura
3.- Inexperiencia e ignorancia de los mecanismos de reproducción humana y métodos de control de natalidad (anticonceptivos).

El embarazo en las adolescentes es un riesgo para la salud y su desarrollo psicosocial futuro, así se ha demostrado que las posibilidades de pobreza para las ado-

lescentes que tienen un hijo, son siete veces mayores que para las que no tienen hijos y los salarios que recibirán a lo largo de su vida, son considerablemente inferiores, que el de las adolescentes no embarazadas. Por lo tanto, los hijos de madres adolescentes tienen menor bienestar social, económico y status nutricional, creándose la llamada pobreza intergeneracional en esta población. Así, el costo social del embarazo en la adolescente, se "paga" de varias maneras[8]:

1.- Las oportunidades para estudiar y trabajar se frustran con facilidad, por lo tanto, la falta de preparación y educación, explica que las madres adolescentes ganen menos que las madres que postergan su maternidad para educarse.
2.- La adolescente embarazada que contrae nupcias, mantiene poca estabilidad matrimonial y las separaciones son numerosas, siendo tres veces mayores que las adolescentes que se casan no embarazadas.
3.- Tendrán un 50% más de hijos, que las adolescentes que postergan su maternidad.
4.- Los hijos de madres adolescentes experimentan fallas educacionales y cognoscitivas.

Un estudio prospectivo de 8 años realizado en Suecia, demostró que los hijos de las madres identificadas con riesgos psicosociales precoces, poseen un desarrollo subóptimo presentando conducta o comportamiento en edad escolar, alto score de hiperactividad y desestabilidad académica[9,10]. Por lo tanto, las consecuencias del embarazo en adolescentes implican:

1.- Impacto desfavorable en el área socioeconómica y se asocia con nivel de educación, estructura familiar y tamaño de la familia,
2.- Riesgo en la salud materna y del niño
3.- Prácticas paternas inadecuadas
4.- Alteración del desarrollo cognoscitivo del niño[11].

Es un hecho documentado que las madres adolescentes tienen peores indicadores de salud materna y para el niño, por lo tanto, el embarazo en adolescentes debe ser visto como de alto riesgo obstétrico, no sólo a causa del pobre desarrollo en los órganos reproductivos, sino también por condiciones de conducta o comportamiento ante el parto. El riesgo es aún mayor cuando la futura madre no está legalmente casada, tiene 2 o más hijos, no viven en un ambiente urbano, tienen bajos ingresos económicos y tienen poca educación formal[12].

Moerman evaluó la pelvis en mujeres entre 8 y 18 años y concluyó que el crecimiento y desarrollo de las cuatro dimensiones del canal de parto pelviano, crece lenta y continuamente y ésta, es más pequeña en los 3 primeros años pasada la menarquía, que a la edad de 18 años y más pequeña aún en las niñas con menarquía precoz, en comparación con las que presentan menarquía tardía; por lo tanto, la desproporción feto-pélvica (DFP) en las adolescentes, resulta por inmadurez biológica. Con respecto a la conducta de las adolescentes ante el parto, una revisión etiope concluyó que las adolescentes ejecutan pobremente el trabajo de parto y el parto, por lo que estos embarazos están relacionados a resultados adversos[13].

Para muchos autores[14-18], el embarazo en adolescentes debe considerarse una situación de Alto Riesgo Obstétrico (ARO), sobre todo en jóvenes menores de 15 años de edad, debido a la alta incidencia de complicaciones maternas y fetales que repercuten en la tasa de morbilidad y mortalidad de esta población. Dentro de las complicaciones obstétricas durante el curso del embarazo, más frecuentemente reportadas están: hipertensión inducida por el embarazo (HIE) (Preecampsia-Eclampsia), retardo de crecimiento intrauterino (RCIU), desprendimiento prematuro de placenta (DPP), placenta previa, a ésto hay que sumar la ausencia de asistencia a control prenatal o de inicio tardío. Las complicaciones intraparto incluyen: partos pretérminos, desproporción fetopélvica (DFP), períodos expulsivos prolongados, alta incidencia de cesáreas y partos instrumentales (fórceps). Entre las complicaciones puerperales (postparto) reportadas incluyen: alta frecuencia de infecciones (sépsis) y hemorragias maternas, y recién nacidos de bajo peso (BPAN).

Para determinar el resultado obstétrico en adolescentes embarazadas muy jóvenes, se realizó un estudio retrospectivo durante 5 años (1985-90), en embarazadas menores de 15 años y se comparó con adolescentes de 15 años al momento del parto. Al comparar los resultados, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al modo de parto, incidencia de bajo peso al nacer (BPAN) o tasa de preeclampsia (PE). Las adolescentes menores de 15 años acudieron más irregularmente al control prenatal y el desarrollo de PE y BPAN estuvo positivamente correlacionado con la entrada tardía al cuidado prenatal. La tasa de PE en ambos grupos excedía los niveles normales para esta población de pacientes, al compararla con embarazadas de mayor edad[15].

Un estudio retrospectivo[15] con 562 madres menores de 18 años, demostró una alta incidencia de Preeclampsia (9.9%), bajo peso al nacer (17.2%) y parto pretérmino

(9.3%) en este grupo de embarazadas. En este estudio se hace mención de la importancia imperativa de implementar servicios de educación y médicos para la comprensión del cuidado prenatal en esta población.

En Arizona[16], donde se evaluaron 16.857 embarazadas, entre los años 1989-93, 15.099 adultas y 1.758 adolescentes, se determinó que las adolescentes tenían una tasa de parto con infantes BPAN considerablemente mayor que la población obstétrica general (2.2% vs 1.1%). Ellos concluyen que el riesgo relativo de una embarazada adolescente de parir un infante con BPAN es de 1.7%.

Durante 6 años se detectaron 13.331 nacimientos en un centro de Hungría, de los cuales 209 recién nacidos (RN) eran de 207 madres adolescentes (<18 años) y sus resultados fueron comparados con los de todas las embarazadas de ese periodo, (18.6%) se clasificaron como partos pretérmino y (16.3%) presentaron signos de RCIU. El 65.7% de las madres recibieron cuidado adecuado prenatal. Las complicaciones maternas como HIE, amenaza de parto pretérmino y diabetes gestacional (DG), así como los resultados perinatales adversos, RCIU y mortalidad perinatal, fueron más frecuentes en las adolescentes embarazadas. En este estudio se recomienda mejorar el cuidado prenatal, el entorno social de la adolescente y prevenir el embarazo en esta población[17].

En Anuradhapura, durante 2 años, se evaluaron 1.600 embarazadas adolescentes y 14.699 mayores de 20 años. El porcentaje de adolescentes embarazadas fue de 9.8%, la incidencia de HIE entre adolescentes fue de 2.3% vs 2.2% en adultas, la incidencia de BPAN fue 33.6% en adolescentes vs 22.7% en adultas. La tasa de cesárea en adolescentes fue del 7% y la de parto instrumental 2.3%, contrario a lo observado en las adultas que fue 11.4% y 2.0%. Se concluyó que el BPAN y el parto vaginal normal son significativamente mayores en las adolescentes embarazadas[18].

Otra experiencia etíope basada en 212 madres (110 adolescentes y 102 adultas) se observó que los embarazos en adolescentes están asociados a una tasa significativamente alta de infantes prematuros y de BPAN. Los hallazgos de este estudio sugieren otros factores, además de la edad joven, como fuertemente asociados al pobre resultado al nacer[19].

Duplessis y col evaluaron en California una casuística durante 7 años, con un total de 54.447 nacidos, se encontró que las mujeres de edad materna joven (10-13 años) tienen aproximadamente 2.5 veces más probabilidad de tener infantes de BPAN y 3.4 veces más de tener nacidos pretérminos[20]. Las afro-americanas tienen 1.7 veces más probabilidad de tener infantes con BPAN y 2 veces más de nacidos pretérmino que las blancas e Hispánicas, por lo tanto, se concluye que la edad materna al parto y la etnia o raza están asociadas independiente y significativamente, con el pobre resultado del embarazo en adolescentes[21].

En Venezuela, los estudios realizados han demostrado que las complicaciones materno-fetales son más frecuentes en las adolescentes embarazadas que en las mayores de 20 años. Así, en el Hospital General del Oeste "Dr. José Gregorio Hernández" de la ciudad de Caracas, se evaluaron durante 10 años (1985-1994) de un total de 6.969 embarazadas, 284 adolescentes. Se determinó entonces que el embarazo terminó en aborto en un porcentaje que duplica al del grupo de adultas (20% vs 11.3%), existió un porcentaje mayor de DPP en las adolescentes (51.4% vs 37%) y las complicaciones del embarazo como anemia (9.7% vs 1.6%), HIE (8.8% vs 3.6%), infección urinaria (5.3% vs 2.8%), ruptura prematura de membranas (3% vs 0.8%), fue significativamente mayor en adolescentes, así como la morbilidad puerperal[22].

López y cols en el Hospital Dr. Adolfo Prince Lara, de Puerto Cabello (Edo. Carabobo) en 1987, atendieron 3.583 embarazadas, de las cuales 451 eran adolescentes (12.59%). El porcentaje de adolescentes sin control prenatal alcanzó el 70.9% en las jóvenes de 12-15 años y el 61.4% en las de 16-19 años. La complicación del embarazo más frecuente fue la PE, las complicaciones intraparto fueron el DPP, atonía uterina y sufrimiento fetal (SFA). Hubo 25.24% de cesáreas, 5.98% de partos instrumentales y 18.9% de abortos. El 13.48% de los RN tenían BPAN[23].

Contrario a lo anterior, otros autores consideran que el riesgo obstétrico y fetal, no es más frecuente en esta población, sino que existen otros factores asociados, además de la edad joven, que pueden interferir en el curso de la gestación en adolescentes, como contar con una adecuada atención médica, acudir precozmente al control prenatal y tener el apoyo familiar y emocional apropiado a su situación de embarazada.

Perry y cols describieron una población de embarazadas, de 236 menores de 16 años y 148 entre 18-29 años,

se evidenció que la incidencia de complicaciones antenatales: HTA crónica, HIE, DPP, placenta previa, RPM, infecciones del tracto urinario y anemia, fueron similares entre los dos grupos. El parto pretérmino y la DPP, fueron más comunes en las adolescentes jóvenes, mientras que la DG fue menos común. Las adolescentes jóvenes tenían menos probabilidad de parto por cesárea o de lacerarse por el peso y tamaño de la gestación. La duración del parto y sus estadíos fueron similares, así como el peso y tamaño de la gestación, por lo tanto, se concluye que no parece existir riesgo médico ni obstétrico en la adolescente joven[24].

En México[25-27] se han realizado varios estudios para determinar las características obstétricas de las adolescentes embarazadas y evaluar si el alto riesgo se debía a factores biológicos asociados a su edad o nó. Las complicaciones obstétricas y los resultados perinatales no fueron diferentes al de otros grupos, con excepción de las menores de 15 años, en la cual existe un importante riesgo.

En Francia, en un estudio prospectivo de 2 años se compararon adolescentes menores de 18 años (184) y de 20-35 años (3.938), no hubo diferencias estadísticas para las complicaciones obstétricas como infecciones, HIE, muerte fetal, peso al nacer, edad gestacional de parto y score de Apgar al nacer, entre ambos grupos. Estos datos no sugieren un elevado riesgo en la salud reproductiva de las adolescentes, pero sí implica una carga social considerable, con disminución potencial de la productividad[28].

Por todo lo anterior, se realizó el presente estudio con la finalidad de evaluar el curso de la gestación, parto y puerperio, así como las condiciones físicas del recién nacido, en las adolescentes que acuden a una Institución con características médicas especiales para esta población, a la cual asisten personas con un nivel socioeconómico Graffar II-III y se comparó con los resultados de un estudio similar realizado en un centro de atención pública, a la cual acude población perteneciente a los estratos socioeconómicos Graffar IV-V.

OBJETIVOS

a.- Generales:

1.- Determinar los factores que influyen en el curso del embarazo para considerarlo de alto riesgo.

b.- Específicos:

1.- Evaluar la conducta sexual de las adolescentes embarazadas que acuden al Servicio de Obstetricia del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" de la ciudad de Caracas.

2.- Demostrar las complicaciones obstétricas y riesgo perinatal en las adolescentes embarazadas del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo", y comparar éste con los resultados obtenidos en otro estudio realizado con adolescentes de estrato socioeconómico menor y la población de adultas embarazadas.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y comparativo retrospectivo durante 10 años, desde 1990 hasta 1999, a través de la revisión de las historias clínicas de las embarazadas menores de 19 años de edad, que ingresaron al Servicio de Obstetricia del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" (HMCA) durante este período y se evaluaron las siguientes variables: edad de la menarquía, inicio de las primeras relaciones sexuales y primer embarazo, edad gestacional a la cual acuden a control prenatal, uso o no de métodos contraceptivos en algún momento de su vida sexual activa, antecedentes de enfermedades de transmisión sexual: VPH, sífilis y HIV/SIDA, presencia de complicaciones obstétricas durante el embarazo, parto y puerperio, evidencia de complicaciones perinatales y mortalidad materno-fetal.

Estos resultados fueron comparados con los obtenidos de un estudio realizado en la Consulta Prenatal de la Maternidad Concepción Palacios (MCP) de la ciudad de Caracas (centro de referencia nacional), durante 7 años, desde 1987 hasta 1994, con 453 embarazadas adolescentes, donde el 80% pertenecía al estrato socioeconómico- Graffar IV-V y, con lo reportado en la literatura nacional para adultas embarazadas en general (mayores de 20 años)[29].

El método estadístico empleado fue la inferencia poblacional a través de la media proporcional y la diferencia de dos medias proporcionales.

RESULTADOS

Durante los 10 años del estudio fueron atendidas obstétricamente en el HMCA, 8.334 embarazadas, de

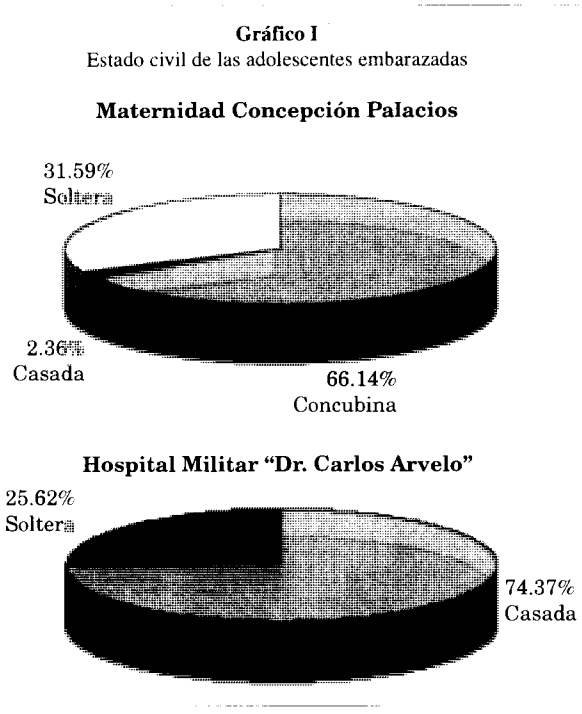
las cuales 198 eran jóvenes menores de 19 años, lo cual representa una incidencia de 2.37%. La edad promedio de estas adolescentes fue de 17.88 años (13-19 años). En un periodo de 7 años, a la MCP asistieron 16.701 embarazadas, de las cuales 453 eran adolescentes, pero sólo 127 se atendieron en la institución, representando el 2.71%. La edad promedio de estas pacientes fue de 15.3 años (11-19 años), no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Tabla I.

Tabla I
Características Generales de las Embarazadas

	HMCA 1990-1999	M.C.P. 1987-1994
Total de Embarazos	8.334	16.701
Emb. en Adolescentes	198	453 (127)
Incidencia (%)	2.37	2.71
Edad Prom. Adolesc. (años)	17.88	15.3

Según el estado civil de las adolescentes atendidas en el HMCA, se observó que el 74.37% de ellas estaban casadas, contrastando ésto con la MCP donde el 66.14% eran concubinas. Gráfico I.

Gráfico I
Estado civil de las adolescentes embarazadas



El 72.25% eran adolescentes primigestas en el HMCA y 82.68% en la MCP, pero resalta que existían jóvenes menores de 19 años con 2 y 3 gestas, lo cual representó el 24.75% en el HMCA y el 17.32% en la MCP. Tan sólo el 21.7% de las adolescentes refirió usar algún método contraceptivo. Tabla II.

Tabla II
Paridad en Adolescentes del HMCA y la MCP

	HMCA n=198		M.C.P. n=127	
	X	%	X	%
Primigesta	149	75,25	105	82,68
II Gesta	40	20,2	21	16,54
III Gesta	9	4,55	1	0,78

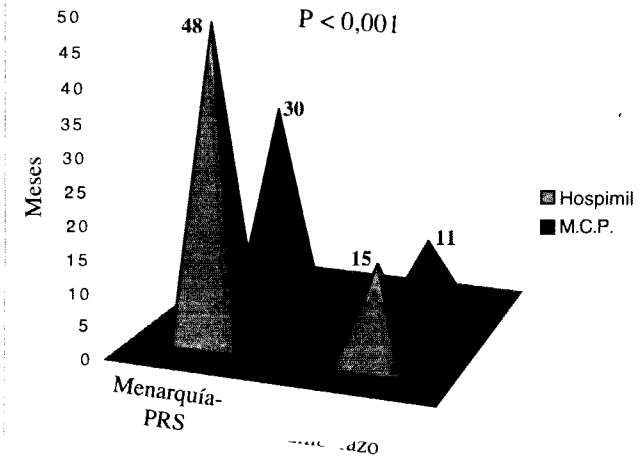
El inicio del control prenatal en ambos grupos fue tardío, entre el final del II trimestre y el III trimestre, es decir, a las 19.7 semanas en el HMCA y las 24.5 semanas en la MCP. Tabla III.

Tabla III
Edad Gestacional al inicio del control prenatal en Adolescentes Embarazadas

	HMCA n=198p x019.7 sem.		M.C.P. n=127p x024,51 sem.	
	X	%	X	%
<12 Sem.	16	8,09	3	2,36
13-28 Sem.	103	52,2	90	70,87
< 28 Sem.	79	38,89	34	26,77

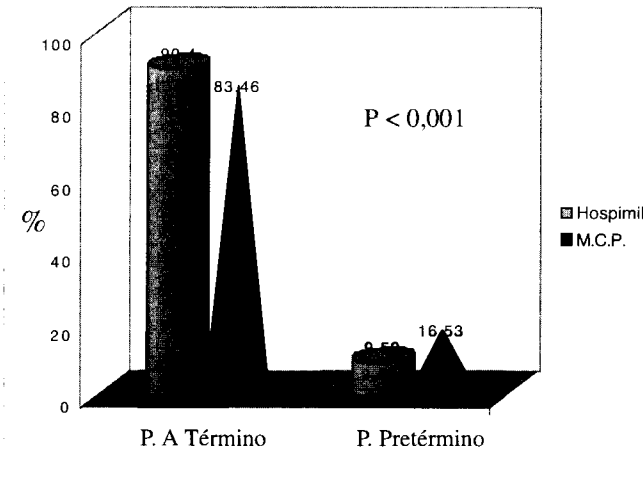
Al evaluar la relación entre edad de la menarquía, primeras relaciones sexuales y primiparidad, se demostró que la edad promedio de menarquía en ambos grupos fue similar, aprox. 12 años. El tiempo promedio entre la edad de la menarquía y la sexarquía era de 48 meses y entre la sexarquía y el primer embarazo de 15 meses en las adolescentes del HMCA. Contrario a lo observado en las de la MCP, donde fue de 30 meses y 11 meses respectivamente, diferencia estadísticamente significativa ($p<0.001$). Esto demuestra que las adolescentes embarazadas que acuden a la MCP, inician su vida sexual activa más precozmente y por lo tanto, se embarazan a menor edad que las adolescentes que acuden al HMCA. Gráfico II.

Gráfico II
Tiempo Promedio entre Menarquía, PRS y 1er. Embarazo



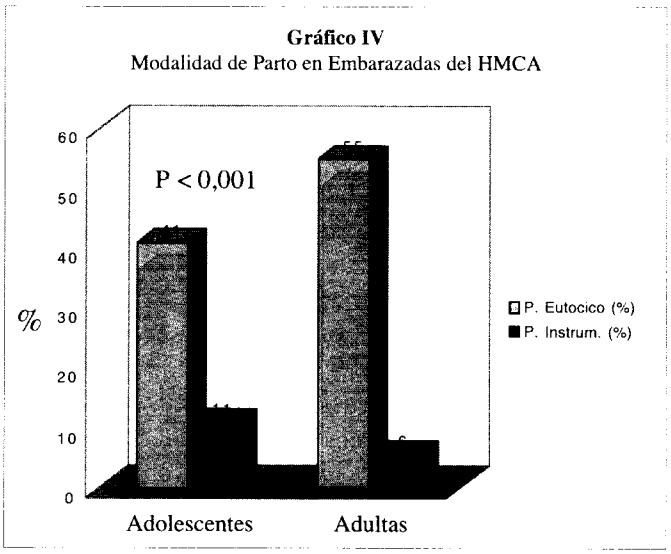
Durante la atención obstétrica, la mayoría fueron embarazos a término (90.4% HMCA vs 83.46% MCP). El parto pretérmino ocurrió más frecuentemente en la MCP 16.53% vs. 9.59% en el HMCA, lo cual fue estadísticamente significativo (p<0.001). Gráfico III.

Gráfico III
Edad Gestacional al momento del Parto
en Adolescentes del HMCA y la MCP



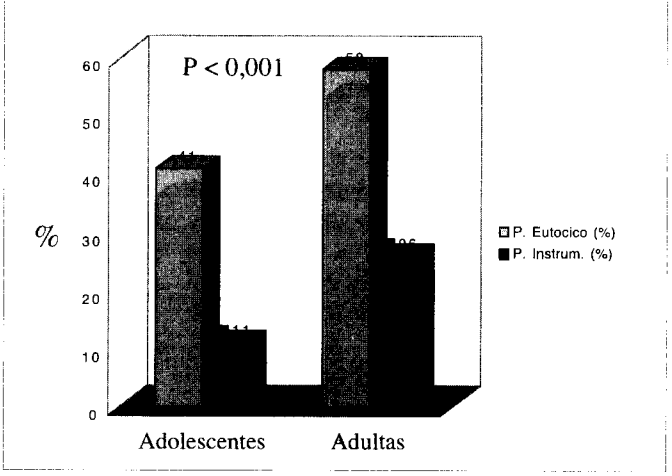
El parto eutócico ocurrió en el 41% de las adolescentes del HMCA y el parto instrumental en el 11%. al compararlo con las embarazadas mayores de 20 años, éste ocurrió en el 55% y 6% respectivamente, diferencia que fue estadísticamente significativa (p<0.001). Gráfico IV. En la literatura nacional, para la población de embarazadas en general, el parto eutócico ocurre en el 51.2% de los casos y el parto instrumental en el 18.8% (p<0.001).

Gráfico IV
Modalidad de Parto en Embarazadas del HMCA



La modalidad de atención de parto más frecuente en las adolescentes de la MCP fue el parto eutócico (58%) y 26% a través de parto instrumental, diferencia ésta estadísticamente significativa con las adolescentes del HMCA (p<0.001). En la población de embarazadas en general, el parto vaginal (eutócico + instrumental) ocurre en el 70% de los casos. Gráfico V.

Gráfico V
Modalidad de Parto en la Población de Adolescentes
Embarazadas del HMCA y la MCP.



Para las embarazadas adultas del HMCA, el parto eutócico ocurre en el 61% de los casos, y esta diferencia con respecto a las adolescentes, se debe principalmente a que la modalidad de atención obstétrica más frecuente en este centro fue la cesárea segmentaria, que se realizó al 43% de las adolescentes, mientras que en las embarazadas mayores de 20 años, sólo se realizó al 28% (P<0.001). Al comparar éstos resultados con lo reportado en la literatura nacional para embarazadas en general, se observa que esta modalidad se practica en el 13% de los casos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa para ambos grupos (p<0.001) Gráfico VI. En la MCP, el 84% de las adolescentes fueron atendidas por parto vaginal y sólo al 16% se le realizó cesárea, resultados similares a los registros nacionales. Gráfico VII.

Gráfico VI
Modalidad de Atención Obstétrica en el HMCA

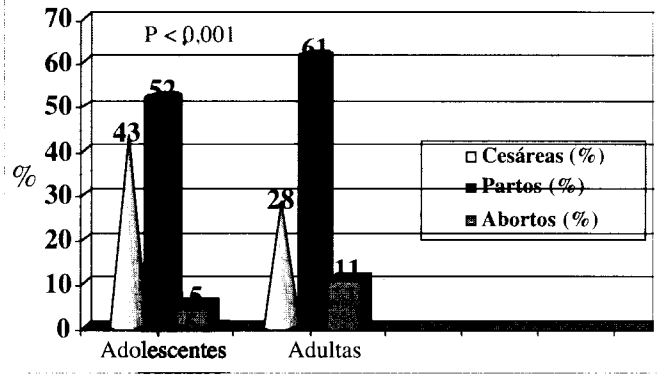
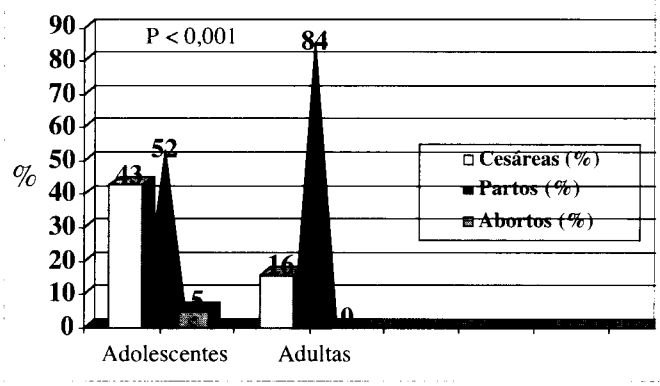


Gráfico VII
Modalidad de Atención Obstétrica en las Adolescentes del HMCA y la M.C.P.



La causa más frecuente de cesárea segmentaria en el HMCA fue por desproporción feto-pélvica (DFP), 25.25% vs 9.44% en la MCP (p<0.001). Sin embargo, al determinar la relación cesárea/DFP no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, por lo tanto, deben existir otras razones para realizar cesárea con mayor frecuencia en el HMCA. Tablas IV, V.

Tabla IV
Causas más frecuentes de Cesárea en Adolescentes

	HMCA	M.C.P.	
	n=198	n=127	P
Primigesta	86 (43%)	20 (15,74%)	<0,0001
Desproporción Feto-pélvica (DFP)	50 (25,25%)	12 (9,44%)	<0,0001
Cesárea / DFP	58,13%	60%	NS

Tabla V
Otras Causas de Cesárea en Adolescentes

	HMCA	M.C.P.	
	n=86 43%	n=20 15,74%	P
Distoc de Presentación	7 (3,53%)	4 (3,14%)	NS
Suf. Fetal Agudo (SFA)	5 (2,52%)	2 (1,57%)	NS
DFP	25,25%	9,44%	<0,0001

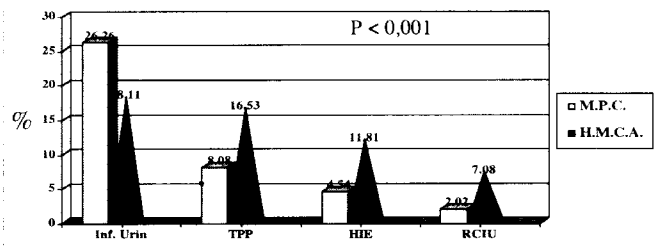
Al estimar la inferencia poblacional de atención obstétrica en el HMCA, se determinó que las adolescentes embarazadas tienen una probabilidad de 36.2 - 49.5% de atención por cesárea que las embarazadas adultas, que sólo tienen una probabilidad de 27.02 - 28.98%. Además la probabilidad de atención por parto vaginal o interrupción por aborto, es mayor en las adultas que en las adolescentes embarazadas. Tabla VI.

Tabla VI
Causas más frecuentes de Cesárea en Adolescentes

	Cesárea	Partos	Abortos
Adolescentes (<19 A)	43 ± 6,8% (36,2 - 49,5)	52 ± 6,95% (45,05 - 58,95)	5 ± 3,01% (0 - 4,97)
Adultas (>20 A)	28 ± 0,98% (27,02 - 28,98)	61 ± 0,98% (60,02 - 61,98)	11 ± 0,66% (10,34 - 11,66)

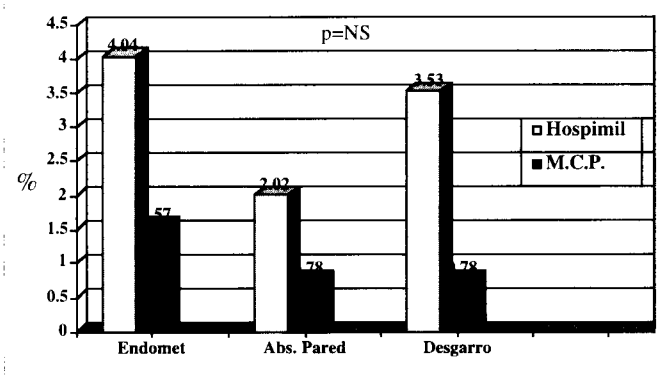
Las complicaciones más frecuentes durante el embarazo en las adolescentes fueron la infección urinaria baja, el trabajo de parto pretérmino, HIE y RCIU. En la MCP, estas complicaciones presentaron una incidencia mayor, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p<0.001$), a excepción de la infección urinaria que fue significativamente más frecuente en el HMCA. Además al comparar los resultados del HMCA con los reportados en la literatura nacional, no existen diferencias estadísticamente significativas. Gráfico VIII.

Gráfico VIII
Complicaciones Durante el Embarazo en Adolescentes del HMCA y la MCP



Las complicaciones más comunes durante el postparto en las adolescentes del HMCA fueron la endometritis, el absceso de pared y los desgarros perineales no presentaron diferencias estadísticamente significativas al compararlos con los resultados obtenidos en la MCP ni en la población general de embarazadas. Gráfico IX.

Gráfico IX
Complicaciones Durante el Postparto en Adolescentes



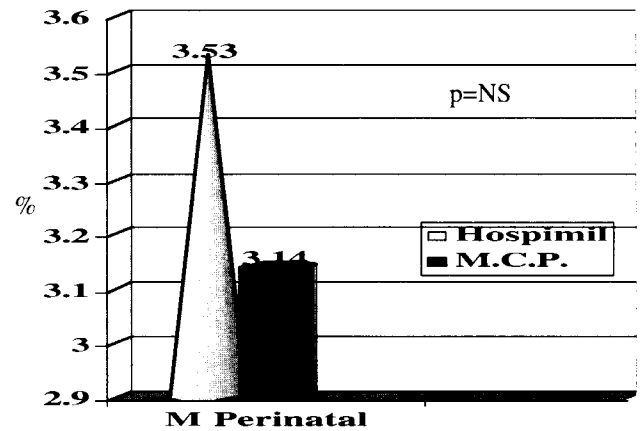
El peso promedio de los recién nacidos de madres adolescentes fue de 3.121 gr en el HMCA y de 2.937 gr en la MCP ($p<0.001$). Tabla VII.

Tabla VII
Peso al Nacer (Gr) en Hijos de Adolescentes en el HMCA y la MCP

	<2.500	2.501 - 3.000	3.000 - 4.000	>4.000
Hospimil	21	49	111	5
X=3.121 gr	11,71%	26,06%	59,09%	2,65%
M.C.P.	20	49	56	2
X=2.937 gr	15,75%	38,59%	44,09%	1,57%

La muerte perinatal ocurrió en el 3.53% de los casos en el HMCA y en el 3.14% de la MCP, diferencia que no fue estadísticamente significativa. Gráfico X.

Gráfico X
Muerte Perinatal en Hijos de Adolescentes



DISCUSIÓN

La incidencia de adolescentes embarazadas en el HMCA fue de 2.37% vs 2.71% en la MCP, la cual no presentó diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$). Sin embargo, al compararlo con la incidencia mundial, se observa que en Venezuela ésta es menor y ha descendido en los últimos 10 años.

La complicación más frecuente durante el embarazo en las adolescentes que acuden al HMCA fue la infección urinaria, diferencia que fue estadísticamente significativa ($p<0.001$), con lo observado en la MCP. Por otra parte, el trabajo de parto pretérmino, retardo de crecimiento intrauterino, hipertensión inducida por el embarazo, no fue mayor de lo reportado en la literatura

nacional para la población de embarazadas en general ($p>0.05$) por lo que no parece ser propia de la edad en estudio.

La modalidad de atención obstétrica en las adolescentes embarazadas del HMCA fue predominantemente a través de la realización de cesárea, presente en el 43% y la causa más frecuente de su indicación fue por desproporción feto-pélvica (25.25%), pero existe un elevado porcentaje de estas intervenciones sin una indicación quirúrgica formal. La indicación coincide con las formuladas en la literatura mundial[13].

Las adolescentes que acuden al HMCA y a la MCP se embarazan a los 11 meses y 15 meses respectivamente, posterior al inicio de la vida sexual activa. En su mayoría, nunca han usado algún método anticonceptivo. Este dato coincide con la literatura revisada haciendo obvia la necesidad de educar precozmente a la población adolescente.

Según la edad gestacional al momento del parto, se observó que las adolescentes del HMCA presentaban embarazo a término con mayor incidencia que el parto pretérmino. Este hallazgo es de crucial importancia para la toma de decisiones en la atención obstétrica de la adolescencia.

Si se considera que la población de adolescentes que acude tanto a la MCP como al HMCA es de igual etnia, es probable que la causa más frecuente de desproporción feto-pélvica se deba a las inherentes al feto, principalmente el peso al nacer, el cual fue en promedio mayor en el HMCA que en la MCP, dato de crucial importancia para la planificación de estrategias de atención. Por otra parte, debe considerarse además el deseo de realizar cesárea para prevenir las principales complicaciones inherentes al parto, sin tener una indicación obstétrica evidente.

No hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a las complicaciones postparto: encometrítis, absceso de pared y desgarro perineal, peso al nacer y mortalidad neonatal entre adolescentes de la MCP y el HMCA.

Finalmente, la condición de adolescente embarazada no representa un factor adicional como para ser considerado un embarazo de alto riesgo obstétrico, desde el punto de vista obstétrico[15-18], según lo demostrado en el estudio del HMCA. Sin embargo, no debe despreciarse la situación socioeconómica que acompaña a la mayoría de estas pacientes, la cual de alguna manera puede incidir y afectar el curso de un embarazo exitoso, como se puso en evidencia al comparar nuestros resultados con los de una Institución donde acude una población perteneciente al estrato socioeconómico Graffar IV-V.

Es evidente que las medidas a tomar para el control y descenso del número de adolescentes que se embarazan están divididas en dos vertientes:

1.- Medidas preventivas con modificación de los factores socioeconómicos adversos que aumentan el riesgo que una joven se embarace.
2.- Mejorar y crear planes integrales y multidisciplinarios para la atención médica de la adolescencia embarazada y del recién nacido, motivando la creación de centros con programas especializados para este grupo especial de población.
3.- Acciones educativas dirigidas a la familia, los maestros y los adolescentes, con capacitación de los educadores para organizar programas de educación sexual.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.- Larson J., Svanberg L. Teenage deliveries in a swedisch population in the 1970's. Acta Obstet Gyneco Scand, 1983; 62:467-72.

2.- Burt M. ¿Por qué debemos invertir en el Adolescente? Organización Panamericana de la Salud. Conferencia sobre salud integral de los adolescentes y jóvenes de América Latina y el Caribe, 1998.

3.- Dickens HO, Allison DM. Embarazo en las diez añeras. En Bongiovanni AM. Ginecología de la adolescente. Edit Ateneo, Barcelona, 1982: 74-101.

4.- Teppa A., Szczedrín V., Arteaga M., Reyes M. Adolescentes, anticoncepción y experiencia sexual. Rev Obstet Ginecol Venez, 1996; 56(4):215-21.

5.- Cheyne KL. Adolescent pregnancy prevention. Curr-Opin-Pediatr, 1999; 11(6):594-7.

6.- Brindis C. Building for the future: adolescent pregnancy prevention. J Am Med Womens Ássoc, 1999; 54(3):129-32.

7.- Singh S. Adolescent childbearing in developing countries: a global review. Stud Fam Plann, 1998; 29(2):117-36.

8.- Buvinic M. The costs of adolescent chilbearing evidence from Chile, Barbados, Guatemala and México. Stud Fam Plann, 1998; 29(2):201-9.

9.- Wadsby M., Sydsjo G., Svedin CG. Children of psychosocial risk-mothers: life events, social interaction and behavior problems at the age of 8 years. Scand-J-Soc med, 1996; 24(4): 227-36.

10.- Camp BW. Adolescent mothers and their children: changes in maternal characteristic and child developmental and behavioral outcome at school age. J Dev Behav Pediatr, 1996; 17(3): 162-9.

11.- Corcoran J. Consequences of adolescent pregnancy/parenting, a review of the literature. Soc-Work-Health-Care, 1998; 27(2):49-67.

12.- Ruíz J., Romero GE., Moreno H. Risk factors for maternal and infant health in adolescent mothers in Colombia. Rev. Panam-Salud-Pública, 1998; 4(2): 80-6.

13.- Kumbi S., Isehak A. Obstetric outcome of teenage pregnancy in northwestern Etiopia. East Afr Med J, 1999; 76(3): 138-40.

14.- Hampton HL., Powell RH. Obstetrical outcome in the very young adolescent, J-Miss-State, Med-Assoc, 1999; 40(12): 411-4.

15.- Bozkaya H., Mocan H. et al. A retrospective analisis of adolescent pregnancies. Gynecol Obstet Invest, 1996; 42(3): 146-50.

16.- Miller H., Lesser K., Reed K. Adolescence and very low birth weight infants. A disproportionate assotiation. Obstet Gynecol, 1996; 87(1): 83-8.

17.- Orvos H., Nyirati Y. et al. Is adolescent pregnancy associated with adverse perinatal outcome? J Perinat Med, 1999; 27:83): 199-203.

18.- Weerasekera D. Adolescent pregnancies: is the outcome different? Ceylon Med J. 1997; 42(1): 16-17.

19.- Ali M., Lulseged S. Factors influencing adolescent birth outcome. Ethiop Med, 1997; 35(1): 35-42.

20.- DuPlessis H., Bell R., Richards T. Adolescent pregnancy: understanding the impact of age and race on outcome. J Adoles Health, 1997; 20(3): 187-97.

21.- Uzcategui O. Embarazo en la adolescente precoz. Rev Obstet Ginecol Venez, 1997; 57(1): 29.35.

22.- Lopez J., Bracho C., Valderrama Y. et al. La adolescente embarazada. Morbimortalidad materna y fetal. Rev Obstet Ginecol Venz, 1992; 52(1): 17-22.

23.- Perry RL., Mannino B., Hediger ML., Scholl TO. Pregnancy in early adolescence, are there obstetric risks? J Matern-Fetal-Med, 1996; 5(6):333-9.

24.- Villanueva L., Pérez M. et al. Obstetric characteristics of adolescent pregnancy. Ginecol Obstet Mex, 1999; 67:356-60.

25.- Valdez B., Valle V. Prevalence of risk factors obstetric complications in adolescents. Comparison with the adult population. Ginecol Obstet Mex, 1996; 64:209-13.

26.- Avila M., Morgan F., Fragoza O., Haro L. Perinatal conditions of newborn of adolescent mothers in the state of Sinaloa, Mexico. Ginecol Obstet Mex, 1997; 65:159-61.

27.- Gallais A., Robillard PY. et al. Adolescence and pregnancy in Guadeloupe. 184 casos. J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris, 1996: 25(5):523-7.

28.- González F., Brito M., Maneiro P. El embarazo en adolescentes: un problema de alto riesgo obstétrico. Rev Obstet Ginecol Venez. 1997; 57(1): 13-17.

SÍNDROME PERDEDOR DE SAL POST-INJURIA CEREBRAL PRESENTACIÓN DE UN CASO

Jacqueline Vázquez F.; Mario Ogni C.***

RESUMEN

Se presenta una paciente de 66 años con historia de cardiopatía isquémica crónica con traumatismo cráneo encefálico, en quien se demuestra tomográficamente hematoma subdural. A las 4 horas presenta deterioro del estado de conciencia (Glasgow 9) asociado a mayor tamaño tomográfico del hematoma, con efecto de masa y edema perilesional. Se resuelve quirúrgicamente con recuperación neurológica. Once días luego de la cirugía, presenta nuevo deterioro neurológico, deshidratada, somnolienta, sin otros hallazgos clínicos, la diuresis inicial fue 2000 cc en la primera hora con 121 mg de Na+ y a las 24 horas 119 meq Na sérico y 202 mg/dl Na urinario. Se planteó el Dx de Síndrome perdedor de Sal Post-injuria cerebral. Se presenta el caso y se revisa la fisiopatología.

Palabras claves: Hiponatremia, natriuresis, péptido natriurético auricular, péptido natriurético cerebral.

ABSTRACT

A 66 year old woman with a prior history of chronic ischemic heart disease presented with craneal trauma and tomographically proven marginal subdural hematoma. Four hours after admission her mental status deteriorated with a glasgow of 9 points. A repeat cat scan showed enlargement of the subdural hematoma with a mass effect and perilesional swelling. Craniotomy and drainage of the hematoma were perfomed with complete recovery. Eleven days after the patient was readmitted due to neurological deterioration. She was dehidrated and had a 200 cc diuresis in the first hour; serum Na of 121 mg/lt had dropped to 119 meq/lt in the next 24 hours. Urinary Na was 202 meq/lt. Post-injury Cerebral sodium wasting syndrome was diagnosed. A review of the physiopathology and the literature are discussed.

Key words: Hyponatremia, natriuresis, atrial natriuretic peptide, cerebral natriuretic peptide.

INTRODUCCIÓN

El sindrome perdedor de sal post-injuria cerebral se define como un estado de hiponatremia con hipovolemia y natriuresis elevada ([Na] urinario >20 mmol/lt). Este síndrome se presenta en pacientes con patologías neurológicas infecciosas, tumorales y post-neuroquirúrgicas. Ha sido común en este tipo de pacientes el planteamiento del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, por lo que se plantea su diagnóstico diferencial en el caso clínico que a continuación se presenta.

El hallazgo clínico de hiponatremia, hipovolemia y natriuresis define al síndrome perdedor de sal cerebral. Este ha sido descrito en patologías de origen neurológi-

* Médico Internista. Instituto Médico La Floresta.
** Médico Internista. Profesor de la Cátedra de Semiología y Propedéutica de Medicina del Hospital Universitario de Caracas, UCV.

co: infecciosas, post-traumáticas y de origen vascular. El diagnóstico diferencial es importante precisarlo con el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, ya que el tratamiento es completamente distinto. Las bases fisiopatológicas no han sido establecidas claramente en su totalidad debido a la intervención de diferentes mecanismos implicándose al péptido natriurético auricular y al cerebral como principales responsables por su efecto de natriuresis y supresión de renina y aldosterona. También se ha implicado la respuesta del sistema nervioso simpático ante una agresión neurológica. El tratamiento consiste en la restitución del volumen plasmático y corrección de los valores de sodio plasmático, bien sea por vía parenteral o por vía enteral. El uso de fludrocortisona ha demostrado ser una buena opción terapéutica en este síndrome. Reportamos a continuación, una caso de síndrome perdedor de sal cerebral en una paciente con traumatismo craneoencefálico complicado con hematoma subdural, que en su post-operatorio tardío, se presenta con alteración del nivel de conciencia, hiponatrémica, deshidratada, poliúrica y con aumento de la natriuresis.

CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 66 años conocida con cardiopatía isquémica crónica, quien presenta caída con traumatismo craneoencefálico, sin pérdida de la conciencia ni relajación de esfínteres, se recibe en la emergencia consciente, desorientada en los tres planos, Glasgow de 15 ptos. Fuerza muscular V/V, ROT II/IV, sin déficit de pares craneales, hematoma periorbitario derecho con hemorragia subconjuntival bilateral. Fondo de ojo bilateral normal, cardiopulmonar: normal; abdominal: normal, resto del examen físico sin alteraciones. Se realiza TAC de cráneo que reporta: áreas de contusión hemorrágica témporo-parietal izquierda con hematoma subdural laminar y edema con borramiento de surcos corticales y efecto de masa con compresión del sistema ventricular homolateral sin desplazamiento de la línea media. A las cuatro horas siguientes de su ingreso presenta un deterioro del estado de conciencia, con un descenso del Glasgow de 9 ptos y se traslada al Servicio de UTI. Se mantiene estable hemodinámicamente, con Glasgow de 10 ptos, con afasia mixta. Se realiza control tomográfico que reporta mayor organización y tamaño del hematoma, con efecto de masa y edema perilesional. Se realiza trepanación y drenaje del hematoma, sin complicaciones inherentes al procedimiento. Permanece 7 días en UTI y egresa en buenas condiciones, con diuresis de aproximadamente 100cc/h. En su hospitalización, permanece hemodinámicamente estable, desorientada en tiempo y espacio en las siguientes 24 horas, con Glasgow de 14 ptos, sin déficits motores, sensitivos ni de pares craneales. Permanece en hospitalización 4 días y egresa sin déficits neurológicos, en buenas condiciones generales. Reingresa a los 7 días del post-operatorio, deshidratada, somnolienta, Glasgow 11 ptos, desorientada en tiempo espacio y persona, bradilálica, bradipsíquica, sin déficits motores ni de pares craneales, pupilas isocóricas. Cardiopulmonar: normal, resto del examen físico sin alteraciones. Al ingreso presenta una diuresis inicial de 200 cc en la primera hora. Exámenes paraclínicos: Sodio plasmático: 121meq; Cortisol: 9,7ng/dl (VN: 5-25 ng/dl); T3, T4 libre y TSH: normal; ACTH normal. Hormona antidiurética: normal. En las siguientes 24 horas de hospitalización se reporta Sodio plasmático: 119 meq y Sodio urinario de 202 mg/dl (VN: 9-15 mg/dl). Se plantea un **síndrome perdedor de sal post-injuria cerebral** y se inicia fludrocortisona a 0,1mg/día, hidratación parenteral con solución salina al 0,9% e hipertónica de cloruro de sodio al 20%, se complementa por vía enteral hasta un total de 12 gramos/día de sodio. A las 72 horas de inicio de tratamiento, el sodio plasmático fue de 134 meq y la paciente presenta orientación en los tres planos, con Glasgow de 15 ptos, lenguaje adecuado, pensamiento de curso y contenido adecuado, sin déficits motores ni sensitivos. Permanece hospitalizada 5 días y egresa en buenas condiciones. Los controles de sodio plasmático y de diuresis a los 15 días de su egreso se mantienen normales y se omite progresivamente la fludrocortisona, con un control de sodio plasmático en lapso libre de fludrocortisona, normal.

DISCUSIÓN

El síndrome perdedor de sal post-injuria cerebral (SPSC), fue descrito inicialmente en 1950 por Peters[1], éste informa de este problema en pacientes adultos con enfermedad difusa cerebral en quienes cursan con un incremento en las concentraciones del sodio urinario, volumen excesivo de orina, que ocasiona hiponatremia y deshidratación, esto sugiere que el sistema nervioso central juega un papel importante en la natriuresis. Posteriormente, reportan que el eje adrenal-hipofisiario era normal[2,3]: y que este síndrome era causado por un defecto en la regulación neurológica directa sobre la

actividad tubular renal. A la par, se describe el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH), que se caracteriza por hiponatremia euvolémica y osmolaridad urinaria >20 mmol/l, en dos pacientes con carcinoma bronquial[4]. Posteriormente, en pacientes con patologías neurológicas también se presentó hiponatremia, tratándolos como SIADH ya que se tomó como equivalentes de los dos síndromes[5,6]; sin embargo se encontró que en el 14% con SIADH no tenían anormalidades en la secreción de la ADH[7]. En los años 80 hubo reportes de distintos investigadores en donde se puso en entredicho la sinonimia de los dos términos. Existen evidencias con bases en estudios retrospectivos en pacientes con hemorragia subaracnoidea (HSA) aneurismática de los cuales el 30% hiponatrémicos y el 50% de éstos tenían criterios para SIADH, siendo tratados con restricción hídrica y el 81% presentaron accidentes isquémicos cerebrales[8]. Estos hallazgos aportan evidencias indirectas que la hiponatremia en pacientes con HSA es el resultado del SPSC en el cual la restricción hídrica exacerba la hipovolemia con el consecuente incremento del riesgo de isquemia cerebral.

Anatómicamente se han visto identificadas con más frecuencia ciertas lesiones en determinadas partes del sistema nervioso central como lo son tumores en la parte derecha del tálamo posterior y el lóbulo parietal derecho; la HSA, en especial las que involucran el complejo de la arteria cerebral anterior, otros reportes también implican a la meningitis tuberculosa cuando involucran al hipotálamo[9,10]. Los mecanismos por los cuales las lesiones intracraneales llevan a una natriuresis aún no están claras y se han propuesto diferentes mecanismos.

Factores Natriuréticos

Como causante ha sido descrito el Péptido Natriurético Auricular (PNA), éste es un polipéptido de 28 aminoácidos que causa un incremento del sodio urinario en 30 veces y un incremento de 10 veces del volumen urinario. El efecto biológico del PNA incluye natriuresis, diuresis, vasodilatación y supresión de la secreción de la renina y de la aldosterona. Este péptido es liberado del corazón en respuesta a la elongación de las fibras musculares auriculares, circula en el plasma con una vida media de aproximadamente 3 minutos y es eliminada a través de mecanismos enzimáticos. Recientemente se ha evidenciado la existencia de PNA a nivel neuronal, específicamente en el hipotálamo y en la lámina terminalis; sin embargo la concentración es 10.000 veces menor que en el corazón, lo que ha hecho pensar a los investigadores que sea poco probable que la secreción cerebral de PNA sea la responsable de SPSC[9,10]. Lo que se ha evidenciado es que el sistema nervioso central modula la secreción auricular de PNA[10].

Existen otros dos factores natriuréticos: Péptido Natriurético Cerebral (PNC) y el factor natriurético plasmático[10,11]. El PNC es en su mayoría de origen cardíaco ventricular y comparte considerables secuencias con el PNA. Este se encuentra aumentado en pacientes con HSA y se asocia a hiponatremia e igualmente a vasoespasmo cerebral. Se ha observado que una estimulación simpática durante una enfermedad neurológica aguda puede causar liberación de PNC cardíaca, la cual suprime la secreción de aldosterona y actúa directamente sobre la función renal, bloqueando la síntesis de hormona antidiurética, causando un incremento en la excreción de sodio y de la diuresis por hipoaldosteronismo, con disminución en la actividad de renina/angiotensina II, originando así hipovolemia y natriuresis[9]. Este péptido también ha sido localizado en el hipotálamo y puede ser liberado cuando existe daño en éste[10]. El factor natriurético plasmático aún se está caracterizando.

Entre otras observaciones se ha señalado una relación entre hiponatremia hipovolémica y la presencia de compuestos semejantes a la ouabaína en pacientes con hemorragia subaracnoidea, sin embargo estos estudios no mostraron ser estadísticamente significativos[12,13].

En los pacientes con hemorragia subaracnoidea, se ha evidenciado hiperreactividad del sistema nervioso simpático, que cuando es sostenida se presenta hipovolemia[14]. Esto también puede ocurrir en otras lesiones agudas intracraneales, sin embargo, hay una disminución de la actividad renal simpática que lleva a una natriuresis y a un incremento de la diuresis debido a el incremento del flujo plasmático renal y de la filtración glomerular, una disminución de la liberación de renina y a una disminución de la reabsorción tubular renal de sodio. Es probable que una combinación de factores natriuréticos y efectos directos neurológicos sean requeridos para el desarrollo del SPSC[10].

Los datos clínicos más importantes son signos de deshidratación con un incremento de la diuresis, hipoten-

sión ortostática y con hiponatremia severa acompañada de natriuresis. Otros signos directos que se pueden evaluar en los pacientes con monitoreo hemodinámico invasivo es la presión pulmonar capilar en cuña < 8mmHg y una presión venosa central baja (<6 mmHg)[15].

A pesar que los valores elevados de ADH son diagnósticos en SIADH, no son definitivos en el diagnóstico diferencial entre SIADH y SPSC. Se ha evidenciado que en presencia de SPSC la ADH permanece normal o disminuida, al menos que persista la deshidratación, exista dolor, estrés o aumento de la presión intracraneal, en dichos casos la ADH está elevada.[10] El PNA es variable, puede estar normal[16] o elevado[17,18] en el SPSC.

La corrección del estado de deshidratación se realiza a través del reemplazo del volumen y del mantenimiento de un balance de sal positivo. Se administra hidratación salina (0,9% cloruro de sodio [NaCI]) o salina hipertónica, o bien sal oral[19,20,21]. Cualquiera de éstas son opciones terapéuticas, bien sea solas o combinadas; todo va a depender de la severidad del caso y de la tolerancia del paciente a la vía enteral[10]. El reemplazo de sodio debe realizarse calculando el déficit del mismo con base en la concentración del agua corporal total y debe evitarse la rápida corrección por el riesgo de una mielinolisis pontina, aunque una lenta corrección tiene el riesgo de presentar lesiones neurológicas, por lo que la velocidad de corrección es una materia de debate[22,23].

Actualmente se ha presentado una alternativa para la prevención de la depleción de volumen controlando la pérdida de sodio mediante el mineralocorticoide acetato de fludrocortisona, ya que actúa sobre el túbulo renal y aumenta la reabsorción de sodio. La dosificación se va titulando, manteniendo un rango de 0,1- 0,3 mg/día con un rango de uso entre 8 días hasta 2 meses, ha demostrado que responden favorablemente. 10' 24. Entre los efectos adversos están la hipokalemia transitoria e hipertensión.

CONCLUSIONES

La aparición de hiponatremia sintomática acompañada de deshidratación en pacientes neuroquirúrgicos o con infecciones del sistema nervioso central, debe ser detalladamente revisada con el fin de establecer el diagnóstico diferencial entre las diversas causas de estos desequilibrios hidroelectrolíticos, ya que dependiendo de su diagnóstico, será enfocado y aplicado el tratamiento adecuado. Se debe realizar el diagnóstico diferencial con el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, ya que clínicamente se pueden prestar a confusiones y las secuelas neurológicas son irreversibles. Actualmente se realizan estudios para determinar las bases fisiopatológicas del síndrome perdedor de sal cerebral, para en un futuro tener parámetros diagnósticos más precisos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.- Peters JP, Welt LG, Sims EAH, et al. A salt wasting syndrome associated with cerebral disease. Trans Assoc Am Physicians 1950; (63):57-64.

2.- Welt LG, Selden DW, Nelson WI, et al. Role of the central nervous system in metabolism of electrolytes and water. Arch Intern Med 1952; (90):355-378.

3.- Coil JH: Cerebral salt wasting. Lancet 1954; (1):752-754. 4 LOpez G. Pérdida cerebral de sal. Medio siglo de un síndrome no bien definido. Medicina. 2001;61(6): 890-4.

5.- Wise BL. Inappropriate secretion of ADH caused by obstruction of ventnculoatrial shunts. J Neurosurg 1968; (28):429-433.

6.- Cooper WC, Green IJ, Wang S. Cerebral salt-wasting associated with Gullain-Barré syndrome. Arch Intern Med 1965; (116): 113-119.

7.- Zerbe R, Stropes L, Robertson G. Vasopressin function in the syndrome of inappropriate antidiuresis. Ann Rev Med 1980; (31):315-327.

8.- Wijdicks EFM, Vermeulen M, Hijdra A, et al. Hyponatremia and cerebral infarction in patients with a ruptured intracranial aneurysms: Is fluid restriction harmful? Ann Neurol 1985;(17):137-140.

9.- Carbajal-Rodríguez L y cols. Síndrome cerebral perdedor de sal. Rev Mex Pediatr 2000; 67(3):128-132.

10.- Harngan MR. Cerebral salt wasting syndrome. Critical Care Clinics. 2001; 17 (1):125-38.

11.- Hegde RM. Cerebral salt wasting syndrome: a case report. Crit Care Res. 1999; (1):180-83.

12.- Wijdicks EFM, Vermeulen M, van Brummelen P, et al: Digoxin-like immunoreactive substance in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Br Med J 1987; (294):729-732.

13.- Yamamato M, Zukeran C, Teruya H, et al: Ouabain-like immunoreactivity in the medulla oblongata of rats. Arch Histol Cytol 1998; (61):317-326.

14.- DiBona GF: Neural control of renal function in health and disease. Clin Auton Res 1994 ; (4):69-74.

15.- Sivakumar V, Rajshekhar V, Chandy MJ: Management of neurosurgical patients with hyponatremia and natriuresis. Neurosurgery 1994; (34):269-274.

16.- Weinand ME, O'Boynick PL, Goetz KL: A study of serum antidiuretic hormone and atrial natriuretic peptide levels in a series of patients with intracranial disease and hyponatremia. Neurosurgery 1989;(25):781-785.

17.- Dinnger M, Ladenson PW, Stem BJ, et al: Plasma atrial natriuretic factor and subarachnoid hemorrhage. Stroke 1988; (19):1119-1124.

18.- Yamamoto N, Miyamoto N, Seo H, et al: Hyponatremia with high plasm ANP level: Report of two cases with emphasis on the pathophysiology of cerebral salt wasting. No Shinkei Geka 1987;(15):1019-1023.

19.- Dinnger M, Ladenson PW, Borel C, et al: Sodium and water regulation in a patient with cerebral salt wasting. Arch Neurol 1989;(46):928-930.

20.- Sivakumar V, Rajshekhar V, Chandy MJ: Management of neurosurgical patients with hyponatremia and natriuresis. Neurosurgery 1994;(34):269-274.

21.- Andrews BT, Fitzgerald PA, Tyrell JB, et al: Cerebral salt wasting after pituitary exploration and biopsy: Case report. Neurosurgery 1986;(18):469-471.

22.- Bracco D, Favre JB, Ravussin P. Hyponatremia in neurologic intensive care: cerebral salt wasting syndrome and inappropriate antidiuretic hormone secretion. Ann Fr Anesth Reanim 2001; 20(2):203-12.

23.- Atkin SL, Coady AM, White MC, Mathew B. Hyponatraemia secondary to cerebral salt wasting syndrome following routine pituitary surgery. Eur J Endocnnol 1996; 135(2)-.245-7.

24.- Kawajin K, Matsuoka Y, Kan M. Cerebral salt wasting syndrome secondary to head injury: a case report. No Shinkei Geka 1992; 20(9):1003-7.

FE DE ERRATA

Vol. 18 Nº 1 - 2002
CASO CLÍNICO SATURNISMO

APELLIDO DEL AUTOR QUE APARECE COMO JOSÉ FERRER
ES: JOSE FEFER