

HIPERLIPIDEMIA Y ENFERMEDAD RENAL

Rafael E. Vargas Arenas*

La hiperlipidemia es una complicación común en pacientes con síndrome nefrótico (SN) e insuficiencia renal. Con frecuencia en SN, se observa hiperlipidemia tipo II-B (Fredrikson) con elevación del colesterol total y de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y reducción de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), no es infrecuente la elevación de los triglicéridos. Pacientes con insuficiencia renal (IR) progresiva sin proteinuria en rango nefrótico, también presentan con frecuencia anomalías de las lipoproteínas plasmáticas. En etapas tempranas de IR, se observa elevación de las apoCIII y reducción de la relación apoA-I/apoC-III lo cual es manifestación de disminución de la eficiencia en la remoción de lipoproteínas ricas en triglicéridos (lipoproteínas de muy baja densidad;VLDL). La hipertrigliceridemia es franca cuando la tasa de filtración glomerular (TFG) cae por debajo de 30 ml/mm¹.

Desde hace muchos años se ha sugerido que la hiperlipidemia puede causar lesión renal. En una publicación nuestra de 1983, sobre un trabajo que había sido presentado previamente en el Congreso Latinoamericano de Nefrología celebrado en la Habana, Cuba en 1982, pudimos demostrar la presencia de lipoproteínas desde el punto histoquímico e histopatológico en diversas enfermedades glomerulares y sobre todo en aquellas que cursaban con SN e hiperlipidemia². Sugerimos además, basados en la frecuente asociación de presencia de lipoproteínas/esclerosis glomerular observadas en las biopsias, en que estas sustancias pudieran realmente causar lesión renal y ser inductoras de esclerosis glomerular que es el producto histopatológico común final de muchas enfermedades glomerulares progresivas. Moorhead et al. publicaron casi simultáneamente en la revista Lancet en 1982 un artículo, en donde proponían que las anomalías lipídicas podrían contribuir a la progresión de la enfermedad renal³. En animales de experimentación se ha demostrado que las dietas

lipogénicas empeoran y que los medicamentos que reducen el colesterol mejoran la lesión renal. Estudios epidemiológicos también han sugerido una participación de la hiperlipidemia en la progresión de la nefropatía diabética. Se han hecho pocos estudios controlados sobre los efectos de la reducción del colesterol en diversas nefropatías. Recientemente un metaanálisis sobre estos trabajos ha sido realizado, y concluye en que la reducción de los lípidos puede preservar la TFG y reducir la proteinuria en pacientes con enfermedad renal¹.

Estudios recientes atribuyen a las estatinas la capacidad, independientemente de su efecto hipolipemiente, de mejorar la disfunción endotelial al inducir la activación y transcripción del gen de la sintetasa del óxido nítrico y la expresión del mRNA de la preendotelina-I en cultivos de células endoteliales^{4,5}. En relación a este tópico tan importante, en el presente número de la Revista Medicina Interna Rodríguez, Valecillos y Fernández presentan un interesante artículo original sobre el uso de las estatinas como agentes nefroprotectores en pacientes diabéticos tipo 2 con disfunción endotelial. Concluyen en este estudio prospectivo, controlado no aleatorio, en que la simvastatina fue efectiva en disminuir la microalbuminuria y en aumentar la respuesta de hiperemia reactiva en pacientes diabéticos tipo 2 con disfunción endotelial.

Podemos concluir en que la corrección de la hiperlipidemia y el uso de estatinas, abren nuevos horizontes en el tratamiento de la enfermedad renal progresiva.

Artículos citados:

1. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL et al. *Kidney mt* 2001;59:260-69.
2. Vargas-Arenas RE, Troconis L, Urdaneta L et al. *Arch Hosp Vargas* 1983;25(1-2):39-54.
3. Moorhead JF, Chan MK, El-Nahas M et al. *Lancet* 1982;2:1309-11
4. Tonolo G, Ciccarese M, Brizzi P et al. *Diabetes Care* 1997-20:1891-5
5. Wassmann S, Laufs U, Baumer A et al. *Hypertension* 2001; 37: 1450-7.

* Médico Internista, Nefrólogo, Nefropatólogo.

NUTRICIÓN PARENTERAL EN PACIENTES CRÍTICAMENTE ENFERMOS

*Eva Essenfeld de Sekler**

La desnutrición calórico-proteica (DPC) ocurre cuando el ingreso de proteínas y/o calorías es insuficiente para cubrir los requerimientos nutricionales del individuo. Puede ser primaria, debida a ingesta inadecuada de alimentos, o secundaria, como resultado de enfermedades. En los países en vías de desarrollo es predominantemente primaria y constituye uno de sus problemas de salud más importantes. En los países industrializados se han reportado cifras de desnutrición entre 28 y 80% en pacientes hospitalizados¹. En Venezuela la incidencia de desnutrición en pacientes hospitalizados fue del 70% en un estudio realizado en el año 1983² y aun mayor en otro estudio reciente³.

Charles Butterworth denominó a esta entidad "el esqueleto dentro del closet del Hospital", refiriéndose a que el 50% de los pacientes quirúrgicos estaban desnutridos, resultando esto en una significativa morbilidad y mortalidad⁴. De allí la importancia de la Medicina Nutricional, que se refiere al conocimiento interdisciplinario en el campo de la nutrición humana y la medicina con los propósitos de diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedad.

Recuento Histórico de los estudios y hallazgos en el campo de la Medicina Nutricional (1970-presente):

El periodo 1970-1985 fue de rápido crecimiento en el estudio de los requerimientos de energía y del metabo-

lismo de los nutrientes. Fueron introducidas gradualmente mediciones de composición corporal, calorimetría indirecta, balance metabólico, cateterización regional y estudios isotópicos, en personas sanas, para luego ser aplicadas a pacientes hospitalizados.

Así, los estudios tempranos demostraron que hay un límite superior para la rata de oxidación de la glucosa, pero que la hiperalimentación frecuentemente producía, en pacientes con condiciones agudamente catabólicas, un coeficiente respiratorio mayor de 1 basado en el aumento del CO₂ proveniente de la lipogénesis y esto llevaba a una aumentada respuesta ventilatoria con aumento del espacio muerto y la ventilación alveolar.

Luego se demostró que si se sustituían parte de las calorías de glucosa por lípidos, esta respuesta indeseable es abolida.

El paciente desnutrido muestra astenia y fatiga consistentes con un balance nitrogenado negativo, y además se demostró una marcada caída en los niveles de glutamina proveniente del músculo en varios estados de stress.

Por otra parte, las infusiones de glicerol o ácidos grasos libres en individuos sanos mostraron una relación lineal entre su concentración y la rata metabólica. Esta correlación se pierde y se hace más rápida en pacientes agudamente enfermos.

En la década de los '70, algunos investigadores afirmaron que grandes cantidades de calorías y nitrógeno deberían ser administradas para lograr todos los beneficios de la NP. Pero luego se demostró, en los años '80,

* Médico Internista, Ex-Presidente de la SVMI, Jefe Servicio Medicina Interna, Hospital General del Oeste, Los Magallanes, Profesor Agregado, Escuela Luis Razetti, UCV.

que hay un límite, por encima del cual, no se obtienen beneficios y que la administración de aminoácidos por encima de una cantidad específica resultaba en un recambio más rápido del nitrógeno sin mejoría en su balance.

A partir de 1985, se pasó de la forma a la función, por medio del estudio de los compartimientos corporales y su composición para así correlacionar los cambios producidos en la desnutrición, con la pérdida de peso y el deterioro de la función respiratoria, la fuerza muscular, la cicatrización y la función inmune.

También fue establecido el papel de la insulina como hormona principal para los procesos anabólicos de los tres macronutrientes. Muchos de los eventos metabólicos posteriores a injuria o infección, pueden ser debidos a disminución de la sensibilidad tisular a la insulina. En 1990 se reportaron evidencias de que la inanición aguda resulta rápidamente en resistencia insulínica y luego se demostró que su acción metabólica no era sólo a nivel celular sino también a que nivel de la microcirculación. En cuanto a las **citokinas** hay muchas evidencias que las involucran en los cambios metabólicos de la inflamación y la desnutrición en pacientes agudamente enfermos, lo cual ha llevado a intensos esfuerzos para desarrollar agentes bloqueantes que interrumpan sus efectos deletéreos desnutrición en pacientes agudamente enfermos, lo cual ha llevado a intensos esfuerzos para desarrollar agentes bloqueantes que interrumpan sus efectos deletéreos.

Consecuencias Fisiopatológicas de la Desnutrición

En la inanición y semiinanición no complicadas, el metabolismo se adapta para reducir el catabolismo de la

masa muscular magra, y las grasas, así como los combustibles derivados de ellas reemplazan gradualmente a la glucosa como la mayor fuente energética.

En las enfermedades agudas severas suceden respuestas hormonales e inflamatorias que impiden este proceso adaptativo, por lo cual los pacientes llegan rápidamente a la Desnutrición Calórico-proteica. Esto constituye la respuesta al stress, con intervención del sistema nervioso central y la activación de los ejes simpático-adrenales e hipotálamo-pituitario-adrenal, resultando en niveles elevados de hormonas que reflejan el grado de perturbación homeostática existente⁶. Los efectos metabólicos de las catecolaminas se suman a los de otras hormonas contrarreguladoras, alterando el metabolismo de los carbohidratos y movilizanddo ácidos grasos libres, por acción directa sobre el tejido adiposo e indirecta por supresión de la insulina⁷.

Además, en pacientes críticamente enfermos intervienen una amplia gama de mediadores hormonales y no hormonales como las interleukinas 1 y 6 y el factor de necrosis tumoral α . A diferencia de las clásicas respuestas hormonales, las citoquinas son sintetizadas y liberadas primariamente por células del sistema inmune, siendo capaces de iniciar la mayoría de los cambios de la respuesta metabólica a diferentes enfermedades.

El resultado de todos estos eventos es un aumento del gasto energético, de la proteólisis, la gluconeogénesis, la excreción de nitrógeno y la utilización de ácidos grasos; así ocurren importantes cambios de la composición corporal con rápida pérdida de los depósitos de proteínas y grasas y la consecuente emaciación y alteración de muchas funciones corporales dependientes de los nutrientes⁸.

Citokina	Origen	Acción
Interleukina 1	Macrófagos	Proliferación de Células T y B, Respuesta Fase Aguda
Interleukina 2	Células T4,8	TCFG- Fac. de crecimiento linfocitos T.
Interleukina 6	Células T activadas	Inflamación, respuesta fase aguda, fiebre
Factor Necrosis tumoral α	Macrófagos activados	Procoagulante, necrosis tumoral, similar a IL-1
Fas ligando	Macrófagos activados	Apoptosis, shock séptico

Consecuencias Clínicas de la Desnutrición Proteico-calórica

La pérdida de peso es una de las consecuencias más obvias de la desnutrición, pues una pérdida de peso sin explicación muchas veces significa un proceso patológico oculto. Se le da importancia a una pérdida de peso involuntaria de 10% o mayor en un periodo de 6 meses, y aunque la mayoría de los pacientes puede tolerar una pérdida de 5-10% sin grandes consecuencias, pérdidas mayores del 40% son frecuentemente fatales. En un estudio, la sobrevivencia promedio en pacientes con cáncer colorectal, de mama y próstata sin pérdida de peso, fue el doble que la de un grupo similar con pérdida de peso⁹.

En cuanto al sistema respiratorio, la inanición y el stress pueden afectar la estructura y función de los músculos respiratorios, y además, hay una disminución de la masa muscular diafragmática, de la ventilación voluntaria máxima y de la fuerza muscular respiratoria¹⁰.

Los efectos de la desnutrición calórico-proteica sobre el sistema cardiovascular incluyen una pérdida del músculo cardíaco y un descenso del gasto cardíaco, pero también existe el concepto inverso, o sea la *caquexia cardíaca*. La prevalencia de desnutrición en una muestra de pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca fue de 16%, y constituyó un factor predictivo de mal pronóstico, independientemente de la edad, clasificación funcional, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, y consumo de oxígeno en 171 pacientes consecutivos¹¹. Un tercio de todas las muertes de este grupo de pacientes con IC ocurrió en la presencia de caquexia cardíaca. Los pacientes con IC pierden no sólo masa muscular magra, sino también masa grasa, o sea reserva energética^{12,13,14}.

Con la desnutrición ocurre un rápido recambio de los enterocitos y colonocitos que recubren el tracto gastrointestinal lo cual puede conducir a una pérdida de las funciones y la masa intestinal. La malabsorción de nutrientes puede producir el aplanamiento de las vellosidades y la translocación de la flora intestinal puede precipitar una bacteremia oculta y la consecuente respuesta al stress¹⁵.

La desnutrición hipoalbuminémica afecta comúnmente la cicatrización de las heridas. Hay un retardo en la revascularización, la proliferación de fibroblastos, la síntesis de colágeno (por deficiencia de vitamina C). La

deficiencia de Zinc y la deficiencia de magnesio, también contribuyen al retardo en la cicatrización¹⁶.

Los efectos de la desnutrición proteico-calórica sobre el sistema inmune son múltiples, y en todos sus componentes, humoral y celular.

Soporte Nutricional en pacientes críticamente enfermos

Introducción

Los pacientes críticamente enfermos representan un reto excepcional para sus médicos. Las enfermedades preexistentes, de las cuales son portadores muchas veces, complican el cuadro agudo con tremendas disrupciones de la anatomía y fisiología normales¹⁷. Además, en los últimos 10 años han ocurrido otros cambios importantes porque se ha incrementado la cantidad de pacientes mayores con enfermedad quirúrgica y comorbilidad, en especial sépsis, lo cual los lleva a ingresar a las unidades de cuidados intensivos. También se realizan actualmente procedimientos quirúrgicos más complicados, que antes se consideraban demasiado riesgosos. El soporte nutricional es frecuentemente necesario en ellos, y aunque los cambios en agua y grasa corporal son modificables, la pérdida de grandes cantidades de proteínas es a veces, resistente a las estrategias nutricionales y probablemente se debe a que aún no se conocen todos los mecanismos moleculares responsables de los cambios en el metabolismo proteico^{18,19}.

Aun cuando la nutrición parenteral ha sido la forma preferida de nutrir a los pacientes hospitalarios por muchos años, la nutrición enteral ha pasado a ser una ruta favorecida, pues se considera que promueve y conserva la función intestinal y previene la translocación bacteriana con lo cual reduciría la sépsis en pacientes críticamente enfermos. Esto ha llevado a algunos autores a considerar la nutrición parenteral como factor de riesgo independiente de mortalidad en la UCI²⁰. Sin embargo la revisión crítica de los datos no demuestra atrofia mucosal o aumento de la traslocación bacteriana en humanos, y más bien, los efectos deletéreos de la NP en pacientes sépticos pueden ser atribuidos a sobrenutrición. Cuando hay riesgo de desnutrición, y la nutrición enteral no es tolerada o el intestino está afectado, la nutrición parenteral es igualmente efectiva y segura^{21,22}.

Hay evidencias sustanciales de que la terapia nutricional mejora la evolución de los pacientes, reduce la morbilidad y los costos y salva vidas²³.

Cambios en las proteínas

La respuesta metabólica a trauma y sépsis implica un aumento de las pérdidas de proteínas corporales y se han identificado sitios específicos de cambios en el metabolismo de las proteínas y los aminoácidos; en el músculo esquelético la rata de proteólisis está muy acelerada y la rata de síntesis proteica está aumentada, pero no lo suficiente como para cubrir la degradación. La concentración de glutamina intramuscular disminuye por aumento de su salida y posiblemente aumento de la síntesis *de novo*.

En el hígado, la rata de síntesis de proteínas específicas como la albúmina, prealbúmina, retinol, transferrina y fibronectina, está disminuida y la síntesis de las proteínas de la fase aguda está aumentada.

Los tejidos que se caracterizan por células de replicación rápida como los enterocitos, las células inmunes, el tejido de granulación y los queratocitos muestran alteraciones tempranas cuando disminuye la capacidad de síntesis proteica, y aquí intervienen como mediadores del metabolismo proteico alterado en trauma y sépsis, las hormonas de stress (glucagon y cortisol), las citocinas y la depleción de glutamina intracelular.

El efecto de la sépsis sobre la síntesis proteica en el músculo es variable. No sólo aumenta el catabolismo muscular, sino también el del intestino y el tejido colágeno, además de que la captación de aminoácidos está disminuida. Un tercio de la salida de aminoácidos del músculo es glutamina y un tercio es alanina. El resto son diferentes aminoácidos. La pérdida de glutamina tiene efectos deletéreos sobre el intestino y la función inmune. Además, se ha descrito la vía de la ubiquitina-proteasa que es dependiente de energía y degrada las proteínas miofibrilares (miosina) del músculo esquelético, y la sépsis parece regular la síntesis de la mRNA-ubiquitina, aumentando la respuesta catabólica²⁴.

En los pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos por trauma o sépsis severos suceden cambios masivos de la composición corporal, especialmente las proteínas corporales totales (13% en tres semanas) y la

mayor pérdida sucede en los primeros 10 días, habiendo también, cambios en el agua corporal total, por cambios en el agua extracelular, pero los pacientes sépticos retienen el doble de fluidos que aquellos con trauma importante²⁵. En un estudio de 30 pacientes ingresados a la UCI por sepsis o trauma mayor, se midió el gasto energético basal, y se encontró que había aumentado en 40% por encima del normal en la primera semana y persistió elevado hasta 3 semanas desde el inicio de la enfermedad. El gasto energético total (ingreso energético balance energético) en otro estudio fue máximo en la segunda semana²⁶.

Llama la atención que a pesar del prolongado hipermetabolismo, las concentraciones plasmáticas de citocinas proinflamatorias disminuyeron rápidamente después de la primera semana, y además, estas concentraciones fueron similares para ambos grupos, lo cual lleva a plantear que los cambios metabólicos que se observan en los pacientes críticamente enfermos constituyen una respuesta universal a la inducción del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)²⁷.

La enfermedad quirúrgica severa resulta en respuestas metabólicas que movilizan sustratos (aminoácidos y ácidos grasos) desde los depósitos corporales para apoyar los órganos vitales, aumentar la resistencia a la infección y mejorar la cicatrización. En este proceso es muy importante la redistribución de las proteínas corporales que se movilizan desde los músculos esqueléticos para apoyar las vísceras centrales. Si esto no sucede, este estado de desgaste proteico resultará en una convalecencia prolongada, una inmunidad disminuida y una pobre cicatrización de las heridas. Hay evidencias de que el SNC juega un papel principal en la regulación de la respuesta proteica catabólica, pues la infusión de muy pequeñas cantidades de citocinas proinflamatorias en el cerebro, puede mimetizar respuestas como las del stress, y que el bloqueo central de las citocinas podría ser un enfoque terapéutico futuro²⁸.

Indicaciones de la NPT

Los pacientes con enfermedad crítica son muy difíciles de nutrir y la evaluación no es adecuada, porque entre otras razones, son un grupo heterogéneo, que no ingiere nutrientes en la forma convencional por mucho tiempo. De allí que no pueda generalizarse sobre las guías de soporte nutricional para todo los pacientes críticos.

La meta del soporte nutricional de los pacientes críticos es el mantenimiento y no la repleción, ya que el SN

constituye un coadyuvante a la situación hipermetabólica. El primer paso es reconocer la existencia o el riesgo de desnutrición, lo cual se hace a través de una excelente historia médica y nutricional, seguida por el examen físico y las habituales mediciones de laboratorio, especialmente hemoglobina, albúmina, linfocitos.

El inicio de la NPT debe ser temprano de acuerdo a la patología y una vez que existe estabilidad hemodinámica. Aun cuando no se sabe exactamente cuánto tiempo toleran la inanición los pacientes críticos, la pérdida de tejido magro que se traduce en 20-40 gr de nitrógeno diarios, sugiere que el nivel crítico ocurre a los 14 días. De allí que el comienzo temprano del soporte nutricional disminuye la estadía y las complicaciones en estos pacientes. En un estudio canadiense de pacientes de edad avanzada (70 años o más), que estuvieron sometidos a ventilación mecánica además de la severidad de la enfermedad primaria, se encontró que la desnutrición preexistente estuvo relacionada con la mortalidad a los 6 meses³⁰.

La nutrición excesiva o la subnutrición pueden ir en detrimento del enfermo y se ha reportado que la incidencia de desnutrición en las unidades de cuidados intensivos podrían ser de 50%, por razones multifactoriales (fisiológicas e iatrogénicas)³¹.

Se han descrito los siguientes riesgos en caso de sobrenutrición⁶:

- Aumento de la rata metabólica
- Aumento del consumo de oxígeno
- Hiperglicemia
- Deshidratación secundaria a diuresis osmótica
- Hígado graso
- Producción aumentada de CO₂
- Dependencia del ventilador
- Inmunosupresión
- Sobrecarga de líquidos
- Alteraciones electrolíticas.

Formulación de la NPT:

1) Calorías

Glucosa: 25/Kg/día al inicio e ir aumentando, cuidadosamente, tomando en cuenta que aumenta el CO₂, lo cual va en detrimento de la función ventilatoria.

Lípidos: no menos de 5% de total de calorías, para evitar deficiencia de ácidos grasos. Como sustrato calórico, aún se discute la relación glucosa/lípidos³². Sin embargo la

mejor relación entre glucosa y lípidos en pacientes críticamente enfermos parece ser 50% CH y lípidos 30%.

2) Proteínas:

Aun cuando se ha afirmado que depende de la condición del paciente, es problemática la prescripción de la cantidad óptima, porque su catabolismo es difícil de cuantificar y el cálculo por peso corporal en pacientes críticos, que frecuentemente están sobrehidratados, no es preciso. En varios estudios se ha demostrado que los cambios en el agua corporal durante las dos primeras semanas de la instalación de la enfermedad es de aproximadamente 6 a 10 kg. La recomendación general es administrar 1,2 a 1,3 gr/kg/día y cantidades mayores de 1,5 gr, no llevan a una mayor incorporación de nitrógeno.

Los CH y lípidos deben ser cuidadosamente administrados en cantidades que minimicen la degradación proteica y la lipólisis. %³⁴. En un estudio de 250 pacientes quemados, se correlacionaron el ingreso calórico y el gasto energético basal con el catabolismo proteico muscular, el tiempo de estancia, la dependencia de la ventilación, la sepsis y la mortalidad. Se encontró que el aporte calórico más allá de 1,2x GEE resulta en aumento de la masa grasa sin cambios en la magra y un aumento de la mortalidad.

Durante la última década han avanzado los conocimientos sobre el metabolismo de las emulsiones lipídicas intravenosas y su composición; ha habido un progreso sustancial en el conocimiento de las vías metabólicas de sus partículas (ácidos grasos y vitaminas) hacia tejidos o células específicas.

Los triglicéridos de cadena larga provenientes de la soya representan una fuente valiosa de energía, pero han dado lugar a dudas por su alto contenido en ácidos grasos poliinsaturados, que podrían afectar el estado inmune y las funciones antioxidantes. La introducción de triglicéridos de cadena media a las emulsiones puede neutralizar estas desventajas^{36,37}.

Cuando se compararon los efectos de un nuevo tipo de emulsiones grasas que contienen triglicéridos estructurados con los obtenidos al usar una mezcla de TGL de cadena larga y media en 25 pacientes moderadamente catabólicos, se demostró mejor balance nitrogenado y mejor clearance plasmático en el primer grupo. Sus efectos beneficiosos también han sido demostrados en otros estudios, aunque en pequeños grupos de pacientes³⁹. Más recientemente la incorporación de los ácidos gra

los n-3 (proveniente de aceite de pescado) podría tener aplicación en el tratamiento de las enfermedades agudas catabólicas por su capacidad de reducir respuestas trombóticas e inflamatorias.

Farmacología Nutricional

El uso de la farmaconutrición para el apoyo en el cuidado de pacientes quirúrgicos está bien establecido, pero aún está bajo investigación. Fórmulas complejas conteniendo glutamina, arginina y ácidos grasos n-3, acortan la estancia hospitalaria, disminuyen la incidencia de infecciones todo lo cual lleva a una disminución de costos. Los efectos son mayores en pacientes con trauma importante, incluyendo quemaduras, procedimientos quirúrgicos mayores, especialmente si están desnutridos y aquellos críticamente enfermos en las Unidades de Cuidados Intensivos con infección existente⁴⁰.

Glutamina: es considerada un AA semiesencial cuyos niveles son bajos en los tejidos posterior al stress, es la fuente de energía primaria de los enterocitos y es necesaria para la rápida división de las células del sistema inmune⁴¹. Es beneficiosa en pacientes con alto grado de stress y mínima reserva energética y proteica. Esto incluye los pacientes de mayor edad, postoperatorios, con cáncer y niños pretérmino.

Arginina: también considerada un aminoácido semi-esencial contribuye en múltiples procesos metabólicos, incluyendo la liberación de hormona de crecimiento y la función inmune. Actualmente se sabe que tiene particular importancia en el origen de óxido nítrico, como estabilizador endotelial en pacientes críticamente enfermos³.

Los aminoácidos de cadena ramificada son aminoácidos esenciales y la fuente primaria de energía para los tejidos periféricos como los músculos esqueléticos. Aun cuando se ha afirmado que mejoran el balance nitrogenado, los estudios randomizados prospectivos no han demostrado este resultado; sin embargo, su uso en pacientes no está bien establecido, excepto en la encefalopatía hepática. El mecanismo exacto de esta es desconocido, pero actualmente es considerado como un desorden en el balance de los neurotransmisores, especialmente los del sistema aminérgico.

Hay evidencia cada vez mayor, de que el pronóstico de

los pacientes con enfermedad hepática severa está relacionado con la severidad de la desnutrición y el énfasis debe ser en administrar suficientes proteínas para promover un balance nitrogenado positivo, y preferiblemente con AA de cadena ramificada porque se corrige el imbalance de aminoácidos, disminuye el catabolismo proteico, y en pacientes críticamente enfermos y sépticos aumenta la síntesis de proteínas⁴².

Sales de α -ketoglutarato ornitina: Formadas por una molécula de α -ketoglutarato y dos de ornitina. Se ha encontrado que estimula la hormona de crecimiento y la liberación de insulina. Sirve como precursor biosintético de la glutamina y es bien tolerada por vía parenteral y enteral. A dosis de 20 gr/día produjo mejoría en la cicatrización de las heridas, del balance nitrogenado, y atenuó la pérdida muscular.

Un comentario aparte merece la Hormona de Crecimiento recombinante, que ha sido utilizada por más de dos décadas para revertir el catabolismo proteico y disminuir la duración de la ventilación mecánica. Esto se ha demostrado en varios estudios pequeños, pero en contraste con esto en un estudio randomizado multinacional se encontró que el empleo de esta sustancia, en dosis 10-20 veces mayores que las usadas en terapia de reemplazo, causó un excesivo aumento de la mortalidad relacionado con infecciones y falla multiorgánica^{44,45}.

Inmunomodulación en pacientes críticamente enfermos

Posterior a trauma severo o shock hemorrágico, la meta es disminuir la fase inflamatoria temprana secundaria a la masiva liberación de mediadores para evitar el desarrollo de sepsis, y los inmunomoduladores deben prevenir la hiperactivación de linfocitos, macrófagos, granulocitos y células endoteliales. Existen muchas sustancias que están en estudio para lograr estas metas, algunas de las cuales son: IFN-g, AC monoclonal FNT, Antagonista de los receptores del Factor activador de plaquetas (sepsis), antitrombina III a altas dosis, antagonista de bradikina, ibuprofen, pentoxifilina, proteína c recombinante.

Finalmente, el campo del soporte nutricional, abre un mundo de posibilidades terapéuticas que están siendo exploradas y cuyos resultados terapéuticos serán cada vez más frecuentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baron RB. Protein-energy malnutrition. In Benett JC and Plum F (ed) Cecil Textbook of Medicine, 1996 pp: 1154-60 WB Saunders, Philadelphia.
2. Bastidas J, Essenfeld-Sekler E. Los Marcadores nutricionales en la evaluación de pacientes desnutridos y sujetos sanos. Estudio prospectivo en 100 sujetos. Trabajo especial para optar al título de *Magister Scientiarum en Medicina Interna*, UCV. 1983.
3. Alvarez C y Essenfeld-Sekler E Oxido Nítrico y Desnutrición. *Med Intern (Caracas)* 2000;16:43-4.
4. Butterworth CE. The Skeleton in the hospital closet *Nutr Today* 1974; 9:4-8.
5. Blackburn GL The interaction of the science of nutrition with the science of medicine. *J Parent Ent Nutr* 1979; 3:131-36.
6. Wilmore DW. Metabolic Response to severe surgical illness: Overview. *World J Surg.* 2000;24:705-11.
7. Pomposelli JJ, Flores EA, Bistrrian BR: Role of biochemical mediators in clinical nutrition and surgical metabolism. *J Parent Enter Nutr*, 1988; 12: 212-20.
8. Lowe DK, Jacobs DO, Wilmore DW. Metabolic Background. In Fischer JE (ed) *Total Parenteral Nutrition*. 1991.pp: 165-78. Uffle, Brown and Company, Boston.
9. DeWys WD. Management of cancer cachexia. *Semin Oncol* 1985;12:452-60.
10. Arora NS, Rochester DF. Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in undernourished patients. *Am Rev Resp Dis* 1982 126 5/8.
11. Anker SD, Ponikowski PP. Varnet S, Wasting as independent risk factor of survival in chronic heart failure. *Lancet* 1997;349: 1050-3.
12. Anker SD, Swan JW, Volterrani M. The influence of muscle mass, strength, fatigability and blood flow on exercise capacity in cachectic and non-cachectic patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1997;18:259-269.
13. Anker SD, Clark AL, Teixeira MM. Loss of bone mineral in patients with cachexia due to chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1998;83:612-15.
14. Poehlman ET, Scheffers J, Gottlieb SS. Increased resting metabolic rate in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1994;121:860-62.
15. MP. Gastrointestinal mucosal injury in experimental models of shock, trauma and sepsis. *Crit Care Med* 1991;19:627-41.
16. Haydock DA, Hill OL. Improved wound healing response in surgical patients receiving intravenous nutrition. *Br J Surg* 1987;74: 320-23.
17. Dabrowski GP, Rombeau JL Practical nutritional management in the trauma intensive care unit *Surg Clin North Am* 2000;80:921-32.
18. Wojnar MM, Hawkins WG, Lang CH. Nutritional support of the septic patient. *Crit Care Clin* 1995;11:717-33.
19. Streat SJ, Plank LD, Hill GL. Overview of modern management of patients with critical injury and severe sepsis. *World J Surg* 2000;24:655-63.
20. Chen YC, Liu Cj, Jiang DD, Yang PC, Chang SC. Risk factors for ICU mortality in critically ill patients. *J Formos Med Assoc* 2001;100:656-61.
21. Jeejeeboy KN. Enteral and parenteral nutrition: evidence-based approach. *Proc Nutr Soc* 2001;60:339-402.
22. Jeejeeboy KN total parenteral nutrition: potion or poison. *Am J Clin Nutr* 2001;74:160-3.
23. Queen Samour P, Blackburn GL. The Importance of Nutrition in Medical Practice. In Shikora SA and Blackburn GL (eds) *Nutrition Support. Theory and Therapeutics*. 1997. Chapman and Hall. ITP. pp:3-20.
24. Haselgren PO, Fischer JE. The ubiquitin-proteasome pathway. *Ann Surg* 1997;225: 307-12.
25. Plank LD, Hill GL. Similarities of changes in body composition in intensive care patients following severe sepsis or major blunt injury. *Ann NY Acad Sci* 2000;904:592-602.
26. Uehara M, Plank LD, Hill GL. Components of energy expenditure in patients with severe sepsis and major trauma: a basis for clinical care *Crit Care Med* 1999;27:1295-302.
27. Plank LD, Hill GL Sequential metabolic changes following induction of systemic inflammatory response in patients with severe sepsis or major blunt trauma. *World J Surg* 2000; 24: 630-38.
28. Wilmore DW. Metabolic response to severe surgical illness: overview. *World J Surg* 2000;24:705-11.
29. Webster NR, Galley HF. Nutrition in the critically ill patients. *Br J Nurs* 2000; 9:373-9.
30. Dardaine V., Dequin PF., Ripault H, Constans T, Ginies G. Outcome of older patients requiring ventilatory support in intensive care: impact of nutritional status. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:564-70.
31. Quirk J: Malnutrition in critically ill patients in intensive care units. *Br J Nurs* 2000; 9:537-41.
32. Tappy L, Schwarz JM, Schneiter P, Cayeux C, Revelly JP, Fagerquist CK, Jequier E, Chiolero R. Effects of isoenergetic glucose-based or lipid-based parenteral nutrition on glucose metabolism, *de novo* lipogenesis and respiratory gas exchanges in critically ill patients. *Crit Care Med* 1998;26:860-7.
33. Ishibas N., Plank LD, Sando K., Hill GH. Optimal protein requirements during the first 2 weeks after the onset of critical illness. *Crit Care Med* 1998;26:1523-35.
34. Politano LM. Parenteral nutrition in trauma patients: Glucose-based, lipid-based, or none? *Crit Care Med* 1998;26:813-14.
35. Hart DW., Wolf SE., Herndon DN, Chinkes DL, Lal SO, Obenk MK, Beauford RB, Micak RT. Energy expenditure and caloric balance after burn; increased feeding leads to fat rather than lean mass accretion. *Ann Surg* 2002;235:152-61.
36. Carpentier YA, Dupont IE. Advances in intravenous lipid emulsions. *World J Surg* 2000;24:1493-7.
37. Driscoli DF, Adolph M, Bistjian BR. Lipid emulsions in parenteral nutrition. In Rombeau JL and Rolandelli RH (ed) *Parenteral Nutrition* 2001. pp:35-59. WB Saunders Company Philadelphia.
38. Kruiemel JW, Naber TH, van der Vliet JA, Carnheim C, Katan MB, Jansen JB. Parenteral structured triglyceride emulsion improves nitrogen balance and is cleared faster from the blood in moderately catabolic patients. *JPEN* 2001;25:237-44.
39. Lindgren BF, Ruokonen E, Mafnusson-Borg, Takala J. Nitrogen sparing effect of structured triglycerides containing both medium- and long-chain fatty acids in critically ill patients; a double blind randomized controlled trial. *Clin Nutr* 2001;20: 43-8.
40. Alexander JW: Nutritional pharmacology in surgical patients. *Am J Surg* 2002;183:349-52.
41. Neu J, De Marco V, Li N. Glutamine: clinical applications and mechanisms of action. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5:69-75.
42. Sheung-Tat F, Tung, Ping R. Liver disease and parenteral nutrition. In Rombeau JL and Rolandelli RH (eds) *Parenteral Nutrition*, third edition, 2001:pp 392-406.
43. Jonas CR, Griffith DP, Bergman GF, Leader Lm, Ziegler TR Nutrient pharmacotherapy. In Rombeau JL and Rolandelli RH (eds) *Parenteral Nutrition*, third edition, 2001:pp:562-79.
44. Raguso CA, Genton L, Kyle U, Pichard C. Management of catabolism in metabolically stressed patients: a literature survey about growth hormone application *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001;4:313-20.
45. Ruokonen E, Takala of growth hormone therapy in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5:199-209.
46. Napolitano LM, Faist E, Wichman MW, Coimbra R. Immune dysfunction in trauma Surgical Clinics of North America, 1999;79:1385-1416.
47. Conolly AB, Vernon DR. Manipulations of the metabolic response for management of patients with severe surgical illness; review. *World J Surg* 2000;24:696-704.

MEDICINA INTERNA EN EL SIGLO XXI ¿ENTERA O FRAGMENTADA?

Carlos A. Moros Gherzi*

A pesar de los obstáculos que la Medicina Interna ha encontrado en algunos países -entre ellos Venezuela- para su debida utilización por los organismos de salud, es un hecho cierto como lo pueden comprobar experiencias muy calificadas de diversas naciones, que sus servicios serán progresivamente solicitados por los requerimientos de los sistemas de salud ante los retos que la propia dinámica de la evolución de la medicina en el Siglo XXI le plantean.

Esta afirmación parecería ser una contradicción en relación a lo que ocurre en nuestro país con los egresados de los postgrados de Medicina Interna, ya que hay evidencias importantes de la subespecialización que ocurre en las cohortes de las promociones anuales de dichos cursos, lo cual ha sido señalado en diversos artículos publicados en esta revista.^{1,2,3}

Este fenómeno ha ocurrido y ocurre también en otras latitudes. En artículo anterior⁴ señalamos las causas que a nuestro juicio inciden en la génesis de ese fenómeno en Venezuela pero no hay duda que una de las fundamentales es la ausencia de una institucionalización de la medicina Interna en la estructura del Ministerio, ahora de Salud y Desarrollo Social. No hay una División, Departamento o Sección de Medicina Interna que se ocupe de diagramar una política para la utilización de los Internistas que egresan de los cursos de Postgrado que tienen las universidades Central de Venezuela, de Los Andes, del Zulia, de la de Carabobo, de la Centrooccidental Lisandro Alvarado y de la Universidad de Oriente. Un profesor de uno de esos cursos me comentó recientemente que varios

egresados intentaron continuar como Internistas pero al no conseguir una ubicación en esa cualidad, por la falta de cargos para Internistas se vieron forzados a optar por cursos de subespecialización. Sin embargo, a pesar de lo que ha venido ocurriendo, el análisis de nuestra especialidad en la perspectiva de la medicina del siglo XXI nos señala que, como ha acaecido en otros países, la demanda de la Medicina Interna en Venezuela concebida como lo establece la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, es decir como una especialidad general que atiende al hombre sano o enfermo desde la adolescencia hasta la senectud con una visión holística y a través de una práctica integralista, será un hecho incontrovertible y que los organismos de salud tendrán la imperativa obligación de promoverla e insertarla debidamente en todas sus estructuras organizativas.

En efecto, este siglo se caracteriza por un incremento ostensible de los conocimientos médicos lo cual hará factible cada vez en mayor grado la comprensión en profundidad de las enfermedades y la existencia de tecnologías avanzadas para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes.⁴

Como consecuencia de esos adelantos, ocurrirán también cambios sustanciales atinentes a la prevención, que alcanzará excepcionales metas⁵, y a los métodos de diagnóstico y tratamiento que darán impresionantes resultados en su aplicación a los pacientes, erigiéndose así la perspectiva de una mejoría sustancial de la salud y de sus efectos beneficiosos sobre la calidad de vida del individuo y de la sociedad.^{6,7,8}

Pero, esa medicina dotada de amplios poderes plantea varios e importantes problemas que, como veremos, tie-

* Médico Internista, Ex Presidente de la SVM, Ex Rector de la UCV.

nen influencia determinante en todo el sistema de salud y una específica incidencia en los recursos humanos médicos que hagan posible su aplicación.

En primer término, la posibilidad de su viabilidad, es decir pasar de la utopía a la realidad en el contexto de los costos de los servicios de salud y de los presupuestos que se asignan para este sector ya que, aún en países con inversiones elevadas en el área, se evidencia el problema derivado de la puesta en marcha de una medicina así concebida, por el alto costo que acarrea y por supuesto, su aplicabilidad es extremadamente difícil cuando los presupuestos son insuficientes y hay profundas desigualdades económicas y sociales entre sus habitantes, como ocurre en países subdesarrollados.

De no lograrse en el futuro el equilibrio entre cobertura/ equidad y la calidad de la atención sobre la base de los nuevos adelantos científicos para toda la colectividad, se producirá una exclusión de los sectores de menores recursos que no tendrán acceso a ellos como ya está acaeciendo, lo cual está en contra de los postulados esenciales de la medicina. En efecto, en los Estados Unidos, acorde a Dalen (2000)⁹ para 1998 se invirtió en salud la suma de 1.2 trillones de dólares, la más alta del planeta y una causa significativa de esa elevada inversión la conformaba, la introducción de nuevos y muy efectivos, pero también muy costosos, procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Como consecuencia de esa situación los administradores y los usuarios se encontraron con que no podían soportar más los seguros en salud por lo cual comenzaron a aumentar los ciudadanos no asegurados, que para 1999 sumaban 44 millones de personas.

Ahora bien, aparte de causas especiales que efectivamente propician el uso exagerado de los modernos recursos tecnológicos para apoyar especialmente los diagnósticos, como ocurre con la llamada medicina defensiva, utilizada como medio de protección ante posibles demandas por mala práctica, hay evidencias concretas de que ese hecho es consecuencia de la indicación de esos métodos de diagnóstico sin una correcta aplicación de los procedimientos clínicos, los cuales exigen que los exámenes complementarios —excepto los que obedecen a exploraciones ligadas con la prevención— se realicen de acuerdo al diagnóstico clínico y no sean en ningún momento substitutivos del razonamiento intelectual que resulta de la aplicación de la historia clínica.

La racionalidad en el uso de los exámenes complejos y costosos ha sido así objeto de atención de diversas so-

ciudades y agrupaciones científicas porque de no ocurrir cambios sustanciales en ese aspecto, su elevado costo como se deriva del señalamiento de Dalen en Estados Unidos sobre los millones de personas no aseguradas, se producirá una verdadera exclusión de densos sectores de la sociedad de su beneficio.

Por eso, aunque parezca paradójico, la viabilidad de la aplicación de todos esos adelantos para la globalidad de la población será factible en la medida en que se lleve a cabo un excelente examen clínico sobre la base de una densa y pormenorizada historia clínica y la elaboración consecuente del diagnóstico.

Los Internistas han tenido en la historia clínica su más acendrada herramienta de trabajo y son entrenados para realizar una práctica profesional en la cual la pertinencia de las exploraciones en relación a la elaboración diagnóstica constituye una de las claves de la especialidad. Esa característica le permite ser un filtro esencial y una guía para el propio uso e interpretación de la exploración complementaria, con la convicción de que los exámenes innecesarios engendran más exámenes, lo cual implica entrar en una situación no controlable que puede incluso obscurecer el diagnóstico.

Más aún, si por estas probadas razones, el Internista se configura como uno de los especialistas más indicados para la medicina del Siglo XXI en el marco conceptual señalado, otras características de su práctica profesional lo harán más necesario, entre otras en primer término, que el espectro de su ejercicio es aplicable a un amplio sector de la población ya que atiende personas desde la adolescencia hasta la senectud y segundo, que no limita su actividad a determinadas enfermedades sino que por el contrario pueden solicitar sus servicios personas con variados y numerosos motivos de consulta. Finalmente, que en su trabajo médico asume la continuidad en la atención que presta hacia sus pacientes —aún cuando solicite interconsultas— y que extiende esa actividad al entorno familiar y social.

Pero además, el Internista complementa este rol en los aspectos mencionados con otro atributo que exige en ese mismo camino el sistema de salud, su capacidad resolutoria ante los pacientes que atiende. Efectivamente, se aspira que el tercer nivel, el Hospital, pueda dedicarse a las funciones para los cuales está destinado y no estar atiborrado de pacientes para muchos de los cuales la solución de sus problemas está a nivel del primero y se

gundo nivel. La acción del Internista en los tres niveles es la garantía de un personal preparado en postgrado para imprimirle al sistema capacidad resolutoria, la eficiencia y la eficacia que estos asuntos exigen y hace cierta la posibilidad de obtener la calidad de la atención en una beneficiosa relación inversión/costo.

Un segundo aspecto del requerimiento de los Internistas en el presente siglo, tiene que ver con las características que deberá tener la atención médica con motivo de la aplicación de las innovaciones descritas, consecuencias del impacto científico y tecnológico en el ejercicio de la práctica profesional. Efectivamente, como señalan Fletcher y Fletcher,¹⁰ los diagnósticos en el futuro serán más fáciles y de mayor precisión como efecto de los avances tecnológicos en la genética y la biología molecular; el mapa genético descubrirá la susceptibilidad aumentada a enfermedades; la imagenología casi podrá visualizar la total anatomía interna sin invasión física al cuerpo y los scans podrán exponer los componentes químicos del organismo. Los diagnósticos y tratamientos se harán menos invasivos y la información computarizada dará el conocimiento preciso que exige la situación planteada.

Si se llegara a transformar en realidad la práctica médica en estos términos, y llegáramos a la aplicación para todos de esas metas descritas por los citados autores, lo que más se requerirá en el futuro serán clínicos expertos, dotados de una gran capacidad para integrar y producir el adecuado balance de la compleja información que incide en el ejercicio de la clínica, alguien que tenga competencia para interpretar ese conjunto de impresionantes avances y visualizarlas en un contexto holístico que lleve a sabias decisiones. La acción de ese médico por otra parte, no podrá quedar limitada a un aspecto de la medicina sino tendrá que valorar todos: la biología de las enfermedades, el contexto social y económico en que ocurren, las especiales condiciones del enfermo y sus preferencias.

Dentro de los retos que enfrentará en ese camino, ocupa un lugar prominente -además de la experticia clínica- la capacidad de adentrarse en nuevas disciplinas como el manejo de la información, los nuevos roles de la epidemiología clínica, de la medicina del comportamiento, de los aspectos económicos del ejercicio médico y de la ética.

Sin lugar a dudas y como ha sido reconocido por diversos autores que se han ocupado de este tema, muchas de esas cualidades que se le exigirán a los médicos en esta

centuria, son las que los médicos internistas han exhibido durante mucho tiempo y que representan los valores tradicionales de la Medicina Interna como especialidad.

De allí, que a pesar del proceso de subespecialización que hemos anotado antes, lo que el futuro solicitará como una verdadera necesidad de la Medicina Interna es que conserve y amplíe su rol de Generalista. Como bien lo han afirmado Fletcher y Fletcher anteriormente citado, la Medicina Interna ejercerá una posición de liderazgo asumiendo la concepción holística en su ejercicio, postulado esenciales de las sociedades científicas que la representan entre ella nuestra sociedad venezolana y no sobre la base de su fragmentación, que la haría jugar un papel periférico en ese escenario, introduciendo por supuesto en su práctica, los cambios sistémicos requeridos para responder con precisión a las necesidades futuras de generalistas altamente capaces. Numerosos artículos provenientes del American College of Physicians y de otros organismos similares a nuestra asociación nos señalan que ese es el camino correcto.

Creemos por estas consideraciones que nuestra Sociedad Venezolana de Medicina Interna, deberá centrar buena parte de sus actividades en el perfeccionamiento de todos los mecanismos que acrecienten nuestra condición para dar respuestas a la necesidad futura de Internistas Generalistas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Las Prelaciones de las subespecialidades y los postgrados de Medicina Interna. Editorial. Med Intern (Caracas) 1987; 3(3-4): 93-95.
- 2.- Moros Ghersi, CA: La enseñanza de Postgrado de Medicina Interna en Venezuela. Análisis histórico. Estado Actual Med Intern (Caracas) 1988; 4 (3-4) :106-113.
- 3.- Prado R, Castro R., Cuadra, C: Situación actual de la Medicina Interna en Venezuela. Med Intern (Caracas) 1996; 12 (1): 33-36.
- 4.- Moros Ghersi, CA :El enfoque clínico y el manejo del paciente en el siglo XXI en el contexto de los avances de la Medicina. Arch. Hosp. Vargas 2000; 42 (4) :299-304.
- 5.- Oletta JF: Prevención y Salud para el siglo XXI. Arch. Hosp. Vargas 2000; 42 (4): 291-299.
- 6.- Solís O.: La Imagenología del Futuro Arch. Hosp. Vargas 2000; 42 (4):289 -290.
- 7.- Bello A. :La Cirugía Cardiovascular en perspectiva. Arch. Hosp. Vargas 2000; 42 (4):290-2291.
- 8.- Vargas F. de A: El Genoma Humano. Sus implicaciones en el ejercicio de la medicina. Arch. Hosp. Vargas 2000; 42 (4) :285-288.
- 9.- Dalen JE: Health care in America. The good, the bad and the ugly. Arch Intern Med 2000;160 (17):2573-2576.
- 10.- Fletcher Rh;Fletcher S: What is the future of Internal Medicine? Ann Intern Med 1993; 119 (11): 1144-1145.

**Penfigoide buloso, en miembro superior de mujer
con cáncer gástrico**

*Dr. Juan José Daza R. **



Lesiones ampollares compatibles con esta afección, en brazo y antebrazo de mujer que padece cáncer gástrico.

Acanthosis nigricans tipo V en axila de mujer con cáncer gástrico



Lesiones papilomatosas de color negro en axila de mujer con cáncer gástrico.

* MASVMI. Hospital Militar

CONSUMO DE ALCOHOL Y CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DEL ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO TISULAR ENDÓGENO

Mayelis M. Paz Sánchez*, Yelitza Y. Rodríguez Cervellón**, Salvatore Verlezza Armenio**

RESUMEN

Objetivo: Se trata de un estudio caso control transversal y descriptivo, donde se evaluó la asociación entre diferentes patrones de consumo de alcohol y la concentración plasmática del activador del plasminógeno tisular endógeno (t-PA) antigénico, como expresión de fibrinólisis intravascular. **Métodos:** Se estudiaron 118 casos y 10 controles masculinos, entre 30-70 años, aparentemente sanos. Se realizó una historia clínica completa con énfasis en el consumo de alcohol. Se determinaron niveles de t-PA, fibrinógeno y perfil lipídico. **Conclusión:** Se encontró que el consumo de alcohol eleva los niveles de t-PA independientemente de los gr/OH consumidos, sin modificaciones con respecto a la edad ni tipo de bebida. No se modificó el colesterol ni sus subfracciones. Se elevaron los niveles de triglicéridos. La asociación entre consumo de alcohol y tabaquismo aumenta el fibrinógeno.

Palabras claves: alcohol, t-PA, fibrinólisis.

ABSTRACT

Objectives: We performed a case-control, tranverse and descriptive study to evaluate the relationship between different patterns of alcohol ingestion and the plasmatic concentration of antigenic t-PA, as expression of intravascular fibrinolysis. **Methods:** we studied 128 male subjects, 118 cases and 10 controls, whose age was 30-70 years. A survey was conducted, which included a comprehensive clinical history with emphasis in alcohol consumption; t-PA levels, fibrinogen and lipids were measured. **Conclusions:** Alcohol drinking increases t-PA, independently of the amount of alcohol, age and type of drink; neither cholesterol or its fractions changed. There was an increase of triglycerides, and in smokers fibrinogen was higher.

Key words: alcohol, t-PA, fibrinolysis.

MARCO TEÓRICO

La cardiopatía isquémica, expresa el conflicto existente entre la circulación coronaria y su órgano diana, el músculo cardíaco. Su importancia radica en que es la

primera causa de muerte en el mundo desarrollado. A pesar que la mortalidad coronaria ha disminuido en un 50%, aún sigue vigente. La angina, el infarto de miocardio, la muerte súbita y la insuficiencia cardíaca representan el 30 a 50% de la mortalidad total en nuestro medio^{1,2}.

El "villano de la historia," no es el músculo cardíaco, sino la arteria coronaria afecta de aterosclerosis que le irriga³.

* Trabajo especial de investigación presentado para optar por el título de Especialista en Medicina Interna. Noviembre 2001. Comisión de Estudios de Postgrado, Facultad de Medicina. UCV.

** Curso de especialización en Medicina Interna. Hospital General del Oeste "Dr. José Gregorio Hernández", Los Magallanes, Caracas, Venezuela.

La aterosclerosis, es un proceso patológico progresivo que generalmente comienza en la niñez y no presenta manifestaciones clínicas hasta la cuarta o quinta década de la vida. Hasta hace poco tiempo la aterosclerosis era considerada como un proceso degenerativo debido al acúmulo de lípidos y material necrótico en las lesiones avanzadas. Hoy en día se reconoce a la aterosclerosis como un proceso multifactorial, consistente en una extensiva proliferación de las células de músculo liso dentro de la íntima de la arteria afecta, a veces complicada con fenómenos de trombosis y en algunos casos asociada con la formación de nuevos vasos (angiogénesis)⁴.

La forma y el contenido de una lesión avanzada de aterosclerosis es el resultado de cuatro procesos biológicos fundamentales:

- Proliferación de las células del músculo liso de la íntima, junto con el acúmulo de macrófagos y linfocitos T.
- Formación por parte de las células musculares lisas, de matriz de tejido conectivo, incluyendo colágeno, fibras elásticas y proteoglicanos.
- Acumulación, en el interior celular, así como en el tejido conectivo circulante (extracelular) de lípidos, bien en forma de ésteres de colesterol, o como colesterol libre.
- La trombosis y la angiogénesis completan el cuadro.

Dependiendo del proceso biológico predominante, el tipo de placa de ateroma será densa y fibrosa o de contenido fundamentalmente lipídico.

Las lesiones de la aterosclerosis han sido clasificadas en siete tipos⁵:

La primera lesión que dará lugar a la formación futura de la placa de aterosclerosis es la **ESTRÍA GRASA**. El colesterol LDL circulante pasa al endotelio, es atrapado por la matriz extracelular subendotelial y mínimamente oxidado por radicales libres de oxígeno procedentes del propio endotelio, para luego ser oxidado por completo por los monocitos convertidos en macrófagos. Los macrófagos emiten receptores de radicales libres, que captan ávidamente el LDL completamente oxidado y se transforman en células espumosas, cargadas de colesterol, constituyendo la base celular de la estria grasa. También entran linfocitos T en la pared arterial, constituyendo junto a las células espumosas, el infiltrado celular típico de las estrías grasas. Los macrófagos liberan sustancias estimulantes del crecimiento, las cuales inducen la proliferación de las células muscula-

res lisas de la capa media arterial. Por otro lado, las LDL oxidadas producen un efecto tóxico sobre las células endoteliales, conduciendo a disfunción endotelial, debida a la cual el endotelio produce sustancias con acción quimiotáctica, estimulantes del crecimiento y proagregantes⁵.

Todo esto origina una íntima infiltrada por lípidos, monocitos, macrófagos, células espumosas y células musculares lisas, constituyendo la placa de ateroma. Las células endoteliales sufren necrosis favoreciendo la agregación plaquetaria, a su vez, las plaquetas activadas liberan sustancias proagregantes y mitogénicas, lo cual contribuye aún más a la agregación plaquetaria y proliferación de células musculares lisas⁵.

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) ejercen un efecto protector que ha sido demostrado en estudios epidemiológicos por la vía del denominado transporte inverso del colesterol y por su acción antioxidante. Para el transporte inverso del colesterol por las HDL son necesarios los receptores que permitan el flujo del colesterol hacia la HDL y desde ésta hacia la vía del metabolismo hepático. La síntesis transcripcional de los receptores es modulada por la actividad del peroxisoma, organelos nucleares que además participan en la transcripción genética responsable de la síntesis de la lipasa lipoproteica (LPL) necesaria para la síntesis de HDL. Los peroxisomas activados por el factor proliferador constituyen un paso necesario para la síntesis de HDL y sus funciones, que influyen en el primer elemento desestabilizador de la placa: el contenido lipídico del núcleo⁵.

Es importante la producción de un radical libre gaseoso, el óxido nítrico, que juega un papel fundamental en la regulación del tono vasomotor, actuando también como antiagregante y antiproliferativo, "barriando" los radicales libres que oxidan el colesterol. El óxido nítrico tiene diversos papeles fisiológicos en el sistema cardiovascular incluyendo la regulación del tono vascular, la contractilidad miocárdica, la integridad y la permeabilidad endotelial, la proliferación de células vasculares e interacciones endotelio-leucocitarias⁶.

El endotelio mantiene una superficie luminal no adhesiva y regula los mecanismos anticoagulantes, fibrinolíticos y antitrombóticos, lo cual resulta en un delicado equilibrio entre los factores que regulan la trombosis y aquellos que regulan la fibrinólisis.

La trombosis produce fenómenos isquémicos que en muchas ocasiones desembocan en patologías como el infarto del miocardio y los accidentes cerebrovasculares de tipo trombótico o embólico. Tanto la hemostasia como la coagulación y la trombosis dependen de cuatro elementos importantes:

1.- **La pared vascular con su endotelio de revestimiento y el tejido conectivo subendotelial.**

Cuando un vaso sanguíneo se lesiona por ruptura de una placa ateromatosa, se ponen en acción los mecanismos responsables de la aterogénesis.

2.- **Las plaquetas**, esenciales tanto para la hemostasia como para la formación de trombos. La lesión de las células endoteliales expone el colágeno subendotelial, altamente trombogénico, al cual se adhieren las plaquetas. Este fenómeno conlleva a la activación plaquetaria, que cursa con cambios en la forma de éstos elementos así como una reacción caracterizada por liberación de sustancias como el ADP, tromboxano A₂ (TxA₂) y la serotonina. Estas sustancias median el reclutamiento de plaquetas (ADHERENCIA PLAQUETARIA), pero al mismo tiempo favorece la siguiente etapa, donde las mismas se agrupan unas sobre otras (AGREGACIÓN PLAQUETARIA).

3.- **El sistema de coagulación.** El mecanismo de la coagulación es un proceso complejo, multifactorial y fisiológico que incluye la continua activación y neutralización de los factores que intervienen en ella. La alteración de éste complejo sistema puede ocasionar, bien sea fenómenos hemorrágicos o trombóticos. Los factores de la coagulación circulan en forma inactiva y la mayoría de ellos actúan como proteasas o como cofactores necesitando en algunos casos la presencia de calcio y fosfolípidos de la membrana plaquetaria para poder actuar. La activación de éstos factores se organiza a manera de cascada, en la cual la activación proteolítica de un factor lo hace capaz de activar a otro. La coagulación termina en la transformación de una proteína soluble, el fibrinógeno; y en otra insoluble, la fibrina¹.

Existen dos vías para la formación del coágulo de fibrina, la intrínseca, que se lleva a cabo en respuesta a una pared vascular anormal sin daño tisular grave y la extrínseca que se inicia en respuesta al daño tisular. Finalmente ambos convergen en una vía común (activación del factor X) en la cual la protrombina es activada a trombina y ésta actúa sobre el fibrinógeno para convertirlo en fibrina.

4.- **El sistema fibrinolítico.** Encargado del control de la degradación enzimática de la fibrina. Este meca-

nismo necesita la acción coordinada de zimógenos, enzimas, activadores e inhibidores, proceso que se inicia con el paso del plasminógeno a plasmina⁷.

Una de las principales propiedades fibrinolíticas del endotelio es su capacidad para sintetizar y liberar t-PA que convierte el plasminógeno en plasmina que degrada al fibrinógeno y a la fibrina por proteólisis. La liberación del t-PA es modulada por el estrés, la oclusión venosa, la trombina, la bradiquinina y las citoquinas. Las células endoteliales también sintetizan y liberan el inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1), el más potente inhibidor endógeno del t-PA. Los niveles del PAI-1 se han relacionado con un gen que regula su expresión (4G/5G) sugiriendo que ejerce un efecto en la isquemia miocárdica al frenar la producción del t-PA. El balance entre la producción del t-PA y el PAI-1 en las células endoteliales pueden o no favorecer la trombosis^{6,7}.

EFFECTO DE LAS LIPOPROTEÍNAS SOBRE LA ATEROGENESIS

Las lipoproteínas ricas en triglicéridos (TG), están acompañadas por la elevación del factor VII de la coagulación y del PAI-1, con el resultante aumento de la viscosidad sanguínea⁸.

Las lipoproteínas de baja densidad (LDLc) promueven la agregación plaquetaria y expresión de factores tisulares; sus niveles están relacionados con los factores de coagulación vitamina K dependientes y fibrinógeno. Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) elevan el PAI-1. Por el contrario, las lipoproteínas de alta densidad (HDLc), tienen propiedades antitrombóticas que llevan a la inhibición de la agregación plaquetaria y eritrocitaria, reduciendo la viscosidad sanguínea y disminuyendo por lo tanto, la actividad del PAI-1 con el aumento resultante del t-PA^{5,9}.

Por otra parte, se ha señalado al fibrinógeno como el principal determinante de la viscosidad sanguínea y plasmática, predictor independiente de enfermedad vascular aterosclerótica, sus niveles pueden utilizarse para estratificar el riesgo cardiovascular en pacientes con o sin enfermedad coronaria establecida. El fibrinógeno tiene una débil, pero positiva asociación con las LDLc y triglicéridos (Tg), e inversamente asociadas con las HDLc^{8,10}. Sus niveles se modifican por factores extrínsecos como el cigarrillo y el alcohol. El cigarrillo

tiene efectos aterogénicos y facilita la trombosis por aumento del fibrinógeno (Fg) y la viscosidad sanguínea y alteración de la función plaquetaria. Existe además una correlación positiva entre el Fg, glicemia y los lípidos con el desarrollo de enfermedad arterial aterosclerótica. Por el contrario el consumo moderado de alcohol disminuye los niveles de Fg lo cual parece ser consecuencia de la estimulación en la producción del t-PA¹¹.

Se ha establecido que el incremento del riesgo de eventos cardiovasculares está asociado con elevados niveles de factores de coagulación e inhibidores de la fibrinolisis. En sujetos que desarrollaron infarto del miocardio se han documentado niveles elevados del principal inhibidor de la fibrinolisis (PAI-1).

En estudios prospectivos se demostró que el deterioro de la fibrinolisis es un fuerte determinante de eventos isquémicos cardiovascular lo cual acelera el proceso de aterosclerosis con el desarrollo subsiguiente de trombosis¹².

ALCOHOL y t- PA

La relación entre la ingesta de bebidas alcohólicas y el menor riesgo de enfermedad coronaria es un hecho bien establecido desde el comienzo de la década de los 80 y quizás sea uno de los factores más importantes de protección conferido por la conocida dieta del Mediterráneo. Diversos estudios epidemiológicos muestran que la relación entre la ingesta de alcohol y el riesgo coronario tiene forma de "curva J", de modo que los bebedores moderados tendrían menor mortalidad coronaria^{13,14}.

Cabot en 1904 demostró tal asociación al evidenciar menor incidencia de lesiones ateroscleróticas en autopsias de pacientes con historia de ingesta de alcohol^{9,15}.

Por consumo moderado se define una ingesta máxima de 15 a 30 gramos de alcohol al día. Para Shaper entre los bebedores moderados además de la mortalidad coronaria baja se encuentra el menor porcentaje de fumadores así como las cifras de presión arterial y el índice de masa corporal más bajo¹⁶.

Actualmente se acepta que los efectos benéficos de la ingesta alcohólica moderada en la reducción de la enfermedad arterial coronaria están mediados por la elevación de las HDL en un 50% y por otros factores implicados en el desarrollo de la enfermedad arterial coro-

na (EAC) como la inhibición de la agregación plaquetaria, reducción de los niveles plasmáticos de fibrinógeno e inhibición de la oxidación de las LDL con reducción de sus niveles en un 18%. Sin embargo, es importante considerar que los efectos benéficos también dependen del volumen consumido, la predisposición individual, edad, patrón genético y factores dietéticos^{8,9}.

El beneficio de la ingesta moderada de alcohol queda limitado por los restantes de riesgo de su consumo, datos de Physicians Health Study, obtenidos por el seguimiento de 22.071 médicos de USA durante 10.6 años muestran que la reducción de la mortalidad total por el alcohol se limitan a los que ingieren de 1 a 6 tragos por semana, con claro aumento para los que ingieren 2 tragos diarios¹⁷.

Muchos estudios publicados, han concluido que aproximadamente un 50% del efecto protector de la ingesta alcohólica es mediado por un incremento de los niveles de HDL, ya que éste remueve el colesterol de la pared arterial por activación de la enzima lipoproteinlipasa y lipasa de TG hepáticos, lo cual favorece la remoción de TG de la HDL2 para formar nuevas partículas de HDL3, éstas subfracciones ejercen un rol protector en contra de la aterosclerosis. Así mismo, estimula las oxidasas microsomales hepáticas para aumentar la síntesis de apolipoproteína A1 y A2, las cuales representan el 70% al 80% de las HDLc y desempeñan un papel clave en el mantenimiento de su integridad a través de la activación de la enzima lecitina: colesterol acil-transferasa (LACT) que esterifica el colesterol plasmático libre^{18,19}.

Su consumo moderado se ha asociado con alteración de la síntesis de prostaciclina y liberación de tromboxanos, sugiriendo que ésta activación del sistema fibrinolítico endógeno es una respuesta fisiológica en individuos con riesgo futuro de oclusión vascular y por lo tanto, la determinación de niveles del t-PA antigénico identificaría sujetos sanos con riesgo de enfermedad coronaria^{18,19}.

El consumo moderado de alcohol, también incrementa la producción del t-PA, una proteasa de serina liberada por las células endoteliales. Dicho efecto fue demostrado "in vitro" al cultivar células endoteliales aórticas expuestas a concentraciones de alcohol etílico de 0.01% a 1% durante un período de 3 a 18 horas, observándose un incremento del t-PA en un 30%^{18,20-22}.

Los niveles de t-PA en hombres sanos varía con la edad. Entre los 25 y 35 años se reporta un valor promedio de

5.5 ng/ml y de 8.6 ng/ml en edades comprendidas entre 40 y 64 años, observándose un incremento de sus niveles con respecto a la edad²³⁻²⁵.

Numerosos estudios realizados en hombres sanos en edades comprendidas entre 40 y 84 años, demostraron que los niveles de t-PA antigénico guardan relación con el consumo de alcohol, HDLc y LDLc, así como con otros factores de riesgo: edad, actividad física, índice de masa corporal, hipertensión arterial y tabaquismo, demostrándose que quienes consumen alcohol regularmente tienen niveles más altos de HDLc en comparación con quienes lo hacían ocasionalmente y en abstemios. Los niveles más altos de t-PA se encontraron en los consumidores diarios con un valor promedio de 10.8 ng/ml; en consumidores semanales fue de 9.6 ng/ml; en los mensuales 9.06 ng/ml y en los que raramente o nunca consumían alcohol 8.2 ng/ml^{12,18,26}.

Los mecanismos que probablemente disminuyen el riesgo de enfermedad cardiovascular están relacionados con la extensión de la aterosclerosis. Estudios angiográficos en consumidores de alcohol han demostrado menor grado de oclusión coronaria en comparación con los abstemios. Meade y col. reportaron niveles menores de Fg y mayor actividad fibrinolítica en quienes lo consumían²⁷. Sin embargo, dicho efecto benéfico en el sistema fibrinolítico no es atribuible exclusivamente al etanol, algunos estudios se han enfocado sobre los componentes naturales de las bebidas alcohólicas, particularmente el vino tinto y la cerveza negra, que tienen propiedades antioxidantes²⁸.

Existen constituyentes naturales de las bebidas alcohólicas, específicamente en el vino tinto, el cual contiene taninas, antocianinas y flavonoides fenólicos (flavonoles, flavones), los cuales tienen propiedades antioxidantes que modifican la susceptibilidad de las LDLc al estrés oxidativo. Así mismo, se ha demostrado que disminuyen la agregabilidad plaquetaria e inhiben la producción de tromboxano A2 por inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa y ejercen un papel importante en la disminución de la proliferación de las células musculares lisas en las lesiones ateroscleróticas²⁹⁻³¹.

A pesar que el consumo leve y moderado se ha asociado con protección cardiovascular, por otro lado, su ingesta en exceso, duplica el riesgo de hipertensión arterial, cardiomiopatías, cirrosis, pancreatitis, gastritis, abuso y dependencia de alcohol. Debido a tales riesgos, pautas y consensos médicos no estimulan su consumo para reducir el riesgo cardiovascular, sin embargo aquellos que eligen ingerir alco-

hol y no tienen ninguna contraindicación, la ingesta en forma leve o moderada, podría considerarse benéfica siempre que se realice de manera consciente^{14,32}.

HIPÓTESIS

Si el alcohol incrementa la secreción del t-PA "in vitro" por parte de las células endoteliales, entonces el consumo del mismo deberá aumentar su concentración plasmática "in vivo", con la consecuente reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la relación que existe entre diferentes patrones de consumo de alcohol y la concentración plasmática del t-PA como expresión de la fibrinolisis intravascular.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Demostrar la asociación entre el consumo de alcohol, los niveles de Fg y de t-PA.
2. Determinar la asociación entre el patrón de consumo de alcohol y las variaciones en el perfil lipídico (colesterol, triglicéridos, HDLc, LDLc y VLDLc).
3. Demostrar las variaciones plasmáticas del t-PA con respecto a la edad.
4. Establecer la relación de factores de riesgo cardiovascular no lipídicos: tabaquismo, historia familiar de enfermedad coronaria, hipertensión arterial con los niveles de t-PA.

MÉTODOS DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio caso-control, transversal y descriptivo. La muestra estuvo conformada por 128 individuos (118 casos y 10 controles), del sexo masculino, voluntarios y aparentemente sanos, en un rango de edad de 30 a 70 años, pertenecientes al personal obrero y empleado del Hospital General del Oeste "Dr. José Gregorio Hernández". A los participantes se les realizó una encuesta previo consentimiento informado que incluyó:

- Datos personales: edad, grado de instrucción, estado civil.
- Antecedentes personales y familiares.
- Hábitos tabáquicos.

- Hábitos alcohólicos especificando el tipo de bebida consumida, patrón de ingesta (diario, semanal, mensual), y gramos de alcohol (gr/OH), calculados según la siguiente fórmula³³:

$$\text{gr/OH} = \frac{0.8 \times \text{grados de alcohol} \times \text{ml}}{100}$$

- Se definió a los no consumidores de alcohol (abstemios), como aquellos que declararon nunca haber consumido.
- A cada participante se le determinó: signos vitales, IMC e índice cintura/cadera.
- Se excluyeron sujetos con antecedentes de cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular (ACV), neoplasias, enfermedad hepática y/o renal y eventos tromboembólicos: trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar.
- A cada paciente se le tomó una muestra sanguínea de 20 ml; 11 ml se dejaron coagular y al suero se le determinó niveles de colesterol, triglicéridos, HDLc, LDLc, VLDLc, ácido úrico y glicemia, los cuales se procesaron en el Laboratorio Clínico del Hospital General del Oeste, según especificaciones de un sistema analizador automático espectrofotométrico Olympus AU 600, de Olympus América INC, NY, USA.

DETERMINACIÓN DEL t-PA

Se utilizaron dos Kits de Imubind t-PA ELISA de American Diagnóstica INC, Greenwich, USA.

Las muestras se recolectaron en tubos plásticos (Sarstedt), que contenían 1 ml de anticoagulante (0.4 ml de citrato trisódico, 0.3 ml de teofilina y 0.3 ml de prostan-

glandina). A cada tubo se le agregaron 9 ml de sangre completando un volumen total de 10 ml; luego se centrifugó a 3000 revoluciones por minuto durante 15 minutos, utilizando una centrífuga Harmonic Series. Posteriormente se separaron las muestras de plasma en viales de plástico de 1.5 ml y se congelaron a -70°C hasta su procesamiento.

Finalmente se determinó la concentración plasmática del t-PA según especificaciones del protocolo de Imubind t-PA ELISA, y niveles de fibrinógeno por el método INGRAM, los cuales se procesaron en el Centro de Medicina Experimental, Laboratorio de Fisiopatología, Sección Coagulación del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Una vez obtenidos los valores de las variables, se procedió a realizar la descripción estadística e introducirlos en el programa Statgraphics Plus 6.1. Para cada variable se aplicaron modelos de regresión lineal y múltiple y medidas de tendencia central (promedio y desviación estándar). La significancia estadística se obtuvo con un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se evaluó una muestra de 128 individuos del sexo masculino, en edades comprendidas entre 30 y 70 años, distribuidos en 118 casos y 10 controles. La comparación de los niveles de t-PA con las diferentes variables en el grupo control se muestran en el Cuadro I.

Cuadro I
Características de las variables del Grupo Control

	\bar{X}	DS	p
tPA(ng/ml)	6.42	2.45	
Edad (años)	44.4	12.77	0.4125
Fibrinógeno (gr/L)	2.82	0.58	0.4410
HDLc (mg/dl)	46.5	38.87	0.2896
LDLc (mg/dl)	112.9	38.18	0.2304
VLDLc (mg/dl)	29.1	7.12	0.2810
Colesterol (mg/dl)	176.2	30.89	0.1646
Triglicéridos (mg/dl)	137.3	38.12	0.2082

\bar{X} = valor promedio

DS = desviación estándar

No se encontró significancia estadística en ninguna de las variables.

Las características de las variables de los 118 casos se muestran en el Cuadro II.

Cuadro II
Características de las variables del Grupo de Casos de acuerdo al Patrón de Ingesta de Alcohol

X	Patrón de Consumo de OH			p
	Diario	Semanal	Mensual	
Edad (años)	45.5	43.98	45.60	0.7939
gr/OH	70.22	121.55	58.60	0.0002
tPA (ng/ml)	7.57	7.57	7.28	0.8041
Fibrinógeno(gr/L)	3.26	3.19	3.00	0.6051
HDLc(mg/dl)	38.55	38.01	32.90	0.0626
LDLc (mg/dl)	120.27	135.00	124.66	0.2372
VLDLc(mg/dl)	42.94	40.08	32.96	0.5259
Colesterol (mg/dl)	200.94	213.40	192.60	0.1146
Triglicéridos (mg/dl)	215.27	188.81	161.56	0.4841

Los 118 casos se dividieron en tres grupos de acuerdo al patrón de consumo de alcohol.

Cuadro III
Relación entre el Patrón de Consumo y gr/OH

Patrón de consumo de OH	Nº de individuos	\bar{X} gr/OH
Diario	18	70.22
Semanal	70	121.55
Mensual	30	58.06

Encontrándose en la comparación diferencia estadísticamente significativa, con un valor de $p < 0.0002$, con un nivel de confianza del 95%.

Los niveles promedio de t-PA fueron comparados entre los consumidores diarios, semanales, mensuales y en el grupo control, lo cual se muestra en el Cuadro IV.

Cuadro IV
Concentración de t-PA en los Casos y Control

Patrón de consumo de OH	Nº de individuos	\bar{X} t-PA (ng/ml)
Diario	18	7.57
Semanal	70	7.57
Mensual	30	7.28
Controles	10	6.42
Total	128	7.41

La comparación no resultó estadísticamente significativa, obteniéndose un valor de $p = 0.8041$.

Se compararon los gramos de alcohol con los niveles de tPA según el patrón de consumo y los hallazgos se presentan en el Cuadro V.

Cuadro V
Relación entre gr/OH y Niveles de t-PA según el Patrón de Ingesta

Patrón de consumo de OH	\bar{X} gr/OH	\bar{X} t-PA (ng/ml)	p
Diario	70.22	7.57	0.4877
Semanal	121.55	7.57	0.2544
Mensual	58.06	7.28	0.0076

Se observó una relación significativa entre los gramos de alcohol y los niveles de t-PA sólo en el grupo mensual con un valor de $p < 0.0076$, lo que representa el 22.76% de variabilidad y un coeficiente de correlación de 0.4770.

Se determinó el tipo de bebida consumida en los tres grupos (Cuadro VI).

Cuadro VI
Relación entre gr/OH - Niveles de t-PA y tipo de Bebida

Tipo de Bebida	Nº de individuos	\bar{X} gr/OH	\bar{X} t-PA (ng/ml)
Cerveza	63	87.63	7.64
Whisky	50	101.14	7.36
Ron	4	230.50	6.80
Vino	1	15.00	7.80
Total	118	97.58	7.49

Al comparar los gr/OH con el tipo de bebida se observó significancia estadística, con un valor de $p < 0.0029$. No hubo relación estadísticamente significativa con los niveles de t-PA y el tipo de bebida, reportándose una $p = 0.9536$.

Se relacionaron los niveles de tPA y Fibrinógeno con el hábito tabáquico en el grupo de casos, en vista que los controles no fumaban (Cuadro VII).

Cuadro VII
Relación t-PA - Fibrinógeno y Tabaquismo

	Nº de individuos	\bar{X} t-PA (ng/ml)	\bar{X} Fg (gr/L)
Fumadores	52	7.93	3.46
No Fumadores	66	7.15	2.92
Total	118	97.58	7.49

No se observó significancia estadística entre los valores de t-PA y tabaquismo, con un valor de $p = 0.2441$. Al relacionar tabaquismo con niveles de fibrinógeno se observó significancia estadística con un valor de $p < 0.0031$.

DISCUSIÓN

Los hallazgos de esta investigación demostraron una asociación positiva entre el patrón de consumo de alcohol y los niveles de t-PA antigénico, independiente de factores de riesgo cardiovascular lipídico y no lipídico, corroborando que la concentración del t-PA es un determinante fundamental en la actividad fibrinolítica. De esto se infiere que el efecto cardioprotector del consumo moderado de alcohol pudiera estar mediado por cambios inducidos en el sistema fibrinolítico.

En la muestra se encontró que el grupo de consumidores de alcohol tiene niveles de t-PA más elevados con respecto al grupo control, lo cual coincide con lo demostrado por Ridker en 1994, al encontrar niveles de t-PA más altos en los consumidores¹⁸. A pesar que en la muestra predominó el patrón de consumo semanal, fue sólo en el patrón de ingesta mensual donde se obtuvo significancia estadística entre los gramos de alcohol y la concentración plasmática del t-PA, obteniéndose un valor promedio de 58.06 gramos de alcohol en éste grupo, lo cual difiere del estudio realizado por Shaper quien encontró que con un consumo moderado de 15 a 30 gr/día se alcanzaba un efecto cardioprotector a través de la elevación del t-PA¹⁶. Estos hallazgos hacen pensar que es el total de gramos de alcohol consumido y no el patrón de ingesta el que ejerce el efecto cardioprotector.

Se han descrito mayores niveles de t-PA con respecto a la edad; en esta muestra no se evidenció tal variación, ya que en los cuatro grupos el promedio de edad fue similar. Sin embargo éstos resultados no son comparables con estudios previos en cuanto a patrón de ingesta y tipo de bebida, en vista que la cultura y hábitos de consumo de alcohol de la población venezolana difiere

de otras investigaciones epidemiológicas realizadas en EEUU y países de Europa.

El incremento en los niveles de HDLc debido al consumo de alcohol está bien documentado en estudio previos. Datos de cinco estudios poblacionales han demostrado una asociación positiva entre el consumo de alcohol con los niveles de HDLc. Thorton y col. encontraron que durante un período de ingesta de 6 semanas los niveles de HDLc se incrementaron en 1.5 mm/L- y descendieron en 1.04 mmIL después de un período de abstinencia^{12,34}. Esta asociación no se demostró en éste estudio y a pesar que tanto los niveles de colesterol total como sus subfracciones estuvieron más elevadas en el grupo de consumidores que en el control, sus valores se mantuvieron dentro del rango normal, sugiriendo que el patrón de ingesta no influyó en los niveles de colesterol total ni HDLc en este estudio⁹. Por el contrario, en el grupo de consumidores se expresó una modificación del metabolismo lipídico a través de la elevación de los triglicéridos coincidiendo con reportes previos³⁵.

Con respecto al fibrinógeno, se ha observado que individuos con consumo moderado de alcohol tienen niveles más bajos con respecto a los abstemios; los que apoyan éste hallazgo sugieren que el efecto protector del alcohol sobre el fibrinógeno está asociado con una mayor producción del t-PA¹¹. La relación del fibrinógeno con la ingesta de alcohol en el grupo poblacional de éste estudio no demostró tal asociación. Por el contrario, la influencia del cigarrillo sobre el fibrinógeno ha quedado confirmada por el hallazgo en fumadores de niveles más altos que en los no fumadores¹¹. Se podría deducir que en aquellos casos donde coincide el consumo de alcohol con el hábito tabáquico se contrarrestaría y/o anularía el efecto benéfico cardioprotector del consumo de alcohol por la influencia que ejerce el tabaquismo al elevar los niveles del fibrinógeno.

Debido a la naturaleza multifactorial de la enfermedad coronaria, es necesario recordar que la reducción del riesgo aterosclerótico se logra actuando sobre los múltiples factores de riesgo que pudieran estar presentes; por lo tanto, no se puede promover el consumo de alcohol como medida preventiva general, ya que su consumo aún en cantidades moderadas puede aumentar la mortalidad por otras causas excediendo los beneficios cardiovasculares²⁰. De allí que las indicaciones referentes al consumo de alcohol en cuanto al inicio, continuación, abandono y/o modificación de este hábito, se debe realizar de manera individual, evaluando los riesgos de cada individuo²⁰.

CONCLUSIONES

1. Los niveles de t-PA se incrementan con el consumo de alcohol, independientemente del total de gr/OH consumidos.
2. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre el patrón de ingesta mensual y los niveles de t-PA.
3. El tipo de bebida consumida no modificó los valores de t-PA.
4. No se observó variación de los niveles de t-PA con respecto a la edad.
5. La asociación del consumo de alcohol con el hábito tabáquico eleva los niveles de fibrinógeno.
6. El consumo de alcohol incrementa los niveles de triglicéridos y no modifica el colesterol total ni sus subfracciones.

RECOMENDACIONES

1. Considerar la determinación de los niveles de t-PA como medida de protección cardiovascular.
2. Mientras la relación entre el consumo de alcohol y otros factores de riesgo cardiovasculares no se estudien detalladamente, no debe promoverse su consumo para evitar enfermedades cardiovasculares en vista que el límite protector de la enfermedad coronaria puede resultar perjudicial en otros procesos.
3. Evitar y/o abandonar el hábito tabáquico debido a su efecto deletéreo sobre el sistema fibrinolítico y cardiovascular.
4. Las medidas que se adopten deben abarcar una amplia perspectiva en salud pública en vista de su implicación en el 25% de los ingresos hospitalarios, 40% de accidentes de tránsito y 50% de hechos violentos.
5. Promover investigaciones futuras sobre el tema para definir los riesgos y beneficios de su consumo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Bermudez F, Bermudez V, Cano C. En: *Cardiopatía Isquémica*. Mc GrawHill. Interamericana de Venezuela. 2000; 138.
- 2.- Arocha I. La enfermedad arterial coronaria. *Ex Libris*. 1998; 9.
- 3.- Henderson A. Coronary Heart disease: overview. *Lancet* 1996; 348 (suppl 1): S1-S4.
- 4.- www.coresalud.com/ternary/arteriosclerosis. htrn. Dominguez J. Etiopatogenia de la arteriosclerosis.
- 5.- Pearson T, Kuller L. Alcohol and atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1991; 114: 967-76.
- 6.- Wennmalm A. Endothelial nitric oxide and cardiovascular disease. *J Intern Med* 1994; 235: 317-27.
- 7.- Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 (suppl 4): S1-S14.
- 8.- Rosenson R, Gordon L. Effects of lipids and lipoproteins on thrombosis and rheology. *Atherosclerosis* 1998; 140: 271-80.
- 9.- Rakic V, Puddey I, Dimmitt S. A controlled trial of the effects of pattern of alcohol intake on serum lipid levels in regular drinkers. *Atherosclerosis* 1998; 137: 243-52.
- 10.- Meade IW, Chakrabarti R, Haines A. Characteristics affecting fibrinolytic activity and plasma fibrinogen concentrations. *Br Med J* 1979; (1): 153-6.
- 11.- Pinango A. El fibrinógeno: Su relación con la enfermedad arterial coronaria. Resultados preliminares de un estudio multicéntrico. *Revista Chilena de Cardiología* 1996; 15 (2): 66-77.
- 12.- Niek A, Michel W, Eric J, Wimvan D, Herman K. Effects of moderate alcohol consumption on platelet aggregation, fibrinolysis and blood lipids. *Metabolism* 1987; (6): 538-43.
- 13.- Marmot M, Brunner E. Alcohol and cardiovascular disease: the status of the U shaped curve. *Br Med J* 1991; 303: 565-68.
- 14.- Klatsky A, Armstrong M, Friedman G. Alcohol and mortality. *Ann Intern Med* 1992; 117: 646-54.
- 15.- Gorinstein S, Zemsler M, Berebi A, Kleipfish A, Ligman I. Moderate beer consumption and the blood coagulation in patients with coronary artery disease. *J Intern Med* 1997; 241: 47-51.
- 16.- Shaper AG. Alcohol the heart and health. *Am J Publ Health* 1993; 83: 799-801.
- 17.- Camargo CA, Hennekens Ch, Gaziano JM, Glynn RJ, Manson JE, Stampfer MJ. Prospective study of moderate alcohol consumption and mortality in US male physicians. *Arch Intern Med* 1997; 157: 79-85.
- 18.- Ridker P, Vaughan D, Stampfer M. Association of moderate alcohol consumption and plasma concentrations of endogenous tissue-type plasminogen activator. *JAMA* 1994; 272 (12): 929-33.
- 19.- Jansson J, Olofson B, Torbjorn K. Predictive value of tissue plasminogen activator mass concentration on long-term mortality in patients with coronary artery disease a 7 years follow-up. *Circulation* 1993; 88: 2030-34.
- 20.- Llerena I, Huerta E. Vino y corazón. *Revista Española de Cardiología* 1998; 51 (6): 449-53.
- 21.- Ridker P, Vaughan D, Stampfer M, Sacks F, Hennekens Ch. A cross-sectional study of endogenous tissue plasminogen activator, total cholesterol, HDL cholesterol and apolipoproteins A-I, A-II and B-100. *Atherosclerosis and Thrombosis* 1993; 13 (11): 1587-92.
- 22.- Laugh W. Ethyl alcohol enhances plasminogen activator secretion by endothelial cells. *JAMA* 1983; 250: 772-76.
- 23.- Ramby M, Bergsdorf N, Nilsson T. Age dependence of tissue plasminogen activator concentration in plasma, as studied by and impaired enzyme-linked immunosorbent assay. *Clin Chem* 1986; 32 (12): 2160-65.
- 24.- Bridgen A, McLaren M, Scoti N, Pringle TH, McNeil GP. Circadian variation of tissue plasminogen activator and its inhibitor, von Willebrand factor antigen and prostacyclin stimulating factor in men with ischaemic heart disease. *Br Heart J* 1993; 69: 121-214.
- 25.- Eliasson M, Eurin PE, Lundblad D, Asplund K, Ranby M. Influence of gender, age and sampling time on plasma fibrinolytic variables on fibrinogen. *Fibrinolysis*. In press.
- 26.- Gaziano M, Buring J, Goldhaber S, Rosner B, Vanderburgh M. Moderate alcohol intake, increased levels of high density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1829-34.
- 27.- Flegal KM, Cauley J. Alcohol consumption and cardiovascular risk factor. Recent develop in alcoholism. Vol 3. NY: plenum press; 1985: 165-80.
- 28.- Demrow H, Slane P, Folts J. Administration of wine and grape juice inhibits in vivo platelet activity and thrombosis in stenosed canine coronary arteries. *Circulation* 1995; 91 (4): 1182-88.
- 29.- Van de Wiel A, Van Golde R. Acute inhibitory effect of alcohol on fibrinolysis. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 164-70.
- 30.- Fijima K, Yoshizumi M, Hashimoto M. Red wine polyphenols inhibit proliferation of vascular smooth muscle cells and downregulate expression of cyclin A gene. *Circulation* 2000; 101: 805-11.
- 31.- www.americanheart.org/heartandstrokeAZpuide/alcohol.html. Alcohol, wine and cardiovascular disease.
- 32.- Cushman W. Alcohol consumption and hypertension. *J Clin Hypertens* 2001; 3 (3): 166-70.
- 33.- Sanchis A. *Cirrosis hepática en la práctica médica*. 2ª Edición. 1992. Espasms, SA, Barcelona, p. 163.
- 34.- Thorton J, Symes C, Heaton K. Moderate alcohol intake reduces bile cholesterol saturation and raises HDL cholesterol. *Lancet* 1983; 2: 819-21.
- 35.- www.searteriosclerosis.org/recomendaciones/recom2-5.htm. Recomendaciones para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular.

INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA. EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE ALTA EFICACIA

John Joseph G. Ossenkopp, María Andreina Sánchez Blanco, Mario Comegna

RESUMEN

Objetivos: 1) Evaluar respuesta de pacientes VIH (+) al tratamiento antirretroviral de alta eficacia, relacionándolo con la carga viral y el conteo de células CD4+. 2) Determinar si hay diferencia en respuesta al tratamiento utilizando esquemas con inhibidores de proteasas (IP) versus esquemas con inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos (NNRTI). 3) Precisar si los factores demográficos o antecedentes de enfermedades oportunistas, intervienen en falla virológica al tratamiento.

Materiales y Métodos: Estudio retrospectivo comparativo basado en la revisión de 222 historias pacientes con SIDA, cocontrolados en la Fundación Daniela Chappard. Estadísticamente se evaluó por Wilcoxon Rank en relación con el de Kaplan-Meier y modelo proporcional de Cox.

Resultados: Un 76% de los pacientes recibieron HAART, 88,75% esquemas con IP, y 11,24% NNRTI de los pacientes con NNRTI fueron 15: 7 sin tratamiento previo y 8 con tratamiento. La media de carga viral al inicio, fue de 520,68 copias/ml, D.S. de 98.032, y la carga viral por tratamiento fue <500 copias/ml, con delta de carga viral 63,800 copias/ml, tiempo promedio de 11,62 meses. El promedio de CD4+ al inicio fue de 280 células x mm³, D.S. de 206.74 cél. x mm³, y post-tratamiento 320 cél. x mm³, delta de 40,90 células xmm³, en un tiempo de 10,51 meses. Delta de la carga viral utilizando IP 62,132 copias/ml, y con NNRTI 35.858,33 copias/ml, sin diferencia significativa. Delta de CD4+ en

esquemas con IP fue de 38,71 cél.x mm³, y con NNRTI 81,2 cél. x mm³ sin diferencia significativa. La falla virológica 18,66% , Delta de CD4+ tuvo una razón de riesgo (RR =0,99) a falla virológica estadísticamente significativo (p=0,014). El tratamiento antirretroviral previo no influyó.

Conclusiones: HAART es efectivo para lograr supresión mantenida de viremia plasmática y elevar CD4+ independientemente del esquema antirretroviral usado, de CD4+ es factor predictor de buen pronóstico.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida continúa siendo una pandemia en muchas partes del mundo. Actualmente se conocen alrededor de 30 millones de personas infectadas en cinco continentes. Más de 15.000 nuevas infecciones ocurren diariamente, 95% en países en desarrollo y 50% de ellas son mujeres¹.

Se han realizado progresos significativos en el desarrollo de la terapia antirretroviral, de hecho se han autorizado 16 licencias para drogas antirretrovirales, que han permitido mejorar la calidad y el tiempo de vida de muchos enfermos.

El uso de terapia antirretroviral combinada ha reemplazado a la monoterapia para la infección por VIH. Las razones incluyen acciones sinérgicas en ciertos antirretrovirales que permiten una mayor supresión viral, así como reducción o retardo en la emergencia de resistencia a drogas, teniendo como blanco a diferentes tipos de células o tejidos. El uso de combinaciones puede resultar en una variedad

* Postgrado de Medicina Interna Hospital Vargas de Caracas Comisión de Estudios de Postgrado Facultad de Medicina. UCV.

de interacciones de drogas que pueden ir desde sinergismo antiviral hasta el antagonismo. Los agentes pueden estar programados para atacar diferentes sitios del ciclo de replicación viral o en el mismo sitio².

Hay amplia experiencia clínica con dos combinaciones de drogas, Zidovudina más Didanosina, Zalcitabina o Lamivudina. El más profundo y duradero efecto sobre la replicación del HIV ha sido observado con regímenes que involucran tres o más drogas, combinando dos inhibidores análogos nucleósidos de transcriptasa reversa (AZT-3TC), con un inhibidor potente de proteasas, o un potente inhibidor de transcriptasa reversa no nucleósido (Efavirenz). Efectos dramáticos son vistos en infecciones primarias o ya establecidas e incluso en estadios tardíos de la enfermedad. Se ha demostrado una menor incidencia de eventos clínicos, así como también de la mortalidad.

Los llamados "cocteles de tres drogas", están ahora estandarizados para su uso, ya que proveen supresión del RNA del VIH plasmático frecuentemente por debajo de los límites de detección por períodos mayores de tres años. Estos hallazgos han llevado a considerar con optimismo que cuando son usados temprano en el curso de la infección, regímenes de tres drogas, se alcanza una protección duradera contra la progresión de la enfermedad; incluso modelos han sugerido que si la supresión es lo suficientemente mantenida por muchos años, la erradicación del VIH podría ser posible.

Los beneficios y toxicidad a largo plazo de estas potentes combinaciones, son menos claras. Toxicidad como el síndrome de lipodistrofia, diabetes y osteonecrosis están apareciendo, y los mecanismos patogénicos están aún en estudio. También se sabe que después de períodos prolongados de tiempo con la terapia, hay replicación por virus competentes en linfocitos CD4 de larga vida, por ello estudios piloto que buscan reducir o eliminar estos reservorios virales, están en desarrollo.

Considerando los efectos de usar una terapia antirretroviral de alta eficacia en pacientes infectados, planteamos que con el uso de la terapia antirretroviral de alta eficacia se logra una mayor supresión de los niveles plasmáticos de RNA viral, independientemente del tipo de esquema que incluya dos inhibidores análogos nucleósidos de transcriptasa reversa más un inhibidor no nucleósido de transcriptasa reversa o esquemas que incluyan inhibidores de proteasas, logrando una mejor calidad de vida, disminución de los eventos clínicos asociados a la infección por VIH.

El concepto de erradicación del VIH fue basado en asumir que era posible la completa supresión de la replicación viral, y que la vida media de las células infectadas era en promedio de 10 a 14 días, sugiriendo la posibilidad de erradicación en 2 a 3 años, sin embargo se han visto estudios en los que existe replicación del VIH a bajo nivel, a pesar de que los niveles de RNA del VIH en plasma están por debajo de los niveles detectables (<50 copias/ml) y un aparente decaimiento en la vida media de los linfocitos CD4+ con el provirus latente calculado entre por lo menos 6 hasta 44 meses; lo que lleva a que la erradicación con terapia antirretroviral sola tomaría una década o más en producirse³.

Whitman y Murphy reportaron un 65% de descenso en las muertes debido a SIDA en Chicago entre los años 1995 y 1997, el cual incluye un 35% entre las mujeres, un 57% entre los hispanos, un 47% entre los afroamericanos y un 47% entre usuarios de drogas intravenosas. Esto sugiere que el sistema de salud y soporte que da acceso a las terapias antirretrovirales de alta eficacia pueden beneficiar a diferentes grupos poblacionales que padecen la enfermedad⁴.

Nuevos datos sugieren que existe restitución del sistema inmunológico clínicamente significativa después de una potente terapia antirretroviral, dado por un retorno de la respuesta linfoproliferativa y un incremento gradual de las células CD4+⁵.

Las terapias antirretrovirales potentes pueden restaurar la inmunidad específica a antígenos preexistentes en forma rápida, debido a que incrementan rápidamente las células CD4+ memoria, por su distribución del tejido linfóide a la circulación; mientras que las células CD4+ nativas, que son cruciales para la respuesta inmunológica, ante nuevos ataques antigénicos, pueden ser restituidos gradualmente, con la supresión prolongada del virus⁶.

Se han establecido controversias entre los beneficios de la terapia temprana en pacientes con VIH, y los efectos adversos a largo plazo de la misma; entre estos: adherencia, interacciones medicamentosas, resistencia viral y posibles anomalías metabólicas, incluyendo enfermedades cardiovasculares prematuras. A pesar de esto, estas controversias no deben oscurecer los cambios dramáticos en la morbilidad y mortalidad relacionados con el VIH, resultante del tiempo de instalación de la terapia⁷.

Los niveles plasmáticos del RNA viral y los niveles de CD4+ han sido considerados predictores del pronóstico de la enfermedad. La viremia plasmática es el mejor predictor excepto en pacientes con CD4+ muy bajos, por lo que la terapia generalmente recomienda seguir los siguientes valores:

Tabla 1

Inicio de la terapia antirretroviral según la carga viral y el contejo de CD4+

Contaje de CD4+	Niveles Plasmáticos de RNA VIH, Copias/ML		
	<5000	5000-30000	>30000
<350	Terapia recomendada	Terapia recomendada	Terapia recomendada
350-500	Considerar terapia	Terapia recomendada	Terapia recomendada
>500	Diferir terapia	Considerar terapia	Terapia recomendada

La carga viral en mujeres parece ser menor que en hombres en etapas tempranas de la infección, pero a medida que avanza la deficiencia inmune, la diferencia de sexo generalmente desaparece, y de hecho las recomendaciones terapéuticas no son diferentes para las mujeres⁹.

El tratamiento es recomendado para todo paciente con clínica de SIDA establecida sintomática, pero por su-

puesto, el tratamiento agudo de una infección oportunista debe preceder a la iniciación de la terapia antirretroviral¹⁰.

Por otro lado la infección primaria por VIH se define como los síntomas y signos clínicos que aparecen entre la 4ª y 6ª semana después de la infección, presentado usualmente en el 70% de los pacientes como un cuadro inespecífico tipo mononucleosis denominado: síndrome retroviral agudo. El tratamiento en esta fase, está basado en intentar disminuir el número de células infectadas y mantener la respuesta inmune específica, para mejorar el curso subsecuente de la enfermedad. Aunque los beneficios clínicos de esta terapéutica no han sido bien definidos existen controversias en cuanto a su aplicación⁵.

No hay datos definitivos que demuestren superioridad de un régimen inicial sobre otro, sin embargo, la elección del mismo debe individualizarse en base a potencia, tolerancia y efectos adversos posibles, así como interacción droga-droga, adherencia y la posibilidad de otro tratamiento alternativo en caso que el régimen inicial falle. Se han descrito algunas ventajas o problemas las que se resumen a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2
Ventajas y desventajas de los regimenes antirretrovirales iniciales

REGIMEN	VENTAJAS	DESVENTAJAS
INHIBIDOR DE PROTEASA + 2nRTIs	Datos clínicos Larga experiencia en supresión viral	Complejo y alto número de pastillas Compromete futuros regimenes de inhibidores de proteasas. Toxicidad a largo plazo.
NNRTI + 2nRTIs	Difiere a los inhibidores de proteasas. Menor número de pastillas	Limitados datos a largo plazo Compromete futuros regimenes con NNRTI
2 INHIBIDORES DE PROTEASA + 2nRTIs	Alta potencia Dosis conveniente	Alto número de pastillas Desconocimiento de la toxicidad a largo plazo
3 nRTIs	Difiere a los inhibidores de Proteasas y NNRTI's Bajo número de pastillas	Menor potencia que régimen 2 nRTI + inhibidor de proteasas en pacientes con alta carga viral Limitados datos a largo plazo Compromete el futuro de nRTIs
INHIBIDOR DE PROTEASAS + NNRTI + nRTI	Alta potencia	Complejo Compromete futuros regimenes Toxicidad por múltiples drogas

Entre las diferentes drogas se encuentran los Inhibidores análogos nucleosidos de transcriptasa reversa (nRTIs). Éstos incluyen:

Grupo A: Zidovudina AZT (Retrovir), Stavudina d4T (Zerit).

Grupo B: Didanosina Ddi, Zalcitabina Ddc, Lamivudina 3TC, Abacavir.

Dos nRTIs son utilizados en la mayoría de los regímenes de 3 ó 4 drogas. Las posibles combinaciones pueden ser:

AZT combinado con Ddi, Ddc, 3TC o d4T + combinaciones Ddi - 3TC.

Las drogas AZT y d4T no deben ser utilizadas juntas, porque producen antagonismo droga-droga. Tampoco deben combinarse Ddc con Ddi o Ddc con d4T, por aumento de la toxicidad.

Abacavir es una droga potente en el tratamiento de pacientes vírgenes, porque en pacientes con mutaciones acumuladas en forma progresiva por uso de anti-retrovirales tipo AZT y 3TC resultan en pérdida de efectividad del Abacavir¹².

Los Inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos (NNRTIs)

Aprobados son: Nevirapina, Delavirdina, Efavirenz.

Existen reportes que afirman que la combinación de Efavirenz + Lamivudina - ALT producen mayor supresión viral y elevación del conteo de CD4+ en comparación con Lamivudina + Indinavir + AZT en estudios con seguimiento durante 48 semanas.

NNRTIs no son efectivos si ya ha habido resistencia previa a un NNRTI.

Estas drogas son metabolizadas por citocromo P450 por lo cual hay que vigilar su interacción con otras drogas que utilicen esta vía de metabolismo¹³.

Inhibidores de proteasas (IP) incluyen: Saquinavir, Indinavir, Ritonavir, Nelfinavir, Amprenavir, Lopinavir/ Ritonavir.

La terapia triple por más de 48 semanas incluyendo estas drogas, demuestran una supresión persistente del

VIH. Pitonavir en dosis completa produce muchos efectos adversos y su uso será mejor en combinación con otro inhibidor de proteasa. Indinavir es tomado tres veces al día con el estómago vacío o comida ligera. El nelfinavir es tomado dos veces al día con las comidas al igual que el amprenavir y kaletra¹⁴.

La combinación de dos inhibidores de proteasas se está usando por sus ventajas farmacocinéticas. Bajas dosis de ritonavir producen inhibición del citocromo P450, mejorando así el perfil farmacocinético del saquinavir, indinavir, amprenavir y lopinavir, mejorando así su eficacia. No todas las combinaciones de inhibidores de proteasas son efectivas. Indinavir y saquinavir son antagonistas in vitro, y esta combinación debe ser evitada¹⁵.

Otros agentes como la hidroxiurea, que es un anti-metabolito utilizado en el tratamiento de desórdenes hematoproliferativos, es usado en el tratamiento de la infección por VIH se ha reconocido su poder inhibitorio ante la ribonucleótido reductasa, enzima celular que juega un papel en la producción de nucleótidos. Al inhibir la ribonucleótido reductasa, el pool intracelular de ácidos nucleicos disminuye. Esta disminución incrementa la facilidad con que la didanosina pueda ser incorporada dentro del RNA viral, deteniendo la replicación viral. La dosis comúnmente usada es 500 mg dos veces al día¹⁶.

Adefovir-dipivoxil-tenofovir, es un nuevo inhibidor de transcriptasa reversa análogo nucleósido que tiene una modesta actividad contra el VIH, además de que tiene actividad contra el virus de Hepatitis B y Citomegalovirus¹⁷.

El seguimiento de la terapia antiretroviral se mide en base a:

1) **Adherencia:**

Para un óptimo resultado, se ha comprobado que la tasa de adherencia debe ser del 95%. Los factores que influyen sobre la adherencia están dados por el número e intervalo de las dosis, número y tamaño de las pastillas, restricciones alimentarias y los efectos adversos de los medicamentos¹⁸. Sin una adecuada adherencia, los agentes antirretrovirales no mantienen la concentración suficiente para suprimir la replicación del VIH en células infectadas, y disminuir la viremia plasmática. La pobre adherencia a la medicación antirretroviral acelera el desarrollo de resistencia a drogas¹⁹.

Los factores críticos que influyen en la adherencia se dividen en cuatro grupos principales:

Los factores que afectan negativamente la adherencia a las drogas en pacientes infectados con VIH son:

- 1) *Factores del paciente*: Abuso de alcohol y drogas, Sexo masculino, Juventud, Depresión, Bajo nivel educativo, Ansiedad extrema, Dolor extremo, No cambios en el estado de salud.
- 2) *Factores del medicamento*: Frecuencia de dosis mayor de dos veces al día, Sobrecarga de pastillas, Tipo de droga, Incapacidad para tomar medicamento fuera de casa, Requerimientos de comidas, Efectos adversos.
- 3) *Sistema de salud*: Insatisfacción con experiencias pasadas con el sistema.
- 4) Relación médico-paciente.

Algunas estrategias se han planteado para mejorar la adherencia a la terapia antirretroviral

1- Relacionadas con la medicación:

- Informar, anticipar y tratar efectos adversos.
- Simplificar los requerimientos de comidas.
- Evitar interacciones con drogas adversas.
- Reducir, en lo posible, frecuencia de la dosis y número de pastillas.

2- Relacionadas con el paciente:

- Negociar un plan de tratamiento que el paciente entienda y desee su pareja.
- Tomarse el tiempo y planificar múltiples encuentros para educar y explicar objetivos de la terapia y la necesidad de adherencia.
- Establecer como tomar medicamentos antes de escribir indicaciones.
- Informar a familiares y amigos del plan de tratamiento y necesidad de adherencia.
- Desarrollar un plan específico para el tratamiento, incluyendo relación con las comidas, horario y posibles efectos adversos.
- Proveer horario escrito de medicamentos, cajas diarias de pastillas, relojes con alarma, u otros consejos.
- Desarrollar grupos de soporte de adherencia con agenda regular.

3- Relacionadas con el médico:

- Establecer la verdad.
- Servir como educador y fuente de información, promoviendo soporte y monitoreo.
- Proveer acceso entre las consultas para responder preguntas y problemas.

- Monitorizar adherencia e intensificar el manejo en períodos de baja adherencia, como hacer visitas más frecuentes, incluyendo a los familiares y amigos al grupo de trabajo.
 - Usar al grupo de salud en pacientes difíciles y con necesidades especiales, como adolescentes o drogadictos.
 - Precisar como afectan nuevos diagnósticos en la adherencia, particularmente depresión o uso de drogas.
- 4- Relacionadas al equipo de salud
- Uso de enfermeras, farmacéutas, educadores y voluntarios para reforzar la adherencia. Proveer de un equipo de soporte entrenado en adherencia²⁰.

Lo más importante de la adherencia es que requiere credibilidad, verdadera relación médico-paciente, además de información al paciente sobre los potenciales efectos adversos de las drogas consideradas en el primer régimen, y las opciones terapéuticas subsecuentes o, en su defecto, la posibilidad de manejo de dichos efectos secundarios.

2) Monitoreo de la terapia

Tanto los niveles de CD4+ como la carga de RNA viral, son importantes herramientas para determinar cuando comenzar la terapia y evaluar la respuesta al tratamiento. Un mínimo de dos conteos de CD4+ y dos mediciones de RNA viral deben ser obtenidos del mismo laboratorio y en dos visitas separadas antes de iniciar o cambiar la terapia²¹.

Los niveles de RNA deberían disminuir rápidamente en un mínimo de 1,5-2 log en alrededor de 4 semanas. Una respuesta temprana (4-8 semanas) es predictivo de la supresión del VIH subsecuente. El fallo en alcanzar el objetivo de menos de 50 copias a las 16-24 semanas, indica poca adherencia, inadecuada absorción de las drogas o resistencia a las drogas. Los niveles de carga viral deben ser monitorizados al mes de iniciar o cambiar la terapia, así como mensualmente hasta obtener el objetivo de la terapia (niveles indetectables), y luego realizarlas cada 3 ó 4 meses.

No se recomienda medir niveles de carga viral en períodos cercanos a enfermedades o vacunaciones ya que hay un rebote transitorio de los mismos.

En cuanto al conteo de CD4+, este se incrementa durante la terapia reflejando una reconstitución parcial del sistema inmunológico.

3) **Monitoreo de los niveles de las drogas**

Los niveles plasmáticos de las drogas, por ejemplo los inhibidores de proteasas, se correlacionan con la magnitud y durabilidad de la supresión viral²².

4) **Test de resistencia a drogas**

La resistencia a drogas es altamente predictiva de pérdida de la actividad antirretroviral. Test de resistencia a drogas están disponibles en el mercado y su correcta interpretación, puede mejorar el tratamiento del paciente, reducir el costo del tratamiento y su toxicidad, identificando cuales drogas son efectivas. Por otro lado, sus desventajas son el costo de estos tests, la calidad de la documentación y la insuficiente información clínica acerca de su uso óptimo e interpretación. Estos tests deben ser realizados en laboratorios que documenten programas de control de calidad. La ausencia de evidencia de resistencia fenotípica o genotípica no necesariamente provee seguridad de que una droga será activa²³.

Aun con todas estas interpretaciones se plantea la ineficacia del tratamiento y las razones para cambiar la terapia son:

1) Falla de la droga, 2) Efectos adversos, 3) Inconvenientes del régimen que pueden comprometer la adherencia²⁴.

En algunos pacientes han ocurrido respuestas inflamatorias localizadas por infecciones oportunistas, como por ejemplo, *Micobacterium* o CMV, en el inicio de la terapia, por el incremento significativo de CD4+, lo que constituye un reflejo de la restitución del sistema inmunológico, más que por replicación viral, por lo cual no está indicado cambio en el régimen antirretroviral²⁵.

Entre los cambios de régimen se puede considerar:

a) Cambios en ausencia de falla virológica:

Bien sea por efectos adversos o intolerancia a un régimen exitoso. La sustitución de una sola droga que produzca estos efectos es razonable. El cambio de una droga de la misma clase, por ejemplo un inhibidor de transcriptasa reversa no nucleósido por otro no nucleósido, debido a rash, debe ser seguido, dado que hay toxicidad compartida. La supresión temporal y observación de los efectos adversos es una opción. En caso de sospecha de hipersensibilidad al Abacavir, este debe discontinuarse y no intentar reusarlo, ya que resulta en toxicidad severa y posible muerte²⁶.

b) Cambio de terapia por falla virológica:

La falla virológica no siempre está asociada a resistencia, a veces el problema es la adherencia. En pacientes con RNA detectable, pero de bajo nivel, después de varios meses de terapia potente, y sin resistencia a drogas identificables, la adición de una nueva droga (intensificación), podría ser una alternativa al cambio completo. En pacientes con resistencia, la opción del cambio de tratamiento es preferible. El riesgo de resistencia cruzada es mayor entre NNRTIs, por lo que no se recomienda cambio de un NNRTI por otro. La resistencia cruzada entre los nucleósidos puede ser debido a mutaciones compartidas, conferidas por una sola droga, o por una vía única de resistencia a multidrogas. Dada la alta tasa de resistencia cruzada, una droga de nueva clase puede ser introducida cuando sea posible²⁷.

c) Falla virológica múltiple:

La asociación de intolerancia a drogas y la resistencia limitan las alternativas del tratamiento. Terapias con múltiples drogas pueden ser simplificadas por el uso de tests de resistencia, para excluir los regímenes menos efectivos. Datos sugieren interrupción temporal del tratamiento, previo al inicio de un nuevo régimen multidrogas, pero una limitación potencial a esto, es la profunda caída en el conteo de CD4+ que ocurre a menudo²⁸.

Mantenimiento de terapia antirretroviral en pacientes con RNA indetectables luego de terapia triple

El reciente reconocimiento de reservorios de virus de VTH que persisten latentemente en las células CD4+, incluso en pacientes en los cuales la replicación del VIH ha sido suprimida por dos años, sugieren la necesidad de continuar la terapia por muchos años, si bien de por vida. Lamentablemente regímenes de drogas múltiples son difíciles de adherir, asociado a efectos tóxicos y alto costo, por lo cual es necesario estrategias simplificadas²⁹.

El éxito de la terapia antirretroviral en mantener supresión viral, depende de la sostenida inhibición de la replicación viral a niveles tales que la aparición de mutaciones resistentes a drogas o rebote viral, sería difícil que ocurriera. Debido a que la mayoría de los virus de VIH son generados dentro de linfocitos infectados, con una vida media menor de dos días, la carga viral disminuye rápidamente después del inicio de la terapia antirretroviral. Se ha comprobado que regímenes anti

rretrovirales menos intensos pueden mantener supresión viral en pacientes quienes han tenido reducción sustancial de la carga viral en respuesta a regímenes antirretrovirales potentes. Sin embargo han habido trabajos que han puesto esto en duda³⁰.

Se realizó un estudio en pacientes infectados quienes recibían terapia de alta eficiencia por 6 meses (AZT, 3TC y Crixivan). Los pacientes con menos de 200 copias/mm³ fueron asignados a recibir continuamente luego de 6 meses: a.-Tres drogas, b.-Monoterapia (Crixivan), c.-Terapia doble (AZT y 3TC). Se comprobó que la supresión de la replicación viral alcanzada con antirretrovirales de alta potencia durante seis meses, no era mantenida al continuar con terapia doble o monoterapia, ocurriendo rebote de la replicación viral en al menos 23% de los pacientes, lo que sugiere que el pool remanente de células infectadas es suficientemente grande como para impedir una supresión efectiva con un régimen menos potente. Además que paradójicamente el aumento de CD4+ con la terapia antirretroviral aumenta el número de células susceptibles a la infección viral³¹.

Todo esto lleva a las siguientes conclusiones: 1.-Pobre adherencia a por lo menos un componente del régimen antirretroviral lleva a pérdida de la supresión viral. 2.-Resistencia a drogas pre-existentes puede comprometer la eficacia de un régimen. 3.-Elevaciones de los CD4+ pueden paradójicamente incrementar el riesgo de pérdida de la supresión viral, porque genera más huéspedes donde el virus puede replicarse³².

Efectos adversos de la terapia antirretroviral

La causa más común de pobre adherencia a la terapia antirretroviral de alta eficacia, son las reacciones adversas a las drogas, siendo éstos a corto plazo las amenazas más graves para la introducción exitosa y mantenimiento de la terapia antirretroviral de alta eficacia. Los eventos adversos son comunes y pueden llevar a la suspensión de la terapia, interrupción de dosis y significativas reducciones en la calidad de vida¹⁵.

Efectos adversos comunes de los inhibidores análogos nucleósidos de transcriptasa

Son pocos los efectos adversos comunes que caracterizan a este grupo. Sin embargo la acidosis láctica, hepa-

tomegalia severa y esteatosis hepática, aunque infrecuente, ha causado muertes. Están relacionados con la dosis, por lo cual se requiere ajuste de dosis (AZT 50% de la dosis) en insuficiencia hepática y en insuficiencia renal menos el Abacavir³³.

Se pueden resumir:

Zidovudina ⇒ Cefalea, Fatiga,
Neutropenia Anemia
Náuseas, Vómito,
Insomnio, Mialgias,
Miopatía

El efecto adverso más severo la mielosupresión. En pacientes con conteo de CD4+ mayor de 100 cell/mm³, los efectos hematológicos ocurren en un 2 a 14% de los pacientes, sin embargo, esta incidencia es mucho mayor en pacientes con conteo de CD4+ menor de 100 cell/mm³.

Los dos efectos adversos más comunes sobre el SNC son náuseas y cefalea; la miopatía puede ocurrir después de 6-12 meses de terapia y desaparece con la discontinuación del tratamiento. También se ha visto hiperpigmentación de las uñas de manos y pies con la terapia.

Didanosina: ⇒ Pancreatitis,
Diarrea,
Neuropatía periférica,
Elevación de las transaminasas

Didanosina es el único nRTI en el cual los alimentos tienen un gran efecto en la absorción, observándose una disminución de hasta 55% en la concentración plasmática cuando es administrado menos de dos horas después de las comidas. El efecto adverso más serio es la neuropatía periférica y la pancreatitis, ocurriendo en 10-20% y 5-9% respectivamente. Los pacientes con alto riesgo de pancreatitis son aquellos con historia de pancreatitis previa o abuso de alcohol, y con hipertrigliceridemia (sobretudo asociado al uso de inhibidores de proteasas llevando a elevación de los triglicéridos). El efecto adverso más común es aquel producido sobre la esfera gastrointestinal³⁴.

Zalcitabina: ⇒ Neuropatía periférica
Estomatitis
Rash³⁵.

Stavudina: ⇒ Neuropatía periférica,
Dispepsia,
Cefalea,
Elevación de las transaminasas³⁶.

Lamivudina: ⇒ Náuseas, Cefalea,
Fatiga, Insomnio.

Abacavir: ⇒ Náuseas, Vómitos,
Fiebre, Rash,
Mareos, Insomnio,
Diarrea, Hipersensibilidad.

El efecto adverso más significativo es la reacción de hipersensibilidad, con síntomas similares al resfriado, con fiebre, rash y síntomas gastrointestinales. Debe ser suspendida la medicación y no reintentar usarla, ya que puede producir hipotensión, anafilaxia y muerte³⁷.

Efectos adversos comunes de los inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos

Los NNRTIs son caracterizados por parámetros farmacocinéticos similares, incluyendo absorción oral excelente, una larga vida media y metabolismo por el sistema enzimático P450. Los NNRTIs tienen potencial para reacciones adversas severas debido a la inducción del citocromo P.450 (Nevirapina), inhibición (Delaviridina), o ambas (Efavirenz). También se han asociado a rápido desarrollo de resistencia viral, especialmente si ellos no forman parte de un régimen supresivo máximo.

Nevirapina: ⇒ Rash (Stevens-Johnson), Fiebre,
Náuseas, Cefalea,
Elevación de transaminasas y GGt.

La incidencia del Síndrome de Stevens-Johnson es alrededor de 0.5%³⁸.

Delavirdina: ⇒ Rash, Diarrea,
Fatiga, Cefalea.

Efavirenz: ⇒ Rash,
Efectos sobre el sistema nervioso central,
Elevación de las transaminasas⁴⁰.

Efectos adversos comunes de los inhibidores de proteasas

Los inhibidores de proteasa aspartil del VIH son los más potentes inhibidores de la replicación viral. El principio

del manejo de los efectos adversos de los inhibidores de proteasas está claro: no disminuir la dosis en un esfuerzo por disminuir los efectos adversos. En todos los casos, hay dos opciones: 1) Continuar administrando dosis completa determinado por un estudio farmacológico apropiado. 2) Cambiar la terapia con uno o varios agentes alternativos. Otro efecto adverso infrecuente es un síndrome que se caracteriza por un incremento en el sangrado, casi incontrolable, de pacientes hemofílicos que reciben HAART. Por otra parte, los inhibidores de proteasas no son excretados por el riñón, de manera que no son necesarias las modificaciones de dosis en insuficiencia renal.

Saquinavir: ⇒ Náuseas, Diarrea,
Dispepsia, Dolor abdominal,
Flatulencia, Cefalea,
Fatiga, Elevación de transaminasas.

Indinavir: ⇒ Náuseas, Vómitos,
Diarrea, Dolor abdominal,
Cefalea, Nefrolitiasis
Hiperbilirrubinemia¹⁵.

Ritonavir: ⇒ Náuseas, Diarrea,
Astenia, Perversión del gusto,
Cefalea, Vómitos,
Anorexia, Elevación de transaminasas,
Dislipidemia, Disestesia perioral¹⁵.

Nelfinavir: ⇒ Náuseas, Diarrea

La diarrea es una consideración muy importante al iniciar HAART, particularmente en pacientes con enfermedad gastrointestinal pre-existente y síndrome de desgaste, en quienes un incremento moderado de la diarrea puede acarrear un impacto adverso en la calidad de vida y la recuperación nutricional¹⁵.

Amprenavir: ⇒ Rash, Cefalea,
Náuseas, Vómitos.

El síndrome de Stevens-Johnson ocurre en un 1% de los pacientes asintomáticos que reciben tratamiento con Amprenavir y en un 4% de los pacientes con rash relacionado a Amprenavir.

Kaletra: Hiperglicemia, Pancreatitis,
Hiperlipemia.

Efectos adversos de los nuevos antirretrovirales

Hydroxiurea: ⇒ Anemia, Trombocitopenia,
Estomatítis, Rash,
Cefalea, Granulocitopenia
Náuseas, Elevación de
transaminasas.

El más importante efecto adverso es la mielosupresión, en un 10 a 15% de los pacientes. Es reversible con la discontinuación del tratamiento, además de respuesta a eritropoyetina y factor estimulante de colonias granulocíticas. Adicionalmente se describe hiperuricemia, exacerbación de la gota y enfermedad renal inducida por uratos⁴¹.

Adefovir dipivoxil: ⇒ Disfunción tubular proximal
Elevación de transaminasas
Náuseas y diarrea
Elevación de niveles de CPK

La toxicidad renal es el efecto adverso más importante, evidenciándose en un 38% de los pacientes. La nefritis intersticial se presenta como un síndrome similar al de Fanconi. El manejo de esta toxicidad es la discontinuación del tratamiento¹⁷.

Nuevos efectos adversos

Nuevos reportes de efectos adversos inesperados han surgido, a medida que la terapia antirretroviral de alta eficacia ha sido introducida. Recientemente un número de anomalías metabólicas (mala distribución de grasa, hiperlipidemia e intolerancia a la glucosa), han sido descritas en pacientes que reciben terapia HAART que contengan inhibidores de proteasas⁴².

Lipodistrofia

El síndrome de lipodistrofia es uno de los más debilitantes y preocupantes, está caracterizado por pérdida de grasa periférica mayormente de las extremidades distales y región facial, está combinado con una mayor acumulación central de grasa que es especialmente notable en el área dorsocervical, las mamas y dentro de la cavidad abdominal. Hiperlipidemia y resistencia a la insulina son características adicionales de este síndrome; que a su vez son factores de riesgo de enfermedad coronaria en estos pacientes⁴³.

Reportes publicados sugieren que los inhibidores de proteasas son la principal causa del desarrollo de este síndrome. Los inhibidores de proteasas inducen apoptosis de los adipocitos periféricos, por unirse a la proteína 1 unidora del ácido retinoico citoplasmático, una molécula que media la estimulación del ácido cis-9-retinoico al receptor X retinoico, que normalmente conduce la diferenciación del adipocito. Adicionalmente los inhibidores de proteasas pueden inhibir la síntesis del ácido cis-9-retinoico, que es catalizado por el citocromo P450-3A; este ácido retinoico funciona como proliferador del receptor activado tipo gamma, el cual está preferentemente expresado en la grasa periférica más que en la central lo cual pudiera explicar la particular pérdida de la grasa periférica. Esta anormal liberación de grasa de los sitios periféricos conlleva a la hiperlipidemia observada en estos casos; esto es reforzado por la inhibición que realizan los inhibidores de proteasas a otra proteína (proteína relacionada al receptor de la lipoproteína), la cual está involucrada en el clearance hepático y endotelial de quilomicrones y triglicéridos, resultando en acumulación de la grasa en las partes centrales del cuerpo. La prevalencia de lipodistrofia, basado en reportes de pacientes, es de un 50% después de seis meses de terapia⁴⁴.

La diabetes mellitus tipo 2 es parte de los hallazgos de este síndrome, pero con una frecuencia menor del 1%. El síndrome también ha sido descrito ocasionalmente en individuos que no han recibido inhibidores de proteasas.

Los inhibidores de proteasas tipo indinavir, y la combinación ritonavir-saquinavir son estrictamente asociadas con el síndrome, pero no se han publicado datos para el nelfinavir⁴³.

Como consecuencia de estos efectos los lípidos sanguíneos basales, y los niveles de glicemia deben ser determinados antes de que el paciente inicie el tratamiento con inhibidores de proteasas y ser monitoreados.

El manejo del paciente consiste en dieta baja en grasas y ejercicio regular y de ser necesario hipoglicemiantes orales e hipolipemiantes.

Ante esto se hipotetiza que el tratamiento con Metformin en pacientes con lipodistrofia podría mejorar la resistencia insulínica y mejorar el perfil cardiovascular del paciente.

Se demostró que dicha terapia se asoció a significativa reducción de los niveles de insulina de hasta un 20% a los

120 minutos en la prueba de tolerancia glucosada, y un 14% en ayunas, además de disminución de la grasa subcutánea, y disminución de la presión arterial diastólica; sin tener efecto en los niveles de colesterol y triglicéridos pero con estabilización de los mismos, sin mayor elevación⁴⁵.

También se ha descrito la lipomatosis simétrica múltiple o benigna o Enfermedad de Madelung, o adenolipomatosis de Launois-Bensaude. Clínicamente se distinguen dos tipos: en la tipo I los pacientes generalmente tienen un índice de masa corporal bajo y muestran acumulación simétrica de masas no encapsuladas de tejido graso, especialmente en regiones subcutáneas del cuello y hombros e incluso dentro del mediastino. Además se describe atrofia pronunciada de la grasa subcutánea en las extremidades. En contraste los pacientes con el tipo II tienen sobrepeso y muestran una lipomatosis difusa. Ambos tipos de la enfermedad se asocian a hipertrigliceridemia y resistencia insulínica⁴⁶.

Toxicidad mitocondrial por NRTIs

La depleción de DNA mitocondrial puede ser adquirida. La única enzima que es responsable de la replicación del DNA mitocondrial, que es la DNAPolimerasa gamma, es inhibida por una extensa variedad de NRTIs usados en la terapia de alta eficacia. Por este mecanismo los NRTIs pueden fácilmente inducir depleción del DNA mitocondrial, resultando también en depleción del DNA mitocondrial que codifica para las enzimas mitocondriales, ocasionando finalmente disfunción mitocondrial. De hecho los efectos adversos que se atribuyen a los NRTIs como polineuropatía, miopatía, cardiomiopatía, pancreatitis, supresión de médula ósea y acidosis láctica son manifestaciones de enfermedad mitocondrial heredada⁴⁷.

Basado en esta revisión y aplicándolo al paciente venezolano nos motivamos a evaluar la eficacia y características del tratamiento indirecto viral en nuestro medio.

OBJETIVOS

Objetivos Generales

1.-Evaluar la respuesta terapéutica de pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana al tratamiento antirretroviral de alta eficacia a largo plazo.

Objetivos Específicos

- 1.- Determinar si los niveles de CD4+ y carga viral de los pacientes antes del inicio de la terapia antirretroviral influyen en la respuesta.
- 2.- Relacionar la respuesta al tratamiento antirretroviral con la carga viral y los niveles de CD4+.
- 3.- Describir la calidad de la respuesta al tratamiento con esquemas que incluyan inhibidores de proteasas además de inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos.
- 4.- Comparar la respuesta al tratamiento entre los esquemas de antirretrovirales utilizados.
- 5.- Definir si factores demográficos, son predictores de falla virológica.
- 6.- Determinar si el antecedente de diversas enfermedades oportunistas influye en la falla virológica al tratamiento.
- 7.- Establecer si la terapia antirretroviral influye sobre los efectos y el éxito de la terapia antirretroviral de alta eficacia.

HIPÓTESIS

Hipótesis de investigación

Si la terapia antirretroviral de alta eficacia permite suprimir la viremia por debajo de valores detectables en el tiempo, acompañado de un aumento de los niveles de células CD4+, entonces podremos considerar que esta terapia es efectiva en pacientes infectados por el virus de VIH, reflejado por una mejoría en la calidad de vida y retardo en el deterioro clínico del paciente.

VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLES dependientes

1. Carga plasmática de RNA viral y conteo CD4+ posterior al tratamiento antirretroviral.
2. Se considera falla virológica, la elevación de la carga viral por encima de 500 copias/ml, o aquellos pacientes en los cuales no hubo descenso de la viremia a niveles de indetectabilidad.

Las variables independientes fueron:

1. Edad (en años y meses)
2. Sexo (masculino o femenino).
3. Grupo de riesgo (hombres que tienen sexo con hom

bres, heterosexual, postransfusional, por uso de drogas endovenosas).

4. Antecedentes de enfermedades oportunistas (TBC, Toxoplasmosis, CMV, Diarrea crónica, Sarcoma de kaposi).
5. Carga viral y subpoblación linfocitaria previa al tratamiento antirretroviral.
6. Esquema de tratamiento antirretroviral utilizado.
7. Tratamiento antirretroviral previo al inicio de I-HA-ART.

DISEÑO Y MÉTODO DE ESTUDIO

Se diseñó un estudio retrospectivo comparativo del tipo caso control no pareado de pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH), en sus diferentes categorías clínicas, quienes recibieron tratamiento antirretroviral y fueron controlados en la Fundación Daniela Chappard.

El estudio se basó en la revisión de 320 historias, 222 pacientes VIH positivos, que están siendo controlados en la consulta médica Fundación Daniela Chappard de Los Palos Grandes, Caracas, recolectando a través de una base de datos, entre otros los principales parámetros como son:

- Datos personales
- Fecha de diagnóstico y probable fecha de contagio con el virus
- Enfermedades previas padecidas antes de inicio del control por este centro
- Medicación antirretroviral previa recibida
- Tratamiento antirretroviral que comienza a recibir a partir de su inscripción
- Historia clínica y examen físico completo
- Evolución diaria del paciente con cada visita clínica
- Cambios en la carga viral y conteo de CD4+.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico, se basó en una descripción estadística y para comparar las variables que contengan inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos, se utilizó el test de Wilcoxon Rank (pruebas no paramétricas), distribución no normal.

Para establecer la relación de los factores demográficos (edad, sexo, grupo de riesgo), conteo de CD4+ y carga

viral inicial, y enfermedades oportunistas asociadas con la falla virológica, se utilizó el análisis de sobrevivencia de Kaplan-Meier con un nivel de significancia de 0,1, y el modelo proporcional de Cox, donde el evento final es la recaída viral, como variable dependiente, y las variables basales independientes fueron los factores anteriormente nombrados.

RESULTADOS

Se revisaron 222 historias médicas de pacientes infectados con el virus de VIH. Se encontró una población de 186 hombres (84,54%) y 36 mujeres (15,45%), con edad promedio de 33,67 años.

Los grupos de riesgo encontrados fueron (75%) eran hombres homosexuales, 54 (24,32%), heterosexuales, 2 (0,90%) postransfusionales, y 1 (0,45%) por uso de drogas endovenosas.

El periodo de evaluación de los pacientes de las historias revisadas fue en promedio de 54 meses (D. S. 32.76).

Un total de 169 pacientes (76,2%) recibieron HAART, 150 de ellos (88,75%) esquemas que incluían IP, y 19 (11,24%) esquemas con NNRTIs. Los IP más utilizados en orden de frecuencia fueron Indinavir, Nelfinavir y Ritonavir. De los pacientes a quienes se les pudo realizar seguimiento (n=75), 80% recibieron HAART que incluían inhibidores de proteasas, de ellos 29 pacientes no tenían tratamiento previo y 31 sí habían recibido. Del grupo de pacientes (20%) que recibieron HA-ART que incluían NNRTI, 7 no habían recibido tratamiento previo y 8 si habían recibido.

El promedio de la carga viral previo al inicio del tratamiento fue de 52068 copias/ml con una desviación estándar de 98032 (n=75 pacientes). El promedio de carga viral de los pacientes que recibieron esquemas de HAART con IP fue de 60638 copias/ml con una D.S. (desviación estándar) de 16771 (n=60); mientras que el promedio de carga viral de los pacientes con esquema que tuvieran NNRTI fue de 130793,83 copias/ml con una D.S. de 219747,22 (n=15). No hubo diferencia significativa entre los dos grupos (p=0. 11) (Cuadro 1).

El conteo de células CD4+ al inicio del tratamiento fue en promedio para todos los pacientes, independientemente del esquema de tratamiento recibido, de 280 cé

lulas x mm³ con una D.S. de 206,74. En cuanto a esquemas recibidos, el promedio de aquellos que recibieron IP fue de 251,6 cél. x mm³ con una D.S. de 186,3 (n=30); y de aquellos que recibieron NNRTI fue de 400 con una D.S. de 318,36 (n=7). No hubo diferencia significativa al comparar los dos grupos de estudio en base al conteo de CD4+ (p 0,101) (Cuadro I).

Al revisar las historias de estos pacientes, desde el punto de vista de las enfermedades oportunistas que presentaron antes del inicio de HA-ART, se observó que 7 pacientes tenían historia de toxoplasmosis, 4 pacientes de pneumocistosis, 3 pacientes con sarcoma de kaposi, 5 pacientes con historia de TBC y un paciente con CMV.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Las cargas virales de los pacientes luego de iniciado el tratamiento antirretroviral HAART, presentó un descen-

so significativo en la viremia hasta rangos de indetectabilidad observándose una moda en 200 copias/ml.

En general los pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral de alta eficacia tuvieron una pendiente de descenso de carga viral (delta de carga viral) de 63 800 copias/ml, con una D. S. de 119522 (Cuadro II). El tiempo promedio transcurrido entre el análisis de las dos cargas virales estudiadas fue de 11,62 meses, lo que se traduce en una observación de la respuesta virológica al tratamiento de un año en promedio.

El mismo análisis fue realizado utilizando como variable el conteo de células CD4+, observándose que el promedio de las células CD4+ luego de iniciado el tratamiento antirretroviral fue de 320 cél. x mm³ con una D. S. de 228,80 (Cuadro III). Se apreció un ascenso en el conteo de CD4+ con el tratamiento antirretroviral, con un delta de CD4+ de 40,90 cél. con una D. S. de 169,27. Igualmente el tiempo transcurrido entre las dos mediciones de CD4+ the en promedio de 10,51 meses con una D.S. de 12,6 meses.

Cuadro I
Carga viral y niveles de CD4+ previo al tratamiento HAART

Tratamiento		Carga viral	D.S	Contaje CD4+	D.S
PREVIO	GENERAL	52068	98032	280	206,74
A	HAART con IP	60638	16771	251,60	186,30
HAART	HAART con NNRTI	130793,83	219747,22	400	318,360

Cuadro II
Respuesta terapéutica antirretroviral

Tratamiento		Carga viral	Contaje CD4+	D.S
POSTERIOR	GENERAL		320	228,80
A	HAART con IP	< DE 500	350,69	189,71
HAART	HAART con NNRTI		371,09	257,69

Cuadro III
Delta de carga viral y CD4+ luego de HAART

TRATAMIENTO HAART	DELTA DE CARGA VIRAL		DELTA DE CD4+	
	C.V	D.S.	CD4+	D.S.
GENERAL	63800	119522	40,9	169,27
HAART CON IP	62132,75	128291	38,71	200,35
HAART CON NNRTI	35858,33	37820	81,2	187,22

Cuando evaluamos la respuesta al tratamiento en base al delta de carga viral, separando los resultados en cuanto al esquema de terapia aplicado encontramos lo siguiente:

El delta de la carga viral de los pacientes que recibieron esquemas que tenían inhibidores de proteasas (n=60) presentó un descenso de 62132,75 copias/ml, con una D.S. de 128291. El delta de la carga viral de los pacientes que recibieron esquemas que tenían inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos (n=15) presentó un descenso de 35858,33 copias/ml con una D.S. de 37820. Al comparar estos dos resultados, se demostró que no hubo diferencia significativa entre los dos grupos ($p > 0,4308$).

Posteriormente se procedió a analizar el delta del conteo de células CD4+ como respuesta al tratamiento HAART, separándolos también por esquemas, encontrándose lo siguiente:

El delta de CD4+ de los pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral que tenía inhibidores de proteasas presentó un aumento de 38,71 cél x mm³ con una D. S. de 200,35. El delta de CD4+ de los pacientes que recibieron esquemas con inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos presentó un aumento de 81,2 cél x mm³ con una D.S. de 187,22, no obteniéndose diferencia significativa entre los dos grupos estudiados ($p > 0,65$).

FALLA VIROLÓGICA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

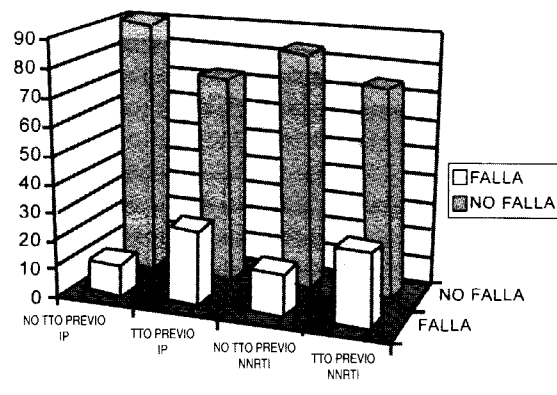
De un total de 75 pacientes recibiendo HAART a quienes se realizó seguimiento de la terapia en tiempo pro-

medio de 1 año se apreció que presentaron falla virológica un 18,66% de los pacientes (14 pacientes).

Al separarlos por esquema de tratamiento antirretroviral recibido apreciamos lo siguiente:

- En el grupo de pacientes que recibieron esquemas con Inhibidores de Proteasas (n=60), 18,33% presentaron falla virológica, mientras que 81,67% mantuvieron una buena respuesta. Entre los pacientes sin esquema de tratamiento antirretroviral previo (n=29), 10,34% tuvieron falla virológica, mientras que la falla virológica entre los que si habían recibido algún otro esquema de tratamiento antirretroviral previamente (n=31) fue de 25%. Al comparar el porcentaje de falla virológica entre estos dos grupos, se apreció que no hubo diferencia estadísticamente significativa ($p=0,12$).
- Del grupo de pacientes que recibieron esquemas que tenían NNRTIs (n=15), 20% presentaron falla virológica, mientras que 80% de los pacientes mantuvieron una buena respuesta. Entre los pacientes sin esquema de tratamiento antirretroviral previo (n=7), 14% tuvieron falla virológica, mientras que la falla virológica entre los pacientes con tratamiento antirretroviral previo (n=8) fue de 25%. Al comparar igualmente el porcentaje de falla virológica entre estos dos grupos, se apreció que no hubo diferencia significativa ($p=0,6$).
- Cuando se comparó el porcentaje de falla virológica entre los pacientes que recibieron HAART con esquemas que contenían IP versus HAART con NNRTI, observamos que no hubo diferencia estadísticamente significativa ($p=0,88$).

Gráfico I
Falla virológica según esquema terapéutico recibido y tratamiento previo



Al realizar el análisis de sobrevida en base a los factores posiblemente asociados a falla virológica nos encontramos con lo siguiente:

- Al analizar el sexo de los pacientes VIH (+) que reciben tratamiento antirretroviral HAART, conseguimos una razón de riesgo (RR) de 1,26 del sexo masculino sobre el femenino, esta no fue estadísticamente significativa ($p=0,73$). El hecho de pertenecer a un grupo de riesgo en particular (sexo hombre con hombre, heterosexual o uso de drogas endovenosas) no mostró diferencia significativa en cuanto a la posibilidad de falla virológica ($p=0,81$).
- En cuanto a los antecedentes de enfermedades por oportunistas que presentaron los pacientes previo al inicio de HAART, ni el Sarcoma de Kaposi (RR=2,51 con $p=0,37$), diarrea crónica (RR=1,95 con $p=0,36$), o CMV (RR=1,22 con $p=1$) representaron factores de riesgo para falla virológica.

Cuando nos referimos a IBC, encontramos una razón de riesgo muy alta (RR=5,061), aunque no fue estadísticamente significativa ($p=0,13$). Lo mismo sucedió con la Toxoplasmosis cerebral, donde la razón fue de 2,63; el riesgo de falla virológica fue también cercano al nivel de significancia aunque no estadísticamente significativo ($p=0,119$). No hubo datos suficientes para realizar un análisis de riesgo en patologías como neumonía bacteriana o pneumocistosis.

- Otros parámetros que fueron estudiados como posibles factores de riesgo, o por el contrario de buen pro-

nóstico en el evento final de posible falla virológica, fueron las drogas antirretrovirales que recibieran los pacientes previos al inicio de HAART. Se observó que ninguna de las drogas antirretrovirales tuvieron alguna razón de riesgo o beneficio estadísticamente significativa ($p > 0,21$ hasta 1). Los pacientes que venían recibiendo esquema de tratamiento doble presentaron RR=2,12, estadísticamente no significativo ($p=0,47$).

- Otro aspecto que pudo analizarse fue la razón de buen pronóstico de utilizar esquema HAART sobre esquema de terapia doble con una RR=0,5 con $p=0,052$.
- El siguiente aspecto estudiado fue el conteo de células CD4+, y su aumento luego de iniciado el tratamiento HAART. Se observó que el conteo de CD4+ inicial no es factor influyente, ni en riesgo ni en beneficio, a la falla virológica, RR=0,99 con una $p=0,85$. Sin embargo, el delta de CD4+ (la elevación del conteo de CD4+) fue estadísticamente significativo, teniendo una RR=0,99 (factor de buen pronóstico) con una $p=0,014$.
- Por último se estudió como posible factor de riesgo, la carga viral de los pacientes al inicio del tratamiento, donde a mayor carga viral, mayor factor de riesgo de falla virológica, RR=1,01, cercano al nivel de significancia, aunque no fue estadísticamente significativa ($p=0,106$).

Cuando se utilizó valores de carga viral por encima de 100.000 copias/ml, se apreció una RR=1,67 no estadísticamente significativa ($p=0,23$).

DISCUSIÓN

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana es una patología ampliamente extendida por todo el mundo, aunque es bien sabido que el porcentaje de transmisión de la enfermedad ha aumentado en el grupo heterosexual, en el grupo estudiado de la Fundación Daniela Chappard, 84% eran del sexo masculino, de los cuales 74% fueron hombres homosexuales¹.

En nuestro estudio, el grupo de pacientes que recibieron HAART, lograron supresión viral y un aumento del conteo de CD4+, que fue mantenido en el tiempo promedio de evaluación. Aunque con terapia doble también se logró supresión viral y aumento del conteo de CD4+, esta no se mantuvo en el tiempo; lo que explica que la terapia HAART actúa como un factor de buen

Cuadro IV
Factores predictores de falla virológica

Factor de predicción	Razón de riesgo	Probabilidad
Sexo Masculino	1.26	0.73
Grupo de Riesgo	0.89	0.81
TBC	5.061	0.13
Toxoplasmosis	2.63	0.119
Sarcoma de Kaposi	2.51	0.37
Diarrea Crónica	1.95	0.36
CMV	1.22	1
Esquema Triple	0.5	0.052
CD4+ Inicio	0.99	0.85
Delta CD4+	0.99	0.014
Carga Viral	1.01	0.16
Carga Viral 100 mil	1.67	0.23
Tratamiento Previo Doble	2.11	0.47
AZT	0.56	0.21
Ddi	1.26	0.65
Ddc	2.11	0.31
D4T	1.21	0.69
3TC	0.44	0.27

pronóstico contra posible falla virológica si se compara con terapias dobles. Brechtel y col., demostraron que los regímenes HAART tenían efecto positivo en los contejos de CD4+, en la supresión viral y otros parámetros clínicos de pacientes con enfermedad avanzada⁴⁹. Daar E. y col., en un estudio prospectivo comparando tratamiento HAART versus tratamiento no HAART, pudieron demostrar que hubo completa supresión viral en los pacientes que recibieron HAART, además de continuo incremento del contejo de CD4+, a diferencia de incremento sólo transitorio en las primeras cuatro semanas, con posterior descenso del contejo de CD4+ en los pacientes con tratamiento no HAART⁵⁰.

El promedio de carga viral al inicio del tratamiento, presentó una desviación estándar muy amplia, esto es explicado por la gran variabilidad entre los valores de carga viral con los cuales iniciaron el tratamiento cada uno de los pacientes, independientemente del tipo de esquema antirretroviral que iniciaron, sin existir diferencia significativa entre los dos grupos de pacientes (HAART con IP o NNRTI).

El promedio de los CD4+ entre los dos grupos de pacientes fue diferente, sin embargo esta diferencia tampoco fue estadísticamente significativa, en ambos hubo

pacientes con contejo de CD4+ altos y muy bajos, por lo cual los grupos pudieron ser comparativos.

Se pudo determinar que tanto los pacientes que recibieron esquema de terapia antirretroviral de alta eficacia que tenían 2 nRTIs + IP, como los que tenían 2 nRTIs + NNRTI, lograron efectiva supresión viral y ascenso del contejo de células CD4+, sin haber diferencia significativa en los resultados obtenidos al comparar los dos esquemas utilizados. Esto sugiere que no hay diferencia en la respuesta virológica en los pacientes que reciben uno u otro esquema de HAART. Estudio realizado por Staszewski y colaboradores comparando combinaciones de antirretrovirales, consiguieron que esquemas con 2 nRTIs + Efavirenz fue más efectivo en alcanzar supresión viral, incluso en aquellos pacientes que tenían más de 100.000 copias/ml previo al inicio del tratamiento⁵¹. Levy y col., realizaron un seguimiento de dos años en pacientes que recibieron HAART que contenía Efavirenz como primer régimen terapéutico, encontrando buena respuesta en forma prolongada sin aumento de riesgo a falla virológica en el segundo año de observación, infiriendo éxito de la terapia a futuro⁵². Murphy y col., compararon la eficacia del uso de Nevirapina, 3TC o Indinavir + 2 nRTIs, evidenciando que a las 48 semanas no hubo diferencia significativa en la proporción de pacientes que alcanzaron supresión viral, concluyendo que esquemas HAART con NNRTI son una buena alternativa a esquemas con IP⁵³.

Además se pudo apreciar que ni el contejo de células CD4+, ni la carga viral previo al inicio del tratamiento, influyeron en la respuesta a la terapia antirretroviral. Sin embargo, el aumento de los niveles de CD4+, si influyó positivamente como predictor de buena respuesta inmunológica en forma estadísticamente significativa, pudiendo representar un factor de buen pronóstico en el tratamiento HAART. O'Brien y col., demostraron que el incremento en el contejo de CD4+ se relaciona con mejoría clínica y grado de respuesta virológica exitosa, sin poder predecir la duración de la misma⁵⁴. En un estudio realizado por Landay y col., determinaron que la supresión viral se asocia a una disminución de la activación inmune en pacientes con menos de 500 células CD4+, lo que lleva a incremento en las células CD4+ y restablecimiento del sistema inmune⁵⁵. Sin embargo, Hernán Valdéz y col., describieron que niveles mayores de CD4+ y menor viremia plasmática, eran factores predictivos independientes de éxito de la terapéutica⁵⁶.

Se determinó que 18,66% de la población con tratamiento, presentó falla virológica en el tiempo (30051 días/paciente), acorde a lo descrito hasta el momento en la literatura. En un artículo publicado por Havlir y col., reportaron falla virológica entre 10 y 14%, relacionadas o no con ascensos intermitentes de la viremia⁵⁷. Otro estudio realizado por Erb y col., determinaron en un período de dos años, un porcentaje de falla virológica con HAART del 20% en comparación con un 38% en terapias combinadas de nRTIs y 82% en monoterapia; evidenciándose alto porcentaje de falla virológica en estos pacientes, incluso los que recibían terapia combinada⁵⁸.

Analizando los factores que pudieran estar asociados a falla virológica, encontramos lo siguiente:

Factores demográficos, como el sexo o grupo de riesgo al cual pertenecen los pacientes, no influyeron en la respuesta virológica al tratamiento antirretroviral, ni en la posible falla virológica; situación similar a la descrita por Casado y colaboradores que evidenciaron que ni la edad, ni el sexo ni los grupos de riesgo actuaron como factores asociados a falla virológica⁵⁹. Sólo encontramos un estudio describiendo una peor respuesta virológica en el sexo femenino⁶⁰. En estudio multicéntrico conducido por Van Rossum, en una población infantil, se pensó que la edad era el mejor predictor para el incremento inicial del conteo de CD4+ luego de HAART, sin embargo se demostró que la normalización del conteo de CD4+ en niños tratados con HAART es independiente de la edad⁶¹.

Ni la carga viral ni el conteo de CD4+ en nuestro estudio, influyeron en la falta virológica. Paredes y colaboradores, determinaron que niveles altos de RNA viral al inicio de la terapia, se asociaba a menor probabilidad de alcanzar rangos de indetectabilidad y, CD4+ altos al inicio, es factor predictor de éxito de la terapia. (62) Estudio de Lundgren y col., demostraron que 8% de los pacientes experimentaron progresión clínica luego de iniciada la terapia, correlacionándose con niveles de CD4+, carga viral y hemoglobina al inicio del tratamiento, además del diagnóstico de SIDA previo a HAART⁶³. Esto ha sido comprobado en otro estudio realizado por Fatkenheuer⁶⁴. Sin embargo, en un estudio realizado por Lucas y col., el único factor importante asociado a falla virológica fue la inasistencia a las consultas médicas, sin haber relación con la carga viral y el conteo de CD4+ al inicio del tratamiento⁶⁵.

El tratamiento antirretroviral previo, analizado en forma aislada, no representó un factor de riesgo a falla virológica una vez que los pacientes iniciaran HAART. Cuando se evaluó al grupo de pacientes con falta virológica según el esquema HAART que recibieron y, según experiencia previa o no a drogas antirretrovirales, se demostró que ni el esquema de tratamiento recibido, ni el tratamiento previo (terapia doble), influyeron como factor pronóstico a falla virológica. Sin embargo, está descrito menor supresión efectiva de la viremia en pacientes previamente sometidos a tratamiento antirretroviral. Casado y col., demostraron en su estudio que 72% de pacientes sin tratamiento previo mantuvieron valores de carga viral indetectables a los doce meses de evaluación, a diferencia de 42% de los pacientes que habían recibido otro esquema de tratamiento previo a HAART⁵⁹. Ledergerber, evaluando la eficacia de HAART, determinó que 90% de los pacientes sin tratamiento previo, se mantenían indetectables a los 12 meses versus 78.7% de los pacientes con tratamiento previo; a los dos años, 20% de los pacientes sin tratamiento previo versus 35% de los pacientes con tratamiento previo, presentaron falla virológica⁶⁶. Martínez y col., demostraron que pacientes previamente tratados con AIT, que recibieron esquemas HAART que incluían 3TC tuvieron mayor nivel de resistencia que los que tenían DdI, retirando 3TC como alternativa de esquemas a futuro⁶⁷. Sin embargo, Valdéz y colaboradores demostraron en su estudio que pacientes previamente expuestos a pocos antirretrovirales, antes del inicio de HAART, lograron una respuesta virológica efectiva; el uso de antirretrovirales previo no tuvo asociación estadísticamente significativa a la respuesta virológica. (56) Hams y colaboradores, estudiaron 22 pacientes con infección avanzada por VIH y falla a tratamiento previo, obteniendo buena respuesta con regímenes de rescate que tenían nuevas drogas (NNRTI e IP)⁶⁸.

Al estudiar los antecedentes de enfermedades oportunistas, no se evidenció mayor riesgo de falla virológica en los pacientes con sarcoma de kaposi, diarrea crónica o infección por CMV. En el caso de tuberculosis y toxoplasmosis cerebral presentaron mayor riesgo de falla virológica aunque no fue estadísticamente significativo. Esto pudiera ser debido al poco número de casos con los cuales se trabajó para estas patologías, por lo cual no se puede establecer una conclusión definitiva al respecto, requiriendo estudios más extensos.

No cabe duda que la elección de los esquemas de HAART con IP o NNRTI que reciban los pacientes, se realice en base a los criterios del médico, tomando en cuenta los

posibles efectos adversos de la terapia, la adherencia al tratamiento o alguna terapia concomitante que esté recibiendo y que pudiera influir desfavorablemente en el éxito de algún esquema en particular, como por ejemplo el tratamiento antituberculoso y el uso de terapia antirretroviral que contenga inhibidores de proteasas. La carga viral y el conteo de células CD4+ no son en estos casos factores importantes a considerar a la hora de decidir que esquema de terapia HA-ART se le indicará a los pacientes VIH+. Estudios han demostrado que esquemas con un IP+ 2 nRTIs, un NNRTI + 2 nRTIs o 2 nRTIs + un NNRTI + un IP, obtuvieron una supresión viral completa en 60 a 90% de los pacientes, considerando como factores para la elección del esquema la adherencia al tratamiento, potenciales efectos adversos de la terapia, preservación de futuros esquemas en caso de falla y las posibles interacciones con otras drogas, no siendo los únicos factores a considerar, la carga viral y el conteo de CD4+⁶⁹.

Si bien el descenso de la carga viral, a rangos de indetectabilidad es un objetivo muy importante para el éxito de la terapia, un factor que debe ser tomado en cuenta es el ascenso temprano del conteo de células CD4+, como factor predictor de buen pronóstico y prevención de falla virológica en el tiempo.

CONCLUSIONES

1. El tratamiento antirretroviral de alta eficacia es efectivo en los pacientes infectados por VIH, permitiendo supresión viral y restitución de la respuesta inmunológica mantenida en el tiempo, independientemente de la carga viral y conteo de CD4+ al inicio del tratamiento.
2. Los esquemas de HAART que contengan 2 nRTIs con IP o NNRTI son efectivos.
3. En nuestro estudio el tratamiento antirretroviral previo no influyó en el desarrollo de falla virológica a HAART.
4. El ascenso del conteo de células CD4+ posterior al tratamiento es un factor predictor de buen pronóstico en la posible falla al tratamiento antirretroviral.
5. Los factores demográficos, no influyen en la posibilidad de falla virológica.
6. El antecedente de haber padecido alguna enfermedad oportunista previo al inicio de HAART, pareciera no influir en la falla virológica, sin embargo, en el caso de tuberculosis y toxoplasmosis deberían realizarse otros estudios para confirmar dicha afirmación.

7. El éxito de la terapia antirretroviral depende en gran medida de lograr una supresión viral mantenida en el tiempo y una restitución del sistema inmunológico, representado por un ascenso en el conteo de células CD4+, utilizando un esquema de tratamiento que sea lo más sencillo posible.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- D' Souza M, Scott J. Current evidence and future directions for targeting HIV entry. *JAMA* 2000; 284 (2): 215-20.
- 2.- Kahn JO, et al. A controlled trial comparing continued zidovudine with didanosine in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1992; 327: 581-7.
- 3.- Zhang L, Ramratnam B, et al. Quantifying residual HIV-1 replication in patients receiving combination antiretroviral therapy. *N Engl. J Med.* 1999; 340: 1605-13.
- 4.- Whitman S, Murphy J, et al. Marked declines in human immunodeficiency virus-related mortality in Chicago in women, africanamericans, hispanics, young adults, and injection drug users from 1995 through 1997. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 365-69.
- 5.- Rosenberg ES, et al. Vigorous MV-1-specific CD4+ T cell responses associated with control of viremia. *Science* 1997; 278: 1447-50.
- 6.- Autran B, et al. Effects of antiretroviral therapy on immune reconstitution. From: 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 1999 (Suppl 44).
- 7.- Palella FJ, Delaney KM, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1998; 338: 853-60.
- 8.- Mellors J, Muñoz AM, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV- 1 infection. *Ann Intern Med.* 1997; 126: 946-54.
- 9.- Farzadegan H, Hoover DR, et al. Sex differences in V-1 viral load and progression to AIDS. *Lancet* 1998; 352:1510-14.
- 10.- Centers for Disease Control and Prevention. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Moth Mortal Wkly Rep.* 1992 ; 41: 1-19.
- 11.- Medina DJ, Tsai CH, et al. Comparison of mitochondrial morphology, mitochondrial DNA content, and cell viability in cultured cells treated with three antihuman immunodeficiency virus dideoxy-nucleosides. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994; 38: 1824-8.
- 12.- Fischl M, Greenberg S, et al. Ziagen (Abacavir, ABC, 1592) combined with 3TC & ZDV is highly effective and durable through 48 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive subjects (CNA3003). From: 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections ; 1999 Abstract 19.
- 13.- Staszewski S, Morales-Ramirez J, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV1 infection in adults. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1865-73.

- 14.- Murphy RL, De Gruttola V. et al. Treatment with amprenavir alone or amprenavir with zidovudine in adults with human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trials Group 347 Study Team. *J Infect Dis* 1999; 179: 808-16.
- 15.- Report of the NIH panel to define principles of therapy of HIV infection and guidelines for the use of antiretroviral agents in WV-infected adults and adolescents. *Ann Intern Med* 1998; 128: 1057-100.
- 16.- Montaner JS, Zala C. A pilot study of hydroxyurea among patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) disease receiving chronic didanosine therapy. *J Infect Dis* 1997; 175: 801-6.
- 17.- Deeks 5G, Collier A, et al. The safety and efficacy of adefovir dipivoxil, a novel antihuman immunodeficiency virus (HIV) therapy, in HIV-infected adults: randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 1997; 176: 1517-23.
- 18.- Hecht FM. Measuring HIV treatment adherence in clinical practice. *AIDS Clin Care* 1998; 10: 57-59.
- 19.- Sherer R. Adherence, antiretroviral therapy, and injection drug use. *JAMA* 1998. 280: 567-8.
- 20.- Graham K, Beeler; et al. Interventions and patient outcomes from a pharmacist-based HIV medication and adherence referral clinic. In: Conference record of the 12th World AIDS Conference. Geneva: Marathon Multimedia, 1998.
- 21.- Brambilla D, Reichelderfer PS, et al. The contribution of assay variation and biological variation to the total variability of plasma HIV-1 RNA measurements. *AIDS* 1998, 12: 9-14.
- 22.- Garraffo R, Durant J. Relevance of protease inhibitor plasma levels in patients treated with genotypic adapted therapy. *Antiviral Therapy* 1999; 4(suppl 1): 42.
- 23.- Hirsh MS, Conway B, et al. Antiretroviral drug resistance testing in HIV infection in adults. *JAMA* 1998; 279: 1984-91.
- 24.- Havlir DV, Hellmann NS, et al. Drug susceptibility in HIV infection after viral rebound in patients receiving indinavir-containing regimens. *JAMA* 2000, 283: 229-34.
- 25.- Ledergerber B, Egger M, et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients. *Lancet* 1999; 353: 863-68.
- 26.- Neumann AU, Tubiana R, et al. HIV-1 rebound during interruption of highly active antiretroviral therapy has no deleterious effect on reinitiated treatment. *AIDS* 1999, 13 : 677-83.
- 27.- Deeks 5G, Hecht FM, et al. HIV RNA and CD4+ cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic. *AIDS* 1999; 13: 35-43.
- 28.- Montaner JS, Harrigan R, et al. Multidrug rescue therapy for HIV- infected individuals with prior virologic failure to multiple regimens. *Antiviral Ther* 1998; 3 (Suppl 5): 80.
- 29.- Wong J, Hezarch M, et al. Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. *Science* 1995; 278: 1291-5.
- 30.- Opravil M, Dc Masi R, et al. Predictions of long-term HIV RNA suppression during zidovudine/lamivudine treatment. *Antiviral Ther* 1997; 2 (Suppl): 62.
- 31.- Wein LM, D'Amato RM, et al. Mathematical analysis of antiretroviral therapy aimed at HIV- 1 eradication or maintenance of low viral loads. *J Theor Biol* 1998; 192: 81-98.
- 32.- Eron A Benoit SL, et al. Treatment with lamivudine, zidovudine or both in HIV- positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1995; 333:1662-9.
- 33.- Sundar K, Suarez M, et al. Zidovudine-induced fatal lactic acidosis and hepatic failure in patients with acquired immunodeficiency syndrome: Report of two patients and review of the literature. *Crit Care Med* 1997; 25: 1425-30.
- 34.- Cappell MS, Hassan T. Pancreatic disease in AIDS: a review. *J Clin Gastroenterol* 1993; 17: 254-62.
- 35.- Merigan TC, Skowron G. Safety and tolerance of dideoxycytidine as an agent: results of early-phase studies in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or advanced AIDS-related complex. *Am J Med* 1990; 88(Suppl SB): 11-5.
- 36.- Simpson DM, Tagliati M. Nucleoside analogue-associated peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 9: 153-61.
- 37.- Walensky RP, Goldberg JR. et al. Anaphylaxis after re-challenge with abacavir. *AIDS* 1999; 13: 999-1000.
- 38.- Murphy RL, Montaner J. Nevirapine: a review of its development, pharmaceutical profile and potential clinical use. *Exp Opin Invest Drugs* 1996; 5: 1183-99.
- 39.- Voorman RL, Maio SM, et al. Microsomal metabolism of delavirdine: evidence for mechanism-based inactivation of human cytochrome P450 3^a. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 287: 381-8.
- 40.- Fiske WD, Benedek IH, et al. Summary of pharmacokinetic drug interaction studies with efavirenz. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1008.
- 41.- Federici ME, Lupo S. et at. Hydroxyurea in combination regimens for the treatment of anti retroviral-naive, WV-infected individuals. In: Program and abstracts of the 12th International Conference on AIDS (Geneva). Northfield. Marathon Multimedia 1998.
- 42.- Carr A. HIV protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *Clin Infect Dis* 2000, 30(Suppl 2): 135-42.
- 43.- Carr A, Samaras K, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998- 12: 51-8.
- 44.- Can A, Samaras K, et al. Pathogenesis of HIV-1 protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance. *Lancet* 1998- 351- 1881-83.
- 45.- Saint-Marc T, Touraine JL. Effects of metformin on insulin resistance and central adiposity in patients receiving effective protease inhibitor therapy. *AIDS* 1999-13: 1000-2.
- 46.- Hengel RL, Watts NB, et al. Benign symmetric lipomatosis associated with protease inhibitors. *Lancet* 1997; 350: 1596.
- 47.- Lewis W, Dalakas MC. Mitochondrial toxicity of antiviral drugs. *Nat Med* 1995; 1: 417-22.
- 48.- Havlir D. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy. *JAMA* 2001; 286:171-179.
- 49.- Brechtel JR. Use of highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients with advanced HIV infection: impact on medical, palliative care, and quality of life outcomes. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21(1): 41-51.

- 50.- Daar E. Highly active antiretroviral therapy (HAART) vs. non-HAART for primary HIV infection. *Conf Retroviruses Opportunistic Infect* 1999; 6th: 188 (abstract N° 640).
- 51.- Staszewski S, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1885-96.
- 52.- Levy R, et al. Low Two-Year Risk of Virologic Failure with First Regimen HAART. 8th CR01, Chicago, Feb 2001.
- 53.- Murphy RL, et al. The Atlantic Study: A randomized, open-label trial comparing two protease inhibitor (P1)-sparing antiretroviral strategies versus a standard P1-containing regimen, 48 week data. In: *Programs and Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, San Francisco, 1999 (abstract LB-22).
- 54.- O' Brien WA, et al. Change in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. *N Engl J Med* 1996; 334: 426-31.
- 55.- Landay A, et al. Immune Correlates of Virologic Suppression in Antiretroviral Therapy (ART) Naive Subjects Receiving Amprenavir (1200mg)/Abacavir(300mg) I 3TC(1 50mg) BID. In: *Abstracts of the 40th ICAAC*, Toronto, Sept 2000 (abstract 567).
- 56.- Valdéz H, et al. Human Immunodeficiency Virus 1 Protease Inhibitors in Clinical Practice. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1171-76.
- 57.- Havlir DV, et al. Prevalence and Predictive Value of Intermittent Viremia with Combination HIV Therapy. *JAMA* 2001; 286:171-76.
- 58.- Erb P. Effect of antiretroviral therapy on viral load, CD4 cell count, and progression to acquired immunodeficiency syndrome in a community human immunodeficiency virus-infected cohort. *Swiss HIV Cohort Study. Arch Intern Med* 2000; 160: 1134-40.
- 59.- Casado IL, et al. Predictors of long-term response to protease inhibitor therapy in a cohort of HIV-infected patients. *AIDS* 1998; 12:131-35.
- 60.- Webber MP, et al. A prospective cohort study: HIV disease progression among drugs users by gender. In: 5th CR01, Chicago, Feb 1998 (abstract 209).
- 61.- Van Rossum AMC, et al. Restoration of CD4+ T-Cell Count in HIV-1 Infected Children treated with Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) is Independent of Age. In: *Abstracts of the 40th ICAAC*, Toronto, Sept 2000 (abstract 569).
- 62.- Paredes R. Predictors of virological success and ensuing failure in HIV-positive patients starting highly active antiretroviral therapy in Europe: results from de Euro SiDA study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1123-32.
- 63.- Lundgren JD, et al. The Change in Risk of Clinical Progression after Initiation of HAART: The EuroSIDA Study. In: *Abstracts of the 40th ICAAC*, Toronto, Sept 2000 (abstract 1905).
- 64.- Fatkenheuer G, et al. Virologic treatment failure of protease inhibitor therapy in an unselected cohort of HIV-infected patients. *AIDS* 1997; 11:113-16.
- 65.- Lucas GM, Chaisson RE. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: risk for virologic failure and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1999; 131: 81-7.
- 66.- Ledergerber B, et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort Swiss HIV cohort Study. *Lancet* 1999; 353: 863-8.
- 67.- Martinez E, et al. An open randomized trial comparing the effect of a triple combination therapy including d4T, 3TC and a protease inhibitor (saquinavir, ritonavir, or indinavir) in adult HIV-1 infected patients previously treated with nucleoside reverse transcriptase inhibitors. In: *Program and Abstracts of the 5th CR01*, Chicago, Feb 1998 (abstract 370).
- 68.- Hams M, et al. One-year follow-up of HIV patients treated with nevirapine, indinavir and lamivudine in combination. In: *Program and Abstracts of the 5th CR01*, Chicago, Feb 1998 (abstract 429A).
- 69.- Carpenter CCJ, et al. Antiretroviral therapy in adults updated recommendations of the International AIDS Society. *JAMA* 2000; 283: 381-6.

ESTATINAS COMO AGENTES NEFROPROTECTORES EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 CON DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

Claudia I. Rodríguez C. *, Ignacio L. Valecillos G. *, Carlos Fernández **,

RESUMEN

Objetivo: comprobar si el uso de simvastatina es nefroprotector en pacientes diabéticos tipo 2 con disfunción endotelial y daño renal mínimo. **Método:** un estudio prospectivo, controlado no aleatorio, en una muestra de 20 pacientes diabéticos tipo 2 en los que se midió la microalbuminuria por inmunoturbidimetría como marcador de nefropatía mínima, prueba de hiperemia reactiva para evidenciar la disfunción endotelial, antes y después de 2 meses de recibir tratamiento con simvastatina 40 mg diarios. Se compararon los resultados por t student y correlación lineal simple (prueba de Pearson) $p < 0.01$. **Resultados:** Tanto la microalbuminuria como la hiperemia reactiva mostraron reducción estadísticamente significativa al comparar los grupos antes y después de la intervención terapéutica. **Conclusiones:** La simvastatina fue efectiva en disminuir la microalbuminuria y en aumentar la respuesta de hiperemia reactiva en pacientes con disfunción endotelial. La mejoría de la disfunción endotelial inducida por la simvastatina ofrece un adicional efecto nefroprotector a pacientes diabéticos tipo 2.

Palabras clave: microalbuminuria, disfunción endotelial, simvastatina, diabetes mellitus.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to prove whether simvastatin has protective effects on the kidney of type 2 diabetic patients with endothelial dysfunction and minimal glomerular injury. **Methods:** This was a prospective, controlled, non-randomized trial, with 20 type 2 patients who had microalbuminuria measured by immunoturbidimetry as evidence of minimal glomerular injury, and endothelial dysfunction evaluated by reactive hyperemia test, before and after receiving 40 mg of simvastatin daily for 8 weeks. Results were analyzed by paired samples t test and Pearson test, with $p < 0.01$ significance level. **Results:** Both microalbuminuria and reactive hyperemia showed statistical significant differences when compared before and after treatment. **Conclusions:** Simvastatin was effective in reducing microalbuminuria and enhancing vascular response in reactive hyperemia test in patients with endothelial dysfunction. The improvement of endothelial function induced by simvastatin offers an additional effect of kidney protection in patients with type 2 Diabetes Mellitus.

Key Words: microalbuminuria, endothelial function, simvastatin, diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

El endotelio es hoy en día considerado un extenso y versátil órgano, con funciones complejas y especializadas. Posee características únicas como: heterogeneidad según su ubicación en el organismo, plasticidad y capacidad de respuesta a estímulos, incluyendo la expresión o represión de genes¹. Las células endoteliales forman una monocapa de células que recubre los vasos sanguíneos, su integridad es vital para el buen funcionamiento del sistema vascular, controla el flujo de moléculas a través de las paredes de los capilares, regula la trombosis, trombolisis y agregación plaquetaria, modula el tono vascular, metaboliza hor

* Residentes de 3er. año del Postgrado de Medicina Interna del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" Caracas, Venezuela.

** Adjunto del Departamento de Medicina Interna del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo", Caracas, Venezuela.

monas, interviene en la respuesta inflamatoria e inmune, modifica las lipoproteínas de la pared de las arterias y regula el crecimiento de otros tejidos en especial el del músculo liso².

Las células endoteliales responden a los estímulos anormales ajustando sus propiedades constitutivas o adquiriendo nuevas. Estos cambios potencialmente reversibles de su estado funcional es lo que se ha definido como disfunción endotelial. Arbitrariamente, se han clasificado en estimulación cuando la respuesta es inmediata y activación cuando el cambio implica expresión de genes y síntesis de proteínas, la cual se ha convertido en un proceso crítico en la patogénesis de diversas enfermedades³. Entre los principales activadores del endotelio están la tensión hemodinámica, los productos lipídicos y los productos avanzados de la glicosilación².

Una de las patologías más importantes que se relaciona con la disfunción endotelial es la Diabetes mellitus. Existen cerca de 140 millones de diabéticos en el mundo con el agravante de que 40 a 50% no están diagnosticados y un incremento esperado para el año 2025 de 120%⁴. Hoy en día se sabe que 40% de los pacientes diabéticos tipo 1 y el 5 a 20% del tipo 2 desarrollan algún grado de insuficiencia renal. En efecto 30% de los pacientes en algún tipo de terapia dialítica tienen nefropatía diabética.

Entre las consecuencias de la disfunción endotelial se encuentra la microalbuminuria. Stehower y cols demostraron que la disfunción endotelial precede a la microalbuminuria hasta en 3 años^{5,6}. La presencia de microalbuminuria en pacientes diabéticos se asocia con un significativo aumento en las complicaciones cardíacas, cerebrovasculares y renales en forma independiente a otras variables como fue demostrado en el estudio Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR)⁷. Se ha tratado en varios estudios de explicar la relación entre microalbuminuria y morbimortalidad y la explicación más lógica pareciera ser que la microalbuminuria es expresión de disfunción endotelial^{7,8}.

La evaluación clínica de la disfunción endotelial no resulta nada sencilla, se han propuesto marcadores bioquímicos para la evaluación de la misma, unos más sensibles y específicos que otros, pero lo común a todos es su costo elevado y las dificultades técnicas para aplicarlos en forma rutinaria, ejemplo de ello son la trombomodulina, factor de von Willebrand, fibronectina, óxido nítrico entre otros⁹.

Una de las consecuencias directas de la disfunción endotelial es la Interferencia en la liberación de óxido nítrico, afectando la capacidad de vasodilatación (b0,1 es por esto que la hiperemia reactiva descrita inicialmente por Celermajer y cols en 1992 permite la evaluación clínica de la disfunción endotelial con un alto nivel de confiabilidad y reproducibilidad¹².

Para el efectivo tratamiento de la disfunción endotelial se han

propuesto varias alternativas de intervención terapéutica; entre ellas el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina es una de las opciones más aceptadas^{13,14,15}. Sin embargo es frecuente que en la práctica no todos los pacientes sean candidatos a recibir estos productos, por lo cual es necesaria la búsqueda de alternativas. En estudios recientes se atribuye a drogas hipolipemiantes del grupo de las estatinas la capacidad independiente de su efecto hipolipemiante de mejorar la disfunción endotelial; es lo que se ha denominado efecto pleiotrópico¹⁶. In vitro la simvastatina induce activación y transcripción del gen de la sintetasa del óxido nítrico y la expresión del mRNA de la pre-endotelina-1 en cultivos de células endoteliales^{17,18,19}.

En este trabajo nos propusimos demostrar que al mejorar la disfunción endotelial, la simvastatina debería disminuir la microalbuminuria y mejorar la vasodilatación dependiente de endotelio, en pacientes Diabéticos tipo 2; todo esto en forma independiente de la acción hipolipemiante de la simvastatina.

MÉTODOS

Pacientes

Se diseñó un estudio comparativo de dos momentos: 1) Previa intervención terapéutica y 2) Posterior a intervención terapéutica de pacientes diabéticos tipo 2, de la consulta del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, en quienes se comprobó microalbuminuria (entre 30 a 300 mg/24 horas) y en la prueba de hiperemia reactiva con vasodilatación menor del 10% del diámetro inicial de la arteria radial.

Criterios de Exclusión

- Comorbilidad con patologías infecciosas
- Colagenopatía
- Neoplasias
- Enfermedad hepática, con aumento de transaminasas
- Miopatía, con aumento de CPK
- Embarazo y lactancia
- Uso concomitante de anticoagulantes o inmunosupresores
- Hipersensibilidad a las Estatinas
- Tratamiento con fibratos

A los pacientes seleccionados, se les realizaron determinaciones de microalbuminuria y prueba de hiperemia reactiva, al ingresar al protocolo y a los dos meses. Durante este lapso, se indicó simvastatina, en una dosis diaria de 40 mg. Se establecieron visitas mensuales de los pacientes, en las que se aseguró el cumplimiento del tratamiento, así como el control metabólico (definido por hemoglobina glicosilada menor de 9%), de presión arterial, perfil lipídico, función hepática y enzimas musculares.

Para la determinación de microalbuminuria se utilizó el método de inmunturbidimetría con un equipo Hitachi 911.

La prueba de hiperemia reactiva se realizó con un equipo de ecocardiografía HP 5500 con transductor lineal de 7,5 MHz, para la misma se siguió la técnica recomendada por Celermajer y cols.^{12,20}. Este procedimiento fue realizado por el mismo observador, quien no poseía información acerca del estudio.

El análisis estadístico se basó en la estadística determinada por $p \leq 0,01$, en el cual se aplicó diferencia de medias muestrales en grupos dependientes, (Prueba t de Student) y coeficientes de correlación lineal simple (Prueba de Pearson). Se definió así $p \leq 0,01$.

RESULTADOS

Se evaluaron 20 pacientes. La muestra estaba formada por 15 hombres y 5 mujeres, con edad media de $61,10 \pm 7,62$ años, 14 eran tratados con hipoglicemiantes orales. Los diagnósticos asociados más frecuentes fueron dislipidemia mixta e hipertensión arterial.

La medición de la microalbuminuria y la hiperemia reactiva iniciales estaban alterados en la totalidad de los pacientes. Después del tratamiento, ambos parámetros mostraron evidente mejoría que fue estadísticamente significativa. (Gráficos 1 y 2).

La comparación de los determinantes del estado metabólico (glicemia, hemoglobina glicosilada y perfil lipídico) y la presión arterial. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los valores al inicio del tratamiento y después de dos meses.

Debido a la falta de significancia estadística en la diferencia de los valores de colesterol, no fue posible establecer coeficientes de correlación significativos entre esta diferencia y los cambios

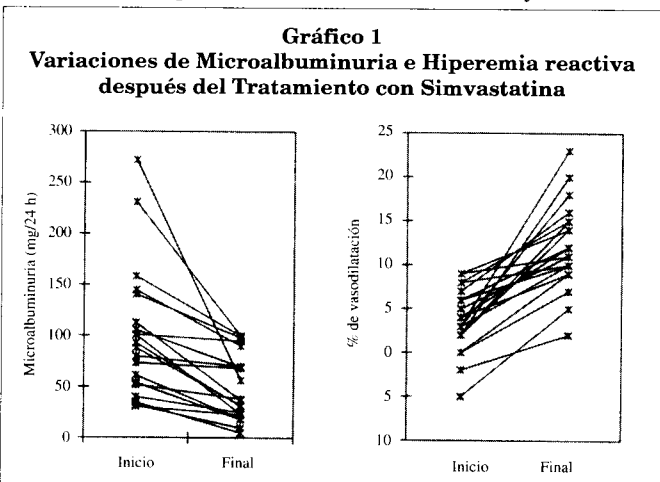


Gráfico 1. Se demuestran cambios evidentes en el valor de la microalbuminuria y el porcentaje de vasodilatación en la prueba de hiperemia reactiva en cada uno de los pacientes al inicio de la investigación y al finalizar la misma, luego de dos meses de tratamiento de simvastatina.



Gráfico 2. Ejemplo de la mejoría en la prueba de hiperemia reactiva en una de las pacientes que participó en el estudio. Se aprecia claramente el aumento en la vasodilatación posterior a isquemia después de dos meses de tratamiento con simvastatina (panel inferior izquierdo).

observados en la hiperemia reactiva y en la microalbuminuria (Coeficientes de Pearson menores a 0,27) (Gráfico 3).

Gráfico 3
Relación entre microalbuminuria, hiperemia reactiva y colesterol antes y después del tratamiento con Simvastatina

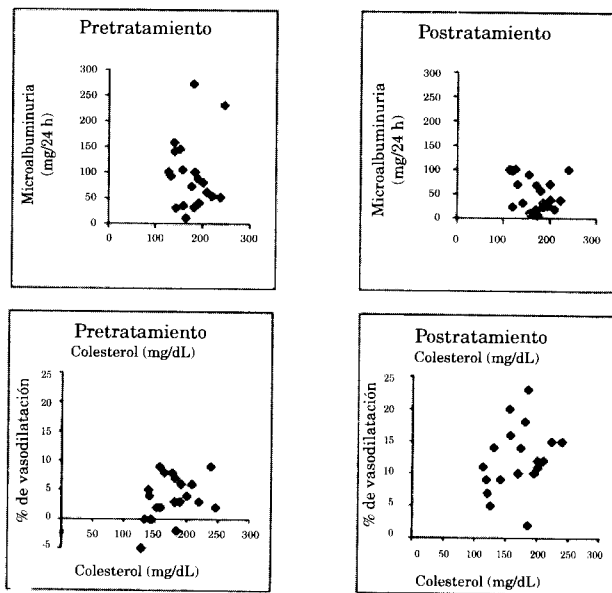


Gráfico 3. Comparación entre la microalbuminuria o la hiperemia reactiva y el colesterol antes y después del tratamiento con simvastatina. Se evidencia la imposibilidad de establecer una relación entre la disminución de la microalbuminuria o el aumento de la vasodilatación y los cambios en el nivel de colesterol.

Adicionalmente se analizó la influencia en estos cambios del uso simultáneo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que los utilizaban y los que no.

La comparación de las enzimas hepáticas (AST y ALT) y musculares (CPK) para evidenciar posibles efectos secundarios de la simvastatina mostró cambios estadísticamente significativos, tampoco encontramos signos clínicos de hepatopatía o miopatía atribuibles al tratamiento.

DISCUSIÓN

En este estudio encontramos una significativa reducción de la microalbuminuria en pacientes diabéticos tipo 2, después de dos meses de tratamiento con simvastatina. Simultáneamente se produjo una mejoría evidente en la vasodilatación dependiente de endotelio, evaluada por la prueba de hiperemia reactiva.

El hecho de que ambos parámetros hayan variado hacia la mejoría, nos lleva a pensar que la intervención terapéutica realizada tuvo efecto en un proceso fisiopatológico común tanto para la presencia de microalbuminuria como para la respuesta anormal de vasodilatación. Es bien sabido que esta última condición es una de las consecuencias más precoces de la disfunción endotelial, y existiendo evidencia que también atribuye la aparición de microalbuminuria a ciertas alteraciones en las células del endotelio glomerular, pareciera entonces confirmarse la hipótesis de que la disminución que evidenciamos en nuestros pacientes es debida directamente al efecto estabilizador de la simvastatina sobre el endotelio. Es interesante destacar que casi 2/3 de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 con microalbuminuria evaluados en otros estudios con diferentes objetivos, tenían estructuras glomerulares normales o casi normales a la microscopía óptica, lo que apoyaría la teoría de que son alteraciones funcionales o a nivel celular, propias de la nefropatía diabética estadio 1 ó 2, las causantes del inicio de la pérdida de proteínas por el riñón, siendo este el momento cuando es posible la acción de la simvastatina²².

Otros de los factores que influyen en la aparición y progresión de proteinuria son la tensión arterial y los niveles de glicemia. En el grupo de pacientes que participaron en la investigación, ambos parámetros estaban controlados al inicio del tratamiento, y no experimentaron variaciones significativas, por lo que no sería posible atribuir la disminución de la microalbuminuria a posibles mejorías en el control metabólico o de tensión arterial de los pacientes.

Al comparar los resultados del tratamiento en los pacientes que recibían inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueantes de los receptores de angiotensina II con los que

no los utilizaban, no evidenciamos diferencias significativas.

Conocemos la importancia de la microalbuminuria como factor de riesgo para enfermedad cardiovascular (incluyendo isquemia silente, con la desventaja que representa) y cerebrovascular, y para muerte por estas causas, siendo particularmente importante en los pacientes diabéticos, en los que actúa como riesgo independiente de las condiciones propias de la enfermedad.

Por otra parte, la presencia de microalbuminuria es predictor de evolución a nefropatía evidente y finalmente a insuficiencia renal, y una vez más, son los pacientes diabéticos los más afectados por ese riesgo. La insuficiencia renal representa una patología de gran impacto para el paciente, su familia y la sociedad en general, consumiendo una parte importante de cualquier presupuesto.

Todas estas razones establecen claramente la necesidad de una prevención precoz, sobre todo en aquellos grupos especialmente susceptibles, tales como los portadores de microalbuminuria, que entre los pacientes diabéticos alcanzan una prevalencia del 15% al 20%²³. En estos pacientes, la prevención debe hacer énfasis en el diagnóstico y tratamiento de la microalbuminuria, permitiendo minimizar el riesgo que representa.

Ya conocíamos esta posibilidad ofrecida por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o por los bloqueantes de los receptores de angiotensina II²⁴, pero existe un grupo de pacientes en quienes no es posible utilizarlos, bien sea por disminución de la tasa de filtración glomerular, hiperkalemia o intolerancia al medicamento, y es entonces cuando toma aún más importancia la alternativa de las estatinas, que empleadas precozmente brindarían protección renal directa al regular el funcionamiento de las células del glomérulo, con una baja posibilidad de efectos secundarios, en el contexto de una acción sistémica beneficiosa.

Aunque aún no se ha establecido claramente, es probable que en el futuro contemos con evidencias firmes que lleven al uso de estatinas como tratamiento de elección en pacientes con condiciones que sabemos asociadas a la disfunción endotelial, incluso sin alteraciones del perfil lipídico, modificando la evolución de estas enfermedades.

CONCLUSIONES

- 1.- La simvastatina fue efectiva en disminuir significativamente la microalbuminuria en pacientes diabéticos con disfunción endotelial.
- 3.- El tratamiento con simvastatina mejoró significativamente la función endotelial en estos pacientes.
- 4.- Los cambios en los marcadores de disfunción endotelial observados no pueden relacionarse a modificaciones del perfil lipídico de los pacientes, ni al uso simultáneo de inhibidores

de la enzima convertidora de angiotensina.

5.- Al mejorar la función del endotelio renal en los pacientes diabéticos, la simvastatina debería ofrecer un efecto nefroprotector aun en ausencia de dislipidemia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Garlanda C, Dejana E. Heterogeneity of Endothelial Cells. Specific markers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17: 1193-202.
- 2.- Schoen F, Cofran R. Blood Vessels. Vascular wall cells and their response to injury en Cotran: Robbins Pathologic Basis of Disease. WB Saunders Company; 1999: 496-7.
- 3.- Hernández O, Pérez D, Navarro J, Sánchez R. Effects of the 3-Hydroxy-3methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, Atorvastatina and Simvastatina, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998; 101: 2711-19.
- 4.- King H, Aubert R, Herman W. Global burdem of Diabetes, 1995 - 2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21:441-3.
- 5.- Stehouwer C, Fischer A, van Ku/k A, Polak C, Donker A. Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM. *Diabetes* 1995; 44.: 561-64.
- 6.- Elliot T, Cockcroft J, Groop P et al. Inhibition of nitric oxide synthesis in forearm vasculature of insulin-dependent diabetic patients: blunted vasoconstriction in patients with microalbuminuria. *Clin Sd* 1993; 85: 687-93.
- 7.- Valmadrid Ch, Klein R, Moss S, Klein B. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older onset Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 1093-100.
- 8.- Zenere B, Arcaro G, Saggiani F et al. Non invasive detection of functional alterations of the arterial wall in IDDM patients with and without microalbuminuria. *Diabetes Care* 1995; 18: 975-82.
- 9.- Blann A, Kumar P, Krupinski J, McCoIlum C, Beevers DG, Lip GY. Soluble intercelluar adhesion molecule-1, E-selectin, vascular cell adhesion molecule-1 and von Willebrand factor in stroke. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1999 10:277-84.
- 10.- Blann A, Taberner D. A reliable marker of endothelial cell dysfunction: does it exist?. *Br J Haematol* 1995; 90: 244-8.
- 11.- Parving H, Osterby R, Ritz E. Diabetic Nephropathy en Brenner and Rector's The Kidney. Saunders Company; 2000: 1731-1760.
- 12.- Cclermajer D, Sorensen K, Gooch V et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340:1111-5.
- 13.- Aracaro G, Zenere B, Saggiani F et al. ACE inhibitors improve endothelial function in type I diabetic patients with normal arterial pressure and microalbuminuria. *Diabetes Care* 1999; 22: 1536-42.
- 14.- Miyazaki H, Matsuoka H, Itabe H et al. Hemodialysis impairs endothelial function via oxidative stress. *Circulation* 2000; 101:1002-6.
- 15.- Faggiotto A, Paoletti R. Statins and blockers of the renin-angiotensin system. Vascular protection beyond their primary mode of action. *Hypertension.* 1999; 34: 987-96.
- 16.- Stroes E, Koomans H, Rabelink T et al. Vascular function in the forearm of hypercholesterolaemic patients off and on lipid-lowering medication. *Lancet* 1995; 346:467-71.
- 17.- Wassmann S, Laufs U, Bäumer A et als. HMG-CoA Reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension* 2001; 37: 1450-7.
- 18.- Halimi J, Lebranchu Y. Regulation et dysfonctionnement de la vasomotricité dépendant de l'endothélium. *Presse Med* 2000; 29: 2109-15.
- 19.- Tonolo G, Ciccarese M, Bnzzi P, Puddu L, Secchi G et al. Reduction of albumin excretion rate in normotensive microalbuminuric type 2 diabetic patients during long-term simvastatin treatment. *Diabetes Care,* 1997; 20: 1891-5.
- 20.- LaRosa J. Pleiotropic effects of statins and their clinical significance. *Am J Cardiol* 2001; 88: 291-3.
- 21.- Parving H, Osterby R, Ritz E. Diabetic Nephropathy en Brenner and Rector's The Kidney. Saunders Company; 2000: 1731-1760.
- 22.- Marks J, Raskin P. Nephropathy and hypertension in diabetes. *Med Clin North Am* 1998; 82: 877-907.
- 23.- Miyazaki H, Matsuoka H, Itabe H et al. Hemodialysis impairs endothelial function via oxidative stress. *Circulation* 2000; 101:1002-6.
- 24.- Brenner B, Cooper M, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861-9.

ABSCESO ESPLÉNICO: Reporte de 5 Casos y Revisión de la Literatura

Freddy Díaz; María Lourdes Wilson*; María Eugenia Chollet*; Antonio Tristano*; Harout Adjounian*;
Marcos Troccoli*; Alfredo López***

RESUMEN

El absceso esplénico es una enfermedad poco común a menudo de difícil diagnóstico y tratamiento. Estudios de autopsias han revelado una incidencia de 0.14 a 0.7%, sin embargo ésta se ha incrementado en los últimos años debido al avance y el uso de los procedimientos diagnósticos, así como por la mayor frecuencia de estados de inmunosupresión en esta década. Se realizó un estudio retrospectivo de revisión de historias clínicas con diagnóstico de absceso esplénico en el período comprendido entre Abril de 1987 y marzo del 2001, en el Hospital "Dr. Domingo Luciani" Caracas, Venezuela.

Se encontraron 5 casos registrados con este diagnóstico, se obtuvieron datos como edad, género, motivo de consulta, enfermedades asociadas y tratamiento recibido. El motivo de consulta en todos los pacientes fue dolor abdominal y fiebre, y en tres de ellos se asoció, además, sintomatología respiratoria, lo cual coincide con lo reportado en la literatura en donde las manifestaciones clínicas iniciales de esta enfermedad son fiebre, dolor abdominal, en ocasiones acompañada de alteraciones en el examen físico pulmonar. Enfermedades asociadas estuvieron presentes en los cinco pacientes, dos con hemoglobinopatías, uno con inmunodeficiencia común variable, uno con diabetes mellitus tipo 2, y el paciente restante con cardiopatía hipertensiva. En cuatro de los cinco pacientes el diagnóstico se corroboró por ultrasonografía, se aisló en hemocultivos seriados *Staphylococcus Coagulasa Negativo* en 3 pacientes y

Staphylococcus Aureus en un paciente. El tratamiento definitivo fue la esplenectomía junto con la antibiotico-terapia, a excepción de un paciente con lesión única y de pequeño tamaño que sólo recibió tratamiento médico. En conclusión los abscesos esplénicos son una infección infrecuente, generalmente en pacientes con factores o enfermedades predisponentes. Los métodos radiodiagnósticos son útiles para el reconocimiento de esta patología. El drenaje y la esplenectomía en unión con la antibiotico-terapia indicada son cardinales en el tratamiento de esta afección.

ABSTRACT

Splenic abscess is an uncommon disease often difficult to diagnose or treat. Autopsy studies have revealed an incidence of 0.14 to 0.7%. In recent years this clinical entity has increased in number both due to better diagnostic procedures and to presence of greater number of immunodeficient patients in the past decade. We performed a retrospective review of clinical records of the Domingo Luciani Hospital, between april 1987 and march 2001 with the diagnosis of splenic abscess.

Five cases were found and treatment data were obtained. Chief complaint in all cases were abdominal pain and fever. In 3 of them respiratory symptoms were present in accordance with previous reports. Associated diseases were present in all five patients: two with hemoglobinopathies, one with immunodeficiency (common variable), one with non insulin dependent diabetes mellitus and the other with hypertensive cardiomyopathy in 4 of the 5 diagnosis was confirmed by ultrasonography. Blood cultures were positive for *staphylococcus*

* Servicio de Medicina Interna.

** Unidad de Infectología. Hospital "Dr. Domingo Luciani", Caracas, Venezuela.

in all 5: 4 were coagulase negative and one was *S. aureus*. Definitive treatment was splenectomy and antibiotics, except in one patient with a small lesion who only received medical treatment. In summary splenic abscesses are infrequent infections generally occurring in patients with predisposing factors or diseases; imaging techniques are useful in the diagnosis and surgical treatment as well as antibiotics are the cornerstone of therapy.

INTRODUCCIÓN

El absceso esplénico es una patología poco común a menudo difícil de diagnosticar y tratar. La baja incidencia de abscesos esplénicos ha hecho que éste sea un problema complicado de estudiar; los centros con mayor experiencia rara vez han reportado más de 10 pacientes en un período de 20 años. Estudios de autopsia han revelado una incidencia de 0.14 a 0.7% sin embargo, ésta se ha incrementado en los últimos años debido al avance en los procedimientos diagnósticos, así como por la mayor frecuencia de estados de inmunosupresión en esta década^{1,2,3}. La etiología de los abscesos esplénicos puede dividirse en cinco categorías en base a su patogenia:

1) infección hematógena, 2) infección por contigüidad, 3) hemoglobinopatía, 4) inmunosupresión incluyendo infección por VIH y quimioterapia, 5) trauma⁴. Mientras la terapia estándar para absceso esplénico ha sido la esplenectomía, recientemente muchos autores han comenzado a aprobar el uso de procedimientos salvadores del bazo, tales como aspiración percutánea guiada por tomografía o ultrasonografía³.

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de revisión de historias clínicas con diagnóstico de absceso esplénico en el período comprendido entre Abril de 1987 y Marzo del 2001 en el Hospital "Dr Domingo Luciani", Caracas Venezuela, encontrándose 5 casos registrados con este diagnóstico, se obtuvieron datos como edad, género, motivo de consulta, enfermedades asociadas, diagnóstico y tratamiento recibido.

CASO 1

Paciente femenina de 64 años de edad con antecedentes de Hipertensión Arterial y Cardiopatía Isquémica quien consultó por dolor abdominal en flanco e hipocondrio iz-

quierdo y fiebre, el diagnóstico de absceso esplénico se realizó por ultrasonografía, recibiendo tratamiento definitivo con esplenectomía. El germen aislado en hemocultivos seriados³ fue el *Estafilococo coagulasa negativo*.

CASO 2

Paciente masculino de 30 años portador de Hemoglobinopatía S. quien consultó por dolor abdominal difuso y fiebre, presentando clínicamente derrame pleural izquierdo. Se le practicó laparotomía exploradora con el hallazgo intraoperatorio de un absceso esplénico, cuyo cultivo de la pieza operatoria fue positivo para *Estafilococo Aureus*. Recibió tratamiento con antibioticoterapia y esplenectomía.

CASO 3

Paciente femenina de 49 años de edad portadora de Anemia Drepanocítica, quien consultó por dolor en hipocondrio y flanco izquierdo, fiebre y clínica de derrame pleural izquierdo. El diagnóstico se realizó por ultrasonografía de abdomen, los hemocultivos seriados³ reportaron *Estafilococo Coagulasa Negativo*. Sólo recibió tratamiento médico con antibioticoterapia dirigida al germen encontrado por tratarse de un absceso solitario de pequeño tamaño.

CASO 4

Paciente femenina de 42 años de edad portadora de diabetes mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial quien consultó por dolor abdominal en flanco izquierdo que se irradiaba a base de hemitórax izquierdo, fiebre y disnea, durante su evolución intrahospitalaria presenta derrame pleural izquierdo. El diagnóstico de absceso esplénico se realizó por ultrasonografía y tomografía abdominal, (Fig. 1) recibió tratamiento con antibioticoterapia de amplio espectro y se realizó drenaje percutáneo del absceso, guiado por ultrasonografía, sin lograr resolución completa del proceso, con posterior recaída de la sintomatología clínica, ameritando tratamiento definitivo con esplenectomía.

CASO 5

Paciente femenina de 35 años de edad portadora de Inmunodeficiencia Común Variable quien consultó por aumento de volumen abdominal, sensación de plenitud gástrica, y fiebre. Se realizó diagnóstico de abscesos esplénicos múltiples³ por ultrasonografía abdominal,

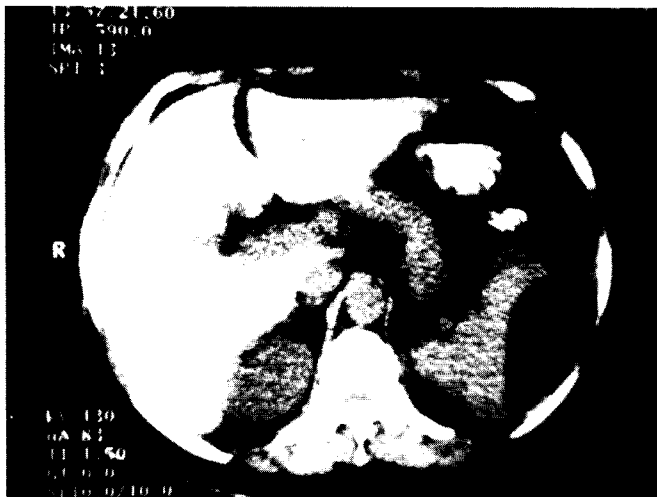


Foto 1.-

recibió tratamiento con antibioticoterapia de amplio espectro, el germen aislado en sangre en tres hemocultivos seriados, fue *Estafilococo Coagulasa Negativo*, el tratamiento definitivo fue la esplenectomía.

DISCUSIÓN

La definición de absceso esplénico se refiere a aquellas infecciones usualmente piógenas, que tienen como resultado un proceso focal macroscópico dentro del cuerpo del bazo y confinado inicialmente dentro de la cápsula esplénica¹. La mayoría de los abscesos esplénicos ocurren secundariamente a infecciones distantes no controladas y usualmente son clínicamente silentes, múltiples, pequeños y son encontrados de forma incidental en autopsias. Los abscesos esplénicos diagnosticados clínicamente generalmente son solitarios y se desencadenan por bacteremias como pueden verse en la endocarditis o salmonelosis o por superinfección de un hematoma o una infección secundaria de un infarto esplénico por trombosis de los vasos esplénicos como se ve en la enfermedad de células falciformes, en las leucemias y en hemoglobinopatías como las talasemias, ocasionalmente pueden aparecer por infección contigua de un absceso subfrénico y pancreatitis^{3,5,6}.

El diagnóstico clínico de absceso esplénico requiere un alto índice de sospecha, generalmente puede existir un lapso de tiempo de aproximadamente 16 a 22 días desde el inicio de los síntomas hasta que se llega al diag-

nóstico, sin embargo los síntomas y signos de esta enfermedad no son particularmente diferentes de aquellos que ocurren en los abscesos intraabdominales^{1,4,7}. Los síntomas y signos más frecuentes son la fiebre, seguida de dolor abdominal difuso y en flanco izquierdo, esplenomegalia y alteraciones en el exámen físico del campo pulmonar izquierdo^{1,3,4,7}. Lo anteriormente descrito es concordante con nuestros hallazgos, en donde prácticamente todos nuestros pacientes consultaron por dolor abdominal y fiebre y en tres de ellos se evidenció la presencia de derrame pleural izquierdo.

Dentro de los factores que predisponen para la aparición de un absceso esplénico las infecciones a distancia son las más frecuentes. En los últimos años se ha visto un incremento en pacientes inmunosuprimidos incluyendo aquellos que reciben quimioterapia por cáncer, inmunosupresión por trasplantes o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida cambiando el patrón etiopatogénico de esta enfermedad^{1,3,5}. De los cinco casos que corresponden a nuestra casuística; 2 casos eran portadores de una hemoglobinopatía uno (1) tenía una inmunodeficiencia, uno (1) era diabético y un paciente no tenía una patología predisponente evidente.

Para el diagnóstico del absceso esplénico la radiografía del tórax pareciera ser un método diagnóstico sorpresivamente sensible aunque no específico, la mayoría de las series reportan una Rx de tórax anormal en el 50 a 82% de los pacientes. Los hallazgos más comunes son: sobreelevación de hemidiafragma izquierdo, infiltrados pulmonares basales, atelectasias o un derrame pleural izquierdo^{1,2,3}. Las técnicas más útiles para la evaluación de un absceso esplénico son la ecografía y la tomografía, siendo ésta última algo superior a la ecografía para visualizar el bazo debido a la adyacencia de vísceras ocupadas por aire y a la posición inconstante del bazo en el hipocondrio izquierdo^{1,3,4,8,9}. La tomografía tiene un 95% de sensibilidad y especificidad siendo el método de elección para el diagnóstico de esta patología. El hallazgo típico es el de una masa de baja densidad con una acentuación periférica luego de la inyección de contraste endovenoso. El diagnóstico se confirma con la presencia de gas o nivel líquido en la lesión^{1,3}. Cuando se ha establecido la presencia de un absceso esplénico, en la mayoría de los casos debe instituirse una confirmación diagnóstica e identificación del agente causal y es aquí donde la técnica de aspiración directa con aguja fina ha sido muy exitosa y con escasas complicaciones, sin embargo si la intervención quirúrgica es in-

minente es razonable esperar a ésta para obtener las muestras para el estudio microbiológico¹. Los hemocultivos son frecuentemente positivos en aquellos pacientes con absceso esplénico sobre todo en presencia de una endocarditis aunque con sus limitaciones, ya que en ocasiones aún con hemocultivos positivos muchas veces el germen aislado no es concordante con el obtenido en el cultivo directo del absceso o era apenas uno de ellos si éste era de etiología mixta^{1,2}. Algunos autores afirman que los hemocultivos son positivos en el 48% de los pacientes y en 31% los cultivos son polimicrobianos⁷. En la mayoría de las series es difícil saber que pacientes fueron evaluados para descartar una bacteremia. Los microorganismos más comúnmente encontrados en el absceso esplénico son los aerobios gram positivos tales como el estafilococo y el estreptococo entre otros, los gram negativos que pueden estar presentes en un 34% de los casos incluyendo salmonella y los gérmenes anaerobios. No debemos olvidarnos de los abscesos de etiología micótica especialmente en inmunosuprimidos¹⁻⁵. En nuestra serie se aisló Estafilococo Coagulasa Negativo en 3 pacientes en 1 paciente Estafilococo Aureus.

En los pacientes no tratados el índice de mortalidad asociado es del 100%. Tradicionalmente el tratamiento del absceso esplénico incluye el inicio precoz de terapia antimicrobiana de amplio espectro con énfasis en la cobertura de gérmenes gram positivos y la esplenectomía. No obstante, en décadas recientes, el papel del bazo dentro del sistema inmunológico del huésped ha sido mejor comprendido y el temor bien infundado de una sepsis fulminante y de complicaciones hematológicas, así como otras complicaciones letales de la esplenectomía, ha llevado a una terapéutica más conservadora^{1,3,6,11}. El tratamiento óptimo del absceso esplénico piógeno requiere tanto de terapia antimicrobiana específica como de un adecuado drenaje de la colección. La disponibilidad de métodos diagnósticos tales como el ultrasonido y la tomografía ha permitido un monitoreo estrecho y la posibilidad de realizar drenajes percutáneos como tratamiento alternativo a la cirugía^{1,6}. Recientemente la aspiración con aguja percutánea y el drenaje con catéter ha tenido una tasa de éxito entre 51 y 65%. En los casos en que el agente infeccioso ha sido identificado y las lesiones son pequeñas, el tratamiento médico con antibioticoterapia prolongada y seguimiento con ultrasonido y tomografía es lo apropiado. El drenaje percutáneo guiado por ultrasonido o tomografía tiene mayor éxito si es usado para el tratamiento de

una cavidad única no así en los casos en que la cavidad es multiloculada^{3,6,12,13}. En general la experiencia reportada revela éxito en la aplicación del drenaje percutáneo con pocas complicaciones en 75 de 90 abscesos, ya fuera con la primera aspiración o con los drenajes sucesivos, no se ha descrito la duración promedio del drenaje requerido para un tratamiento adecuado, encontrándose desde día 1 hasta 28 días¹. Cuando estas técnicas fallan, la esplenectomía puede ser ejecutada exitosamente sin incrementos en la morbilidad y la mortalidad³. De 5 casos reportados en nuestro hospital sólo uno (1) recibió tratamiento médico, de los cuatro (4) restantes, un caso fue tratado con drenaje percutáneo sin éxito requiriendo tratamiento definitivo con esplenectomía al igual que los tres (3) pacientes restantes. Actualmente el debate no debe estar centrado en cual de las dos formas de tratamiento es la indicada sino más bien cómo emplearla juiciosamente, de forma de maximizar las probabilidades de salvaguardar el bazo mientras se minimizan la mortalidad y morbilidad secundarias al tratamiento¹.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Allan Daves J. Splenic abscess: patogenesis, clinical features, diagnosis and treatment. *Current Clinical Topics in infectious Diseases* 1994, 14:23.
- 2.- Chun C, et al. Splenic abscess. *Medicine* 1990;59:50-65.
- 3.- Bandid K, Stephen JG. Splenic abscess: A case report and review of the literature. *Darlington Postgraduate Journal* July 2000; 19.
- 4.- Toevs Christine C, Beilman Gregory J. Splenic Abscess 10 years after splenic trauma: A Case Report. *Southeastern Surgical Congress* 2000.
- 5.- Ooi L,L.P.J. , Leong S.S. Splenic abscess from 1987 to 1995. *Am J Surg*, 1997, 174: 87-93.
- 6.- Murray A.W, MacGregor A.B. A case of multiple splenic abscesses managed non-operatively. *J.R. Coll. Surg*, 2000, 189-191.
- 7.- Phillips G, Radosevich M, Lipsett P. Splenic abscess: Another look at an old disease. *Arch Surg* 1997; 132:1331-6.
- 8.- Schaberie W., Eisele R. Percutaneous ultrasound controlled drainage of large splenic abscesses. *Chirurg* 1997. Jul; 68(7): 744-8.
- 9.- Taylor AJ, Dodds WJ, Erickson SJ, Stewart ET. CT of acquired abnormalities of the spleen *AJR Am, J Roentgenol* 1991, 157:1213-9.
- 10.- Mandell D, Bennett. *Principles of Infectious Disease*. Fifth edition. 804-806.
- 11.- Schwartz PE, Sterioff S, Mucha P, Melton LJ, Offord KP. Postsplenectomy sepsis and mortality in adults. *JAMA* 1982; 248:2279-83.
- 12.- Gleich S, Wolin D, Herbsman H. A review of percutaneous drainage in splenic abscess. *Surg (Gynecol Obstet)* 1988; 167:211-6.
- 13.- Guevara J., Anzola J., Carreiro M., Gruber M., González A., De Gouveia J. Tratamiento médico del absceso esplénico: Presentación de un caso. *GEN* 1996; 50: 93-96.

- 1) Con gran placer anunciamos que en el mes de Septiembre del año 2002 fue inaugurada nuestra sede propia, cuya dirección es la siguiente:

**Avda. Francisco de Miranda, Edif. Mene Grande, Piso 6 - Ofic. 4-6
Caracas - Venezuela. Teléfonos: (0212) 285.40.26 - 285.02.37**

- 2) Las XX Jornadas de Egresados, tuvieron lugar el 20-11-02 en el Hospital General del Oeste "Los Magallanes", con gran éxito.
- 3) El XII Congreso Venezolano de Medicina Interna se realizará en el Hotel Caracas Hilton del 20 al 24 de Mayo del 2003. Los invitamos a participar y a enviar sus trabajos libres.
- 4) La Editorial Médica Panamericana hizo entrega a nuestra Sociedad de las siguientes publicaciones:
- **MANDELL** / "Enfermedades Infecciosas"
2 Tomos - 5ta. Edición - Año 2002
 - **MORA** / "Soporte Nutricional"
3ra. Edición - Con CD ROM - Año 2002
 - **ZANCHETTA** / "Osteoporosis"
Año 2001
 - **ESPINOSA** / "Rehabilitación Cardíaca"
Año 2000

Recuerde visitar nuestra Página Web

www.svml.org.ve

SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA

FE DE ERRATA

En el trabajo de investigación denominado **Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida: frecuencia y etiología de las manifestaciones dermatológicas**, publicado en el Vol. 18, N° 1 de nuestra revista, fueron omitidos involuntariamente los nombres de Omaira Castellanos y Miguel Angel Rovira como autores además de Aleydi Bastos, Nerilis González, Israel Montes de Oca.
Pedimoo disculpas por este error.

El Comité Editorial