

El XIII Congreso Venezolano de Medicina Interna

Luis E. López Gómez*

El pasado mayo de 2005 se llevó a cabo en la Isla de Margarita, con el mayor de los éxitos el XIII Congreso Venezolano de Medicina Interna. A pesar de los temores generados por las circunstancias particulares presentes en el país, se cumplieron las metas planteadas durante la organización del mismo y es necesario destacar que ello fue posible gracias a la buena voluntad y trabajo tesonero del equipo que se constituyó para desarrollarlo.

Paulatinamente con la experiencia y la guía del esquema seguido en la delineación del programa general de todos nuestros congresos, fue estructurándose el programa científico y en paralelo todo lo relacionado con la logística del mismo. Un año antes se comenzaron los contactos con la industria, con una excelente respuesta que facilitó la labor en cuanto al aporte al programa científico de expositores calificados, procedentes de diversas partes del mundo para desarrollar los temas propuestos, lo cual aseguraba el éxito del mayor porcentaje del programa.

Se elaboró un ambicioso programa científico que trataba de abarcar los temas más importantes y de actualidad con la finalidad de hacerlo atractivo para los asistentes y a la vez de utilidad para la actualización y renovación de sus conocimientos.

La ciudad de Porlamar sede del congreso y particularmente el Hotel Hilton, se vieron colmados por los internistas de todo el país, presentándose dificultades por la asistencia masiva, a la vez,

altamente satisfactoria porque evidenció una vez más el poder de convocatoria de nuestra Sociedad.

El programa se desarrolló sin contratiempos excepto como comentamos anteriormente, por la gran audiencia, lo cual hacía pequeños los espacios destinados a las diferentes sesiones científicas que se habían planificado para la presentación simultánea e incrementar así la oferta de actualización y la facilidad de asistencia a ellas.

El primer día del congreso (martes 24 de mayo) se desarrolló con la acostumbrada colaboración del ACP representada por el incansable y excelente colaborador de la Sociedad Dr. Israel Montes de Oca, Presidente del Capítulo Venezolano del ACP y Presidente Honorario del Congreso, el simposio Nuevos horizontes en Medicina Interna que contó con la participación de distinguidos invitados nacionales y con los invitados que regularmente nos envía la directiva del ACP para intervenir activamente en el Congreso en diferentes sesiones además de las pautadas en su simposio. En forma simultánea se presentaron los simposios Obesidad, Espectro clínico del síndrome metabólico y Farmacología 2005. Luego tuvimos la ceremonia inaugural con la participación de las autoridades regionales de salud y la excelente asistencia de nuestros internistas.

El día miércoles 25 de mayo disfrutamos de revisión y actualización en temas fundamentales para la labor diaria del internista, tales como: Diabetes, Enfermedad tromboembólica, Lípidos, Hipertensión arterial y Enfermedades infecciosas y por vez primera, se sumó al Congreso un grupo de distinguidos profesores de la Clínica Mayo que disertaron acerca de importantes temas como VIH, Bioterrorismo y otros de actualidad.

* MTSVMI/MASVC/FACP/Presidente del Comité Científico del XII Congreso Venezolano de Medicina Interna. Expresidente de la SVMI.

El jueves 26 de mayo continuamos con interesantes simposios en el área de enfermedades infecciosas y aspectos cardiovasculares y tópicos relacionados con los problemas del adulto mayor. Se desarrollaron las Controversias en Medicina Interna que ya han marcado un hito en nuestros congresos y en la tarde el hecho de mayor relevancia fue la presentación de la ponencia central que abordó el tema “Análisis crítico del diseño curricular en los posgrados de Medicina Interna en Venezuela y propuestas de cambio”, que nos dejó una serie de inquietudes y sugerencias para el futuro de la especialidad. En la noche se llevó a cabo la sesión de Reuniones con expertos que es otro evento característico de nuestro congreso contando con muy buena asistencia.

El viernes 27 de mayo continuamos con las actualizaciones en temas importantes a saber, Hipertensión arterial, Enfermedades reumáticas, Diagnóstico por imágenes y otros tópicos de enfermedades cardiovasculares. De igual forma, se actualizó en enfermedades neurológicas y dos temas que despertaron gran interés a saber, Diagnóstico con herramientas sencillas y una Actualización en informática que consideramos es sumamente importante para la labor diaria del internista.

El día sábado 28 fecha de finalización del evento, se desarrollaron simposios para actualizar los problemas de Salud en la mujer, Ética en medicina interna y se presentó otra de las sesiones ya tradicionales del quehacer de los internistas: El internista en acción, magistralmente coordinada como en otras oportunidades por el Dr. Ramón Soto.

Debemos destacar que con todo éxito así como excelente asistencia y participación, se llevaron a cabo las dos reuniones anatomoclínicas, los Desayunos con el profesor y siete Almuerzos conferencias que contaron con gran aceptación. Se desarrollaron seis talleres con cupo limitado y una Cena Conferencia del ILIB Venezuela en la cual se presentaron las conclusiones y versión definitiva del II Consenso Venezolano de Lípidos. Además se llevaron a cabo cinco conferencias magistrales con el recuerdo a miembros de la Sociedad que han marcado pauta en su historia y entre ellas, fue particularmente emotivo el recordar a nuestro gran amigo y compañero de muchos años e insigne colaborador con todas las actividades de la sociedad y particularmente en el nacimiento y crecimiento de la Revista de la Sociedad el inolvidable Rafael Vargas

Arenas. Contamos además con la Conferencia cultural que ya se ha hecho tradicional en estos eventos de la Sociedad.

Participaron 21 invitados extranjeros, lo cual con los invitados nacionales fue elemento fundamental para el brillo del evento. En este momento en nuestro país se hace a veces difícil la asistencia de ese elevado número de invitados de otros países y por ello, nos sentimos muy satisfechos de haber disfrutado de su participación.

La decisión de presentar los trabajos de investigación en forma de póster pareciese apropiada puesto que se presentaron un total de 350 con una discusión amplia e interactiva por los asistentes a las sesiones y como ya es tradicional, el sábado, en la clausura del evento, se realizó la premiación de los más sobresalientes.

El programa social elaborado por el Comité Organizador Local fue muy ameno y variado y llenó las expectativas de los participantes en el mismo, éste culminó con la fiesta de clausura que contó con masiva asistencia.

Mediante esta breve síntesis de lo que fue el Congreso, hemos querido transmitir a todos la satisfacción del cumplimiento de la tarea y estimular a todos para seguir adelante en esta senda de buscar la superación y la excelencia y evitar el desaliento y la frustración, tan comunes en nuestros tiempos.

Finalmente, damos las más efusivas gracias a todos los que participaron en la organización del congreso, sin cuya colaboración hubiese sido imposible llevar a buen final esta empresa; asimismo, a la Industria Farmacéutica por su aporte; también a los directivos del ACP y a los integrantes de la Clínica Mayo quienes se sumaron al equipo que participó en el programa científico. Mención aparte para los integrantes de la Junta Directiva Nacional de la Sociedad excelentes colaboradores y motores impulsores en la planificación y desarrollo del Congreso, al personal de secretaría y a la empresa Mageshei encargada de la logística, sin cuyo aporte no hubiese sido posible llevarlo a cabo exitosamente. Nuestro agradecimiento también para el Comité de Damas, responsables del éxito del programa social.

Esperamos verlos en Maracaibo el año 2007 para la celebración del XIV Congreso de la Sociedad.

¿Es aterogénica la terapia hormonal posmenopáusica?

Eva Essenfeld de Sekler*

INTRODUCCIÓN

En 1966, el Dr. Robert Wilson escribió un libro que tuvo una gran influencia, denominado “Femeninas para siempre”¹, donde exaltó las virtudes de la terapia hormonal posmenopáusica con el objetivo de preservar la salud y la vitalidad, y así, esto se convirtió durante tres décadas en un popular paradigma médico. Este entusiasmo fue aumentado por la percepción de que la terapia hormonal posmenopáusica podría disminuir el riesgo de enfermedad cardíaca en las mujeres, hasta en un 50 %, además de que aliviaba los síntomas menopáusicos. Una serie de estudios observacionales, así como estudios prometedores in vitro y en animales, agregaron credibilidad a estas afirmaciones y a mediados de la década de los ‘90, la TH posmenopáusica (THR) era la prescripción más frecuente en Estados Unidos, aun en ausencia de estudios grandes, aleatorizados que documentasen sus riesgos y beneficios².

Además esto era muy bien recibido por las pacientes pues el climaterio y la menopausia constituyen para muchas mujeres, al menos por unos años, un problema clínico casi intolerable.

En 1998, el paradigma de la THR comenzó a deshacerse, con la publicación del estudio HERS, en el cual no se encontró un beneficio con el tratamiento, pero sí un inesperado aumento de riesgo en el primer año de seguimiento³, y desde entonces se publicaron 7 estudios aleatorizados adicionales, probando una variedad de tratamientos hormonales, en los que no se encontraron beneficios en mujeres con enfermedad cardiovascular establecida⁴⁻⁷.

Finalmente, en julio de 2002, uno de los brazos del estudio WHI fue interrumpido precozmente porque se encontró mayor daño que beneficio en el grupo que recibía estrógenos + progestágenos, y en cuanto a la enfermedad cardíaca, la posición ha migrado de una presunción de beneficio a una afirmación de perjuicio probado. Esta notoria secuencia de eventos produjo importantes interrogantes, entre ellas cómo los resultados de ambos tipos de estudio pueden ser tan diferentes⁸.

El corazón de la mujer, un problema mal comprendido

A pesar de los esfuerzos de los investigadores, los organismos de salud, las organizaciones voluntarias y los determinadores de las políticas de salud, la enfermedad cardíaca continúa siendo la causa más importante de muerte en mujeres, con 500 000 muertes anuales en EE.UU excediendo el número de muertes en hombres y las siguientes 7 causas de muerte combinadas en mujeres, lo cual se traduce en 1 muerte cada minuto⁹.

* Médico Internista. Hospital General del Oeste, “Dr. José Gregorio Hernández”, Caracas; Profesor Asociado de la Facultad de Medicina. UCV. Ex-Presidenta de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.

En el Estudio de Salud Cardiovascular, la prevalencia de infarto del miocardio en mujeres entre 65 y 69 años fue de 9,7 % y de 85 o más de 17,9 %. Es preocupante que en el estudio de Framingham casi 2/3 de las muertes súbitas por enfermedad coronaria en mujeres ocurrió en aquellas sin síntomas previos, comparado con la mitad en los hombres¹⁰. Es por eso que los esfuerzos terapéuticos pueden resultar menos efectivos en reducir la tasa de mortalidad porque la mayoría de los casos nunca llegan al hospital. La prevención primaria es probablemente la única solución práctica para estas mujeres¹¹.

A las decepcionantes estadísticas de falla en la prevención de enfermedad cardiovascular de la mujer contribuyen una serie de razones:

- a. Muchas mujeres carecen del conocimiento básico sobre la causa de muerte más importante en su género, y esto ha sido demostrado en una encuesta hecha por la *American Heart Association* (AHA) en el año 2004, en la cual el 50 % de las encuestadas contestó incorrectamente a esa pregunta¹².
- b. Otra razón para esta falta de conocimientos al respecto, es que como la enfermedad coronaria se hace clínicamente evidente en las mujeres una década después que en los hombres, ellas creen que la prevención de la enfermedad coronaria puede ser pospuesta. Los estudios epidemiológicos demostraron que hay un dimorfismo sexual respecto a la tensión arterial, la incidencia de enfermedad vascular y la tasa de progresión de enfermedad renal, sobre todo en mujeres premenopáusicas, pero después de la pérdida de la función ovárica, estos dimorfismos desaparecen y el daño vascular es igual en ambos sexos. Quizá como resultado de remodelación vascular, las mujeres sintomáticas tienen más frecuentemente aterosclerosis no obstructiva y, en algunos casos, evidencia de disfunción vascular o metabólica¹³.
- c. Los profesionales de la salud también pueden estar desinformados al respecto, y aun, si tienen la información, pueden no tener la necesaria para la prevención y tratamiento.
- d. La hipercolesterolemia es uno de los muchos factores de riesgo modificables. La AHA y numerosas organizaciones gubernamentales y

profesionales han desarrollado pautas conjuntas, basadas en evidencias para asesorar y tratar a las mujeres con alto riesgo con hiperlipidemia. En un estudio 8 353 mujeres de alto riesgo cardiovascular (CV), con una edad de 66 +7- 14 años y con un seguimiento de 27,8 años, sólo el 7 % alcanzó niveles lipídicos óptimos inicialmente, lo cual ascendió a 12 % a los 36 meses. Sólo 1/3 de ellas recibió la terapia farmacológica recomendada¹⁴.

- e. También se practican menos pruebas exploratorias en mujeres, lo cual influye en su diagnóstico y tratamiento adecuados. La precisión de las imágenes en las mujeres también es obstruida por problemas técnicos y diferencias en el hábito corporal, además, estos estudios imagenológicos frecuentemente han incluido muestras pequeñas de mujeres. En muestras más grandes la ecocardiografía de esfuerzo y la emisión de fotones con tomografía computarizada (SPECT) han proporcionado resultados positivos para la estimación de los resultados clínicos. Las nuevas tecnologías como la resonancia magnética espectroscópica y por perfusión también arrojan hallazgos importantes en cuanto al flujo endotelial^{15,16}.

Sin embargo, se están viendo esfuerzos cada vez mayores para corregir esta situación, como se plasmó en las recomendaciones del panel de expertos de la AHA. El objetivo de este esfuerzo colaborativo fue desarrollar el primer conjunto de pautas basadas en evidencia, para la prevención de enfermedad CV en mujeres adultas con un amplio rango de riesgo CV. En la Tabla 1 se muestran los grupos de riesgo definidos por su absoluta probabilidad de tener un evento coronario en 10 años¹⁷.

Hormonas femeninas y enfermedad coronaria

En mujeres menopáusicas la tasa de enfermedad coronaria (EC) es 2-3 veces la de las mujeres de la misma edad antes de la menopausia¹⁸.

Esta observación, junto con estudios epidemiológicos sugirió que los estrógenos podrían ser un poderoso agente de protección y prevención de EC en la mujer y una serie de estudios observacionales indicaron un riesgo relativo reducido con la terapia hormonal de reemplazo (THR), así como perfiles lipídicos favorables con

Tabla 1

Espectro de riesgo cardiovascular en mujeres 11

	Riesgo global de Framingham (Riesgo CV absoluto en 10 años)	Ejemplos clínicos
Alto	> 20 %	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad coronaria establecida • Enfermedad cerebrovascular • Enfermedad arterial periférica • Aneurisma aórtico abdominal • Diabetes mellitus • Enfermedad renal crónica
Intermedio	10 % a 20 %	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad CV Subclínica (ej: calcificación coronaria) • Síndrome metabólico • Múltiples factores de riesgo • Niveles muy elevados de un factor de riesgo aislado <p>Parientes en 1^{er} grado con enf. CV temprana. (55 en hombres y 65 en mujeres)</p>
Bajo	< 10 %	<ul style="list-style-type: none"> • Puede incluir mujeres con múltiples factores de riesgo, síndrome metabólico, 1 o ningún factor de riesgo (cualquier categoría de riesgo)
Óptimo	< 10 %	<ul style="list-style-type: none"> • Niveles óptimos de factores de riesgo y un estilo de vida cardíaco sano

esta terapéutica.

Estudios recientes han reportado una preservación de la vasodilatación y los lípidos con dosis bajas de estrógenos conjugados, así como la ausencia de cambios inflamatorios y procoagulantes que se observaban con las dosis mayores de estrógenos conjugados¹⁹.

El Estudio de las Enfermeras (NHS) constituye una muestra de 50 000 mujeres entre 35 y 55 años de edad que recibieron la combinación y fueron seguidas durante 16 años. Durante el período de estudio, el 1,6 % tuvo infarto del miocardio y 1 % accidente cerebro vascular (ACV), lo cual reflejó una reducción del 61 % del riesgo relativo respecto a grupos que no recibían ninguna terapia sustitutiva y era igual en el grupo que recibió estrógenos solos²⁰.

Hay varias líneas de evidencia que apoyan la teoría de que el momento de inicio de la THR puede influir sobre el sistema vascular, y que mientras más temprano sea el momento, mayor será la protección.

El tipo y dosis de las hormonas tienen diferentes

efectos. La administración de β -estradiol durante 2 años a 222 mujeres de 45 años o más, sin enfermedad cardíaca, resultó en una significativa reducción de arterioesclerosis subclínica medida por el grosor de la íntima media carotídea y los efectos fueron mayores en pacientes que no recibieron tratamiento para hiperlipidemia²¹.

Akhrass y col. añaden datos a esta evidencia en un trabajo muy interesante, en el cual evaluaron la calcificación de las arterias coronarias (marcador de arterioesclerosis) a través de la tomografía computarizada de un rayo electrónico. La edad promedio de 2 213 mujeres fue 59 años, y el tiempo aproximado de uso de la THR, 9 años, en el 50 %, lo cual sugirió un inicio temprano. Después del ajuste para factores de riesgo cardíaco, las mujeres bajo THR tenían puntajes de calcio coronario menores en 50 %²². Resultados similares fueron encontrados por Barret-Connor y Laughlin, comparando las mujeres que nunca recibieron TH o habían dejado de usarla, con las que la recibían y estas tenían 60 % menos de calcificaciones. Aunque este estudio es observacional y requiere confirmación en pruebas

clínicas, apoya el efecto antiaterogénico de la TH posmenopáusica²³.

Los estudios que cambiaron el mundo de la terapia hormonal

En el estudio HERS, que sorprendió a la comunidad médica en 1998, y realizado en mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria y una edad promedio de 67 años, la TH mejoró la calidad de vida sólo en aquellas que tenían fenómenos vasomotores y síntomas depresivos. En estas mujeres, seguidas por 4 años, se encontró que el grupo que recibió TH con estrógenos y progestágenos, no experimentó la esperada reducción de riesgo para IM no fatal y muerte por coronariopatía en el primer año de tratamiento con respecto al grupo placebo, pero sí en los años siguientes, en el estudio de seguimiento HERS II no se pudo demostrar una menor tasa de enfermedad coronaria en los 2,7 años finales de seguimiento^{24,25}.

El otro estudio muy importante, y del cual todavía se están derivando resultados fue *Women's Health Initiative* (WHI), que salió a la luz en julio del año 2002 analizó los riesgos de la terapia hormonal combinada en 16 608 mujeres posmenopáusicas sanas. El estudio había comenzado en 1997. El resultado primario fue la enfermedad coronaria y el resultado adverso primario fue el cáncer invasivo de mama. El RR para enfermedad coronaria fue de 1,29 con 286 casos en las mujeres que recibieron terapia combinada de estrógenos y progestágenos. El estudio fue interrumpido a los 5,2 años por la aparición de eventos adicionales en exceso/10 000: 7 eventos coronarios, 8 accidentes cerebrovasculares y 7 tumores invasivos de mama²⁶.

Más recientemente los resultados del brazo con estrógenos solos del WHI en mujeres histerec-tomizadas no mostró una reducción de enfermedad coronaria, y por el contrario, hubo un aumento del riesgo de accidentes cerebrovasculares²⁷.

Otro aspecto del estudio WHI publicado recientemente fue la relación entre histerectomía y enfermedad cardiovascular. El estudio observacional está formado actualmente por 93 676 mujeres, que después del examen basal, han estado bajo vigilancia continua para determinar la incidencia de enfermedad cardiovascular. De ellas el 41 % habían tenido una histerectomía y esta parte del estudio provee la

oportunidad de examinar si la histerectomía con o sin ooforectomía es un factor de riesgo independiente que aumenta la enfermedad cardiovascular comparado con mujeres que no han tenido una histerectomía. Sus datos sugieren que el estatus de histerectomía no fue un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular, y que más bien los resultados adversos eran debidos al perfil adverso de las mujeres sometidas a histerectomía²⁸.

Entonces, ¿cómo se explican todos los cambios que han tenido los conceptos sobre la TH y la enfermedad coronaria?

En el NHS se estudiaron mujeres mucho más jóvenes con características diferentes a las de los últimos estudios como el WHI; en este la mitad eran fumadoras vs. sólo 7 % en el NHS, y el índice de masa corporal (IMC) era mucho mayor en el WHI (34 % con IMC mayor de 30 kg/m²). Las dosis y formulaciones de la TH eran diferentes y a todo esto se añaden las diferencias inherentes entre estudios observacionales vs. prospectivos.

Muchas otras preguntas necesitan respuesta: 1. ¿Cómo afecta el momento del inicio de la TH las coronarias? 2. ¿Hay un buen punto de corte sustituto para medir enfermedad coronaria? 3. ¿Hacen diferencias las formulaciones y dosis de la TH? 4. ¿Se beneficiarían poblaciones específicas con los estrógenos, mientras que otras se perjudicarían?

Las consecuencias de los estudios HERS y WHI fueron, entre otras, las siguientes:

- Los resultados del estudio HERS abrieron un camino de reevaluación sobre los riesgos de la TH combinada, pues si sus resultados son válidos, las mujeres deberían ser protegidas especialmente durante el primer año, lo cual no sucedió (subutilización de tratamientos preventivos).
- El estudio WHI fue interrumpido a los 5,2 años por la aparición de eventos adicionales en exceso/10 000 pacientes: 7 eventos coronarios, 8 accidentes cerebrovasculares y 8 tumores de mama.
- Con estos datos se afirmó que la TH no tenía ningún rol en la prevención primaria de enfermedades crónicas y no debería ser iniciada o continuada para la prevención primaria de enfermedad coronaria.

En un estudio observacional de 169 586 mujeres entre 40 y 80 años, enroladas en 5 organizaciones de salud en Estados Unidos, para estimar la prevalencia del uso de combinada TH, así como estrógenos solos (TE), así como su discontinuación e inicio entre sep 99 y dic, la prevalencia de TH había bajado 46 % y el de TE inicio también, aunque menos marcado²⁹.

En resumen, la evolución de los conceptos sobre TH posmenopáusica entre los años de 1966 y 2005 fue la siguiente:

1966-1998:

- Suprime los fenómenos vasomotores, la cefalea y el insomnio
- Previene los cambios: cardiovasculares, óseos, neurológicos, dérmicos, genitales y urinarios
- Restaura el bienestar general, protege la piel
- Pocas contraindicaciones
- Aumenta la incidencia de cáncer de endometrio y cáncer de mama

1998-2005

- Suprime los fenómenos vasomotores, la cefalea y el insomnio
- Disminuye la atrofia urogenital
- Enlentece la osteoporosis
- Aumenta: la incidencia de cáncer de mama

Litiasis vesicular

Trombosis venosa profunda y trombo embolismo pulmonar

Cardiopatía isquémica

Enfermedad cerebrovascular

Demencia ? ?

Mecanismos de los efectos de los estrógenos sobre las arterias coronarias y otras arterias:

Las enfermedades cardiovasculares son menos prevalentes en mujeres premenopáusicas que en aquellas posmenopáusicas y los hombres. El efecto protector que se había atribuido a los estrógenos podría estar relacionado con las lipoproteínas plasmáticas. Los estrógenos reducen el colesterol LDL y aumentan el HDL; sin embargo, estos cambios en el perfil lipídico sólo contribuyen aproximadamente al 25 % de este efecto protector. Otros mecanismos invocados podrían incluir la protección contra la oxidación de la LDL, la reducción de la lipoproteína, la potenciación de la fibrinólisis y un aumento a la sensibilidad de la insulina³⁰.

Aún los mecanismos sobre la pared arterial no están dilucidados. Los efectos hemodinámicos pueden ser parcialmente medidos por la actividad de los estrógenos sobre el óxido nítrico cuya bioactividad está reducida en mujeres posmenopáusicas, pero no se sabe si su producción está disminuida, o es inactivada en este grupo de personas³¹.

a. Inflamación

Es considerada central en la progresión de la aterogénesis y la arterioesclerosis. En las arterias, los estrógenos mejoran la función vasodilatadora, disminuyen la calcificación, la formación de lesiones arterioescleróticas y la secreción de moléculas de adhesión celular (E-selectina, ICAM-1, y VCAM-1). La aterogénesis comienza con daño endotelial y el endotelio dañado expresa moléculas de adhesión, incluyendo selectina P y E, que anclan las células inflamatorias circulantes e inician su deslizamiento sobre la superficie endotelial dañada y luego se adhieren a las VCAM-1 e ICAM-1 (Figura 1)³².

Sin embargo, no está claro si la ingesta de estrógenos conjugados lleva a la aterogénesis por un efecto proinflamatorio sobre los vasos y a través de la interleukina 6, o es, simplemente el resultado de una aberración metabólica por aumento de la síntesis hepática. Desde el punto de vista clínico, esta distinción puede no ser tan importante, porque hay datos recientes sobre un efecto directo de la PCR sobre la inflamación vascular, independientemente del mecanismo de su elevación.

Aparentemente el efecto de la terapia hormonal

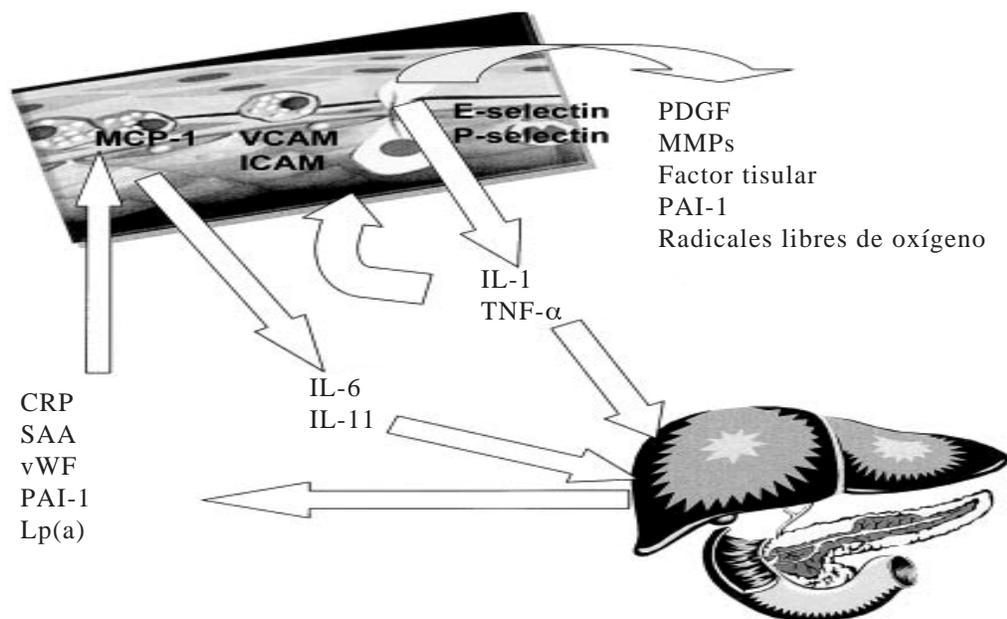


Figura 1. CRP: proteína C-reactiva, ICAM: molécula de adhesión intercelular 1, IL: interleukina; Lp(a),: lipoproteína (a); MCP-1: proteína de atracción química 1 del monocito; MMP, matriz de metaloproteinasas; PAI-1, inhibidor-1 del activador de plasminógeno; PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas; SAA amiloide sérico A; TNF- α , factor de necrosis tumoral; VCAM: molécula de adhesión de la célula vascular; vWF: factor de Von Willebrand

sobre los marcadores inflamatorios y la dilatación mediada por flujo es altamente beneficiosa y modulada por la función endotelial, la cual es a su vez influenciada adversamente por la edad y la presencia de arterioesclerosis. Los trabajos sobre el polimorfismo del receptor estrogénico alfa pueden ayudar a definir cuáles mujeres se beneficiarán del uso de estrógenos. Estos en forma oral aumentan la proteína C-reactiva pero no así los transdérmicos, lo cual constituye una paradoja a ser estudiada ^{33,34}.

En el estudio WHI, cuando se analizaron los marcadores inflamatorios en 75 343 mujeres, las usuarias de estrógenos conjugados, tenían niveles de PCR 55 % mayores que en las mujeres casos que no recibían EEC, igual la IL-6; después de ajustar los factores de riesgo lipídicos y no lipídicos, estaban asociados a un aumento en 2 veces de eventos cardíacos, y 70 % mayores en las mujeres controles usuarias de EEC orales. Además, el índice de masa corporal elevado tiene un efecto positivo sobre el ascenso de PCR ^{11,35}.

Debido a que la PCR elevada es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular, el efecto proinflamatorio de los estrógenos orales podría explicar el riesgo aumentado que se encontró durante el primer año del estudio HERS ³⁶.

La PCR es secretada como un reactante de la fase aguda después que la IL6 es liberada hacia la circulación, y estimula el hígado. Igualmente ella estimula la producción de factores procoagulantes como el fibrinógeno. Lpa y PA-1. La PCR también es proinflamatoria y estimula la expresión de VCAM, ICAM-1 y MCP por las células endoteliales, además de facilitar la captación de LDL por los macrófagos ³⁷⁻³⁹.

En el estudio ICARAS se estudiaron 1 268 inicialmente asintomáticos desde el punto de vista de enfermedad carotídea y fueron seguidos prospectivamente con ultrasonido carotídeo durante un promedio de 7,5 meses. Simultáneamente se realizó determinación de PCR ultrasensible y amiloide sérico A (SAA). Se encontró progresión

de arterioesclerosis carotídea en 8,1 % y las elevaciones de PCR y SAA ascendieron significativamente en estos pacientes⁴⁰.

b. Estrógenos endógenos y arterioesclerosis

En múltiples estudios previos se había demostrado que los estrógenos exógenos tienen un efecto beneficioso sobre el perfil lipídico, pero los estudios que han examinado esta relación han arrojado resultados conflictivos. En las mujeres pre y perimenopáusicas el descenso de las hormonas sexuales unidas a globulina (SHBG) y el ascenso del índice androgénico libre (FAI) se relacionan con factores de riesgo cardiovasculares adversos. Esta observación fue consistente en 5 grupos étnicos analizados en el estudio SWAN que enroló 3 302 mujeres con una edad media de 46,2 años y de ellas 47 % habían tenido una menopausia temprana y el restante fue clasificado como premenopáusicas. Los autores plantean que esta correlación positiva que encontraron entre la HDL y los niveles de SHBG, podría deberse a la influencia de esta última sobre el metabolismo y/o producción de HDL. La insulina tiene un efecto inhibitorio directo sobre la SHBG, y esta podría ser, por lo tanto un marcador de resistencia insulínica y/o el síndrome metabólico. En la muestra habían 194 mujeres diabéticas y ellas tuvieron niveles más elevados de testosterona, más bajos de SHBG y más elevados de FAI, que las mujeres no diabéticas⁴¹.

También fue demostrada la misma relación en un estudio caso-control que formó parte del WHI, en el que se encontró una menor SHBG y niveles más altos de FAI en las usuarias de TH posmenopáusicas que desarrollaron enfermedad CV, pero esto no fue independiente del índice de masa corporal y otros factores de riesgo. Los niveles de estradiol no tuvieron relación con ECV en ninguno de los grupos⁴².

En una investigación realizada en el hospital John Hopkins para examinar la relación entre estrógenos endógenos y cambios lipídicos en 156 mujeres menopáusicas con aterosclerosis carotídea significativa y 172 controles mujeres con (sin TH), se encontró que la relación más importante fue entre la globulina unida a hormona sexual (SHBG) que se asociaba con un perfil lipídico favorable, consistente en colesterol total, LDL y triglicéridos menores, así como una HDL mayor en los controles, mientras que

en los casos, eran más elevados los TGL y menor el HDL colesterol. Estas relaciones fueron independientes de factores demográficos, metabólicos y de patrones de conducta, lo cual sugiere que las hormonas sexuales endógenas pueden jugar un papel en la regulación del metabolismo lipídico de la mujer posmenopáusica, pero en contraste, otros estudios no encontraron ninguna correlación significativa entre estrógenos y niveles de colesterol^{43,44}.

El relativo exceso de andrógenos que ocurre a medida que declinan los niveles de estrógenos durante la menopausia, podrían ser más predictivos de un aumento del riesgo cardiovascular después de la menopausia. Siguiendo esta teoría, niveles elevados de SHBG, que disminuyen la testosterona libre, han sido consistentemente asociados con la teoría del exceso androgénico, y han demostrado perfiles lipídicos favorables^{45,46}.

Estudios recientes sobre terapia con testosterona demostrado efectos beneficiosos incluyendo mejoría de la función sexual y la endotelial, disminución de la viscosidad plasmática y un aumento de la masa corporal magra con disminución de la masa grasa⁴⁷⁻⁴⁹. Los efectos podrían ser mediados por niveles de estrógenos endógenos pero esto no está comprobado. Una explicación propuesta es que los parámetros lipídicos se relacionan con los efectos de la resistencia insulínica y la obesidad tanto sobre las hormonas sexuales como los lípidos, puesto que es sabido que la obesidad central y la resistencia insulínica se asocian a severas anomalías metabólicas, que incluyen un aumento de los TGL y una reducción del colesterol HDL⁵⁰.

c. Marcadores endógenos de función fibrinolítica

La trombosis y la arterioesclerosis son fenómenos muy relacionados. Los cambios en la arquitectura y composición de la pared vascular durante la formación de los ateromas llevan a la ruptura de la placa y la mayoría de los eventos oclusivos coronarios ocurren por una trombosis intraluminal fulminante. Por ello se ha planteado que ciertas anomalías del sistema hemostático son comunes, y los marcadores endógenos de función fibrinolítica podrían identificar ciertos individuos predispuestos a trombosis patológicas⁵¹. Los estudios previos de predicción de eventos cardiovasculares con estos marcadores están hechos predominantemente en

hombres. Por esto, y como parte del estudio WHI, se determinaron los valores del antígeno tPA y del dímero D, de acuerdo al uso o no de TH con estrógenos solos o de estrógenos+progestágenos. El uso basal de aspirina, hipolipemiantes y warfarina fue similar en ambos grupos. En este estudio, el antígeno tPA resultó ser un poderoso predictor de riesgo coronario para mujeres posmenopáusicas, independientemente del uso o no de TH, pero el dímero D fue menos importante como predictor. Es posible que estas observaciones resultaran parcialmente de los efectos heterogéneos de las hormonas exógenas⁵².

d. Receptores estrogénicos

También surge la base biológica del papel de estrógenos sobre el sistema cardiovascular, ya que las células cardiovasculares, así como los tejidos reproductores, huesos, hígado y cerebro expresan ambos tipos de receptores conocidos: ER-a y ER-b, que son importantes blancos para los estrógenos endógenos, los exógenos y los agonistas estrogénicos farmacológicos. Ellos sirven como factores de transcripción que promueven la expresión genética con un amplio rango de efectos como la regulación del tono vasomotor y la respuesta a la lesión, y estas funciones pueden ser cardioprotectoras. Los estrógenos de otros tejidos como el hígado pueden mediar efectos beneficiosos como la mejoría del lipídico, y perjudiciales como el aumento de las proteínas de coagulación y/o la disminución de las proteínas fibrinolíticas⁵³.

Se reconocen dos efectos mediados por los estrógenos. Uno rápido de vasodilatación transitoria que ocurre pocos minutos después de la exposición al estrógeno que parece deberse a la activación de la sintetasa del óxido nítrico, y no tiene relación con la expresión genómica⁵⁴.

El otro efecto de los estrógenos sobre la vasculatura, es a largo plazo y ocurre días después del tratamiento, limitando el desarrollo de las lesiones arterioescleróticas y sí está relacionado con la expresión genómica. En la medida que se dilucidan los mecanismos moleculares de los efectos estrogénicos pueden desarrollarse terapias que optimicen sus beneficios, y minimicen sus riesgos. Podría mediar un efecto dañino o beneficioso, ya que polimorfismos específicos se han asociado a un fenotipo que responde más favorablemente a los estrógenos con un

mayor aumento del colesterol HDL^{5,55}. Varios estudios demuestran que el tratamiento con estrógenos a largo plazo mejora la disfunción endotelial, a través de la sobreexpresión de genes celulares como la sintetasa endotelial del óxido nítrico. Los estrógenos tienen rápidos efectos no genómicos sobre el endotelio vascular, incluyendo la activación de óxido nítrico⁵⁶.

A pesar de ello, no se ha logrado demostrar un efecto protector sobre la función vascular y recientemente se ha enfocado la investigación sobre un nuevo principio farmacológico que es la modulación selectiva de los receptores estrogénicos, que son factores transcritores pertenecientes a la familia de los receptores de hormonas esteroideas⁵⁷. De todo lo anterior, se ha desarrollado un nuevo grupo de medicamentos que son los moduladores de estos receptores selectivos como el raloxifeno con la esperanza de inducir sólo los efectos positivos y excluir los negativos⁵⁸.

La relativa importancia de los receptores estrogénicos (ERa y ERb) en la enfermedad cardiovascular es aún debatida, a pesar de que los efectos genómicos de los estrógenos han sido atribuidos a la estimulación que producen, pero aún no está claro cuál agonista podría ser beneficio desde el punto de vista cardiovascular⁵⁹.

Como hemos visto, los resultados de dos estudios clínicos aleatorizados grandes recientemente publicados mostraron resultados negativos por cuanto se demostró que el riesgo de enfermedad coronaria era mayor en mujeres con terapia hormonal, que en el grupo placebo^{60,61}.

A pesar de estos estudios negativos, trabajos recientes han confirmado efectos antiaterogénicos de la TH sobre el metabolismo de las lipoproteínas, probablemente por diferencias en la vía de administración del estrógeno especialmente sobre las variables hemostáticas. Esta paradoja continúa siendo importante y amerita estudios posteriores⁶².

La enfermedad arterial periférica

Al igual que la enfermedad coronaria, es una manifestación clínica de arterioesclerosis y está asociada con un aumento de la mortalidad. Estudios observacionales han reportado la arterioesclerosis carotídea evaluada por ultrasonido para medir el

espesor de la íntima media, con menos frecuencia en mujeres que reciben THR.

El grado de imbricación entre los factores de riesgo de la enfermedad arterial periférica y otras enfermedades CV varía de acuerdo a la población observada y los criterios diagnósticos aplicados. En el Estudio de Salud Cardiovascular la enfermedad arterial periférica estuvo asociada con aumento del grosor de la pared carotídea, anormalidad de la motilidad de la pared cardíaca y anomalías importantes en el electrocardiograma⁶³. En otros estudios una historia de enfermedad coronaria o ACV fue dos veces más frecuente en mujeres con enfermedad arterial periférica, lo cual hace que esta patología sea un fuerte factor de riesgo para otras patologías CV y mortalidad⁶⁴.

Se ha encontrado una menor incidencia de enfermedad vascular en mujeres que en hombres. Sin embargo, esta incidencia aumenta en la medida que la mujer pasa a la menopausia llegando a una incidencia similar hacia el fin de la vida, pero aun así, en las mujeres, el diagnóstico sufre retrasos porque la incidencia de enfermedad asintomática es mayor y el resultado posintervención es más pobre. Las diferencias entre los dos sexos han sido atribuidas a diferencias anatómicas y hormonales. Se había planteado que la deficiencia estrogénica es parcialmente responsable de esto y que, por lo tanto la THR podría prevenir la progresión de la enfermedad vascular.

En el estudio HERS 2 763 mujeres posmenopáusicas con úteros intactos, y una edad media de 67,1 años, con enfermedad coronaria documentada fueron aleatoriamente asignadas a tratamiento con estrógenos conjugados (0,625 mg) + acetato de medroxyprogesterona (2,5 mg) diarios o placebo. Los eventos periféricos fueron categorizados en aórticos, carotídeos, cerebrovasculares, extremidades o mesentéricos y renales mesenteric/renal⁶⁵.

En este estudio las hospitalizaciones por enfermedad arterial periférica fueron infrecuentes: carotídeos 0,08 %/año, de miembros inferiores 0,06 % y de aorta abdominal 0,02 %/año. Los eventos no difirieron en ambos grupos.

En el estudio WHI la incidencia fue similar en las mujeres con TH y las que recibieron placebo, así como en un subgrupo de mujeres sin enfermedad

coronaria prevalente o con enfermedad periférica arterial al ingreso.

Se observó un ligero aumento en el riesgo de eventos arteriales periféricos en el grupo con hormonas durante los primeros 2 años después de la aleatorización, consistente con los reportes previos de aumento de la enfermedad coronaria después de iniciar los estrógenos con progestágenos y se observó una leve disminución del riesgo en los últimos años del estudio⁶⁶.

La incidencia de los eventos arteriales periféricos fue de 0,14 %/año, lo cual constituyó menos de la mitad de los eventos coronarios (0,36 %/año).

La comparación de los resultados de ambos estudios (HERS y WHI) mostró que el riesgo de enfermedad arterial carotídea y de miembros inferiores fue mucho mayor en el primero (17 veces más en la carótida y 35 en miembros inferiores). Esta diferencia refleja el riesgo aumentado de enfermedad arterial periférica que confiere la enfermedad coronaria prevalente en ese primer estudio¹⁵.

También influye en la incidencia de arterioesclerosis según un estudio en mujeres ooforectomizadas el tiempo transcurrido desde la menopausia más que el tipo de menopausia, como se demostró en un estudio que comparó el grosor de la íntima media carotídea de mujeres con menopausia natural con las que sufrieron una menopausia quirúrgica, para correlacionarlo con el tiempo desde la menopausia. El estudio se hizo con ultrasonografía modo B. Después del ajuste para la edad, el grosor medio estuvo positivamente asociado con los años transcurridos desde la menopausia, ocurriendo mayor aterosclerosis en las ooforectomizadas⁶⁷.

Enfermedad cerebrovascular

Aun cuando el riesgo de ACV durante la vida es mayor en hombres, las mujeres tienen mayores posibilidades de morir por esta causa (16 %), probablemente por su mayor edad cuando ocurre el evento y su mayor expectativa de vida. Esta mortalidad es mayor en mujeres de raza negra de 45 a 59 años⁶².

La enfermedad isquémica cardíaca y la cerebrovascular son, respectivamente, causas de mortalidad en el mundo entero y todas las proyecciones indican

que esto se mantendrá igual para el año 2020⁶⁸.

Más recientemente los resultados del brazo con estrógenos solos del WHI en mujeres histerec-tomizadas, no mostró una reducción de enfermedad coronaria, y por el contrario, hubo un aumento del riesgo de accidentes cerebrovasculares⁶⁹.

La relación entre THR y el riesgo de accidente cerebrovascular ha sido investigada en varios estudios epidemiológicos. En un estudio realizado en 55 mujeres posmenopáusicas, con edad de 57,6 ± años, que habían recibido estrógenos por 4,7 años, con o sin progestágenos, fueron comparadas con 44 sujetos controles sin TH, y pareadas en edad, hipertensión y otros factores de riesgo. Se le practicó ultrasonido Doppler al ingresar al estudio y 18 meses después todas las pacientes fueron examinadas por Doppler, ultrasonido modo-B, visualización de placas, grosor de la íntima media y cuantificación volumétrica de las placas carotídeas. En este estudio el grupo con TH tuvo una incidencia significativamente menor de placas carotídeas que el grupo control (18 % vs. 61 %). No se encontraron cambios en el grosor de la íntima media de ninguno de los grupos y la evaluación tridimensional de las placas carotídeas mostró un mayor volumen en el grupo sin THR. Los autores proponen como explicación para este mejor resultado de las mujeres tratadas, un efecto mediado directamente por los efectos hormonales sobre la pared carotídea, y en parte la influencia indirecta de las hormonas sobre las lipoproteínas⁷⁰.

Terapia hormonal, diabetes mellitus y arterioesclerosis

La diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular asociada a ella han alcanzado proporciones epidémicas globales; datos recientes del Estudio para Enfermedad Vascular Diabética de la OMS indican que la enfermedad cardiovascular es la causa más importante de mortalidad (52 %) en individuos con diabetes tipo 2. La combinación de resistencia insulínica y otra serie de factores conocidos como el síndrome metabólico, conforman la constelación de riesgos agregados. La disfunción endotelial que ocurre con la diabetes es de altísima importancia en este problema⁷¹. La diabetes lleva a un riesgo de 2-4 veces mayor de enfermedad coronaria, y en EE.UU la prevalencia de diabetes en mujeres de 50 o más años es por lo menos 15 %. En mujeres con DM tipo

2, los cambios en los niveles de hormonas sexuales, la grasa abdominal y el metabolismo insulínico que acompaña a la menopausia, pueden ser impedimentos para lograr un buen control glicémico, pero hay evidencias de que los estrógenos exógenos reducen algunos de estos cambios adversos. La TH en este estudio estuvo independientemente asociada con niveles menores de Hb glicosilada⁷².

En otro estudio del Kaiser Permanente de California Norte, se estudiaron las características de 25 000 mujeres diabéticas que usaban TH con estrógenos solos o combinados con progestágenos. Ambos grupos eran más jóvenes y su Hb glicosilada fue más baja. En las mujeres diabéticas que no habían tenido un infarto reciente, el uso actual de TH estuvo asociada con un riesgo menor de 16 % para infarto agudo del miocardio. Llamativamente en este estudio, la incidencia de IM fue 22 % menor para las usuarias de estrógenos+progestágenos, a diferencia de las que usaban estrógenos sólo, donde el riesgo fue 11 % menor. El riesgo menor de IM agudo se observó entre las mujeres que tomaban cantidades medianas o bajas de hormonas, pero no en las que tomaban dosis altas, y el descenso del riesgo relativo apareció después de 1 año del uso de TH⁷³.

Estos resultados son incongruentes con los del estudio WHI en el cual no se encontró una interacción significativa entre diabetes y terapia hormonal y en el HERS, la TH tuvo un efecto adverso sobre la enfermedad cardiovascular de mujeres con diabetes de base, pero no hubo información angiográficamente documentada.

Esta sí fue analizada en el estudio *Women's Angiographic Vitamin and Estrogen Study* (WAVE), un estudio angiográfico prospectivo en 423 mujeres con cardiopatía coronaria que aleatorizó a las mujeres en dos grupos THR (estrógenos conjugados con o sin progesterona de acuerdo a histerectomía previa o no) o placebo por tres años. Muchas de ellas tenían diabetes o intolerancia a la glucosa. Se les practicó una coronariografía al ingresar al estudio y debían tener una estenosis entre 15 % y 75 % en al menos una coronaria principal o una rama, que no hubiera sido intervenida. Los resultados según la tolerancia glucosada fueron que las mujeres con tolerancia glucosada anormal eran más jóvenes, procedentes de una minoría étnica, más obesas y con mayores valores de glicemia, Hb glicosilada e insulinoresistencia. También tuvieron menores

cifras de HDL, mayores de TGL, fibrinógeno y PCR⁷⁴.

Los datos de este estudio, tomados como un todo, sugieren que la THR puede estar asociada a leve mejoría de la glicemia y la resistencia insulínica en mujeres con diabetes o intolerancia glucosada, reflejando cambios metabólicos inducidos por un medio estrogénico. A pesar de esta mejoría metabólica en mujeres bajo THR hubo progresión de enfermedad coronaria arterioesclerótica, comprobadas por angiografía en ambos segmentos de estas mujeres. Por lo tanto, la TH parece empeorar la enfermedad coronaria por mecanismos que no son equilibrados a través de efectos beneficiosos sobre las lipoproteínas o la resistencia insulínica. Sin embargo, los autores reconocen que la muestra fue demasiado pequeña, como para afirmar que la TH empeora el riesgo de diabetes.

La mayoría de estos estudios han sido hechos con estrógenos conjugados con o sin progestinas, pero se ha publicado recientemente un estudio mujeres sanas, no obesas y posmenopáusicas, de las cuales 573 recibieron 17 beta estradiol transdérmico, y fueron comparadas con 529 que nunca habían recibido hormonas. El grupo que recibió la hormona tuvo una incidencia estadísticamente menor que el grupo no tratado (26,5/1000 mujeres-años vs. 12,1/1000 mujeres-años), lo cual llevó a los autores a afirmar que esta hormona podría reducir el riesgo de diabetes tipo 2⁷⁵.

En análisis recientes del estudio HERS y el WHI, se sugiere que la TH lleva a una reducción del riesgo para el desarrollo de diabetes.

En conclusión varios factores biológicos y metodológicos pueden haber contribuido a los hallazgos divergentes entre los estudios observacionales y los aleatorizados, lo cual demuestra claramente que aún se necesita mucha investigación para dilucidar esas diferencias. Mientras tanto, se mantiene el papel de los estrógenos en el tratamiento de los síntomas menopáusicos severos, pero esta terapia debe ser con la menor dosis y durante el menor tiempo posibles para aliviar los síntomas⁷⁵.

REFERENCIAS

1. Wilson RA. *Feminine Forever*. Nueva York, NY: M Evans Co; 1966.
2. Herrington DM. Hormone replacement therapy and heart disease. Replacing Dogma With Data. *Circulation*. 2003;107:2-4.
3. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998;280:605-613.
4. Herrington DM, Reboussin DR, Brosnihan KB. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343:522-529.
5. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA. Estrogen in the prevention of atherosclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001;135:939-953.
6. Waters DD, Alderman EL, Hsia J. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2432-2440.
7. Minelli C, Abrams KR, Sutton AJ, Cooper NJ. Benefits and harms associated with hormone replacement therapy: Clinical decision analysis. *BMJ*. 2004;328:371. doi:10.1136.
8. Michels KB, Manson JE. Postmenopausal hormone therapy. A Reversal of Fortune. *Circulation*. 2003;107:1830-1833.
9. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics—2003 update. Dallas, Tex: American Heart Association; 2002.
10. American Heart Association. 1997 Heart and Stroke Facts: Statistical Update. Dallas, Tex: American Heart Association; 1996.
11. Mosca L, Manson JE, Sutherland, Robert D, Langer RL, Barrett-Connor E, et al. Cardiovascular disease in women. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 1997;96:2468-2482.
12. Jacobs AK, Eckel RH. Evaluating and managing cardiovascular disease in women. *Understanding a Woman's Heart*. *Circulation*. 2005;111:383-384.
13. Shaw LJ, Lewis JF, Mark A, Hlatky MA, et al. Gender-Related Risk Factors for Ischemic Heart Disease *Circulation*. 2004;109:e56-e58.
14. Mosca L, Merz NB, Blumenthal RS, Cziraky MJ, Fabunmi RP, Sarawate C, et al. Opportunity for Intervention to Achieve American Heart Guidelines for Optimal Lipid Levels in High-Risk Women in a Managed Care Setting. *Circulation*. 2005;111:488-493.

TERAPIA HORMONAL

15. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation*. 2004;109:672-693.
16. Consensus Statement From the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. American Heart Association. *Circulation*. 2005;111:682-696.
17. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-2497.
18. Fitzpatrick L. Editorial: Hormones and the Heart: Controversies and Conundrums. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2003;88(12):5609-5610.
19. Rackley CE. Hormones and coronary atherosclerosis in women. *Endocrine*. 2004;24(3):245-250. EntrezPubmed, PMID: 15542892. Accesado el 7/2/05.
20. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willet WC, Rosner B, et al. *N Engl J Med*. 1996; 335:453-461.
21. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, et al. Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001;135:939-953.
22. Akhrass F, Evans AT, Wang Y, Rich S, Kannan CR, Fogelfeld L, Mazzone T. Hormone replacement therapy is associated with less coronary atherosclerosis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5611-5614.
23. Barrett-Connor E, Laughlin GA. Hormone therapy and coronary artery calcification in asymptomatic postmenopausal women: The Rancho Bernardo Study. *Menopause*. 2005;12:40-48.
24. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002;288:49-57.
25. Vittinghoff E, Shlipak PD, Varosi CD, et al. Risk factors and secondary prevention in women with heart disease: The heart and estrogen/progestin replacement study. *Ann Intern Med*. 2003;138:81-89.
26. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-333.
27. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1701-1712.
28. Howard BV, Kuller L, Langer R, Manson JE, et al. The Women's Health Initiative Observational Study. Risk of cardiovascular disease by hysterectomy status, with and without oophorectomy. *Circulation*. 2005; 111:1462-1470.
29. Buist DSM, Newton KM, Miglioretti D, et al. Hormone Therapy Prescribing Patterns in the United States. *Obstet Gynecol*. 2004;104:1042-1050.
30. Koh KK, Mineemoyer R, Bui MN. Effect of hormone-replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1997;336:683-690.
31. Olimpio IR, Bertolami MC, Arpad Faludi AA, Campos MF, Ferderbar S, Silva E, et al. Lipid peroxidation and nitric oxide inactivation in postmenopausal women. *Arq Bras Cardiol*. 2003;80:415-423.
32. Libby P. Inflammation and pathogenesis of atherothrombotic disease. <http://www.lipidonline.org>. Accesado el 6 de abril de 2005.
33. Seed M, Knopp RH. Estrogens, lipoproteins, and cardiovascular risk factors: An update following the randomized placebo-controlled trials of hormone-replacement therapy. *Current Opinion in Lipidology*. 2004;15(4):459-467.
34. Decensi A, Omodei U, Robertson Ch, Bernardo Bonanni B, et al. Effect of transdermal estradiol and oral conjugated estrogen on C-reactive protein in retinoid-placebo trial in healthy women. *Circulation*. 2002;106:1224-1228.
35. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy and incident coronary heart disease. Prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA*. 2002;288:980-987.
36. Miller AP, Chen YF, Xing D, et al. Hormone replacement therapy and inflammation interactions in cardiovascular disease. *Hypertension*. 2003;42[part 2]:657-663.
37. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res*. 2001;89:763-771.
38. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-874.
39. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med*. 2002;252:283-294.
40. Amighi J, Nikowitsch R, Ewald T, et al. Inflammation and Carotid Artery—Risk for Atherosclerosis. Study

- (ICARAS). *Circulation*. 2005;111:2203-2209.
41. Sex Hormone–Binding Globulin and the Free Androgen Index Are Related to Cardiovascular Risk Factors in Multiethnic Premenopausal and Perimenopausal Women Enrolled in the Study of Women Across the Nation (SWAN) *Circulation*. 2005;111:1242-1249.
 42. Rexrode KM, Manson JE, Lee IM, Ridker PM, et al. Sex hormone levels and risk of cardiovascular events in postmenopausal women. *Circulation*. 2003;108:1688-1693.
 43. Mudali S, Dobs A, Ding J, Cauley J, Szklo M, Golden S. Endogenous post-menopausal hormones and serum lipids: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2004 as doi:10.1210/jc.2004-0744.
 44. Kumagi S, Kai Y, Sasaki H. Relationship between insulin-resistance, sex hormones and sex-hormone-binding globulin in the serum lipid and lipoprotein profiles of Japanese postmenopausal women. *J Atheroscler Thromb*. 2001;8:14-20.
 45. Liu Y, Ding J, Bush TL, Longenecker JC, Nieto FJ, Golden SH, Szklo M. Relative androgen excess and increased cardiovascular risk after menopause: A hypothesized relation. *Am J Epidemiol*. 2001;154:489-494.
 46. Haffner SM, Dunn JF, Katz MS. Relationship of sex hormone-binding globulin to lipid, lipoprotein, glucose, and insulin concentrations in postmenopausal women. *Metabolism*. 1992;41:278-284.
 47. Padero MC, Bhasin S, Friedman TC. Androgen supplementation in older women: Too much hype, not enough data. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:1131-1140.
 48. Dobs AS, Nguyen T, Pace C, Roberts CP. Differential effects of oral estrogen versus oral estrogen-androgen replacement therapy on body composition in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1509-1516.
 49. Worboys S, Kotsopoulos D, Teede H, et al. Evidence that parenteral testosterone therapy may improve endothelium-dependent and -independent vasodilation in postmenopausal women already receiving estrogen. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:158-161.
 50. Laws A. Insulin resistance and dyslipidemia. En: Reaven GMLA, editor. *Insulin Resistance. The Metabolic Syndrome X*. Totowa, Humana Press; 1999.p.267-280.
 51. Pradhan AD, LaCroix AZ, Langer RD, Trevisan M, Lewis CE, Hsia JA, et al. Tissue plasminogen activator antigen and D-Dimer as markers for atherothrombotic risk among healthy postmenopausal women. *Circulation*. 2004;110:292-300.
 52. Cooper R, Cutler J, Desvigne-Nickens P, et al. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: Findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. *Circulation*. 2000;102:3137-3147.
 53. Mosca L, Collins P, Herrington DM, Mendelsohn ME, Pasternak RC, Robertson RM, et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001;104:499-503.
 54. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 1999;340:1801-1811.
 55. Hodges YK, Tung L, Yan XD, Graham JD, Horwitz KB, Horwitz LD. Estrogen receptors and prevalence of estrogen receptor mRNA in human vascular smooth muscle and transcriptional effects. *Circulation*. 2003;101:1792-1798.
 56. Caulin-Glaser T, Garcia-Cardena G, Sarrel P, Sessa WC, Bender JR. 17-beta-estradiol regulation of human endothelial cell basal nitric oxide release, independent of cytosolic Ca²⁺ mobilization. *Circ Res*. 1997;81:885-892.
 57. Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK, Collins P, Grady D, Kornitzer M, et al. Design and methods of the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) study. *Am J Cardiol*. 2001;88:392-395.
 58. D'Anna R, Lasco A, Squadrito G, Gaudio A, Cancellieri F, Arcoraci V, Squadrito F. Randomized, double-blind, placebo-controlled study on effects of raloxifene and hormone replacement therapy on plasma concentrations, endothelin-1 levels, and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1512-1519.
 59. Widder J, Pelzer T, von Poser-Klein Ch, Hu K, Jazbutyte V, Fritzemeier KH, et al. Improvement of endothelial dysfunction by selective estrogen receptor-stimulation in ovariectomized SHR. *Hypertension*. 2003;42:991-996.
 60. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998;280:605-613.
 61. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003;349:523-534.
 62. Seed MA, Knopp, Robert H B. Estrogens, lipoproteins, and cardiovascular risk factors: An update following the randomized placebo-controlled trials of hormone-

TERAPIA HORMONAL

- replacement therapy. *Current Opinion in Lipidology*. 2004;15(4):459-467.
63. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, Wolfson SK. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the cardiovascular health study. *Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. Circulation*. 1993;88:837-845.
64. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, Browner D. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 1992;326:381-386.
65. Hsia J, Simon JA, Lin F. Peripheral arterial disease in a randomized trial of estrogen with progestin in women with coronary heart disease. *Circulation*. 2000;102:2228-2232.
66. Hsia J, Criqui MH, Rodabough RJ, Robert D, Langer RD, Helaine E, et al for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen Plus Progestin and the Risk of Peripheral Arterial Disease. The Women's Health Initiative. *Circulation*. 2004;109:620-626.
67. Mack WJ, Slater CC, Xiang M, Shoupe D, Lobo RA, Hodis HN. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of menopause. *Fertil Steril*. 2004;82:391-397.
68. Bousser MG. Stroke in women. *Circulation*. 1999;99:463-467.
69. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1701-1712.
70. Griewing B, Romer T, Spitzer C, Ludemann J, Gunther A, Kessler C. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: Carotid intima-media thickness and 3-D volumetric plaque quantification. *Maturitas*. 1999;32(1):33-40.
71. Calles-Escandon, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: A clinical perspective. *Endocrine Reviews*. 2001;22(1):36-52.
72. Ferrara A, Karter AJ, Ackerson LM, Liu J Y, Selby JV. Hormone replacement therapy is associated with better glycemic control in women with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:1144-1150.
73. Ferrara A, Quesenberry CP, Karter AJ, Njoroge CW, Jacobson AS, Joseph V, Selby JV. Current use of unopposed estrogen and estrogen plus progestin and the risk of acute myocardial infarction among women with diabetes. *Circulation*. 2003;107:43-48.
74. Howard BV, Hsia J, Ouyang P, Van Voorhees L, Lindsay J, Silverman A, et al. Postmenopausal hormone therapy is associated with atherosclerosis progression in women with abnormal glucose tolerance. *Circulation*. 2004;110:201-206.
75. Rossi R, Origliani G, Modena MG. Transdermal 17-Estradiol and risk of developing Type 2 Diabetes in a population of healthy, nonobese postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2004;27:645-649.
-

FE DE ERRATA

El Dr. Arturo Marti Carvajal no autorizó la publicación del trabajo denominado

MEDICINA ALTERNATIVA Y/O COMPLEMENTARIA: PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS.

Dicho trabajo fue publicado sin su conocimiento en el Volumen 20,# 2, 2004, en la Sección de Trabajos de Investigación.

Situación actual del SIDA en la mujer embarazada

Walter Angelosante Sáez*

Situación del SIDA a nivel mundial

La infección por VIH representa un problema de salud pública para la población, en especial para las mujeres en edad reproductiva. A nivel mundial, hasta diciembre de 2004, existían 37,2 millones de adultos infectados por VIH y de estos, 17,6 millones eran mujeres. En la mayoría de los países de Europa Oriental, Asia y América Latina, una proporción cada vez mayor de los infectados con VIH son mujeres en edad reproductiva. El 57 % de los adultos infectados por VIH en África Subsahariana son mujeres y el 75 % de todas las mujeres seropositivas del mundo, viven en esta región. Encuestas recientes realizadas directamente en hogares africanos, estiman que las mujeres adultas del África subsahariana tienen una probabilidad 1,3 veces mayor de estar infectadas por el VIH que los hombres (ONUSIDA, 2004). Esta desigualdad es máxima entre las mujeres jóvenes de 15 a 24 años, que tienen aproximadamente una probabilidad tres veces mayor de estar infectadas que los varones jóvenes de la misma edad.

En las islas del Caribe, las mujeres representan el 47,7 % de los 440 000 adultos infectados con el VIH y si tienen entre 15 a 24 años, tienen casi el doble de probabilidades de estar infectadas que los varones de la misma edad (ONUSIDA, UNIFEM, UNFPA, 2004). En América Latina, representan el 36 % de los 1,7 millones de adultos seropositivos, y en Europa Oriental y Asia Central constituyen el 34 % del total de adultos infectados por el VIH ¹.

Situación actual en Venezuela.

Se estima que Venezuela ocupa el tercer lugar en Latinoamérica con personas infectadas por VIH. Al igual que en Estados Unidos existe un alto índice de subregistro, lo cual es motivo de preocupación ya que la mayoría de los casos de SIDA pediátrico son secundarios a transmisión perinatal. Actualmente las mujeres en edad reproductiva representan el grupo de más rápido crecimiento para dicha infección ². Para el año 2003, se registraron 1 267 defunciones por SIDA, de las cuales 192 (15,15 %) eran mujeres entre 15 y 44 años de edad y 26 (2 %) niños menores de 1 año de edad. En ese mismo año el SIDA fue la décima causa de muerte en el Distrito Capital ³. La Maternidad "Concepción Palacios" es uno de los centros obstétricos más grandes de Latinoamérica y allí se atienden aproximadamente 24 000 partos al año, el 40 % de estas mujeres no ha tenido control prenatal previo. Sin embargo, desde la que se realiza la prueba de ELISA para VIH a toda embarazada en control prenatal o en trabajo de parto, se ha podido identificar un mayor número de embarazadas infectadas. En los últimos años se ha observado un incremento exponencial de la infección por VIH en las mujeres de 15 a 42 años de edad y de ellas más del 75 % son menores de 29 años.

Históricamente en la evolución del SIDA, las primeras descripciones de la enfermedad en mujeres gestantes infectadas por VIH en América Latina, se encontró en usuarias de drogas intravenosas. Posteriormente predominaron aquellas que tenían sexo con hombres bisexuales infectados o con hombres drogadictos y luego, en lo que ha nuestro país se refiere, se ha asociado a mujeres con relaciones heterosexuales con parejas que desconocen su infección. El coito heterosexual no protegido representa actualmente el modo de

*Médico Internista. Maternidad "Concepción Palacios". Caracas.

Tabla 1

Prevalencia, incidencia y defunciones por VIH/sida en el mundo diciembre 2004

Región	Adultos y niños infectados por el VIH	Número de mujeres infectadas por el VIH	Nuevos casos de infección por el VIH en adultos y niños	Prevalencia en adultos (%)	Defunciones de adultos y niños a causa del SIDA
Africa-sub-sahariana	25,4 millones (23,4 - 28,4)	13,3 millones (12,4 - 14,9)	3,1 millones (2,7 - 3,8)	7,4 (6,9 - 8,3)	2,3 millones (2,1 - 2,6)
Caribe	440000 270000- 780000	210000 120000 - 380000	53000 27000 - 140000	2,3 (1,5 - 4,1)	36000 (24000 - 61000)
Asia	8,2 millones (5,4 - 11,8)	2,3 millones (1,5 - 3,3)	1,2 millones (720000 - 2,4)	0,4 (0,3 - 0,6)	540000 350000 - 810000
Europa oriental y Asia central	1,4 millones (920000 - 2,1)	490000 (310000 - 710000)	210000 110000 - 480000	0,8 (0,5 - 1,2)	60000 (39000 - 87000)
América latina	1,7 millones (1,3 - 2,2)	610000 (470000 - 790000)	240000 170000 - 430000	0,6 (0,5 - 0,8)	95000 73000 - 120000
Oceanía	35000 (25000 - 48000)	7100 (4100 - 11000)	5000 (2100 - 13000)	0,2 (0,1 - 0,3)	700 (< 1700)
Oriente medio y África del norte	540000 (230000 - 1,5)	250000 80000 - 770000	92000 34000 - 350000	0,3 (0,1 - 0,7)	28000 (12000 - 72000)
América del norte, Europa occidental y central	1,6 millones (1,1 - 2,2)	420000 290000 - 570000	64000 34000 - 140000	0,4 (0,3 - 0,6)	23000 (15000 - 32000)

Fuente: ONUSIDA. Marzo 2005. Los intervalos de las estimaciones presentadas en el cuadro, que están basadas en la mejor información disponible, definen los márgenes dentro de los cuales se encuentran los datos reales.

transmisión de la enfermedad en el 95 % de mujeres embarazadas. El 85 % de las embarazadas seropositivas, presentan, además, otras enfermedades del tracto genital o enfermedades de transmisión sexual: candidiasis (52 %), vaginosis bacteriana (41 %), sífilis (15 %), trichomoniasis (15 %), condiloma acuminata (10 %) y *Chlamydia trachomatis* (3 %) ^{2,4,5}.

Patogenia de la transmisión madre a hijo

No se conoce el mecanismo exacto de transmisión

viral. Pruebas clínicas y de laboratorio apoyan diversos mecanismos probables de infección que incluyen: enfermedad materna, exposición fetal a líquidos corporales maternos infectados, depresión de la reacción inmunitaria materna y la lactancia.

Factores que influyen en la transmisión perinatal: ^{6,7}

- Factores maternos:
- Carga viral aumentada: se describe que más de

1 000 copias pueden estar asociadas a una mayor tasa de transmisión.

- Disminución de la cifra de linfocitos CD4+. (< 200 células).
- Presencia de otras infecciones concomitantes como: hepatitis C, citomegalovirus, vaginosis bacteriana, toxoplasmosis, y otras enfermedades de transmisión sexual.
- Uso de drogas intravenosas.
- Alcoholismo.
- Ausencia de tratamiento con AZT durante el embarazo.
- Resistencia viral a los tratamientos antirretrovirales.
- Tabaquismo crónico.
- Deficiencia de Vitamina A.
- Desnutrición.
- Múltiples compañeros sexuales.
- Factores obstétricos:
 - Ruptura prematura de membranas (> 4 horas).
 - Corioamnionitis.
 - Parto vaginal.
 - Procedimientos invasivos.
- Factores del recién nacido:
 - Prematuridad.
 - Bajo peso al nacer.
 - Lactancia materna.

Momento de la transmisión

La transmisión de la infección de madre a hijo puede suceder en cualquiera de los períodos: intrauterino, intraparto y posnatal. El conocimiento sobre el momento de la transmisión tiene implicaciones para las estrategias profilácticas y terapéuticas. Algunos

hallazgos han explicado los diferentes y potenciales modos de transmisión ⁸.

La transmisión intrauterina ocurre entre el 25 % al 40 % de las infecciones fetales y las evidencias encontradas de esto son:

- En productos de aborto, se ha realizado cultivo e identificación del virus desde las 12 semanas de gestación.
- El VIH-1 ha sido identificado en el líquido amniótico.
- La evaluación en sangre de neonatos ha demostrado la presencia del VIH-1 y en lactantes infectados estudiados en los primeros días de vida, se ha identificado el virus en cultivo, reacción en cadena de polimerasa (PCR) o detección del antígeno p24.

La transmisión intraparto oscila entre el 60 % y 75 %. Se cree que la transmisión intraparto contribuye con más de la mitad de las infecciones perinatales por VIH, en los países industrializados. Las evidencias que sustentan esta vía de infección son:

- La presencia de pruebas virológicas negativas en los primeros días de vida, en lactantes en quienes se identifica la infección por VIH-1 posteriormente.
- La demostración de rápido incremento de la replicación viral durante la primera semana.
- Se plantea que los lactantes cuya enfermedad progresa más lentamente, adquirieron la infección al nacer, por lo general por ingestión de sangre o secreciones maternas o tal vez por transfusión maternofetal.

La transmisión posnatal ocurre entre el 10 % y el 14 % y los hallazgos que sustentan esta vía de transmisión son:

- La presencia del VIH-1 en el calostro. La lactancia materna es la forma predominante de transmisión posnatal. Se ha calculado que la lactancia materna de madres infectadas, constituye un riesgo adicional de transmisión al recién nacido.

- Se estima que el riesgo de transmisión adicional con lactancia materna es del 14 % además de la infección establecida y del 29 % más con infección primaria ⁹.

Se considera que la infección por VIH de madre a hijo es temprana cuando es adquirida en las etapas tempranas del período intrauterino, ya que el cultivo viral o el PCR para VIH, realizado durante las primeras 48 horas de vida del recién nacido, son positivos. Una infección es tardía cuando es adquirida en etapas avanzadas de la gestación o en el momento del parto, en este caso el resultado del cultivo viral o el PCR para VIH, es negativo en la primera semana de vida, seguido de una muestra positiva antes de los tres meses de edad.

Recomendaciones para mujeres infectadas antes de la concepción

El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología emitió pautas de recomendación, antes de la concepción, para todas las mujeres en edad reproductiva infectadas por el VIH, que se enumeran a continuación: ¹⁰

- El consejo preconcepcional tiene como objetivo optimizar la salud materna manteniendo la paciente estable con una máxima supresión de la carga viral.
- Si es lo deseado, recomendar una contracepción efectiva, para reducir la posibilidad de embarazo.
- Informar a la mujer en edad fértil acerca del riesgo de transmisión perinatal durante el embarazo, las estrategias de prevención, los efectos potenciales del tratamiento del VIH en el embarazo y en el infante.
- Realizar el despistaje y tratamiento de otras enfermedades infecciosas y de transmisión sexual.
- Si la paciente planea quedar embarazada:
 - Adaptar la terapia antirretroviral al embarazo, evitando medicamentos antirretrovirales que puedan inducir toxicidad fetal.
 - Seleccionar aquellas drogas que reducen el riesgo de transmisión perinatal.
- Controlar los efectos secundarios del tratamiento.
- Evaluar y dar profilaxis para infecciones oportunistas.
- Optimizar el estado nutricional de la madre, e indicar los suplementos necesarios (ácido fólico y vitaminas).
- Realizar despistaje de trastornos psicológicos, abuso de drogas ilícitas y/o alcoholismo materno.

Evaluación inicial de la embarazada seropositiva: ¹¹

- Historia clínica: esta debe ser integral y con énfasis en las áreas de potencial complicación de la enfermedad de base y el embarazo.
- Paraclínicos: deben solicitarse racionalmente:
 - Subpoblaciones linfocitarias y carga viral: esta medición debe realizarse por lo menos al inicio del embarazo y antes de la semana 36.
 - Hematología completa, pruebas de funcionalismo hepático y renal.
 - Despitaje de diabetes gestacional.
 - Citología cervical y colposcopia: puede realizarse en cualquier momento del embarazo y en el puerperio.
 - Serología para toxoplasmosis, hepatitis, citomegalovirus y VDRL (cuantitativo).
 - Determinación del PPD.
 - Prevención y tratamiento de infecciones oportunistas.
 - Iniciar terapia antirretroviral ya sea para profilaxis de transmisión madre-feto o tratamiento de la enfermedad avanzada en la madre.
 - El control prenatal debe ser realizado por un equipo multidisciplinario.
 - Ecosonograma estructural y ecocardiograma fetal en segundo trimestre del embarazo.

Objetivos del tratamiento antirretroviral en la embarazada:

1. Prolongar la vida de la madre y mantener su calidad.
2. Disminuir los valores del ARN VIH al menor nivel y por el mayor tiempo posible.
3. Preservar o restaurar la función inmune de la madre.
4. Disminuir la transmisión perinatal ¹².

Terapia antirretroviral en mujeres embarazadas

Los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (NRTI) son generalmente bien tolerados durante el embarazo y atraviesan la placenta. Estos agentes, no han demostrado teratogenicidad en animales, en concentraciones similares a las usadas en humanos. La tasa de defectos congénitos en infantes nacidos de mujeres expuestas a zidovudina (ZDV) o lamivudina durante el primer trimestre del embarazo, no ha sido mayor que en las no expuestas. Los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa se unen a la DNA polimerasa gamma mitocondrial según su afinidad por la enzima y pueden causar disfunción mitocondrial, la cual se puede manifestar clínicamente como miopatía, cardiomiopatía, neuropatía, acidosis láctica o hígado graso. Los efectos tóxicos de estas drogas pueden estar aumentados en la mujer embarazada y se relacionan con su uso prolongado, por lo que se recomienda determinaciones frecuentes de enzimas hepáticas y electrolitos durante el tercer trimestre del embarazo.

Los reportes de mortalidad materna secundaria a acidosis láctica con el uso de didanosina (ddI) y stavudina (d4T), reservan estas drogas sólo para aquellos casos en que otras combinaciones de análogos de nucleósidos, han fallado ^{12,13}.

El efecto adverso materno y fetal más frecuentemente relacionado con la administración de ZDV es la anemia, la cual es reversible al suspender el tratamiento. La carcinogénesis es otro aspecto relacionado con la exposición, *in útero*, a los inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa. Datos de estudios en humanos no han demostrado

incremento en la incidencia de tumores o muertes por cáncer en niños con exposición prenatal a estas drogas antirretrovirales ^{9,12}.

El uso de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (NNRTI) durante el embarazo ha sido limitado, pero se sabe que la nevirapina y el efavirenz, rápidamente cruzan la placenta en primates. El uso de efavirenz, en etapas tempranas del embarazo, no es recomendado porque produce defectos congénitos (anencefalia, anoftalmia o hendidura labiopalatina) demostrados en animales; sin embargo, el uso de estas drogas, en etapas tardías del embarazo, puede ser considerado sólo en aquellas mujeres en quienes otros esquemas terapéuticos han fracasado ¹². El efecto tóxico más común de estas drogas es el rash cutáneo, pudiendo provocar interrupción del tratamiento. La hepatitis se presenta en el 1 % de los que reciben nevirapina y puede ser fatal ¹⁴.

Recientemente los inhibidores de proteasa (PI) han sido usados, con más frecuencia, durante el embarazo. Si analizamos los estudios clínicos sobre las opciones terapéuticas en la gestación, ninguno incluye a las antiproteasas, sin embargo, se consideran antivirales altamente potentes cuando son utilizadas en combinación y producen una disminución significativa en la carga viral materna. Las antiproteasas, en su mayoría, no cruzan la placenta o lo hacen en un mínimo porcentaje, por lo que no proveen profilaxis para la transmisión perinatal, como ocurre con ZDV, lamivudine y nevirapina. En general, no se considera a las antiproteasas como parte del tratamiento de primera línea en la embarazada con infección por HIV, debido su interacción con otras drogas, las anomalías metabólicas que produce, el alto costo y la administración de múltiples dosis, que disminuyen la adherencia al tratamiento. Las antiproteasas se comenzaron a utilizar en el embarazo a finales del año 1995 y comienzos de 1996, encontrándose una mayor incidencia de prematuridad y abortos, por lo cual fueron retiradas como opción terapéutica. Entre 1996 y 1997, se reiniciaron estudios clínicos referentes al uso de estas drogas en el embarazo y se encontró que no había una relación causa-efecto entre su uso y la prematuridad o los abortos, por lo cual se introducen nuevamente, indicándose sólo en embarazadas con enfermedad sintomática avanzada y asociándolas a antirretrovirales nucleósidos y no nucleósidos ¹⁵⁻¹⁹.

Los estudios actuales de la patogenia de la infección por VIH-1 apoyan el inicio temprano de combinaciones antirretrovirales más agresivas, para obtener supresión máxima de la replicación viral, preservar la función inmune y reducir el desarrollo de resistencia. La monoterapia antirretroviral es ahora considerada subóptima para el tratamiento y por lo tanto poco efectiva y la terapia combinada es el estándar que actualmente utilizada. La combinación de un inhibidor de proteasa con los inhibidores análogos de nucleósidos de la transcriptasa reversa, reduce los niveles plasmáticos del ARN VIH-1 hasta niveles indetectables, por períodos prolongados; lo cual es la situación ideal para el paciente con VIH ^{9,12,14}.

La terapia antirretroviral actual para adultos infectados con VIH-1 consiste en la terapia antirretroviral de alta actividad (HAART) donde se recomienda la combinación de drogas como:

- Dos inhibidores análogos de nucleósidos de la transcriptasa reversa y un inhibidor de proteasa, (2NRTI + PI)
- Dos inhibidores análogos de nucleósidos de la transcriptasa reversa y un inhibidor análogo no nucleósidos de la transcriptasa reversa (2 NRTI + NNRTI)
- Tres inhibidores análogos de nucleósidos de la transcriptasa reversa (3NRTI).

En el tratamiento de la infección por VIH en embarazadas, igualmente se ha desarrollado esta estrategia más agresiva (HAART), considerando que es importante disminuir los niveles de ARN VIH-1 para reducir la transmisión perinatal. La terapia antirretroviral debe ser ofrecida a todas las mujeres embarazadas infectadas con VIH. Esta recomendación está basada en que las tasas de transmisión están por debajo del 2 % entre mujeres que recibieron HAART y que el uso de múltiples agentes minimiza el potencial desarrollo de resistencia ¹².

El embarazo no debería limitar o impedir el uso de regímenes terapéuticos óptimos, sin embargo, las recomendaciones relacionadas con la elección de las drogas antirretrovirales para el tratamiento de mujeres embarazadas e infectadas, están sujetas a las siguientes consideraciones:

- Cambios potenciales en los requerimientos de las dosis debido a las modificaciones fisiológicas asociadas al embarazo.
- Efectos potenciales de las drogas antirretrovirales en las mujeres embarazadas.
- Efectos potenciales, a corto y largo plazo, de las drogas antirretrovirales en el feto y recién nacido.

La decisión de usar cualquier droga antirretroviral durante el embarazo debe ser tomada por la madre, luego de discutir con el médico tratante los riesgos y beneficios conocidos y desconocidos para ella y su hijo ¹².

Estudios epidemiológicos y clínicos sugieren que las embarazadas tratadas con HAART, presentan niveles de ARN VIH-1 menores de 1 000 copias/ mL o niveles indetectables y tienen tasas muy bajas de transmisión perinatal. Sin embargo, desde que se conoce que la transmisión puede ocurrir con niveles muy bajos o indetectables de ARN VIH-1, no se considera la carga viral como factor determinante para decidir el uso de ZDV como quimioprofilaxis y ésta se indica incluso en pacientes con carga viral indetectable ¹².

A continuación se señalan algunas pautas generales y escenarios probables de toma de decisiones en pacientes obstétricas.

RÉGIMEN CON ZIDOVUDINA DEL PROTOCOLO PACTG076 ²⁰

Anteparto

ZDV 100 mg. VO 5 veces al día desde la semana 14 ó 34 de gestación, hasta el final del embarazo.

Intraparto

ZDV 2 mg/kg IV por 1 hora (dosis carga), luego 1 mg/kg/h durante el trabajo de parto.

Recién nacido

ZDV en jarabe a 2 mg/kg VO cada 6 horas a las 8 ó 12 horas después del nacimiento hasta las 6 semanas de vida.**

Fuente: CONNOR E, Sperlin R, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treat-

ment. *N Engl J Med.* 1994;331:1173.

* La ZDV VO administrada 200 mg TID o 300 mg BID es un régimen alternativo a la dosis de 100 mg VO 5 veces al día.

** La dosis VIV para RN a término que no pueden tolerar la VO es 1,5 mg/kg VIV cada 6 horas. La dosis en RN < 35 semanas es 1,5 mg/kg/dosis VIV o 2 mg/kg/dosis VO, cada 12 horas, pasando a cada 8 horas a las 2 semanas de vida si el RN > 30 semanas al nacer o a las 4 semanas de vida si es < 30 semanas al nacer. (Capparelli E, Mirochnick M, Danker WM, et al. Pharmacokinetics and tolerance of zidovudine in preterm infants. *J Pediatr.* 2003;142(1):47-52).

ESCENARIOS CLÍNICOS Y RECOMENDACIONES PARA EL USO DE DROGAS ANTIRRETROVIRALES PARA REDUCIR LA TRANSMISIÓN PERINATAL DEL VIH TIPO 1: ¹²

ESCENARIO 1: Mujer embarazada infectada por HIV-1 que no recibía terapia antirretroviral previa.

- Realizar a la mujer embarazada infectada por VIH-1 una evaluación clínica, inmunológica y virológica. Las recomendaciones para el inicio y selección del tratamiento antirretroviral se basan en los mismos parámetros usados en mujeres no embarazadas, pero se deben considerar y discutir con la madre los riesgos y beneficios de los diferentes tratamientos en el embarazo.
- Se recomienda iniciar el régimen con ZDV en sus tres fases después del primer trimestre del embarazo, independientemente de su carga viral, para reducir el riesgo de transmisión perinatal.
- La combinación de ZDV con drogas antirretrovirales adicionales para tratar la infección VIH-1, se recomienda en aquellas mujeres que requieren tratamiento por su estado clínico, inmunológico y virológico, o que tengan carga viral > 1 000 copias/mL: Sin embargo, independientemente de su estado clínico o inmunológico, también debe ser considerada en mujeres con carga viral < 1 000 copias/mL. Esto es debido a que en la actualidad se debe considerar terapia antirretroviral combinada, con o sin carga viral materna > de 1 000 copias/mL.
- Si la mujer está en su primer trimestre, se debe retardar el tratamiento hasta la semana 12 a 14 de gestación.

ESCENARIO 2: Mujer embarazada infectada por VIH-1 recibiendo tratamiento antirretroviral previo.

- Si el embarazo es diagnosticado después del primer trimestre, debería continuar su tratamiento. Si no recibía ZDV, se debe añadir
- Si el embarazo es diagnosticado durante el primer trimestre, debe ser aconsejada acerca de los beneficios y riesgos potenciales de la administración de terapia antirretroviral durante este período y considerar continuar la terapia.
- Independientemente del régimen antirretroviral utilizado anteparto se le debe administrar ZDV intraparto y al recién nacido.

ESCENARIO 3: Mujer infectada por VIH-1 sin terapia previa y está en trabajo de parto:

- Se dispone de varios esquemas terapéuticos efectivos. Estos incluyen:
 1. ZDV intravenoso intraparto seguido de 6 semanas de ZDV al recién nacido (RN).
 2. ZDV VO y 3TC durante el trabajo de parto, seguido por una semana de ZDV –3TC VO al RN.
 3. Una dosis única de nevirapine al inicio del trabajo de parto seguido por una dosis única de nevirapine al RN a las 48 horas de vida.
 4. El régimen de dos dosis de nevirapine combinado con ZDV intravenoso intraparto y 6 semanas de ZDV al RN.

En el período posparto inmediato, la mujer debería ser evaluada apropiadamente (Contaje de CD4 y carga viral) para determinar la necesidad de instaurar tratamiento antirretroviral combinado.

ESCENARIO 4: Recién nacidos de madres que no han recibido terapia antirretroviral durante el embarazo o intraparto:

- Se debe discutir con la madre la necesidad de ofrecer al RN el tratamiento con ZDV por 6 semanas.
- La ZDV debería ser iniciada tan pronto como sea posible después del parto dentro de las 6-12 horas de vida.

- Algunos médicos pueden escoger ZDV en combinación con otras drogas antirretrovirales, particularmente si se conoce o sospecha que el virus de la madre es resistente a ZDV. Sin embargo, la eficacia de esta forma de prevención de la transmisión no ha sido probada en ensayos clínicos y las dosis de las drogas no están establecidas.
- En el posparto inmediato, la mujer debería ser evaluada apropiadamente (cuenta de CD4 y carga viral) para determinar si requiere iniciar terapia antirretroviral.
- El infante debería ser evaluado con pruebas de diagnóstico precoz e iniciarse el tratamiento lo antes posible.

ESCENARIOS CLÍNICOS Y RECOMENDACIONES CONSIDERANDO EL MODO DE PARTO PARA REDUCIR LA TRANSMISIÓN PERINATAL DEL VIH TIPO 1:¹²

ESCENARIO A: Mujer infectada por VIH y se presenta después de la semana 36 de gestación, no recibió terapia antirretroviral, y no tiene disponibles para el momento del parto la carga viral ni la subpoblación linfocitaria:

La mujer debería iniciar terapia antirretroviral que incluya al menos el régimen de ZDV del protocolo PACTG 076. Debe ser aconsejada acerca de la programación de una cesárea electiva para reducir el riesgo de transmisión perinatal, aunque se le debe informar los riesgos de complicaciones por el procedimiento (infecciones posoperatorias, anestésico, etc.). Si se decide la cesárea, ésta se debe programar para la semana 38 de gestación. La mujer debe recibir ZDV endovenosa (VIV) en infusión continua, comenzando 3 horas antes de la cirugía y durante el acto operatorio, y su RN debe recibir ZDV VO por 6 semanas. La posibilidad de continuar o iniciar terapia antirretroviral combinada después del parto, deberá ser discutida con la mujer una vez se disponga de la carga viral y subpoblación linfocitaria.

ESCENARIO B: Mujer infectada por VIH-1 que inició su control prenatal en el tercer trimestre del embarazo, está recibiendo terapia antirretroviral de alta efectividad, con una respuesta virológica inicial, pero sus niveles de ARN VIH-1 permanecen > 1 000 copias/mL a las 36 semanas de gestación:

El régimen de terapia antirretroviral que está recibiendo debería ser continuado mientras el nivel de ARN VIH-1 esté descendiendo apropiadamente. Se le debe explicar a la madre que está respondiendo al tratamiento pero que es poco probable que los niveles sean < 1 000 copias/mL antes del parto, por tanto la mujer debe ser aconsejada para realizarle una cesárea electiva a las 38 semanas, para proveerle de un beneficio adicional en la prevención de la transmisión intraparto. Tres horas antes y durante la cesárea debe recibir ZDV VIV en infusión continua, y el RN debe recibir ZDV VO por 6 semanas. Los otros medicamentos antirretrovirales deben ser continuados antes y después de la cirugía. Se le debe enfatizar a la madre la importancia de la adherencia al tratamiento después del parto.

ESCENARIO C: Mujer infectada por VIH-1 recibiendo terapia antirretroviral de alta efectividad con un nivel de carga viral indetectable a la semana 36 de gestación: Se le debe explicar a la mujer que la probabilidad de transmisión perinatal con una carga viral indetectable es bajo (< 2 %), aún con parto vaginal.

ESCENARIO D: Mujer infectada por VIH-1 que ha escogido una cesárea electiva pero presenta un trabajo de parto prematuro o ruptura prematura de membranas: Se debe iniciar ZDV VIV de inmediato dado que la mujer está en trabajo de parto o tiene las membranas rotas. Si el trabajo de parto progresa rápidamente, se le debe permitir el parto vaginal. Si la dilatación cervical es mínima y se anticipa un largo trabajo de parto, algunos médicos pueden decidir administrar la dosis de carga de ZDV VIV y proceder con la cesárea para minimizar la duración de la ruptura de membranas y evitar el parto vaginal. Otros pueden decidir colocar pitocín y acelerar el trabajo de parto. Si a la mujer se le permite el parto vaginal, se debe evitar la colocación de electrodos en el cuero cabelludo fetal y cualquier monitoreo invasivo. El RN debe recibir ZDV VO por 6 semanas.

Las características farmacológicas de las drogas antirretrovirales, su indicación y efectos colaterales y las evidencias de su uso durante la gestación, se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2

Uso de drogas antirretrovirales en embarazadas infectadas con HIV: farmacocinética y datos de toxicidad en el embarazo humano.
 Recomendaciones para su uso en el embarazo

Droga antirretroviral	Nombre	Uso en el embarazo	Farmacocinética en el embarazo	Aspectos de interés en el embarazo	Recomendaciones para su uso racional en el embarazo
INTR	Zidovudine	SI	Su farmacocinética no se altera durante el embarazo.	No hay evidencia de teratogenicidad en humanos. Bien tolerado, seguro para madre e hijo.	Es el INTR preferido para usar en las terapias combinadas antirretrovirales en el embarazo por sus estudios de eficacia y amplia experiencia. Siempre debería ser incluido en el tto. de la mujer embarazada a menos que ocasione toxicidad significativa o se use stavudine.
INTR	Lamivudine	SI	Su farmacocinética no se altera significativamente durante el embarazo.	No hay evidencia de teratogenicidad en humanos. Bien tolerado, seguro para madre e hijo.	Lamivudine + ZDV es la recomendación dual de INTR en mujeres embarazadas.
INTR	Didanoside	SI	Su farmacocinética no se altera significativamente durante el embarazo.	Se han reportado casos de acidosis láctica (en ocasiones fatal) en mujeres embarazadas recibiendo didanoside + stavudine.	Sólo se debería usar en combinación con stavudine cuando no hay otras alternativas disponibles.
INTR	Emtricitabine	No hay estudios en embarazos humanos	No hay estudios en embarazos humanos.	No hay datos de estudios en embarazos humanos.	Es una alternativa de INTR para usar en regímenes combinados si no hay otra opción disponible.
INTR	Stavudine	SI	Su farmacocinética no se altera significativamente durante el embarazo.	No hay evidencia de teratogenicidad humana. Se han reportado casos de acidosis láctica (a veces fatal) en embarazadas recibiendo didanoside + stavudine.	Una alternativa de INTR para usar en terapia combinada. Debería ser usada con didanoside sólo si no hay otras alternativas disponibles. No se debe usar con ZDV debido a su potencial antagonismo.

SIDA EN LA MUJER EMBARAZADA

INTR	Abacavir	SI	Los estudios en fase I/II están en progreso.	Las reacciones de hipersensibilidad ocurren en 5 % – 8 % de personas no embarazadas, en un pequeño porcentaje de los casos fatal. La frecuencia de estas reacciones en la mujer embarazada es desconocida. Su uso en el I trimestre se asocia a un aumento del riesgo de defectos al nacer.	Es una alternativa de INTR combinada para usar en terapia - combinada
INTR	Tenofovir	No hay datos suficientes para recomendar su uso	Los estudios en Fase I del embarazo están en progreso	Estudios en humanos (particularmente niños) muestran desmineralización con uso crónico.	Debido a la falta de datos de su uso en embarazos humanos y potencial efecto óseo fetal, debería ser usado como parte de la terapia combinada sólo después que se han considerado cuidadosamente otras alternativas.
INTR	Zalcitabine	NO	No hay estudios en embarazos humanos.	Estudios en roedores indican potencial efecto de teratogenicidad y toxicidad.	Debido a la falta de datos disponibles no se recomienda su uso en embarazos humanos.
INNTR	Nevirapine	SI	No se altera significativamente en el embarazo.	No hay evidencia de teratogenicidad en humanos. Mayor riesgo de rash y toxicidad hepática potencialmente fatal con CD4 > 250 cuando se inicia la terapia.	Debe ser iniciado en la embarazada con CD4 > 250 sólo si el beneficio supera el riesgo por el riesgo de toxicidad hepática. Si al comenzar el embarazo recibía nevirapina y era bien tolerada la puede continuar independientemente de su valor de CD4.
INNTR	Efavirenz	NO	No se dispone de estudios en embarazos humanos.	Droga CLASE D. Malformaciones significativas (anencefalia, anoftalmia, paladar hendido). Han reportado 3 casos de defectos del tubo neural.	Debe ser evitado en el 1 ^{er} trimestre y las mujeres en edad fértil deben ser aconsejadas para evitar el embarazo. Su uso a partir del II trimestre puede ser considerado sólo si no hay otras alternativas disponibles.

INNTR	Delavirdine	NO	No se dispone de estudios en embarazos humanos.	Estudios indican potencial efecto carcinogénico y teratogénico.	No recomendado para uso en embarazos humanos a no ser que no se dispongan de otras alternativas.
Inhibidores de proteasa	Nelfinavir	SI	Se alcanzan niveles adecuados de la droga en la mujer embarazada con 1 250 mg BID	No hay evidencia de teratogenicidad en humanos. Es bien tolerado, en los estudios a corto plazo ha demostrado ser seguro para la madre y el infante.	Es la antiproteasa preferida para combinar con otras drogas en embarazadas, particularmente si el HAART es dado sólo para profilaxis perinatal.
Inhibidores de proteasa	Saquinavir/Ritonavir	SI	Se alcanzan niveles adecuados en las embarazadas con cápsulas blandas de 800 mg + Ritonavir 100 mg BID	Bien tolerado. Los estudios a corto plazo han demostrado ser seguro para la madre y el infante.	Con los datos disponibles puede ser considerado una de las antiproteasas preferidas para usar en regímenes combinados en el embarazo.
Inhibidores de proteasa	Indinavir	SI	2 estudios incluyendo 18 mujeres recibiendo 800 mg de indinavir TID mostraron niveles marcadamente más bajos de la droga durante el embarazo, aunque se observó supresión del virus ARN VIH.	Aumento de los niveles de bilirrubina indirecta, que puede exacerbar la hiperbilirubinemia fisiológica en el RN. El uso de indinavir sin buffer durante el embarazo no está recomendado.	Es una alternativa a las antiproteasas a considerar si no se puede utilizar nelfinavir / ritonavir, pero necesita ser dado con ritonavir. Se desconocen las dosis óptimas de la combinación de indinavir/ritonavir en el embarazo.
Inhibidores de proteasa	Lopinavir/Ritonavir	SI	Estudios de seguridad y farmacocinética en fase I/II en progreso usando dos veces al día lopinavir 400 mg y ritonavir 100 mg.	Experiencia limitada en embarazos humanos.	No se ha establecido la dosis recomendada en el embarazo pero datos sugieren que se requieren dosis mayores.
Inhibidores de proteasa	Ritonavir	SI	Los estudios en fase I/II muestran menores niveles durante el embarazo comparado con el posparto.	Mínima experiencia en embarazos humanos.	Los niveles son bajos cuando se administra sólo en el embarazo, se recomienda para usar en combinación con una

SIDA EN LA MUJER EMBARAZADA

						segunda antiproteasa a dosis baja efecto buffer para aumentar los niveles de la segunda antiproteasa.
Inhibidor de proteasa	Amprenavir	No hay datos suficientes para recomendar su uso.	No se han realizado estudios en embarazos humanos.	La solución oral está contraindicada en las embarazadas debido a los altos niveles de propilenglicol, que no puede ser adecuadamente metabolizado en el embarazo.	Los datos de seguridad y farmacocinética son insuficientes para recomendar su uso en el embarazo.	
Inhibidores de proteasa	Fosamprenavir	No hay datos suficientes para recomendar su uso	No se han realizado estudios en embarazos humanos.	No hay experiencia en embarazos humanos.	Los datos de seguridad y farmacocinética son insuficientes para recomendar su uso en el embarazo.	
Inhibidores de proteasa	Atazanavir	No hay datos suficientes para recomendar su uso	No se han realizado estudios en embarazos humanos.	No se han realizado estudios en humanos. En teoría aumenta los niveles de bilirrubina indirecta por lo que pudiera exacerbar la hiperbilirrubinemia indirecta en el RN.	Los datos de seguridad y farmacocinética son insuficientes para recomendar su uso en el embarazo.	
Inhibidores de fusión	Enfuvirtide	No hay datos suficientes para recomendar su uso	No se han realizado estudios en embarazos humanos.	No hay experiencia en embarazos humanos.	Los datos de seguridad y farmacocinética son insuficientes para recomendar su uso en el embarazo.	

Fuente: Public Health Service Task Force. Recommendations for use of Antiretroviral drugs in pregnant HIV-1 Infected Women for Maternal Health and Interventions to reduce perinatal HIV-1 Transmission in the United States. February, 2005.
 INTR: Inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa; INNTR: Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa.

REFERENCIAS

1. ONUSIDA. Resumen Mundial de la Epidemia de SIDA, Diciembre de 2004. Marzo 2005. Available from: URL: <http://www.unaids.org/wad2004/EPIupdate2004htmlsp/epi0401sp.htm>.
2. Carneiro M. Programa profilaxis perinatal a las mujeres embarazadas VIH-1 que asisten a la Maternidad Concepción Palacios para control prenatal y/o atención del parto. MSDS. Marzo 2002.
3. Anuarios de Epidemiología y Estadística Vital año 2003. MSDS.
4. Carneiro M. Programa profilaxis perinatal a las mujeres embarazadas HIV-1 que asisten a la Maternidad Concepción Palacios para control prenatal y/o atención del parto. MSDS. Marzo 2003.
5. Carneiro M, González U. Sexually Transmitted Diseases and genital Tract Infections in HIV-1 Pregnant Women. Poster. The 14th Rochester Trophoblast Conference. October 3-8th 2000. Rochester, Nueva York, EE.UU.
6. Simonds RJ, Steketee R, Nesheim S, et al. Impact of zidovudine use on risk and risk factors for perinatal transmission of HIV. *AIDS* 1998;12:301.
7. Lindsay MK, Nesheim S. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en embarazadas y sus recién nacidos. En: Stoll B, Weisman L, editores. *Clínicas de Perinatología*. México: MacGraw-Hill Interamericana Editores SA; 1997.p.169-189.
8. Bryson Y, Luzuriaga K, Sullivan J, et al. Proposed definitions for in utero versus intrapartum transmissions of HIV-1. *N Engl J Med.* 1992;327:1246.
9. Perinatal HIV Guidelines Working Group: Public Health Service Task Force. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women for maternal Health and Interventions to reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States. February 2002.
10. American College of Obstetrician and Gynecologist Technical Bulletin. Preconceptional Care. Number 205, May 1995.
11. Bardeguéz AD. Management of HIV infection for the childbearing age woman. *Clin Obstet Gynecol.* 1996;39:344.
12. Public Health Service Task Force. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-Infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 Transmission in the United States. February 2005.
13. White AJ. Mitochondrial toxicity and HIV therapy. *Sex Transm Infect.* 2001;77:158.
14. Heather D. Management of Human Inmu-nodeficiency Virus Infection in Pregnancy. *N Engl J Med.* 2002;346:1879.
15. Thorne C, Neswell M. Pregnancy outcome in ART-treated HIV-infected women in Europe. 11th Conference on retroviruses and Opportunistic Infections. 8 – 11 February 2004. San Francisco, California, EE.UU.
16. The European Collaborative Study and the Swiss Mother and Child HIV Cohort Study. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS* 2000;14(18):2918-2920.
17. Tuomania RG, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *New Engl J Med.* 2002;346(24):1863-1870.
18. Thorne C, Fiore S, Rudin C. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *New Engl J Med.* 2003;348(5):471-472.
19. Fiore S. Treatment, immunological changes and pregnancy outcome. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 10 – 14 February 2003. Boston, Massachussets, EE.UU.
20. Connor E, Sperling R, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *New Engl J Med.* 1994;331:1173.

Juan José Daza R*



Dermatofitosis: lesión redondeada con bordes marginados y eritematosa, en dorso de la mano.



Psoriasis pustulosa: múltiples pústulas y eritema en las palmas de mujer con psoriasis.

* MASVMI, Hospital Militar.

Niveles de homocisteína plasmática en diabéticos tipo 2 y controles sanos

María A Vargas G*, Wilfredo A Guanipa Sierra**, Eluz C Zárraga Salgueiro***, Arnaldo J Acosta****, Nino G Orellana Morillo*****, Lic. Deledda Antequera*****

RESUMEN

La homocisteína es un producto del metabolismo de la metionina, considerado como un factor de riesgo cardiovascular. **Métodos:** Estudio no experimental, transversal, comparativo, caso-control, con una muestra aleatoria de 20 diabéticos tipo 2 pareados según sexo, índice de masa corporal e índice cintura/cadera con controles sanos. Se determinó a todos glicemia, homocisteína; hemoglobina glicosilada en los diabéticos. Análisis estadístico: prueba t de Student además del cálculo del radio de odds y aplicación de la correlación de Pearson. **Resultados:** Hiperhomocisteinemia en 6 diabéticos (30%) con homocisteína = $13 \pm 1,88 \mu\text{mol/L}$ en diabéticos y en los sanos homocisteína = $10 \pm 1,78 \mu\text{mol/L}$ y según Mc Nemar = 6 ($P < 0,05$). Se aplicó correlación de Pearson: índice de masa corporal - homocisteína $r=0,111$ ($P=0,642$), índice cintura/cadera - homocisteína $r=0,241$ ($P=0,307$), glicemia - homocisteína $r=0,222$ ($P=0,346$), Hbg - homocisteína $r=0,120$ ($P=0,615$), años de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 - homocisteína $r=-0,012$ ($P=0,960$), edad - homocisteína $r=0,17$ ($P=0,473$). **Conclusiones:** Los diabéticos tuvieron una homocisteína mayor que los no diabéticos. Se observó una tendencia de la homocisteína de ser un factor independiente de los marcadores de control metabólico abriendo la posibilidad de un tratamiento individualizado para este factor.

Palabras clave: Homocisteína. Diabetes Mellitus Tipo 2.

ABSTRACT

Homocysteine, a product of methionine's metabolism is being considered as a cardiovascular risk factor. **Methods:** A non experimental, transversal and comparative study was performed with 20 diabetics type 2 and 20 healthy controls; they were matched by sex, body mass index and waist/hip index. In both groups we measured glycemia, homocysteine and in the diabetics glycosilated hemoglobin was also measured. **Results:** Homocysteine = $13 \pm 1.88 \mu\text{mol/L}$ in diabetics and homocysteine = $10 \pm 1.78 \mu\text{mol/L}$ in non diabetics $t=2.43$ ($P=0.025$). Hiperhomocysteinemia was found in 6 diabetics (30%) $Z=2.94$ ($P=0.032$). Pearson's correlation was used: body mass index - homocysteine $r=0.111$ ($P=0.642$), waist/hip index - homocysteine $r=0.241$ ($P=0.307$), glycemia - homocysteine $r=0.222$ ($P=0.346$), glycosilated hemoglobin - homocysteine $r=0.120$ ($P=0.615$), diabetes mellitus type 2's diagnosis years - homocysteine $r=-0.012$ ($P=0.960$), age - homocysteine $r=0.17$ ($P=0.473$). **Conclusion:** Diabetics had higher homocysteine than non diabetics.

Key words: Homocysteine. Diabetes Mellitus Type 2

INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de la homocisteína, un aminoácido producto del metabolismo de la metionina, fue hecho por Du Vigneaud en 1932. Treinta años después se describieron casos de homocisteinuria. En 1969 McCully propuso la hipótesis de que niveles elevados de homocisteína en el plasma, podrían causar enfermedad vascular¹.

*Médico Internista, Directora del PostGrado de Medicina Interna.

**Médico Cirujano Coordinador Morfofisiología II.

***Médico Cirujano Docente Morfofisiología I.

****Médico Endocrinólogo Coordinador Clínica Médica UNEFM.

*****Residente de Cirugía, Hospital Domingo Luciani.

*****Bioanalista de la Unidad de Nefrología y Diálisis. Hospital Universitario Dr. Alfredo Van Grieken. Puerto Cumarebo, Edo. Falcón, Venezuela.

A través de todos estos años, han sido muchas las investigaciones como las Nygard ², Chambers ³, Prapti ⁴, Hoogeveen ⁵ y del European Concerted Action Project ⁶ que coinciden con Mc Cully, porque consideran a la homocisteína como un factor de riesgo independiente para enfermedad vascular, teniendo presente además que sus niveles pueden reducirse con tratamiento basado en ácido fólico y vitaminas del grupo B: vitamina B6 y B12.

En Venezuela, las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las principales causas de mortalidad ⁷. Asimismo, existen una serie de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular como la hiperlipidemia, la hipertensión arterial, la vida sedentaria, el estrés y el hábito de fumar. Los factores de riesgo cardiovascular convencionales predicen menos de la mitad de los eventos cardíacos, por lo que este nuevo factor podría estar relacionado con gran parte de los casos de enfermedades cardíacas en los que ninguno de los factores convencionales esté presente ^{8,9}.

Según Fonseca, en el paciente que padece diabetes mellitus, la principal causa de morbimortalidad son las afecciones cardiovasculares, de allí que exista gran interés de estudiar el comportamiento de este nuevo factor en dicha enfermedad ¹⁰.

Por ello surge la necesidad de investigar cómo se relaciona la diabetes mellitus con la homocisteína. En el trabajo de investigación que se presenta, se intenta establecer las relaciones entre los niveles plasmáticos de homocisteína en pacientes que padecen diabetes mellitus tipo 2 y un grupo control, sano, de una población del estado Falcón (Puerto Cumarebo, Municipio Zamora).

MÉTODOS

Se diseñó una investigación observacional, transversal, correlacional, que cumple con el diseño caso-control. El tamaño de la muestra fue calculado tomando el Odds Ratio (OR) y nivel de error α y β , obteniéndose 20 individuos pareados con 20 individuos control. Los casos se obtuvieron a partir de la revisión de la actualización del Censo de Pacientes Diabéticos del hospital "Francisco Bustamante" de enero 2001, que tenían entre 40 – 65 años, independientemente del sexo. La selección se hizo por muestreo aleatorio simple.

Se definieron los grupos luego de cumplir con el

consentimiento del paciente ¹¹:

Pacientes: 20 pacientes diabéticos tipo 2.

Controles: 20 sujetos cuya glicemia en ayunas fue menor o igual a 110 mg/dL, sin antecedentes personales de diabetes mellitus, y se obtuvieron de los pacientes que consultaron a este centro por enfermedades diferentes a la diabetes mellitus en el lapso abril-junio 2001. La selección se hizo por muestreo intencionado basado en los criterios del diseño del estudio (pareado según índice de masa corporal, índice cintura cadera y sexo). La finalidad de esta modalidad fue eliminar los sesgos de muestreo.

A todos los pacientes se les realizó una historia médica integral y se anexó una ficha de recolección de datos específica de la investigación, que incluyó índice de masa corporal el cual se clasificó según el siguiente esquema: normal (20,1 y 25 kg/m²), sobrepeso (25,1 y 27,5 kg/m²), obesidad grado I (27,6 y 30 kg/m²), obesidad grado II (30,1 y 35 kg/m²), obesidad grado III (35,1 y 40 kg/m²) y obesidad grado IV (mayor o igual a 40,1 kg/m²), índice cintura-cadera ¹²:

Se procedió a medir el índice cintura-cadera de la siguiente forma: para determinar la circunferencia de la cintura, con el paciente de pie, brazos colgantes a los lados y pies juntos, se tomó el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca, usando una cinta métrica no distensible y sin comprimir la piel, y de la misma manera, para determinar la circunferencia de la cadera, se midió la parte más saliente de la región glútea¹². El índice cintura-cadera se obtuvo dividiendo la circunferencia de la cintura entre la circunferencia de la cadera, ambas medidas en centímetros. Se utilizó para determinar la distribución de la grasa corporal. Se consideró central cuando el índice cintura cadera fue mayor de 0,8 en mujeres y 0,9 en hombres ¹².

Todas las mediciones fueron efectuadas siempre por un mismo observador a fin de evitar que fueran sesgadas.

Se procedió al traslado de los pacientes en ayunas al consultorio, donde se tomaron por venoclisis muestras de sangre venosa de la región antecubital, para efectuar las siguientes pruebas:

- Homocisteína plasmática^{13,14}: Se colocaron 5 cm³ de sangre en un tubo de ensayo con EDTA; posteriormente fue colocado en hielo y llevado al laboratorio de la Unidad de Nefrología y Diálisis del Hospital Universitario “Dr. Alfredo Van Grieken”, dentro de los siguientes 30 minutos de la toma de la muestra, donde se separó el plasma y se almacenó a una temperatura de 2 a 8° C, siendo procesadas dentro de las siguientes 72 horas. Para medir los niveles de homocisteína plasmática (método cuantitativo) se utilizó un inmunoensayo de polarización de fluorescencia (FPIA) con el analizador IMX de Laboratorios ABBOTT.
- Hemoglobina glicosilada: Se colocaron 4,5 cm³ de sangre en un tubo de ensayo con 0,5 cm³ de EDTA. Dentro de los siguientes 30 minutos a la toma de la muestra, ésta fue llevada al laboratorio de Nefrología y Diálisis. En el método de determinación se empleó una resina catiónica débil para la rápida separación de la glicohemoglobina (fracción rápida) de la hemoglobina no glicosilada que queda retenida por la resina después de 5 minutos de agitación. El empleo del separador elimina el sobrenadante de la resina. Este sobrenadante contiene la glicohemoglobina la cual es determinada a 415 nm y comparada con un patrón¹⁵.
- Glicemia: Se colocaron 3 cm³ de sangre en un tubo de ensayo. Dentro de los siguientes 30 minutos a la toma de la muestra, ésta fue llevada al laboratorio, para el posterior procesamiento por medio de espectrofotometría enzimática¹⁶.

Todas estas pruebas se hicieron por duplicado, y se les calculó el promedio, así como el intervalo de variación, el cual no debe superar el 5 %.

Una vez obtenida toda la información y verificados todos los resultados se procedió a transcribir a una base de datos elaborada en el programa estadístico SPSS 12.0 para Windows. El proceso de análisis se basó en estadística descriptiva e inferencial, agrupando y organizando los datos de diversas maneras para obtener una visión global de todo el conjunto. Como el N° de casos es de 20 se usó la prueba de “t de Student”, para establecer la presencia de asociaciones estadísticamente significativas entre las diferentes variables comparadas en el estudio. Si el valor encontrado fuera significativo (con un

valor de $P < 0,05$), se concluiría que las variables son interdependientes o relacionadas. La variable homocisteína fue dicotomizada. Se emplearon los términos SI o NO para hacer referencia a la elevación de la homocisteína, considerándose como SI aquellos valores plasmáticos a partir de 15,1 mol/L, y como NO los valores inferiores al mismo¹⁷⁻²⁰. Los resultados dicotomizados corresponden a la frecuencia con que se presente o no la hiperhomocisteinemia. La distribución de esta frecuencia se expresó en valores absolutos de acuerdo al número de pares que coincidía o diferían en cuanto a hiperhomocisteinemia. Con estos valores se determinaría si hay asociación global entre homocisteína y diabetes, calculando el Odds ratio a partir de una tabla 2 x 2. Se estableció si existe correlación entre las variables a través del coeficiente de Pearson²¹.

RESULTADOS

El rango de edad para los diabéticos osciló entre los 44 y 65 años con media de $56 \pm 2,74$ y para el grupo no diabético se encontró entre 41 y 62 años con media de $51 \pm 2,67$. En relación al sexo se apreció predominio femenino, así en ambos grupos 13 individuos (65 %) pertenecen a este sexo, y el resto 7 (35 %) al masculino.

Al considerar la presencia de obesidad mediante índice de masa corporal, se encontró que 4 individuos (20 %) de ambos grupos eran normales, 6 (30 %) presentaban sobrepeso y 10 (50 %) tenían obesidad; al considerar ésta en grados resultó que 4 (40 % de todos los obesos) son de grado I, 5 (que representan el 50 %) pertenecen al grado II y 1 (10 %) al grado IV. Según distribución de la grasa corporal mediante índice cintura cadera, todos tienen distribución central. Asimismo, al aplicar “t” de Student entre los dos grupos de estudio, para la variable índice de masa corporal (IMC) se encontró un valor de 0,086 ($P= 0,933$); y para el índice cintura/cadera (ICC) un valor de 1,1 para el sexo masculino ($P= 0,313$), mientras que para el sexo femenino fue de 2,071 ($P= 0,061$), no encontrándose diferencias significativas.

Los niveles de glicemia en ayunas fueron menores o iguales a 110 mg/dL en la totalidad de los no diabéticos y en 04 (20 %) de los diabéticos; asimismo los niveles de hemoglobina glicosilada fueron menores o iguales a 8,3 % en 03 sujetos (15 %) y mayores o iguales a 8,4 g% en 17 (85 %) en la población de diabéticos.

HOMOCISTEÍNA PLASMÁTICA

Los niveles de homocisteína plasmática en la población de diabéticos oscilaron entre 6,08 y 25,86 $\mu\text{mol/L}$ con media de $13 \pm 1,88$. Catorce de ellos (70 %) tuvieron niveles entre 5 - 15 $\mu\text{mol/L}$ y el resto (6), que representa el 30 %, mayor o igual a 15,1 $\mu\text{mol/L}$. Por su parte en la población de no diabéticos el rango fue de 6,34 a 14,79 $\mu\text{mol/L}$ con media de $10 \pm 1,78$ y la totalidad (20 individuos) correspondiente al 100 %, presentaron niveles entre 5 - 15 $\mu\text{mol/L}$. Al aplicarse pruebas de significancia estadística para establecer comparación entre estas variables, tenemos que: para la "t" de Student se obtiene el valor de 2,43 ($P=0,025$) y para la prueba de distribución de proporciones un valor $Z=2,94$ ($P=0,032$). Al contrastar los grupos en cuanto al sexo, se encontró para los hombres diabéticos una media de homocisteína de 12,47 y para sus controles un $X=11,17$ alcanzando un valor T de 0,687 ($P=0,518$). En cuanto al sexo femenino, hallamos un $X=12,73$ para las diabéticas, y de 9,36 para las no diabéticas con un valor T de 2,518 ($P=0,027$).

Si se observan los resultados derivados de la comparación de los pares de diabéticos y no diabéticos en relación con la presencia de hiperhomocisteinemia, se evidencia que no puede ser calculado el valor de Odds ratio debido a la presencia de valores "0" en la tabla 2x2 utilizada para su cálculo.

Cuando se comparan los niveles de homocisteína de los pacientes con diabetes mellitus (DM) Tipo 2 con otras variables en esta misma población, por medio de la correlación de Pearson, se obtienen los siguientes resultados: IMC- Homocisteína $r=0,111$ ($P=0,642$), ICC - homocisteína $r=0,241$ ($P=0,307$),

Tabla 1

Distribución de la población según niveles de homocisteína plasmática Puerto Cumarebo, Municipio Zamora, Estado Falcón				
Homocisteína Niveles	Diabéticos		No diabéticos	
	FR	%	FR	%
5 - 15 $\mu\text{mol/L}$	14	70	20	100
> 15,1 $\mu\text{mol/L}$	06	30	—	—
Total	20	100	20	100

Tabla 2

Distribución de pares de individuos diabéticos - No diabéticos considerando hiperhomocisteinemia en ayunas
Puerto Cumarebo, Municipio Zamora, Estado Falcón

Población no diabética	Población diabética		Total
	SI	NO	
SI	00	00	00
NO	06	14	20
Total	06	14	20

SI: $\geq 15,1 \mu\text{mol/L}$ NO: $\leq 15,0 \mu\text{mol/L}$

glicemia - homocisteína $r=0,222$ ($P=0,346$), Hb. glicosilada - homocisteína $r=0,120$ ($P=0,615$), años de diagnóstico de la DM - homocisteína $r=-0,012$ ($P=0,960$), los cuales no expresan asociación estadísticamente significativa. Estableciendo el mismo coeficiente en ambos grupos para las variables edad - homocisteína, se encontró que éstas no se correlacionan significativamente: para los diabéticos $r=0,170$ ($P=0,473$), y para los no diabéticos $r=0,337$ ($P=0,146$).

DISCUSIÓN

A pesar del considerable progreso en el conocimiento de las enfermedades cardiovasculares, no se han explicado completamente todos los mecanismos relacionados con su génesis. Es por ello que muchos pacientes con eventos isquémicos agudos del corazón, no poseen ninguno de los factores de riesgo convencionales conocidos, como hipertensión, hábitos tabáquicos, hipercolesterolemia, diabetes mellitus y antecedentes familiares. Esto ha llevado a los investigadores a buscar nuevos factores que expliquen el origen de aquellas afecciones cardiovasculares que permanece incierto. Recientemente ha sido identificada una elevación en la concentración de la homocisteína plasmática como un factor de riesgo independiente para la aterosclerosis y trombosis^{6,10,22-24}. De igual forma, otras investigaciones, han establecido relación entre hiperhomocisteinemia, *stress* oxidativo y disfunción endotelial²⁶⁻³².

La diabetes mellitus es un factor de riesgo cardio-

vascular, por lo cual es interesante establecer su relación con la homocisteína. Los valores normales de esta última que se conocen oscilan para algunos autores entre 5 y 15 $\mu\text{mol/L}$, obtenidos a partir de estudios fuera de nuestro país. Por ser este rango el mayormente conocido, no estando totalmente estandarizado, se considera para la presente investigación como hiperhomocisteinemia un valor superior al rango anteriormente señalado. No obstante, el contar con un grupo control pareado permite establecer comparaciones entre uno y otro ¹⁷⁻²⁰.

En el presente estudio se evidencian diversos hallazgos de relevancia clínica y estadística. En primer lugar, para la validez de esta investigación se hace pertinente la equivalencia inicial de los dos grupos. Esta equivalencia puede realizarse en los estudios caso – control, según lo sostiene Herrera Duffau²¹, en no más de tres variables generales, que en este caso corresponden a índice de masa corporal (IMC), índice cintura cadera (ICC) y sexo. La inclusión de una cuarta variable hace tan semejantes los grupos que puede ser motivo de sesgo. Los resultados obtenidos al respecto permiten afirmar que los grupos son equivalentes en dichas variables, en las cuales no se hallaron diferencias estadísticamente significativas, ya que la “t” calculada para cada una de ellas fue menor que la esperada con una $P > 0,05$.

Entre los estudios que se han efectuado en la última década, la homocisteína con la diabetes mellitus tipo 2, se tiene que los de Araki y col. y Munshi y col., concluyen con que en este grupo diabético existen niveles elevados de este aminoácido medido en ayunas, con respecto a sus controles no diabéticos ^{33,34}. Los resultados del presente estudio, que a pesar de contar con una muestra pequeña, es significativo para la población seleccionada, coinciden con los de estos autores al obtener niveles plasmáticos de homocisteína de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mayores que la de sus respectivos controles, con diferencias estadísticamente significativas. Las pruebas practicadas así lo apoyan: un valor “t” calculado mayor al esperado ($P < 0,05$), así como también un valor “Z” de la prueba de distribución de proporciones mayor al esperado ($P < 0,05$).

Cabe considerar, por otra parte, que en los estudios de Stehouwer y Hoogeveen en poblaciones de 267 diabéticos y 2 484 individuos (diabéticos, con intolerancia a la glucosa y no diabéticos) respec-

tivamente, señalaron que el estado diabético per se no parece afectar la concentración de homocisteína, aunque tal aseveración está basada en información limitada y recomiendan que deberían realizarse estudios más detallados. Estos autores encontraron niveles de homocisteína más bajos que los de la presente investigación, con un promedio de 7 $\mu\text{mol/L}$ (rango de 2,4 a 46,7 $\mu\text{mol/L}$) para el primer estudio, y de 11,2 $\mu\text{mol/L}$ (rango de 9,2 a 13,6 $\mu\text{mol/L}$) para el segundo estudio, valores no significativos estadísticamente sobre los cuales se basan para tal afirmación ^{35,5}.

Otro hallazgo importante de resaltar es que la homocisteína en el grupo de diabéticos estudiados no se correlaciona de forma significativa con otras variables como tiempo de diagnóstico, índice de masa corporal, índice cintura/cadera, glicemia y hemoglobina glicosilada, al resultar una $P > 0,05$. Esta correlación se ajusta con la establecida por Hoogeveen ⁵, quien no encontró asociación significativa para tales variables: IMC $r = -0,02$ ($P = 0,6$), glicemia $r = -0,07$ ($P = 0,08$), Hb glicosilada $r = -0,02$ ($P = 0,7$), duración de la diabetes mellitus $r = -0,06$ ($P = 0,6$). Similarmente Stehouwer ³⁵ y col., no consiguió relación significativa con Hb glicosilada, IMC y duración de la diabetes ($P > 0,05$). De allí pues, que se pueda inferir que la homocisteinemia es independiente de estos factores en el paciente diabético y por ello la variación de cualquiera de ellos no influye sobre sus niveles plasmáticos.

Se comporta entonces la homocisteína como un factor de riesgo independiente en los pacientes diabéticos. De este modo, adquiere relevancia haber encontrado este aminoácido elevado en los individuos que padecen diabetes mellitus tipo 2, ya que según el estudio de Hoogeveen, tendría importancia como predictor hasta de 1,6 veces para eventos cardiovasculares en esta población, tal como lo han afirmado otros autores (Stehouwer, Fonseca) ^{35,36}. Por lo tanto se plantea el tratamiento de la hiperhomocisteinemia de manera individualizada.

Asimismo, esta investigación y la de Stehouwer coincidieron en no encontrar relación significativa entre edad – homocisteína. Ello podría indicar que el progreso en edad no eleva el riesgo de hiperhomocisteinemia. En contraposición, otros autores ^{35,5}, 10 han encontrado relación entre homocisteína y la edad.

Precisemos finalmente, que de los resultados obtenidos en esta investigación se observa una tendencia de la homocisteína a estar elevada en diabéticos y comportarse en ellos como un factor de riesgo independiente de los marcadores de control metabólico conocidos, por lo cual quedaría abierta la posibilidad de ser tratado de manera individualizada en el paciente diabético.

REFERENCIAS

- Nathan D, Meigs J, Singer D. The epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: How sweet it is Or is it? *Lancet*. 1997;350(Suppl I):4-9.
- Nygard O, et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile: The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA*. 1995;274:1526-1533.
- Chambers J, Obeid O, Refsum H, Ueland P, Hackett D, Hooper J, et al. Plasma homocysteine concentrations and risk of coronary heart disease in U.K. Indians Asian and European men. *Lancet*. 2000;355:523-527.
- Prapti M, Kanani M, Sinkey Ch, Browning R, Allaman M, Knapp H, Haynes W. Role of oxidants stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocysteinemia in humans. *Circulation*. 1999;100:1161-1168.
- Hoogeveen E, Kostense P, Beks P, Mackaay A, Jakobs C, Bouter L, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in non – insulin – dependent diabetes mellitus: A population – based study. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 1998;18:133-138.
- Graham I, Daly L, Refsum H, Robinson K, Ueland P, Sales L, et al. Plasma homocysteine as risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *ACP Journal Club*. 1998;128(1):21.
- Acosta J. Programa Nacional para el control del Riesgo Cardiovascular. Sociedad Venezolana de Cardiología Consensus Meeting. 1995.
- Aguado García J, et al. Medicina Interna (Farreras/Rozman). Edición en CD-ROM realizada por AVT Consultores (Productos Multimedia) para Ediciones Doyma SA y Mosby-Doyma Libros SA. (Madrid) 1996.
- Ridker P, Stampfer M, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: A comparison of C-Reactive Protein, Fibrinogen, Homocysteine, Lipoprotein and Standard Cholesterol Screening as Predictors of Peripheral Arterial Disease. *JAMA*. 2001;285:2481-2485.
- Fonseca V, Guba S, Fink L. Hyperhomocysteinemia and the endocrine system: Implications for atherosclerosis and thrombosis. *Endocrine Reviews*. 1999;20(5):738-759.
- Resumen de la Declaración de Helsinki. Recomendaciones para médicos en investigaciones biomédicas que incluya seres humanos. Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia, 1964. Corregida por la 29ª Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón, 1975; y por la 35ª Asamblea Médica Mundial en Venecia, Italia, 1983. Tomado de la Norma 1: Consentimiento Informado Individual.
- Casanueva E. Nutriología Médica. Editorial Médica Panamericana. (México) 1995.
- Aziz, Douglas C. Use and Interpretation of Test in Endocrinology Specialty Laboratories (Santa Mónica – EE.UU). 1997:64.
- Sundrehagen E/Axis Biochemicals ASA. Enzymatic Assay for Homocysteine and a Hit Therefor. EP 623174/US 5631127.
- Trivelli LA, Ranney HM, Lai HT. Determinación de hemoglobina glicosilada. *N Engl J Med*. 1971;284:353.
- Ziegenhom J, Newman U, Hegen A. Método enzimático para la determinación de glucosa en suero o plasma. *J Clin Chemistry Biochemistry*. 1997;15-1:13.
- <http://www.avituallamiento.com/quackwatch/homocisteina.htm>
- <http://www.nutrinfo.com.ar/pagina/info/homoc0.html>
- Kang SS, Wong PW, Malinow MR. Hiperhomocysteinemia as risk factor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr*. 1992;12:279-298.
- Welch G, Upchurch G, Loscalzo J. Homocysteine, oxidative stress, and vascular disease. *Hospital Practice* June 15, 1997.
- Herrera P, Gaston D. El Diseño Caso Control. Editorial Publicaciones Técnica Mediterráneo Ltda (Santiago de Chile). 1997.
- Dalery K, Lussier-Cacan S, Selhub J, et al. Homocysteine and coronary artery disease in French Canadian Subjects: Relation with vitamins B12, B6, pyridoxal phosphate and folates. *Am J Cardiol* 1995;75:1107-1111.
- Falsom et al. A Prospective Study of Coronary Heart Disease Incidence in Relation to Fasting Total Homocysteine Related Genetic Polymorphism and B Vitamins: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 1988;8:204-210.
- Fermo Y, Vigano D'Angelo S, Paroni R, et al. Prevalence of moderate Hyperhomocysteinemia in patients with early-onset venous and arterial occlusive disease. *Ann Intern Med*. 1995;123(10):747-753.

25. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasmatic homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA*. 1995;274(13):1049-1057.
26. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, Graham I. Hyperhomocysteinemia: An independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med*. 1991;324:1149-1155.
27. Glueck CJ, Shaw P, Lang JE, et al. Evidence that homocysteine is an independent risk factor for atherosclerosis in hyperlipidemic patients. *Am J Cardiol*. 1995;75:132-136.
28. Hankey, Graeme y Jhon Eikelboom. Homocysteine and vascular disease. *Lancet*. 1999;354:407-413.
29. Perry J, Refsum H, Morris R, Ebrahim S, Ueland P, Shaper A. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged british men. *Lancet*. 1995;346:1395-1398.
30. Robinson K, et al. Hiperhomocysteinemia and low pyridoxal phosphate: Common and independent reversible risk factors for coronary artery disease. *Circulation*. 1995;92:2825-2830.
31. Selhub J, Jacques PF, et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid artery stenosis. *N Engl J Med*. 1995;332(5):286-291.
32. Vargas M, et al. Niveles de homocisteína plasmática en pacientes con accidentes coronarios agudos. Libro de Resúmenes del II Congreso Latinoamericano de Medicina Interna 2001.
33. Araki A, Sako Y, Ito H. Plasma Homocysteine Concentration in japanese patients with non – insulin – dependent diabetes mellitus; effect of parenteral methylcobalamin treatment. *Atherosclerosis*. 1993;103:149-157.
34. Munshi M, Stone A, Fink L, Fonseca V. Hyperhomocysteinemia following a methionine load in patients with non – insulin – dependent diabetes mellitus and macrovascular disease. *Metabolism*. 1996;45:133-135.
35. Stehouwer C, Gall M, Hougaard P, Jakobs C, Parving H. Plasma homocysteine concentration predicts mortality in non-insulin-dependent diabetics patients with and without albuminuria. *Kidney International*. 1999;55:308-314.
36. Hoogeveen E, Kostense P, Jakobs C, Dekker J, Giel N, Bouter L, et al. Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes: 5 year follow-up of the Hoorn study. *Circulation*. 2000;101:1506-1511.
37. Fonseca V, Mudaliar S, Schmidt B, Fink L, Kern P, Henry R. Plasma homocysteine concentrations are regulated by acute hyperinsulinemia in non diabetic but not type 2 subjects. *Metabolism*. 1998;47:686-689.

Hipogonadismo en pacientes con SIDA e inmunomodulación con los análogos de la GnRh

Lorena Josefina Malavé, María Gabriela Narváez P, Trina Navas*

RESUMEN

Antecedentes: El síndrome de inmunodeficiencia adquirida es considerado como una pandemia mundial, el virus de inmunodeficiencia humana afecta al linfocito T, y la hormona liberadora de gonadotropina posee propiedades inmunoestimuladoras. El presente estudio tiene como objetivo determinar la capacidad inmunoestimuladora de los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Métodos: Se estudiaron 30 pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida con hipogonadismo hipogonadotrófico. Los sujetos fueron divididos en dos grupos: El grupo casos recibió hormona liberadora de gonadotropina 100 µg/día por 7 semanas. El grupo control no fue tratado con hormona liberadora de gonadotropina. Las variables que comparamos pre y postratamiento fueron índice de masa corporal, función sexual, FSH, LH, estradiol en mujeres, LH y testosterona en hombres, CD3+, CD4+, CD8+, carga viral y volumen testicular.

Resultados: En la población estudiada, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el índice de masa corporal ($F = 1,895$; $P = 0,179$), motivación y acto sexual ($F = 0,001$; $P = 0,994$ y $F = 0,005$; $P = 0,945$ respectivamente) y volumen testicular ($F = 0,600$; $P = 0,446$). Hubo diferencias significativas en los niveles séricos de LH ($F = 6,794$; $p = 0,014$), testosterona ($F = 5,936$; $P = 0,022$), conteo absoluto de linfocitos T CD4+ ($F = 6,247$; $P = 0,019$) en el grupo de casos comparado

con el grupo control después de las 7 semanas de tratamiento.

Conclusión: La hormona liberadora de gonadotropina es útil como agente inmunoestimulador en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, y es una terapia efectiva, segura y fisiológica para hombres y mujeres con hipogonadismo hipogonadotrófico.

Palabras clave: Hipogonadismo hipogonadotrófico. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina.

ABSTRACT

Background: AIDS is considered a world pandemic, HIV affects T lymphocytes, and gonadotropin-releasing hormone possesses immunostimulatory properties. The objective of this study was to measure the immunostimulatory effect of GnRH in patients with AIDS. **Methods:** We studied 30 patients with AIDS with hypogonadotropic hypogonadism, who were receiving HAART. The subjects were divided in two groups: cases ($n = 15$) who received GnRH 100 µg daily for 7 weeks. The control group ($n = 15$) was not treated with GnRH. The variables we compared pre and post-treatment were body mass index, sexual performance, FSH, LH, estradiol in women, LH and testosterone in men, CD3+, CD4+, CD8+, viral load and testicular volume. **Results:** There was not a statistically significant difference in body mass index ($F = 1.895$; $P = 0.179$), sexual performance ($F = 0.001$; $P = 0.994$ and $F = 0.005$; $P = 0.945$) and testicular volume ($F = 0.600$; $P = 0.446$). There was a significant difference in measurements of LH ($F = 6.794$; $P = 0.014$), testosterone ($F = 5.936$; $P = 0.022$), absolute CD4+ T count ($F = 6.247$; $P = 0.019$) in the case group compared with the control group after 7 weeks of treatment.

* Servicio de Medicina II del Hospital General del Oeste, "Dr. José Gregorio Hernández". Los Magallanes, Caracas.

Conclusion: *GnRH is probably useful as an immunostimulatory agent in patients with AIDS, and is an effective, safe and physiological therapy for men and women with hypogonadotropic hypogonadism.*

Key words: *Hypogonadotropic hypogonadism. AIDS. GnRH.*

INTRODUCCIÓN

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es considerado actualmente una pandemia mundial. Los casos notificados en el mundo no reflejan su verdadera incidencia, esto se debe a que algunos países subdesarrollados aportan informes incompletos. Para diciembre de 2003 había causado 21,8 millones de muertes en el mundo y 13,2 millones de niños han quedado huérfanos de madre y/o padre debido a la enfermedad. Se considera que 40 millones de personas en el mundo están infectadas con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y más de 14 000 nuevas infecciones ocurren diariamente, de las cuales 600 000 suceden en jóvenes menores de 15 años y más del 40 % en países desarrollados¹. Aproximadamente 70 % de los casos ocurre en el África Subsahariana, donde en algunas regiones, la sero-prevalencia de VIH entre los adultos excede el 25 %. Las regiones con rápido incremento de incidencia incluyen: Este de Europa, Asia Central, China, India y Latinoamérica¹.

Según opinión de la Organización Mundial de la Salud (OMS), debe existir un subregistro del orden del 50 % y de 50 a 100 infectados por caso en países subdesarrollados.

En América Latina, para finales de 2003, el número de personas que viven con VIH/SIDA es de 1 600 000, con una prevalencia de 0,6 %. El SIDA ha causado alrededor de 80 mil muertes, por lo que es considerada como un mayor problema de salud pública¹. En Brasil y México está situándose como la más importante causa de muerte entre hombres de 25 a 44 años de edad. En otros países latinoamericanos este patrón de mortalidad en hombres jóvenes es rebasado sólo por accidentes¹.

En Venezuela, al igual que en el resto del mundo, el número de personas infectadas ha ido progresivamente en ascenso desde el primer caso confirmado y reportado en 1983 por Guzmán y col. Cifras más recientes del Ministerio de Salud y Desarrollo So-

cial de la República Bolivariana de Venezuela reportan 8 435 casos de SIDA registrados hasta junio de 2000².

La célula diana del VIH son los linfocitos T, cuya célula efectora se establece en el timo en las primeras fases de la vida y se mantiene a lo largo de ella mediante la expansión, la cual sucede posteriormente por el paso a los órganos linfoides periféricos: los linfocitos T maduros contribuyen al 70 %-80 % de los linfocitos normales de la sangre periférica, al 90 % del conducto torácico, al 30 %-40 % de las células de los ganglios linfáticos y al 20 %-30 % de las células linfoides del bazo. Cuando alcanzan su maduración, se diferencian en linfocitos T CD4+ y CD8+, siendo ambos grupos células-huésped del VIH. El conteo absoluto de linfocitos CD4+ es la medida más importante del estado inmune, y es el utilizado para decidir el tratamiento a usar en pacientes infectados por el virus del VIH³⁻⁸.

El VIH ha sido aislado en muchas otras células, como los linfocitos B, células progenitoras de la médula ósea, células epidérmicas (dendríticas de Langerhans)^{9,10}, timocitos en vías de desarrollo y células del estroma tímico².

El timo es la glándula claramente identificada como órgano linfoide, juega un rol importante en la diferenciación de linfocitos T y está involucrado en la maduración y diferenciación del eje hipotálamo-hipofisario.

Morfológicamente la masa linfocítica del timo disminuye con la edad en forma fisiológica, produciendo atrofia cortical. Además, los cambios en su tejido están claramente asociados con una menor respuesta inmune mediada por linfocitos T^{11,12}. Uno de los mecanismos del VIH relacionado con el número de linfocitos T, es disminuir el funcionalismo del timo como productor de estas células⁷. Existe una correlación directa entre el descenso de la inmunidad dependiente del timo y un incremento en la variedad de enfermedades asociadas con este, como las neoplasias y las enfermedades autoinmunes¹²⁻¹⁴.

Se ha descrito la presencia de receptores específicos para la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en el timo, bazo y linfocitos periféricos sanguíneos, lo que permite a la GnRH y sus agonistas ejercer funciones moduladoras, dadas por los cambios en la

morfología y mejorando su función; también mejora la capacidad proliferativa de los timocitos durante el descenso de la función inmune y de los linfocitos, asociados a la edad¹⁵⁻¹⁷.

La GnRH es una hormona producida en el hipotálamo y juega un rol central en el control de la actividad del eje pituitario-gonadal. Es la principal molécula en el control de la función reproductiva. Además se ha demostrado que posee propiedades inmunomoduladoras indirectas con vías específicas de los receptores GnRH, indicando la existencia de un potente circuito regulador entre el sistema neuroendocrino y el sistema inmune. Desempeña, así como sus agonistas, importantes efectos en la capacidad proliferativa de los timocitos y la morfología del timo. Puede prevenir la involución del timo y su administración ha sido asociada con un incremento en los linfocitos T proliferativos^{18,19}.

Desde otro punto de vista, el daño funcional del sistema endocrino que ha sido reportado en pacientes con SIDA, se debe a los cambios en la función endocrina por la infección viral de la glándula misma, por efectos en su función, por complicación del tratamiento, por generación de citoquinas y/o desnutrición. El 80 % de los hombres infectados por VIH, presentan bajos niveles de testosterona y niveles de FSH y LH normales o por subnormal; esos hombres con hipogonadismo hipogonadotrófico tienen un defecto central en el hipotálamo o en la hipófisis, o un defecto que envuelve los testículos y el eje hipotálamo hipófisario. Igualmente, la deficiencia de andrógenos, es una de las complicaciones que afecta al 20 % de los pacientes masculinos con terapia antirretroviral de alta efectividad (HAART), aunque en una revisión publicada en el año 2000 por Andrew Carr y col. Se encontró que los inhibidores de la proteasa no se asocian con alteración de los niveles séricos de testosterona²⁰⁻²². El hipogonadismo se manifiesta clínicamente con disminución de la libido y la fertilidad, pero los testículos generalmente mantienen un tamaño normal²³.

Se ha descrito la administración crónica de dosis bajas de GnRH como una terapia efectiva, segura y fisiológica para hombres y mujeres con hipogonadismo hipogonadotrófico, restaurándose la función normal del eje pituitario-gonadal en un 90 %²⁴⁻²⁷. Además, existen descripciones en la literatura, donde el uso de antagonistas de GnRH ejerce efectos beneficiosos directos sobre enfermedades autoin-

munes como LES, confiriendo probabilidades terapéuticas adicionales a la endocrina¹⁹.

La era del tratamiento del SIDA cambió al iniciar el uso de los antirretrovirales al reducir la viremia²⁸, esto se solidificó con la demostración del paso a enfermedad "crónica" de aquellos pacientes con SIDA que usan HAART, y mejoran su calidad de vida. Sin embargo, se siguen investigando esquemas terapéuticos que permitan respuestas más rápidas y/o definitivas en la erradicación de la enfermedad^{6,29}.

Un ejemplo de la relación entre el sistema inmune con el sistema endocrino es la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) con sus efectos: 1. Inmunomodulador directo en humanos incrementando la respuesta proliferativa de linfocitos T CD4+ y 2. Tratamiento fisiológico para el hipogonadismo hipófisario. Nos planteamos en este estudio que su administración puede ser efectiva en incrementar el conteo de linfocitos T CD4+ en pacientes con estados de inmunodeficiencia, tal como los pacientes con SIDA y como coadyuvante a la HAART, a manera de inmunomodulador. De esta forma podríamos tener una opción terapéutica adicional, que permitiría una respuesta más rápida y/o duradera en pacientes graves con SIDA y enfermedades infecciosas severas.

De estos planteamientos nace la motivación de la investigación, planteándose la hipótesis siguiente: la hormona liberadora de gonadotropina incrementa el número de linfocitos T CD4+ en pacientes con SIDA.

MÉTODOS

Se diseñó un experimento clínico, prospectivo, experimental, comparativo, no aleatorizado, administrando análogos de la GnRH en un grupo de pacientes con SIDA que presentaron hipogonadismo hipogonadotrófico, sin aplicar esta intervención terapéutica en el grupo control.

Pacientes

Se seleccionaron pacientes hospitalizados y de la consulta externa de infectología de los Hospitales General del Oeste y Clínico Universitario, con diagnóstico de SIDA, según los criterios del Centro de control y prevención de enfermedades de Estados Unidos de América (CDC) establecidos en 1993:

infección por VIH con un conteo de linfocitos T CD4+ menor de 200 cel x mm³. Fueron incluidos en el estudio pacientes mayores de 18 años de edad, con valores de FSH y LH normales o bajos, valor de testosterona menor de 3 ng/mL en hombres y valor de estradiol menor de 11 pg/mL en mujeres.

Los criterios de exclusión fueron:

- Enfermedades autoinmunes, prostáticas, neoplasias, historia de radiaciones o enfermedades infiltrativas que envuelvan a la hipófisis o regiones hipotalámicas, enfermedades cardiovasculares, pacientes con SIDA sin tratamiento antirretroviral o cumplimiento irregular del mismo.

Los pacientes fueron seleccionados entre septiembre de 2003 y julio de 2004, de dos hospitales (General del Oeste y Clínico Universitario), residenciados en Caracas-Distrito Capital para mantener un seguimiento estricto.

Diseño de los grupos

La muestra se dividió en dos grupos: a. grupo casos: los que recibieron tratamiento con análogos de GnRH y b. grupo control: pacientes que no recibieron tratamiento con análogos de la GnRH.

Una vez incluidos los pacientes en la investigación se tomaron al principio del estudio y a las 7 semanas de la intervención los valores de las siguientes variables:

a. Características clínicas:

- Tiempo de evolución de la enfermedad.
- Número de hospitalizaciones durante la enfermedad.
- Enfermedades oportunistas.
- Índice de masa corporal (IMC).
- Función sexual: se evaluó a través de un cuestionario, que analizó 2 variables: motivación y acto sexual. La motivación comprendió los siguientes aspectos: sueños sexuales, intención de relacionarse, arreglo personal y búsqueda de interacción interpersonal; y acto sexual con los

aspectos: orgasmo, erección, eyaculación y masturbación. Se consideró cero (0) cuando la característica estaba ausente y uno (1) cuando estaba presente. Se aplicó durante 7 días sucesivos, antes del día 0 (inicio de GnRH) y después del día 45 (finalizado GnRH). Se calculó un promedio al final de cada período de 7 días sucesivos y se estableció un puntaje para cada variable, en todos los pacientes. Este cuestionario ha sido utilizado en la literatura internacional^{32,33}.

b. Paraclínicos:

- Niveles séricos de FSH, LH y estradiol en mujeres, tomados en horas de la mañana, determinados por el método inmunoensayo quimioluminiscente.
- Niveles séricos de LH y testosterona total en hombres, tomados en horas de la mañana, determinados por el método inmunoensayo quimioluminiscente.
- Niveles de linfocitos T CD3+, CD4+ y CD8+ cel x mm³ (muestra tomada en las mañanas) determinados por citometría de flujo, en el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas.
- Nivel de carga viral, determinado por el método cuantitativo del RNA del VIH, realizado en el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas.
- Volumen testicular, medido con el equipo de General Electric RT 3200 advantage II Ultrasound System versión 4 Software con transductor lineal de 7,5 Mgz, realizado en el Servicio Urología del Hospital General del Oeste por un solo observador.

c. Tratamiento:

A ambos grupos se les indicó:

- Combinación de terapia antirretroviral y tiempo del mismo.
- Tratamiento profiláctico para gérmenes oportunistas.

- Sólo en el grupo de casos se aplicó análogo de la GnRH: leuprolide (Lupron®), manufacturado por Laboratorio Abbot. Leuprolide es un análogo nonapéptido sintético de la hormona natural liberadora de gonadotropina. Su presentación es en frascos multi-dosis de 2,8 mL. El fármaco fue administrado al grupo de casos por las autoras, en horas de la mañana, vía subcutánea, variando periódicamente el sitio de inyección, a una dosis de 100 µg/día, 6 veces por semana, durante 7 semanas, con evaluación diaria de la evolución clínica del paciente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calculó la media y la desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las variables nominales su frecuencia y porcentaje.

Se comprobó la hipótesis de normalidad e igualdad de varianzas utilizando las pruebas de Kolmogorov-Smirnoff y de Levene, respectivamente.

El análisis de los grupos casos y controles respecto a las variables independientes se basó en un modelo lineal general de medidas repetidas (MLG). Un MLG de medidas repetidas analiza grupos de variables dependientes relacionadas que representan diferentes medidas del mismo atributo. El procedimiento MLG proporciona medidas repetidas con un análisis de varianza cuando se toma la misma medida varias veces a cada sujeto o caso. Utilizando este procedimiento del modelo lineal general, se pueden contrastar hipótesis nulas sobre los efectos tanto de los factores inter-sujetos como de los factores intra-sujetos. Asimismo, se pueden investigar las interacciones entre los factores y también los efectos individuales de los factores. También se pueden incluir los efectos de covariables constantes y de las interacciones de las covariables con los factores inter-sujetos.

Los contrastes de las variables nominales, como la edad, se basaron en la prueba exacta de Fisher.

Se consideró un valor estadístico significativo si $P < 0,05$ y altamente significativo si $P < 0,01$.

RESULTADOS

Se evaluaron 45 pacientes con SIDA, de los cuales

se incluyeron en el estudio 38 que cumplieron los criterios de hipogonadismo hipogonadotrófico; de los 7 pacientes restantes, 3 presentaron hipogonadismo hipergonadotrófico y 4 tenían valores normales.

De los 38 pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico, 2 se negaron a participar en el estudio, 2 se retiraron durante el estudio (controles), 1 falleció antes de participar en el proyecto y 3 durante el tratamiento, quedando un total de 30 pacientes (15 casos y 15 controles).

Características demográficas

El promedio de edad para ambos grupos fue de 32,8 años; para el grupo de casos la media fue 33,1 años con una $DS \pm 6,7$ y para el grupo control fue de 32,7 años con una $DS \pm 8,3$. La comparación según la edad no fue estadísticamente significativa, lo que señala que los grupos son homogéneos para esta variable. En relación al sexo, todos los pacientes del grupo de casos fueron masculinos y 86,7 % del grupo control. La distribución por edad y sexo fue similar en ambos. La distribución de las hospitalizaciones previas fue en su mayoría de una hospitalización: 11 (73,3 %) para el grupo de casos y 13 (86,7 %) para el grupo control ($P = 0,227$). Estos datos se resumen en la Tabla 1.

En el momento de incluir los pacientes en el estudio, 23 tenían menos de 5 meses de diagnóstico de enfermedad (76 %), 3 pacientes entre 6-10 meses (10 %), 2 entre 15-20 meses (6,66 %) y 2 entre 55 y 60 meses (6,66 %). El 100 % de los pacientes cumplieron de forma regular la terapia antirretroviral y tratamiento para gérmenes oportunistas desde el inicio del estudio. Entre ambos grupos, 21 pacientes (70 %) recibieron tratamiento antirretroviral que fueron inhibidores de la transcriptasa reversa (dos análogos de los nucleósidos) y un inhibidor de la proteasa, el 30 % restante cumplieron el esquema de 2 inhibidores de la proteasa + 2 análogos de los nucleósidos; los fármacos más utilizados fueron indinavir, lamivudine, zidovudine, estavudine, y ritonavir. El tratamiento para gérmenes oportunistas fue cumplido por el 93,3 % de los pacientes del grupo casos y el 86,6 % en el grupo control siendo los más frecuentes fluconazol, trimetropin-sulfametoxazol y tratamiento antituberculoso cuádruple.

Tabla 1

Características de los pacientes al ingreso del estudio

Variables	Casos		Controles		P
Edad (años) Media ± DS	33,1 ± 6,7		32,7 ± 8,3		0,886*
Sexo (%)					0,483**
Masculino	15	100	13	86,7	
Femenino	0	0	2	13,3	
Hospitalizaciones previas (%)					0,227**
Ninguna	0	0	1	6,7	
Una	11	73,3	13	86,7	
Dos	4	26,7	1	6,7	
IMC (kg/m ²) M ± DS	17,7 ± 1,9		17,4 ± 1,3		0,574
Motivación sexual	0,50 ± 0,22		0,50 ± 0,21		0,967
Acto sexual	0,45 ± 0,23		0,44 ± 0,23		0,937
Volumen testicular derecho (cm ³)					
Media ± DS	20,2 ± 2,3		21,7 ± 4,2		0,954
Volumen testicular izquierdo (cm ³)					
Media ± DS	20,8 ± 2,3		22,1 ± 4,3		0,952
LH (mUI/mL) Media ± DS	4,33 ± 1,80		5,97 ± 2,11		0,029
Testosterona total (ng/mL) Media ± DS	1,52 ± 0,50		1,98 ± 0,61		0,039
CD3+ (Cel x mm ³) M ± DS	639 ± 441		896 ± 368		0,094
CD4+ (Cel x mm ³) M ± DS	36 ± 24		86 ± 38		0,015
CD8+ (Cel x mm ³) M ± DS	555 ± 441		719 ± 415		0,302
Carga viral (copias/mL) M ± DS	112074 ± 36025		192802 ± 42110		0,100

Valores expresados como media ± desviación estándar - * Valor P obtenido de la prueba t de Student para muestras independientes.

** Valor P obtenido de la prueba Chi-cuadrado de Pearson.

Tabla 2

En cuanto a las enfermedades oportunistas, el grupo de casos presentó tuberculosis pulmonar (TBCP) en el 33,3 %, candidiasis orofaríngea 20 %, toxoplasmosis cerebral 13,3 %, criptococosis meníngea 13,3 %, paracoccidiodomicosis 6,6 %, tuberculosis miliar 6,6 % y no presentó ninguna enfermedad 6,6 %. En el grupo control 40 % presentó TBCP, 13,3 % toxoplasmosis cerebral, 13,3 % neumocistosis, 6,6 % criptococosis meníngea y no presentó ninguna enfermedad el 26,6 %. Tabla 2.

Al obtener los datos de IMC de los pacientes del grupo casos, al inicio del estudio presentaron una media de 17,73 kg/m² con una DS ± 1,9 y al finalizar fue de 19,13 kg/m² con una DS ± 1,9. En el grupo control, al inicio del estudio la media fue de 17,43 kg/m² con una DS ± 1,3 y al finalizar, la media fue de 17,8 kg/m² con una DS ± 1,6. Tampoco hubo diferencias entre ambos grupos al iniciar el estudio. La comparación intra-grupal del efecto de la GnRH sobre el IMC de acuerdo al modelo lineal general

Frecuencia de enfermedades oportunistas según los grupos de estudios

Enfermedades oportunistas	Casos (%)	Controles (%)
TBCP	33,3	40
Candidiasis orofaríngea	20	0
Toxoplasmosis cerebral	13,3	13,3
Neumocistosis	0	13,3
Criptococosis meníngea	13,3	6,6
Paracoccidiodomicosis	6,6	0
TBC miliar	6,6	0
Ninguna enfermedad	6,6	26,6

evidenció un incremento significativo del IMC tanto en el grupo casos como en el control (F = 40,968; P = 0,000) no obstante, al término del tratamiento, la comparación inter-grupal de los valores medios de IMC no difirieron estadísticamente (F = 1,895; P 0,179).

Tabla 3

Efecto de la GnRH sobre el IMC

Grupos	n	Índice de masa corporal (kg/ m ²)	
		Ingreso	Egreso
Casos	15	17,7 ± 1,9	19,1 ± 1,9
Controles	15	17,4 ± 1,3	17,8 ± 1,6

Prueba de efectos intrasujetos: F = 40,968 (P = 0,000)
 Pruebas de efectos intersujetos: F = 1,895 (P = 0,179)

De acuerdo al modelo lineal general, el efecto de la GnRH sobre la función sexual dentro de cada grupo mostró un aumento estadísticamente significativo para motivación (F = 45,606; P = 0,000) y acto (F = 31,53; P = 0,000); sin embargo, no se obtuvieron iguales resultados al comparar ambos grupos (F = 0,001; P = 0,994 y F = 0,005; P = 0,945 respectivamente). Se ilustra en las tablas 4 y 5.

Tabla 4

Efecto de la GnRH sobre la motivación sexual

Grupos	n	Motivación sexual	
		Ingreso	Egreso
Casos	15	0,50 ± 0,22	0,67 ± 0,26
Controles	15	0,50 ± 0,21	0,67 ± 0,28

Prueba de efectos intrasujetos: F = 45,606 (P = 0,000)
 Pruebas de efectos intersujetos: F = 0,001 (P = 0,994)

Tabla 5

Efecto de la GnRH sobre el acto sexual

Grupos	n	Acto sexual	
		Ingreso	Egreso
Casos	15	0,45 ± 0,23	0,61 ± 0,32
Controles	15	0,44 ± 0,23	0,60 ± 0,31

Prueba de efectos intrasujetos: F = 31,531 (P = 0,000)
 Pruebas de efectos intersujetos: F = 0,005 (P = 0,945)

Al inicio del estudio se observaron diferencias significativas en los valores séricos de LH comparando ambos grupos (P = 0,029 siendo mayores en el grupo control. En el grupo de casos la concentración de LH fue de 4,33 mUI/mL con una DS ± 1,80 y posterior a la aplicación de los análogos de la GnRH, hubo un incremento de hasta 5,39 mUI/mL con una DS ± 2,21. En el grupo control el valor de inicio fue de 5,97 mUI/mL con una DS ± 2,11 aumentado igualmente los niveles séricos al finalizar el estudio hasta 6,97 mUI/mL con una DS ± 1,99. Se aplicó el modelo lineal general del efecto de GnRH sobre LH observándose incremento significativo tanto en el grupo caso como en el grupo control e intergrupos. (F = 4,953; P = 0,034 y F = 6,794; P = 0,014 respectivamente). Se ilustra en la Figura 1.

Se observó aumento de los niveles séricos de testosterona total en ambos grupos al finalizar el estudio, siendo mayor en el grupo al cual se le aplicó los análogos de la GnRH. De acuerdo al método estadístico aplicado, este aumento fue significativo intrasujetos (F = 41,000; P = 0,000) e intersujetos (F = 5,936; P = 0,022). Se ilustra en la Figura 2. El tamaño testicular no varió con la GnRH (Tablas 6 y 7)

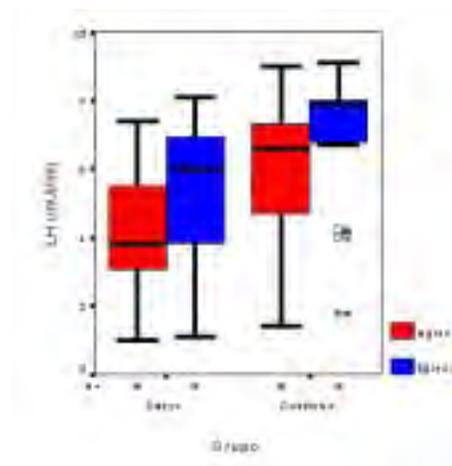


Figura 1. Efecto de la GnRH sobre la LH en ambos grupos.

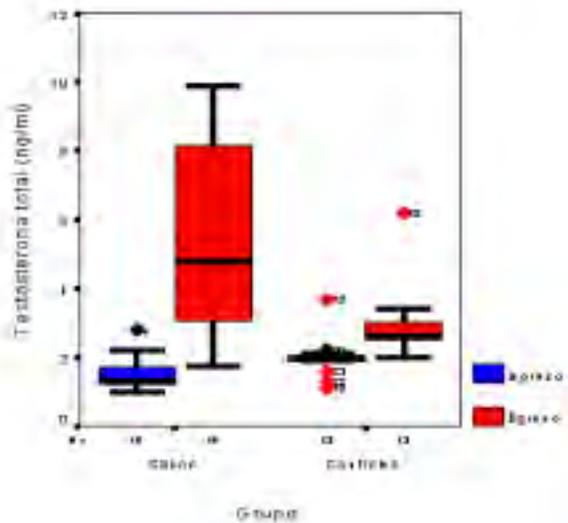


Figura 2. Diagrama de caja del efecto de la GnRH sobre la testosterona total por grupo de estudio.

Tabla 6

Efecto de la GnRH sobre el volumen testicular derecho

Grupos	n	Volumen testicular derecho (cm ³)	
		Ingreso	Egreso
Casos	15	20,2 ± 2,3	21,9 ± 2,5
Controles	15	21,7 ± 4,2	21,6 ± 4,1

Intrasujetos: F = 0,718 (P = 0,405) - Intersujetos: F = 0,600 (P = 0,446)

Tabla 7

Efecto de la GnRH sobre el volumen testicular izquierdo

Grupos	n	Volumen testicular izquierdo (cm ³)	
		Ingreso	Egreso
Casos	15	20,8 ± 2,3	20,7 ± 1,9
Controles	15	22,1 ± 4,3	21,8 ± 3,8

Prueba de efectos intrasujetos: F = 0,064 P = 0,803
Pruebas de efectos intersujetos: F = 1,066; P = 0,311)

El efecto de la GnRH sobre la sub-población de linfocitos T CD3+, CD4+ y CD8+, de acuerdo al modelo lineal general, mostró un aumento significativo en cada grupo, para cada sub-población al término del tratamiento. (F = 4,906; P = 0,035. F = 52,004; P = 0,00. F = 24,882; P = 0,000 respectivamente). Igualmente hubo un aumento estadísticamente significativo al comparar entre los grupos (caso – control) el efecto de GnRH sobre los linfocitos T CD4+ (F = 6,247; P = 0,019), más no con los niveles de linfocitos T CD3+ (F = 0,440; P = 0,513), y CD8+ (F = 0,204; P = 0,655). Tablas 8, 9, y Figura 3.

La carga viral en ambos grupos fue similar al inicio del estudio (P = 0,100), lo que señala que los grupos son homogéneos para esta variable. Ningún paciente presentó efectos colaterales al tratamiento con los análogos de GnRH.

Tabla 8

Efecto de la GnRH sobre los CD3+

Grupos	n	CD3+ (Cels x mm ³)	
		Ingreso	Egreso
Casos (media ± DS)	15	639 ± 441	1147 ± 629
Controles (media ± DS)	15	896 ± 368	1089 ± 316

Intrasujetos: F = 4,906 (P = 0,035)- Intersujetos: F = 0,440 (P = 0,513)

Tabla 9

Efecto de la GnRH sobre los CD8+

Grupos	n	CD8+ (Cel x mm ³)	
		Ingreso	Egreso
Casos	15	554 ± 441	948 ± 569
Controles	15	719 ± 415	927 ± 419

Prueba de efectos intrasujetos: F = 24,882 (P = 0,000)
Pruebas de efectos intersujetos: F = 0,204 (P = 0,655)

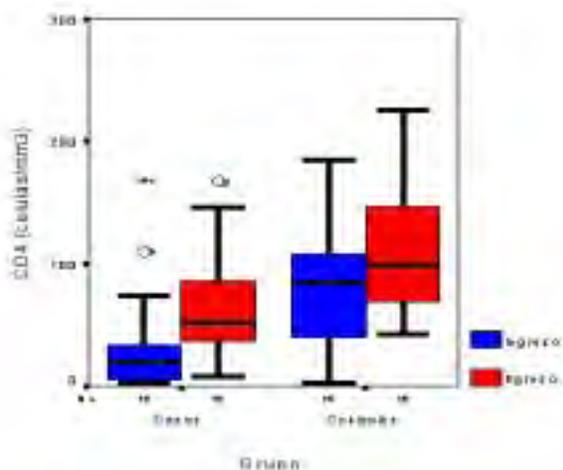


Figura 3. Diagrama de caja del efecto de la GnRH sobre los CD4+.

DISCUSIÓN

Datos obtenidos en años recientes han demostrado la presencia de receptores específicos para la GnRH en órganos linfoides. Dichos receptores le permiten a esta hormona, tener un efecto modulador indirecto sobre el sistema inmunológico¹⁷⁻¹⁹. Al igual, la administración crónica de los análogos de la GnRH es considerada como una terapia efectiva, segura y fisiológica para hombres y mujeres con hipogonadismo hipogonadotrófico; indicando así la existencia de un potente circuito regulador entre el sistema neuroendocrino e inmune²⁶⁻²⁹.

El 100 % de los pacientes incluidos en el estudio (grupo casos y grupo control), presentó hipogonadismo hipogonadotrófico. Al finalizar las 7 semanas del estudio se observó que el 73 % de los pacientes casos y 26,6 % de los pacientes control evolucionó a la condición clínica eugonadotrófica, observándose que la mejoría en el grupo que recibió intervención terapéutica con los análogos de GnRH a nivel hormonal fue estadísticamente significativa, siendo estos resultados similares a los de investigaciones previas. En algunos estudios se ha utilizado la aplicación pulsátil de la hormona^{27,34-38}.

Entre los hallazgos más importantes, está el aumento de los niveles séricos de la testosterona en ambos grupos, con significancia estadística por un aumento sustancial en el grupo de casos. La concentración de

esta hormona fue tan importante que se expresó en una elevación mayor de la LH en los controles, quienes no tenían suficiente testosterona para ejercer retroalimentación negativa en su producción hipofisaria. La otra expresión clínica fue la evolución de los pacientes a la condición eugonadotrófica.

El volumen testicular no fue afectado en ninguno de los grupos, ya que el tiempo de tratamiento con los análogos de la GnRH fue muy corto; se ha demostrado que son necesarios más de 2 años de tratamiento con la hormona para aumentar el tamaño de los testículos en pacientes con hipogonadismo³⁸. A su vez, el tamaño de los testículos está influenciado por múltiples factores como desnutrición, particularmente importante en nuestros pacientes³⁹⁻⁴¹. Es importante resaltar, que se alcanzó mejoría de la situación hormonal, aun en ausencia sustentable del aumento del volumen testicular, por lo que la evaluación aislada de este parámetro no es suficiente en el diagnóstico de hipogonadismo.

Los pacientes con SIDA sufren disfunción sexual con alta frecuencia. Este estudio encontró que la intervención terapéutica común para ambos grupos, permitió una mejoría intragrupal similar, sin que existiera significancia estadística al comparar los grupos. Esto demuestra, que los componentes hormonales y la condición normogonadotrófica, son sólo un componente de la fisiopatología multifactorial de disfunción sexual en general y particularmente de estos pacientes²³.

Los niveles séricos de testosterona se correlacionan inversamente con la pérdida de peso. Se desconoce si el descenso de los niveles de testosterona es una consecuencia de la pérdida de peso o ésta es un factor contributorio que precede a la pérdida de masa muscular. Dobs y col. reportaron que los niveles séricos de testosterona disminuyen tempranamente durante la evolución de la enfermedad, ya que es multifactorial²³.

El propósito de este estudio fue determinar la capacidad inmunoestimuladora de los análogos GnRH sobre los linfocitos T CD4+ en pacientes con SIDA, lo cual se demostró en el punto final de la evaluación, por un aumento estadísticamente significativo de estos. Además, el incremento del número absoluto de las células T CD4+ no fue consecuencia de un descenso en el resto de las subpoblaciones celulares, ya que en la evaluación

final todas las células aumentaron en la evaluación intragrupal. El aumento de las subpoblaciones linfocitarias diferentes a CD4+, no fue estadísticamente significativo en la comparación intergrupala. Poco se sabe, acerca de los receptores específicos de la hormona estudiada en estas células, pero a la luz de la literatura internacional y nuestros hallazgos, pareciera que no existe una estimulación similar en intensidad a la de las células CD4+.

Según este estudio, la GnRH ejerce acciones estimuladoras en la proliferación de los linfocitos T CD4+, pudiendo tener utilidad clínica en el tratamiento de los pacientes con SIDA o servir como terapia adyuvante para estos pacientes. De tal manera, que provee evidencias suficientes para mantener la línea de investigación que oriente a las pautas e indicaciones de la GnRH en los pacientes con SIDA.

La intervención realizada en ambos grupos permitió observar que el hipogonadismo y los valores de las células T CD4+ pueden mejorar con las intervenciones clásicamente realizadas y documentadas en los pacientes con SIDA en la actualidad (terapia antirretroviral y profilaxis de gérmenes oportunistas); sin embargo, el aporte de esta investigación, es fundamentalmente demostrar que la mejoría clínica y paraclínica es mayor al sumar el efecto farmacológico de los análogos de GnRH. Además, en esta experiencia, no se observaron efectos colaterales o adversos, lo que añade seguridad con mejores resultados finales.

CONCLUSIONES

- El IMC, el volumen testicular y la disfunción sexual no se modificaron con la administración de los análogos de la GnRH.
- Los análogos de la GnRH aumentaron los niveles de T CD4+ de forma clínica y estadísticamente significativa.
- La administración de análogos de GnRH mejoró clínica y funcionalmente el hipogonadismo hipogonadotrófico.
- Los análogos de la GnRH no afectaron los niveles de linfocitos T CD3+ y T CD8+.

REFERENCIAS

1. 2004 Report on the global AIDS epidemic. Geneva: Joint United Nations Program on HIV/AIDS, July 2004.
2. Vargas Arenas RE. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y enfermedad renal. *Rev Fed Venez Caracas-Venezuela*. 2001;9:3-14.
3. Gebo KA, Gallant JE, Keruly JC, Moore RD. Absolute CD4 Vs. CD4 Percentage for Predicting the Risk of Opportunistic Illness in HIV Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36:1028-1033.
4. The Plato collaborations. Predictors of trend in CD4-POSITIVE T-cell count and mortality among HIV-1 infected individuals with virological failure to all three antiretroviral - drug classes. *Lancet*. 2004;364:51-62.
5. Stebbing J. Where does HIV Live? *N Engl J Med*. 2004;350:1872-1880.
6. Deng H, Lui R, Ellmeier W, et al. Identification of a major co-receptor for primary of isolates of HIV-1. *Nature* 1996;381:661-666.
7. Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature*. 1996;381:667-673.
8. Gurer C, Cimarelli A, Luban J. Specific incorporation of heat shock protein 70 family members into primate lentiviral virions. *J Virol*. 2002;76:4666-4670.
9. Patterson S, Rae A, Hockey N, Gilmour J, et al. Plasmacytoid dendritic cells are highly susceptible to human immunodeficiency virus type 1 infection and release infectious virus. *J Virol*. 2001;75:6710-6713.
10. Sol-Foulon N, Moris A, Nobile C, et al. HIV-1 Nef induced up regulation of DC-SIGN in dendritic cells promotes lymphocyte dustering and viral spread. *Immunity*. 2002;16:144-155.
11. Marchetti B, Guarecio V, Morales M, et al. Luteinizing Hormona-Releasing Hormone Agonist Restoration of age-associated decline of thymus weight, Thymic LHRH receptors and Thymocyte proliferative capacity. 1989;125:1037-1044.
12. Makinodan T. Influence of age on cellular differentiation: A T cell model. *Exp Gerontol* 1986;21(4-5):241-253.
13. Badger TM, Loughlin JS. The LHRH desensitized rat pituitary: Luteinizing hormone responsiveness to LHRH in vitro. *Endocrinology*. 1983.112:793-799.
14. Marian J, Cooper R, Conn PM. Regulation of the rat pituitary GnRH-receptor. *Mol Pharmacol Mol Pharmacol*. 1981 May;19(3):399-05.
15. Batticane N, Morales M, Gallo, et al. Luteinizing -

- Releasing Hormone Signaling at the Lymphocyte Involves Stimulation of interleukin-2 receptor expression. *Endocrinology*. 1991;129:277-286.
15. Jill D, Bruce C, Steinberg D. Modulation of the expression of Murine Lupus by Gonadotropin-Releasing Hormone. Analogs. 1994;134:2516-2522.
 16. Zakharova L, Malyukova E, Adamskaya I, et al. Luteinizing - Hormone Releasing Hormone in Thymus and Hypothalamus of rat fetuses: Suppressing effect of antagonists and antibodies on Concanavalin A-Induced Proliferation Thymocytes. *Biochemistry*. 2000;65(10):1135-1139.
 17. Morales C, Batticane N, Bartolini G, et al. Blockade of central and peripheral luteinizing hormone-releasing hormone receptors in neonatal rats with a potent LHRH-Antagonist inhibits the morphofunctional development of the thymus and maturation of the cell-mediated and humoral immune responses. *Endocrinology*. 1991;128:1073-1084.
 18. Azad N, La Paglia K, et al. Immunoactivation enhances the concentration of luteinizing hormone-releasing hormone peptide and its gene expression in human peripheral T-Lymphocytes. *Endocrinology*. 1993;133: 215-223.
 19. Carr A, Cooper D. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet*. 2000;356:1423-1430.
 20. Shalender B, Hasin, Singh AB. Neuroendocrine abnormalities associated with HIV infection. *Endocrinol Metab Clin North*. 2001;30(3):749-764.
 21. Bopple LB, Pralong FP, Crowley W. Adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: A treatable form of male infertility. *N Engl J Med*. 1997;336:410-415.
 22. Spratt DI, Carr DB, et al. The spectrum of abnormal patterns of gonadotropin-releasing hormone secretion in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: clinical and laboratory correlations. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64(2):283-291.
 23. Popovic V, Milosevic Z, Djukanovic R, Micic D, et al. Hypersensitivity reaction with intravenous GnRH after pulsatile subcutaneous. GnRH treatment in male hypogonadotropic hypogonadism. *Postgraduate Med J*. 1988;64:245-246.
 24. Hurley DM, Brian R, Outch K, Stockdale J, et al. Induction of ovulation and fertility in amenorrheic women by pulsatile low-dose gonadotropin-releasing hormone. *N Engl J Med*. 1984;310:1069-1074.
 25. Potashnik G, Lunenfeld E, Edward Spitz, Glezerman M. Anaphylactic reaction to gonadotropin-releasing hormone. *N Engl J Med*. 1993;328:815.
 26. Stephanie B. Gonadotropin-Releasing Hormone Deficiency in the human (Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism and Kallmann's Syndrome): Pathophysiological and Genetic considerations. *Semin Endocrine Review*. 1999:521-539.
 27. Siliciano JD, Kajdas J, et al. Long term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in the resting CD4+ T cells. *Nat Med*. 2003;9:727-728.
 28. Kovacs JA. Prophylaxis against opportunistic infections in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 2000;342:1416-1429.
 29. Wang C, Swerdloff R, et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2839-2853.
 30. Steidle C, Schwartz S. AA2500 Testosterone gel normalizes androgen levels in aging males with improvements in body composition and sexual function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2673-2681.
 31. Pitteloud N, Hayes F, et al. Predictors of outcome of long-term GnRH therapy in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4128-4136.
 32. Nachtigall L, Boepple P, et al. Adult-Onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism a treatable form of male infertility. *N Engl J Med*. 1997;336:410-415.
 33. Yanouski J, Rose S, et al. Treatment with luteinizing hormone releasing hormone agonist in adolescents with short stature. *N Engl J Med*. 2003;348:908-917.
 34. Hoffman AR, Crowley WF. Induction of puberty in men by long-term pulsatile administration of low-dose gonadotropin-releasing hormone. *N Engl J Med*. 1982;307:1237-1241.
 35. Liu L, Banks SM, Barnes KM, Sherins RJ. Two-year comparison of testicular responses to pulsatile gonadotropin-releasing hormone and exogenous gonadotropins from the inception of therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(6):1140-1145.
 36. Handelsman DJ, Staraj S. Testicular size: The effects of aging, malnutrition, and illness. *J Androl*. 1985;6(3):144-151.
 37. Ku JH, Kim M. Factors influencing testicular volume in young men: Results of a community-based survey. *BJU Int*. 2002;90(4):446-450.
 38. Pyropoulos E. Size of external genital organs and somatometric parameters among physically normal men younger than 40 years old. *Urology*. 2002;60(3):485-489.

Síndrome hemofagocitario e histoplasmosis diseminada en pacientes febriles y citopénicos, con infección por VIH

Iván L. Martín Venegas, Elizabeth M. De Kok Rincón, Dalia Lara, Mario Patiño Torres*

RESUMEN

Introducción: En Venezuela, existe una importante cantidad de pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana, con enfermedad avanzada y en quienes se desarrollan infecciones oportunistas que se presentan como cuadros clínicos muy diversos. Una forma de presentación común son los pacientes febriles con citopenias cuya etiología más frecuente, en el Hospital Universitario de Caracas, es la histoplasmosis diseminada. En ellos suele realizarse estudio de médula ósea donde es frecuente el hallazgo del síndrome hemofagocitario reactivo. **Objetivos:** Determinar el valor del hallazgo del síndrome hemofagocitario reactivo como factor para la predicción del diagnóstico final de histoplasmosis diseminada en pacientes virus de inmunodeficiencia humana con bicitopenia o pancitopenia. **Métodos:** Estudio de corte transversal, descriptivo, se estudiaron 36 pacientes virus de inmunodeficiencia humana, naïve, bicitopénicos o pancitopénicos febriles en los cuales se realizó estudio de médula ósea en busca del síndrome hemofagocitario reactivo. **Resultados:** 14 pacientes tuvieron el diagnóstico de histoplasmosis, el síndrome hemofagocitario reactivo se observó en 11 de ellos (78,57 %); en los 22 pacientes con diagnóstico distinto a histoplasmosis el síndrome hemofagocitario reactivo se reportó en 13 (59,09 %) $P=0,19$. **Conclusiones:** El hallazgo de síndrome hemofagocitario reactivo, aunque es un fenómeno muy prevalente en estos pacientes, no establece diferencias en la predicción del diagnóstico de histoplasmosis diseminada.

Palabras clave: Histoplasmosis. Histoplasmosis diseminada. Síndrome hemofagocitario. Histiocitosis. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Fiebre. Pancitopenia. Infecciones oportunistas.

ABSTRACT

Background: There is in Venezuela a considerable number of patients with advanced presentations of acquired immunodeficiency syndrome. It is common to see febrile, pancytopenic patients with disseminated histoplasmosis as an underlying cause of those symptoms, at the Hospital Universitario de Caracas. In the bone marrow there is frequently seen a reactive hemophagocytic syndrome. **Objective:** To determine the value of the reactive hemophagocytic syndrome findings as a predictive marker for the diagnosis of disseminated histoplasmosis in human immunodeficiency virus patients with bicytopenia or pancytopenia. **Methods:** Descriptive, transversal study of 36 human immunodeficiency virus, febrile patients with bicytopenia or pancytopenia in whom the bone marrow was examined to detect reactive hemophagocytic syndrome. **Results:** 14 patients were diagnosed with histoplasmosis. Reactive hemophagocytic syndrome was found in 11 (78.57 %). Among the 22 patients with a different diagnosis, reactive hemophagocytic syndrome was found in 13 (59.09 %) $P=0.19$. **Conclusions:** HFS is common phenomenon in these patients, but it is not predictive for the diagnosis of disseminated histoplasmosis.

Key words: Disseminated Histoplasmosis. Hemophagocytic Syndrome. Acquired immunodeficiency syndrome. Fever. Pancytopenia. Histiocytosis. Opportunistic infections.

* Hospital Universitario de Caracas, Cátedras de Medicina Interna y Hematología.

INTRODUCCIÓN

La epidemia del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en los países desarrollados ha alcanzado una meseta porque el número de infecciones nuevas por año ya no tiene, en países desarrollados, una trayectoria acelerada^{1,2}; en esas poblaciones, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se comporta como una patología crónica con poca incidencia de infecciones oportunistas; este fenómeno se debe al advenimiento de drogas antirretrovirales en esquemas múltiples altamente efectivos^{3,4}.

En los países en vías de desarrollo, como Venezuela, se describe otro escenario, siendo frecuente el hallazgo de pacientes con enfermedad avanzada e inmunosupresión severa en quienes se desarrollan infecciones oportunistas agresivas, muchas veces de curso fatal, ampliamente descritas en la literatura mundial⁵.

En el Hospital Universitario de Caracas (uno de los hospitales de referencia nacional de VIH), en 100 biopsias de médula ósea se diagnosticaron 29 infecciones, (20 por histoplasmosis y 5 por micobacterias⁶). Asimismo en 131 autopsias de pacientes con SIDA, 20,6 % fueron histoplasmosis y 13 % micobacterias se reportó entre las infecciones oportunistas más frecuentes⁷. Estas estadísticas contrastan con los reportes foráneos donde son más frecuentes las infecciones por complejo *Micobacterium avium* y tuberculosis diseminada, quedando la histoplasmosis como una infección menos prevalente^{8,9}.

La clínica de presentación de las infecciones oportunistas en estos pacientes es muy variable: incluye síndrome mental orgánicos, síndromes respiratorios, neurológicos, adenomegálicos y hepatoesplénicos, entre otros.

Son comunes, en estos pacientes la fiebre, las citopenias, con o sin adectación multiorgánica. Esta puede ser tan severa que obliga al inicio inmediato de la terapéutica. En estos pacientes la etiología subyacente es con frecuencia difícil de determinar y sobre todo, de diagnóstico tardío, lo cual conduce a tratamientos empíricos inespecíficos contra las infecciones más frecuentes como histoplasmosis diseminada, tuberculosis, parvovirus B19, Pneumocitosis, complejo *Micobacterium avium* y citomegalovirus, entre otros^{7,10}.

Se dispone de varias herramientas para tratar de afinar el diagnóstico etiológico de estos pacientes y una de las más utilizadas es la biopsia por aspirado de médula ósea y mielocultivo. En la literatura mundial se han reportado varias series de revisiones de aspirados y biopsias, y se concluye en casi todas que no existe un patrón histológico específico asociado a infección por VIH ni tampoco a las infecciones oportunistas; sin embargo, se describen alteraciones frecuentes como diseritropoyesis con cambios megaloblásticos e hipoplasia eritroide, e incluso algunos autores han denominado a una serie de alteraciones en conjunto como "Patrón SIDA"^{11,12}. Un fenómeno reportado frecuentemente es el síndrome hemofagocitario reactivo¹³⁻¹⁵.

El síndrome hemofagocitario es un hallazgo descrito en los aspirados de médula ósea de pacientes con histiocitosis maligna; en 1979 Risdall y col. describieron este síndrome como un fenómeno reactivo de la médula ósea a infecciones virales, siendo el hallazgo más prevalente en pacientes con anormalidades preexistentes del sistema inmunológico¹⁶. Desde entonces el síndrome hemofagocitario fue diferenciado de la histiocitosis maligna, y en años posteriores se catalogó como un hallazgo asociado a distintos tipos de infecciones, como destacan los virus (citomegalovirus, adenovirus, Epstein-Barr, hepatitis entre otros), brucelosis, fiebre tifoidea, leishmaniasis, tuberculosis, histoplasmosis y una serie de entidades no infecciosas, malignas en su mayoría, mielo o linfoproliferativas y no malignas como sarcoidosis y lupus eritematoso sistémico¹⁷⁻²⁵.

El diagnóstico de síndrome hemofagocitario se hace fácilmente en los aspirados de médula ósea, al encontrar infiltración por macrófagos maduros los cuales fagocitan células hemáticas, la médula es hipocelular y se encuentran agregados granulomatosos o de linfocitos atípicos. Lo característico en el estudio anatomopatológico es la presencia de vacuolas de tamaño variado en el citoplasma y de una relación núcleo citoplasma baja¹⁷. La aparición de síndrome hemofagocitario en diversos tipos de enfermedades es un fenómeno no bien aclarado; en los procesos virales se ha postulado la existencia de una alteración de membrana de las células fagocíticas secundaria a la interacción con el virus¹⁸. La hemofagocitosis inadecuada es consecuencia de una activación sin restricciones de monocitos mediada por una marcada elevación de niveles de citoquinas

proinflamatorias¹⁶.

Existen reportes de pequeñas series de casos en los cuales se describen patrones de presentación clínica, que unidos a exámenes de laboratorio y hallazgos en el aspirado de médula ósea orientan el diagnóstico etiológico final¹³⁻¹⁵. Así, por ejemplo, se ha descrito que en pacientes VIH positivos, febriles, citopénicos, con visceromegalias, aumento de valores de LDH, ferritina y el hallazgo en el aspirado de médula ósea de síndrome hemofagocitario constituyen una clave para el diagnóstico de histoplasmosis diseminada^{13,14}; sin embargo, el número de pacientes estudiados en estas series de casos es pequeño y no se definen los puntos de corte de los valores de laboratorio con exactitud.

La histoplasmosis diseminada es una infección oportunista de alta prevalencia en los pacientes VIH de nuestro hospital. Representó para el año 1995 el 21,5 % de todas las infecciones oportunistas después de candidiasis y citomegalovirus²⁶. La forma de presentación es variable y el espectro clínico abarca desde pacientes que como único hallazgo tienen un síndrome febril prolongado hasta pacientes severamente enfermos con clínica que semeja un cuadro séptico con falla de múltiples órganos de rápida evolución. Los signos más frecuentemente reportados en las series son fiebre (> 90 %), hepatomegalia (20 %-30 %), esplenomegalia (12 % - 30 %), linfadenopatías (16 %-37 %) y afectación de sistema respiratorio (15 %); menos frecuente son los hallazgos en piel, sistema nervioso central y tracto gastrointestinal; el síndrome séptico se ha reportado entre 9,8 % a 12,5 %; en el laboratorio se describen citopenias, aumento de LDH, ferritina y alteración de las pruebas hepáticas²⁷.

Basándonos en la información anterior, el siguiente estudio se planificó para plantear los siguientes objetivos:

1. Determinar el valor del hallazgo del síndrome hemofagocitario reactivo como factor para la predicción del diagnóstico final de histoplasmosis diseminada en pacientes VIH(+) con bicitopenia o pancitopenia y fiebre
2. Determinar si existe un patrón de hallazgos clínicos y paraclínicos que junto con el síndrome hemofagocitario en aspirado y/o biopsia de médula ósea permitan establecer el diagnóstico precoz de histoplasmosis diseminada en pacientes VIH, citopenias y fiebre con un alto grado

de certeza.

3. Descripción del hallazgo del síndrome hemofagocitario en infecciones oportunistas distintas a la histoplasmosis diseminada en pacientes VIH(+) con bicitopenia o pancitopenia.

MÉTODOS

Se diseñó un estudio de corte transversal; la muestra estuvo conformada por los pacientes hospitalizados en el HUC, VIH positivos con bicitopenia o pancitopenia, tomando como valores de referencia: trombocitopenia: plaquetas < 150 000 x mm³, Anemia: hemoglobina < 12 g/dL, leucopenia: glóbulos blancos < 4 500 x mm³, que no reciben ni recibieron tratamiento antirretroviral y que además reportaran o se demostrara una temperatura mayor de 38,0° C; se excluyeron los pacientes con antecedentes de infección oportunista que hayan abandonado tratamiento primario o secundario para la misma. La muestra se recolectó entre agosto 2000 y octubre 2001 y comprendió inicialmente 50 pacientes; se redujo a 43 pacientes por no cumplir con los criterios de inclusión y finalmente a 36 por datos incompletos o aspirado y /o biopsia con material insuficiente.

A los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se les determinaron las siguientes variables: edad y sexo; síntomas: temperatura oral mayor de 38,0° C; conteo total de linfocitos CD4+ por mm³; carga viral en copias x mm³; signos: linfadenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia (linfadenopatías: adenomegalias mayores de 1 cm en cualquier cadena ganglionar detectadas por examen físico; hepatomegalia: aumento del tamaño hepático más de 9 cm en línea esternal, más de 11 cm en línea medio clavicular y 9 cm en línea axilar anterior derecha detectada por examen físico, ecosonograma o tomografía abdominal; esplenomegalia: Boyd 1 o mayor o aumento de tamaño del bazo por ecosonograma o tomografía). Laboratorio: hematología completa, LDH, AST, ALT, ALP, GGT, bilirrubina total y fraccionada procesados por el laboratorio central del HUC.

- Médula ósea: aspirado de cresta ilíaca realizado en el servicio de hematología, teñido con coloración de Wright y observación con microscopio óptico común, revisado por el mismo hematólogo experto; mielocultivos: realizados en los laboratorios del HUC: bacilo de Koch (BK) en medio Lowestein-Jensen y micología en medio Sabouraud y Micocel; biopsia de médula ósea de cresta ilíaca: realizado en el mismo momento de realizar aspirado pero en sitio

distinto, procesadas en el Instituto de Anatomía Patológica, de la Universidad Central de Venezuela, Sección de Patología Linfohematopoyética bajo supervisión del mismo patólogo en todas las ocasiones, con coloraciones de hematoxilina-eosina, Grocott y Ziehl- Nielsen y observación con microscopio óptico común.

Síndrome hemofagocitario: se consideró presente si se observaba el fenómeno en aspirado como histiocitos con inclusiones intracitoplasmáticas de otras células hemáticas como glóbulos rojos, plaquetas, células de la serie mieloide o linfoide. Se consideró presente en la biopsia si se reportaba histiocitos vacuolados. Se consideró hallazgo positivo si el fenómeno estaba presente en al menos de uno de los dos métodos. Diagnóstico final obtenido por cultivos de médula ósea, coloraciones especiales para hongos (Grocott) y micobacterias (Ziehl- Nielsen), hemocultivos para hongos. Otros diagnósticos asociados que no son reconocidos en la literatura como causante de citopenias no se registraron.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para análisis de datos demográficos se utilizó análisis de frecuencia. Para edad media y desviación estándar; para síntomas y signos hepatomegalia, esplenomegalia y adenomegalia: porcentajes; para exámenes de laboratorio media y desviación estándar para hemoglobina y mediana para el resto de los parámetros; para síndrome hemofagocitario: proporción y porcentaje; para diagnóstico final se dividió en: histoplasmosis y "otros diagnósticos" de estos se calculó la proporción con respecto al total de la n; en "otros diagnósticos" se especificó el tipo de patología. Se realizó cruce de variables entre el diagnóstico histoplasmosis y: hepatomegalia, esplenomegalia, adenomegalia y síndrome hemofagocitario utilizando prueba de Chi cuadrado o Fisher según el caso con nivel de significancia de 0,05. Se realizó cruce de variables entre el diagnóstico histoplasmosis y cada uno de los exámenes de laboratorio antes mencionados utilizando prueba no paramétrica de Wilcoxon con nivel de significancia de 0,05. Se calculó sensibilidad, especificidad y razón de verosimilitud para las variables que al relacionarlas con el diagnóstico de histoplasmosis dieron diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo "otros diagnósticos."

RESULTADOS

De los 36 casos del estudio 86,5 %²⁹ fueron del sexo masculino y 13,8 % (5) de sexo femenino con un rango de edad entre 20-54 años (media: 35,92; DS: 8,31).

De estos 36 casos, 20 tenían adenomegalias (55,5 %), 17 hepatomegalia (53,1 %), 13 esplenomegalia (36,1 %), 24 tenían hemofagocitosis (66,6 %).

La media de hemoglobina fue 8,31 g/dL (DS: 1,60). El resto de los parámetros de laboratorio no tuvieron distribución normal por lo que se utilizó mediana: glóbulos blancos: 2 800x10/mm³, plaquetas: 123000 x 10/mm³, LDH: 248 U/L, AST: 41 U/L, ALT:40 U/L, GGT: 113 U/L, bilirrubina total: 0,6 mg/dL/ FA: 181,5 U/L. No se logró obtener en todos los pacientes los datos de contejo de CD4+ y carga viral. El primer parámetro se obtuvo en 21 pacientes con una media 37,6 cels x mm³ de CD4+. El promedio de carga viral fue de 503 351 en los 12 pacientes a los que se les midió este parámetro.

El promedio del nivel de ferritina en 14 de los pacientes de los que se recogió el dato fue de 2 899,99 ng/mL. (Tabla 1).

Diagnósticos finales

Se diagnosticaron 14 casos de histoplasmosis diseminada (38,8 %), 3 casos de tuberculosis diseminada (8,3 %), 3 casos de sarcoma de Kaposi sistémico (8,3 %), 2 de criptococosis (1 diseminada y 1 meníngea) (5,5 %), 2 casos de linfoma (5,5 %) y en 11 casos no se obtuvo diagnóstico definitivo (30,5 %). De estos últimos casos, 3 se concluyeron como tuberculosis por la respuesta adecuada a tratamiento único con drogas antituberculosas; 1 caso de neurosífilis, 1 caso de sepsis de origen intraabdominal, 1 caso de shigellosis. Tres de los casos tuvieron casos 2 diagnósticos: 1 histoplasmosis y sarcoma de Kaposi (aunque este último no estuvo presente en médula ósea), neurosífilis y sarcoma de Kaposi, 1 caso de histoplasmosis y sepsis por neumococo. (Figura 1).

Tabla 1

Resultados de las variables medidas

	Histoplasmosis (n = 14)	No histoplasmosis (n = 22)	P (95 % IC)
Media de edad (rango)	37,7(20-54)	34,7(24-50)	N/S
Masculino y femenino	13 y 1	18 y 4	N/S
Signos y síntomas			
Fiebre	100 % (14/14)	100 % (22/22)	N/S
Hepatomegalia	57,1 % (8/14)	40,9 % (9/14)	N/S
Esplenomegalia	42,85 % (5/14)	36,4 % (8/22)	N/S
Adenomegalia	50 % (7/14)	59,1 % (13/22)	N/S
Laboratorio (mediana)			
Hemoglobina (g/dL)	8,4	8,1	N/S
Glóbulos blancos (x 10/mm ³)	2700	2900	N/S
Plaquetas (x10/mm ³)	107	129	N/S
LDH	349,5	224	P= 0,015
ALT	74	29	P= 0,067
AST	81	34	P= 0,023
FA	375	80	P= 0,07 N/S
GGT	131	98	N/S
Bilirrubina total	0,7	0,5	N/S
Médula ósea			N/S
Hemofagocitosis	11	13	P= 0,19 N/S
Hipoplásica	4	8	N/S
Normocelular	5	9	N/S
Hiper celular	5	5	N/S

N/S: No estadísticamente significativo.

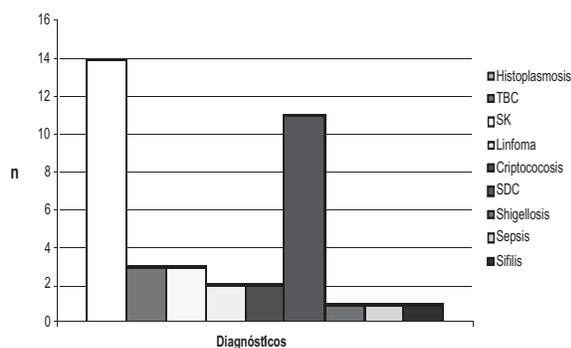


Figura 1. Diagnósticos finales.

Análisis de cruce de variables clínicas, síndrome hemofagocitario y laboratorio con el diagnóstico final histoplasmosis

Para este análisis se procedió a dividir la muestra en dos grupos: "histoplasmosis" (Grupo 1) o "no histoplasmosis" (Grupo 2) siendo los grupos de 14 y 22 casos respectivamente. Las adenopatías estuvieron presentes en 50 % (7) del grupo 1 y en 59,1 % (13) del grupo 2 ($P > 0,5$). La hepatomegalia se registró en 57,1 % (8) en grupo 1 y 40,9 % (9) en grupo 2, lo cual no representó diferencia estadísticamente significativa ($0,5 > P > 0,1$), igualmente no hubo diferencia estadística entre esplenomegalia 42,85 % (5) en el grupo 1 y 36,4 % (8) en el grupo 2 ($0,5 > P > 0,1$).

El síndrome hemofagocitario se evidenció en 78,57 % (11) del grupo 1 y en 59,09 % (13) del grupo

2; esta diferencia no fue estadísticamente significativa (P= 0,19). La sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de histoplasmosis fue de 78,6 % (0,52-0,92) y 41 % (0,23-0,61) respectivamente con un LR(+) de 1,3 (0,85-2,07), LR (-) de 0,52 (0,17-1,6).

Al realizar la comparación de los resultados de laboratorio entre los grupos 1 y 2, se encontró diferencia estadísticamente significativa en las mediana de: LDH (349,5 vs 224, P= 0,015), AST (81 vs 34, P= 0,023) y ALT (74 vs 29, P= 0,0067); hubo diferencia no estadísticamente significativa entre las medianas de FA (375 vs 80, P= 0,07), GGT (131 vs 98, P= 0,07), Glóbulos blancos (2 700 vs 2 900, P= 0,62).

Síndrome hemofagocitario y otros diagnósticos

El síndrome hemofagocitario se observó en 2 de 3 casos de TBC en los 3 casos de sarcoma de Kaposi, en 1 de 2 casos de criptococosis meníngea, en ninguno de 2 casos de linfoma, en 5 de 11 (45,45 %) casos sin diagnóstico definitivo.

DISCUSIÓN

El programa de entrega gratuita de terapia antirretroviral en Venezuela se inició en 1999 y su uso extensivo se ha logrado durante los años 2000 y 2001; aunque esto ha hecho que veamos un número menor de pacientes en estadio C3 con enfermedad avanzada, existen factores que determinan que aun están en nuestros hospitales una importante cantidad de pacientes naive severamente enfermos; estos factores se resumen básicamente en el ámbito social y van desde desinformación y mitos acerca de la enfermedad, práctica sexual insegura, falta de orientación adecuada a los pacientes seropositivos asintomáticos, imposibilidad de conseguir medicamentos para la terapia profiláctica o de prevención secundaria de agentes oportunistas, costos de los exámenes de laboratorio (carga viral, inmunofenotipaje linfocitario, serologías, etc.) hasta hechos tan personales como negación de la enfermedad.

Estos pacientes con enfermedad avanzada, infectados por agentes oportunistas se presentan con diferentes síndromes clínicos dependiendo de dicho agente. Nuestro trabajo se enfocó en los pacientes que acuden con cuadros clínicos inespecíficos, citopenias y fiebre y en el plan de trabajo está indicada la

realización de la toma de una muestra de médula ósea para cultivo, aspirado y biopsia para orientar el diagnóstico ²⁸.

Los hallazgos diagnósticos de este trabajo reafirman lo que se había observado en trabajos previos en nuestro medio con este tipo de paciente acerca de la alta prevalencia de histoplasmosis en comparación con complejo *Micobacterium avium* (MAC) y tuberculosis ^{6,7,26}, situación que sigue contrastando con los reportes europeos y norte americanos. En una publicación norteamericana reciente de pacientes VIH y fiebre con una muestra comparable a la nuestra, de los 32 diagnósticos realizados por médula ósea, 25 fueron MAC, 5 TBC y apenas 2 histoplasmosis diseminada ⁸.

Aunque no se obtuvieron los valores de CD4+ y carga viral en todos los pacientes, la media de CD4+ fue menor de 50 x mm³ y la carga viral estuvo por encima de 500 000, lo que hace que nuestra muestra sea representativa de la población de pacientes VIH severamente inmunosuprimidos hospitalizados y posiblemente nuestros resultados no son extrapolables a población ambulatoria con menor deterioro inmunológico.

Al realizar el análisis del grupo de pacientes con histoplasmosis en comparación con los "no histoplasmosis" no se encontró diferencia en cuanto a los hallazgos clínicos más constantes que la literatura reporta para esta patología ²⁷; la proporción de pacientes con hepatomegalia, esplenomegalia y adenomegalias fue muy similar entre los grupos y sin diferencia estadística.

Se registraron valores más altos y estadísticamente significativos en las medias de LDH, AST Y ALT, lo cual es un hallazgo consistente con lo reportado en la literatura mundial ^{5,14,15}. No se encontraron diferencias en los valores hematológicos (Hemoglobina, plaquetas y leucocitos) posiblemente porque estos eran los criterios de inclusión de nuestra muestra.

El hallazgo de hemofagocitosis reactiva en la médula ósea estuvo presente en 66 % del total de la muestra, lo cual es un valor superior a la mayoría de los reportes de la literatura mundial. Abrams lo reportó en 17 % de 6 pacientes y Castilla en 4 % de 49 pacientes. Existe sin embargo, un reporte de 1984, que al igual que en nuestro caso se observó el

fenómeno en 63 % de 12 casos²⁹⁻³².

En la comparación entre los dos grupos este fenómeno se observó en 20 % más en el grupo histoplasmosis, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($P=0,19$) lo que está acorde con buena parte de la literatura, en la cual se refiere como un hallazgo frecuente pero no específico de algún agente oportunista^{11,12}. Sin embargo, el hecho de que sí existe una diferencia entre grupos, es posiblemente lo que motivó la publicación de varios trabajos que lo asocian con histoplasmosis^{13,14}; estos trabajos, a la luz de los resultados de nuestro grupo control, pierden su valor como herramienta diagnóstica, sin descartar su uso, sobre todo en situaciones donde es probable que no se tenga una mejor evidencia y es necesario iniciar una acción terapéutica empírica temprana antes de conocer los resultados de los mielocultivos, considerando además, que la nuestra es una población con alta prevalencia de histoplasmosis. En el HUC y posiblemente en otras poblaciones de pacientes VIH severamente inmunosuprimidos de Venezuela, la histoplasmosis diseminada es la infección oportunista más frecuente en los pacientes que se presentan con citopenias y síndrome febril.

El hallazgo de síndrome hemofagocitario, aunque es un fenómeno muy prevalente en estos pacientes, no establece diferencias en la predicción del diagnóstico final de histoplasmosis. Los valores de LDH, AST y ALT son más altos en los pacientes con histoplasmosis que en los pacientes VIH, citopénicos con otro diagnóstico final y no se logró establecer un patrón de variables clínicas y paraclínicas que, combinadas, sean factores predictores estadísticos con alto grado de certeza de histoplasmosis diseminada en pacientes VIH.

REFERENCIAS

1. Fauci A. The AIDS epidemic. *N Engl J Med*. 1999;341(14):1046-1050.
2. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1998;338(13):853-860.
3. Rosenberg PS. Scope of the AIDS epidemic in the United States. *Science*. 1995;270:1372-1375.
4. Hoyert DL, Kochanek KD, Murphy SL. Deaths: Final data for 1997 *Natl Vital Stat Rep*. 1999;47(19):1-104.
5. Fauci A, Clifford H. Human Immunodeficiency Virus (HIV) disease: AIDS and related disorders. Harrison's. 15ª edición. Editorial McGraw Hill; 2001.p.1852-1912.
6. García C, Pérez M. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida: discrepancia entre los diagnósticos clínicos de sus complicaciones y los hallazgos de autopsia. Trabajo especial de Investigación para optar al título de Especialista de Medicina Interna en la Universidad Central de Venezuela. Octubre 1998.
7. Rosas-Uribe A, Linares Y, Stevenson N. La biopsia de Médula ósea en la infección por VIH o SIDA: Características clínicas e histológicas en 100 pacientes venezolanos. *Patología*. 1998;36:331-339.
8. Akpek G, Lee SM, Gagnon DR. Bone marrow aspiration, biopsy and culture in the evaluation of HIV-infected patients for invasive Mycobacteria and Histoplasma infections. *Am J Hematol*. 2001; 67:100-106.
9. Benito N, Nuñez A, Górgolas M. Bone marrow biopsy in the diagnosis of fever of unknown origin in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med*. 1997;157:1577-1580.
10. Reiner A, Spivak J. Hematophagic Histiocytosis. A report of 23 new patients and review of the literature. *Medicine*. 1988;67(6):369-388.
11. Namiki TS, Boone DC, Meyer PR. A comparison of bone marrow findings in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS related conditions. *Hematol Oncol*. 1987;5:99-106.
12. Osborne BM, Guarda LA, Butler JJ. Bone marrow biopsies in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol*. 1984;15:1048-1053.
13. Koduri, PR, Chundi V, DeMarais P. Reactive Hemophagocytic Syndrome: A new presentation of disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1995;21:1453-1455.
14. Majluf-Cruz AS, Hurtado R, Souto-Meriño C. Síndrome hemofagocítico asociado a histoplasmosis en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida: descripción de tres casos y revisión de la literatura. *Sangre*. 1993;38(1):51-55.
15. Koduri PR, Carandang G, DeMarais P. Hyperferritinemia in reactive hemophagocytic Syndrome. Report of four adult cases. *Am J Hematol*. 1995;49:247-249.
16. Risdall JR, McKenna RW, Nesbit ME, et al. Virus associated hemophagocytic syndrome. A benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer*. 1979;44:993-1002.

SÍNDROME HEMOFAGOCITARIO

17. McKenna RW, Risdall RJ, Brunning RD. Virus associated hemophagocytic syndrome. *Human Pathol.* 1981;12:395-398.
18. Weintraub M, Siegman-Igra Y, Josiphov J, Rahmani R, Liron M. Histiocytic hemophagocytosis in miliary tuberculosis. *Arch Intern Med.* 1984;144:2055-2056.
19. Risdall RJ, Brunning RD, Hernandez JI, Gordon DH. Bacteria associated hemophagocytic syndrome. *Cancer.* 1984;54:2986-2972.
20. Ezdinli EZ, Kucuc O, Chedid A, et al. Hypogammaglobulinemia and hemophagocytic syndrome associated with lymphoproliferative disorders. *Cancer.* 1986;57:1024-1037.
21. Manoharan A, Painter D. Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet.* 1982:881.
22. Reisman RP, Graco MA. Virus associated hemofagocytosis síndrome due to Epstein-Barr virus: *Human Pathol.* 1984;15:290-293.
23. Wong KF, Hui FK, Chan JCK, Ha SY. The acute lupus hemophagocytic syndrome. *Ann Intern Med.* 1991;114:387.
24. Taylor HG, Berenberg JL. Bone marrow phagocytosis in sarcoidosis. *Arch Intern Med.* 1982;142:479-480.
25. Martín-Moreno S, Soto-Guzman O, Bernalado-de-Quiros J. Pancitopenia due to hemophagocytosis in patients with brucellosis: A report of four cases. *J Infect Dis.* 1983;147:2055-2056.
26. Redondo MC. Disseminated Histoplasmosis in Venezuelan AIDS patients. *Infect Dis in Clin Pract.* 4(4):300-303.
27. Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: Clinical findings, diagnosis and treatment. *Medicine (Baltimore).* 1990;69:361-374.
28. Ciaudo M, Doco-Lecompte T, Guettier C. Revised indications for bone marrow examinations in HIV-infected patients. *Eur J Haematol.* 1994;53:168-174.
29. Luke A, Rodgers Perkocha, George. Hematologic aspects of human immunodeficiency virus infection: Laboratory and clinical considerations. *Am J Hematol.* 1988;29:94-105.
30. Abrams DI, Chinn EK, Lewis BJ. Hematologic manifestation in homosexual men with Kaposi's sarcoma. *Am J Clin Pathol.* 1984; 81:13.
31. Castella A, Croxson TS, Mildvan D. The bone marrow in AIDS: A histologic, hematologic and microbiologic study. *Am J Clin Pathol.* 1985;84:425.
32. Spivak JL, Bender BS, Quinn TC. Hematologic abnormalities in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med.* 1984;77:224.

Tumoración de crecimiento rápido en muslo de paciente femenina de 72 años de edad

Carlos E Fernández R.*

RESUMEN

Paciente femenina de 72 años de edad hipertensa, portadora de enfermedad de Rendu Osler Weber, quien consultó por presentar una masa de aproximadamente 6 meses de evolución en la cara anterior del muslo izquierdo; la resonancia magnética de la zona demostró la presencia de lesión ocupante de espacio en los compartimientos musculares del muslo, de aspecto sólido bien delimitada por los planos aponeuróticos; en forma ambulatoria le fue tomada biopsia con aguja de Trucut y la biopsia resultó en un liposarcoma pleomórfico; se resecó quirúrgicamente y se aplicó radioterapia local. La evolución de la paciente fue satisfactoria sin evidencia de recidiva en los siguientes 12 meses de control.

Palabras clave: Liposarcoma pleomórfico. Tumores de partes blandas.

ABSTRACT

We report the case of a 72-year old female patient with a history of hypertension and a Rendu Osler Weber syndrome, who consulted because she had a mass in the anterior area of her left thigh present during the last 6 months. Magnetic resonance showed a solid lesion that occupied the muscular compartments. A biopsy by Trucut was done and the pathological report was a pleomorphic liposarcoma which was excised and treated with local

radiotherapy. The patient's evolution was satisfactory and no evidence of relapse was found in the year.

Key words: Sarcoma. Pleomorphic liposarcoma. Soft tissue sarcomas.

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas reúnen un heterogéneo grupo de tumores de origen mesodérmico. La mayoría de las veces se presentan como tumoraciones asintomáticas, frecuentemente localizadas en las extremidades, aunque también se pueden localizar en cuello, tórax y retroperitoneo. La realización de estudios de imágenes bien seleccionados permite definir el tamaño y extensión local del tumor, clasificar la lesión, dirigir la biopsia y hacer seguimiento postratamiento. La Asociación Americana de Oncología adoptó un sistema de clasificación de los sarcomas tomando en cuenta las características histológicas, el tamaño y profundidad del tumor y la presencia de metástasis a distancia. A pesar del tratamiento quirúrgico y la radioterapia coadyuvante las metástasis, la recidiva tumoral y el fallecimiento afectan a cerca del 50 % de los pacientes con sarcomas de alto grado. El órgano más afectado por las metástasis es el pulmón; las mismas ocurren generalmente en el segundo a tercer año desde el diagnóstico. La comprensión de las bases moleculares de estos tumores permitirá en un futuro no muy lejano aplicar este conocimiento para un más efectivo tratamiento.

* Servicio de Medicina Interna Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Caracas- Venezuela.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 72 años de edad hipertensa, con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad de Rendu Osler Weber, en control ambulatorio en la consulta de medicina interna del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”.

En uno de sus controles manifestó haber notado la presencia de una tumoración localizada en la región anterior del muslo izquierdo, de 6 meses de evolución y la que había duplicado su tamaño en ese lapso de tiempo. Negó antecedentes de traumatismos recientes u otro pertinente de importancia. Los hallazgos al examen físico confirmaron la presencia de una tumoración de 12 x 7 cm, localizada en la cara anterior de la extremidad inferior izquierda a la altura de la región femoral, de fácil palpación, de límites muy bien definidos, de consistencia firme y que no era dolorosa a la movilización, tampoco se evidenciaron cambios en la temperatura local o en la piel circundante a la lesión. Los exámenes paraclínicos sólo demostraron la presencia de elevación de la VSG en la 1ª hora de 60 mm y en la 2ª hora de 80 mm; el resto de los exámenes de laboratorio fue normal.

La radiología de tórax mostró aumento de la radio transparencia en los campos medios y superiores y calcificación del anillo valvular aórtico, el resto del estudio resultó normal.

La resonancia magnética nuclear (RMN) del miembro inferior izquierdo demostró la presencia de una lesión ocupante de espacio de 12,3 x 6 cm que involucraba el recto anterior del muslo, de límites bien definidos sobre el plano aponeurótico; con un comportamiento de señal mixto, mostrando un área sólida y otra de carácter líquido, sin compromiso de estructuras óseas adyacentes y edema discreto en el celular subcutáneo. Figura 1A - 1B.

Con estos hallazgos se procedió a la toma de biopsia con aguja de Tru Cut lo que se hizo en forma ambulatoria bajo anestesia local. La biopsia fue informada como Liposarcoma pleomórfico, moderadamente indiferenciado; se realizó inmunohistoquímica que fue positiva para vimentina en las células tumorales, y positiva para actina y CD34 en las paredes vasculares; la proteína S100 fue repetidamente negativa en la muestra; todos estos hallazgos fueron consistentes para el diagnóstico de Liposarcoma pleomórfico moderadamente indiferenciado.

Los estudios de extensión fueron negativos, razón por la que se trataba de una lesión T2a N0 M0 G2.

Se intervino quirúrgicamente, logrando la resección de toda la tumoración y luego recibió radioterapia coadyuvante con excelente respuesta a la misma. En el control de RMN posterior al tratamiento no se apreciaron señales de tumor en la zona afectada, actualmente la paciente es evaluada periódicamente y su evolución ha sido favorable. Figura 2A - 2B.

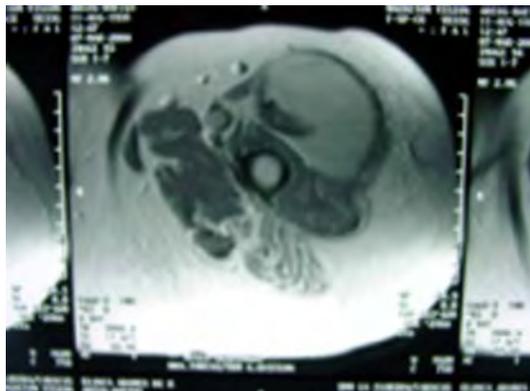


Figura 1A - 1B.

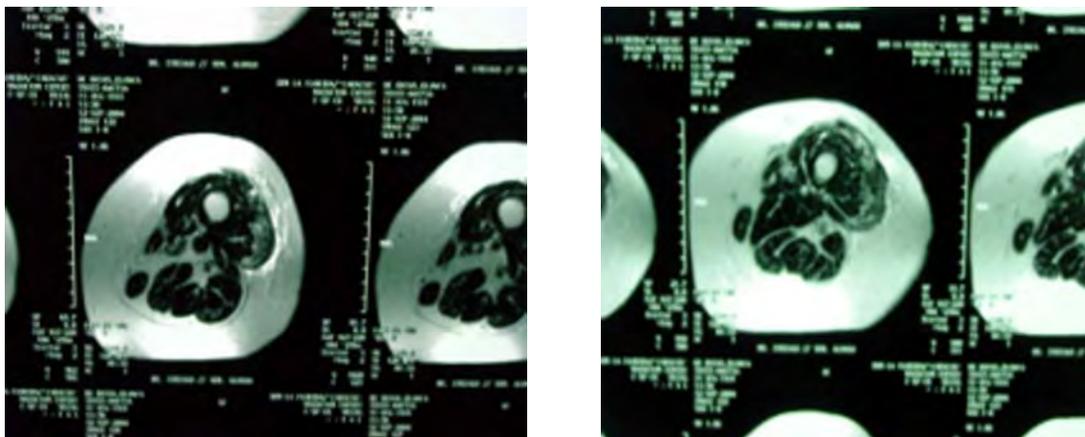


Figura 2A - 2B.

DISCUSIÓN

Los sarcomas comprenden un heterogéneo e infrecuente grupo de tumores de origen mesenquimatoso, que incluyen a los de origen en el tejido óseo (osteosarcomas y condrosarcomas), el Sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma que es el más frecuente de estos tumores en niños y otros.

Entre estos se encuentra el liposarcoma que representa cerca del 15 % de estas lesiones tumorales.

Para el año 2004 en EE.UU se reportaron cerca de 8 680 nuevos casos y 3 660 muertes las que representaron 0,63 % de la mortalidad total y 1,15 % de las muertes atribuidas a cáncer en ese país ¹.

Estos tumores pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo; la localización más frecuente es en las extremidades (59 %), tronco (19 %), retroperitoneo (15 %) y en la cabeza y cuello (9 %) ².

Actualmente se conocen más de 50 tipos histológicos de sarcomas de los cuales los más comunes son el histiocitoma (28 %), leiomyosarcoma (12 %), liposarcoma (15 %), tumores malignos de los nervios periféricos (6 %) y el rhabdomyosarcoma que es el más frecuente de los sarcomas en niños ³.

Los liposarcomas representan el tipo histológico de sarcoma más común en los tejidos blandos. En el curso de los últimos años, la aplicación de técnicas

de citogenética y biología molecular han permitido realizar importantes avances conceptuales que han conducido a un nuevo esquema de clasificación.

El liposarcoma pleomórfico de alto grado representa el 5 % de todos liposarcomas y el 20 % de los sarcomas pleomórficos. La localización más habitual es la extremidad inferior. Histológicamente la mayoría de los casos corresponden a sarcomas pleomórficos con variable cantidad de lipoblastos atípicos. Se han descrito dos variantes morfológicas sin connotaciones pronósticas importantes. En los estudios multivariantes se han señalado que la edad, localización central, tamaño tumoral e índice de mitosis son factores pronósticos independientes de una evolución desfavorable. La tasa de recidivas y metástasis es del 30 %-50 % y la de mortalidad del 40 %.

Se ha tratado en varios estudios de determinar factores de riesgo predisponentes y de ellos, el más claro es la exposición a radiaciones particularmente en aquellos casos en que se aplicaron como parte de tratamiento del cáncer, con un período de latencia de hasta 10 años ⁴. Otros factores relacionados son la exposición a herbicidas, el ácido fenoxiacético y los preservativos que en su composición contienen clorofenoles ^{5,6}. El linfedema crónico posterior a la disección axilar ha sido asociado con el liposarcoma (síndrome de Stewart Treves) ⁷.

Alteraciones genéticas específicas han sido relacionadas con los sarcomas así como con otras tumoraciones; entre los oncógenes relacionados se encuentran el MDM2, N-mic, c-erbB2 y los miembros de la familia de oncógenes ras ^{8,9}.

La presentación clínica más común es la de una tumoración asintomática de crecimiento variable pero que generalmente es rápido; el edema, dolor localizado al área del tumor y la incapacidad funcional pueden aparecer tardíamente cuando la lesión compromete estructuras vasculares y nerviosas vecinas. El diagnóstico clínico debe estar fundamentado en una alta sospecha, el examen metódico en el que se deben considerar el tamaño y localización de la lesión, sus características semiológicas y el contexto clínico en que aparece la misma.

El uso racional de métodos diagnósticos complementarios es fundamental en estos casos.

Los estudios de imágenes son de una incalculable utilidad, de una adecuada selección del método depende en gran parte la rapidez del diagnóstico y la toma de decisiones posteriores adecuadas; la radiología simple es útil cuando se trata de tumores de estirpe ósea. La radiología simple de tórax proporciona información para el diagnóstico y seguimiento de lesiones metastásicas a pulmón, recordando que es este el órgano donde más frecuentemente ocurre la siembra metastásica de estos tumores. La tomografía computada está limitada en su utilidad a la evaluación de las metástasis pulmonares y particularmente a la evaluación de los sarcomas de localización retroperitoneal ¹⁰. La RMN ha comprobado en forma suficiente ser el método de elección para la evaluación de los sarcomas de las extremidades; la misma proporciona imágenes de alta calidad donde se definen muy bien el tumor y su relación con las estructuras adyacentes al mismo, lo que permite tomar decisiones en cuanto a la toma de muestras de biopsias, reseccabilidad; asimismo se utiliza la misma para la evaluación de posibles recidivas tumorales y el seguimiento posterior al tratamiento ¹¹⁻¹³.

Para el diagnóstico definitivo es necesaria la toma de muestras de tejido en cantidad suficiente que permitan al patólogo una adecuada evaluación del tejido enviado y así un preciso reporte. Para ello se dispone de diferentes técnicas para la realización de

biopsia.

La punción y aspiración con aguja fina es aceptada como un método adecuado cuando es realizada en forma dirigida con métodos auxiliares de imágenes que permitan una toma de muestra precisa sobre el área deseada, reduciendo la posibilidad de toma de muestras poco representativas insuficientes para el diagnóstico, la eficacia diagnóstica varía de 60 % a 96 % en diferentes estudios ¹³.

La biopsia con aguja de Tru Cut es el método de elección para el diagnóstico de los tumores de tejidos blandos, proporciona cantidad suficiente de tejido para estudio de microscopía de luz y electrónica, citometría de flujo e inmunohistoquímica, así como una frecuencia de complicaciones que no es superior al 1 %. La eficacia y seguridad del método se eleva cuando es dirigida por estudios de tomografía computada o sonografía; este método ha demostrado una eficacia diagnóstica de 93 % en la mayor parte de las series estudiadas ¹⁴.

Las biopsias incisionales y escisionales se reservan para aquellos casos donde por la localización del tumor la toma de muestra no es posible por los métodos antes descritos o en aquellos casos que las lesiones tumorales sean menores a 3 cm donde es recomendada la biopsia escisional.

Para la clasificación del tumor así como para establecer el pronóstico, la Asociación Americana de Oncología propuso una clasificación basada en el grado histológico, el tamaño del tumor, la profundidad del mismo y la presencia de metástasis a distancia o a ganglios linfáticos ¹⁵ Tabla 1.

El grado histológico del tumor es el factor pronóstico más importante; los elementos como son la diferenciación, el pleomorfismo, la presencia de necrosis y el número de mitosis son tomados en cuenta por el patólogo para establecer el grado histológico del tumor; es de hacer notar que cuando estas muestras son evaluadas por patólogos generales de 30 % a 40 % son mal clasificadas, como lo demuestran los trabajos de Singer S y Shiraki ^{16,17}, razón por la que siempre es recomendable la evaluación de patólogos suficientemente entrenados en la materia. El potencial metastásico de estos tumores está relacionado con el grado de diferenciación, las lesiones de bajo grado es de 5 % a 10 %, para las de grado intermedio es de 25 % a 30 % y las

Tabla 1

Clasificación de los sarcomas de partes blandas

Tumor primario				
T1	Tumor < 5 cm			
	T1a Tumor superficial.			
	T1b Tumor profundo.			
T2	Tumor > 5 cm			
	T1a Tumor superficial.			
	T1b Tumor profundo			
Metástasis a ganglios regionales.				
N0	Sin metástasis a ganglios regionales.			
N1	Con metástasis a ganglios regionales.			
Metástasis a distancia.				
M0	Sin metástasis a distancia.			
M1	Con metástasis a distancia.			
Grado histológico				
G1	Bien diferenciado.			
G2	Moderadamente diferenciado.			
G3	Pobremente diferenciado.			
G4	Indiferenciado.			
Estadio I	T1a,1b,2 ^a ,2b	N0	M0	G1-G2
Estadio II	T1a,1b,2 ^a	N0	M0	G3-G4
Estadio III	T2b	N0	M0	G3-G4
Estadio IV	Cualquier T	N1	M0	Cualquier G
	Cualquier T	N0	M1	Cualquier G

de alto grado puede llegar al 60 %¹⁸.

El tamaño del tumor también ha sido involucrado como factor pronóstico, lesiones menores de 5 cm tienen una supervivencia en 5 años mayores a 84 % en contraste a aquellas mayores de 15 cm cuya supervivencia en ese mismo tiempo no es superior al 33 %¹⁹.

Las metástasis afectan de manera importante el pronóstico de los pacientes, la invasión tumoral a ganglios linfáticos es infrecuente y sólo se observa en 5 % de los casos particularmente en algunos sarcomas como el rhabdomyosarcoma, el histiocitoma maligno y el sarcoma de tejido sinovial donde las metástasis a ganglios linfáticos pueden estar presentes en 20 % de los casos.

El tratamiento de estos tumores es fundamentalmente quirúrgico y la decisión de la modalidad de tratamiento está dada por varios factores, entre ellos el tamaño y localización del tumor, su profundidad y compromiso de estructuras vecinas vasculares y nerviosas; una vez evaluada la posibilidad de resección del tumor se intentará la resección amplia

del mismo estableciendo como meta dejar un mínimo de 2 cm de margen libres de tumor²⁰⁻²². En los casos que sea imposible la resección del tumor el tratamiento será la amputación de la extremidad para aquellas lesiones de localización en las extremidades.

Después de los años 70 la radioterapia coadyuvante posoperatoria ha demostrado ser efectiva como parte del tratamiento; en un estudio controlado la supervivencia en 10 años de los pacientes que recibieron radioterapia posoperatoria fue de 98 % contra 70 % de aquellos que no la recibieron (P= 0,0001²³).

La recomendación actual es la radioterapia coadyuvante en los sarcomas de grado intermedio o alto, independientemente del tamaño del tumor y a todos aquellos mayores de 5 cm independientemente del grado de diferenciación.

Existen diferencias de opinión en lo que respecta a la radioterapia pre-operatoria y a la braquiterapia, algunos trabajos recientes establecen que la radioterapia pre operatoria si bien aumenta el riesgo

de sangrado durante la cirugía puede disminuir la frecuencia de recaídas tumorales en 3 años de seguimiento ²⁴⁻²⁶.

La recomendación de quimioterapia a tumores resecables sigue siendo controversial, la misma se reserva para lesiones irresecables; revisiones recientes plantean una serie de consideraciones teóricas que podrían sustentar la utilización de quimioterapia pre operatoria como parte del tratamiento de los sarcomas de partes blandas, en torno a esto no existe actualmente consenso que soporte la recomendación de esta estrategia terapéutica ²⁷⁻²⁹.

La mayoría de las recurrencias ocurren en los 2 primeros años después de completado el tratamiento, es la evaluación clínica periódica la mejor herramienta para detectar a tiempo la recurrencia del tumor; es recomendable la realización de radiología de tórax cada 3 meses en el primer año y cada 6 meses en el segundo año de seguimiento para luego hacerla con frecuencia anual hasta cumplir los 5 años de seguimiento; la realización de RMN cada 6 meses durante los 2 años después de cumplido el tratamiento es recomendada por la mayoría de los grupos de trabajo ³⁰. El tratamiento de las recurrencias debe estar destinado a la resección quirúrgica de la lesión combinada con radioterapia local. Cuando la enfermedad a distancia afecta el pulmón la resección pulmonar completa aumenta la supervivencia de 15 % a 40 % en aquellos casos que la enfermedad pulmonar está limitada a menos de 4 nódulos ^{31,32}.

El tratamiento es fundamentalmente multidisciplinario con la participación del médico internista, cirujano y oncólogo; haciendo de la toma de decisiones un proceso concertado donde la conducta está siempre orientada en beneficio del paciente.

REFERENCIAS

1. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin*. 2004;54:8-29.
2. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6ª edición. Filadelfia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:1841-1891.
3. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: A study of 1 240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer*. 2001;91:1914-1926.
4. Fong Y, Coit DG, Woodruff JM, Brennan MF. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1 772 sarcoma patients. *Ann Surg*. 1993;217:72-77.
5. Hardell L, Sandström A. A case-control study: Soft tissue sarcoma and exposure to phenoxyacetic acids or chlorophenols. *Br J Cancer*. 1979;39:711-717.
6. Smith AH, Pearce NE, Fisher DO. Soft tissue sarcoma and exposure to phenoxyherbicides and chlorophenols in New Zealand. *J Nat Cancer Inst*. 1984;73:1111.
7. Zahm SH, Fraumeni JF Jr. The epidemiology of soft tissue sarcoma. *Semin Oncol*. 1997;24:504-514.
8. Vorburger SA, Hunt KK. *Experimental Approaches*. En: Pollock RE, editor. *Soft Tissue Sarcomas*. Hamilton, Ontario, BC Decker, Inc.; 2002.p.89-109.
9. Latres E, Drobnjak M, Pollack D, et al. Chromosome 17 abnormalities and TP53 mutations in adult soft tissue sarcomas. *Am J Pathol*. 1994;145:345-355.
10. Heslin MJ, Smith JK. Imaging of soft tissue sarcomas. *Surg Oncol Clin N Am*. 1999;8:91-107.
11. Hanna SL, Fletcher BD. MR imaging of malignant soft-tissue tumors. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 1995;3:629-650.
12. Demas BE, Heelan RT, Lane J, et al. Soft-tissue sarcomas of the extremities: Comparison of MR and CT in determining the extent of disease. *AJR Am J Roentgenol*. 1988;150:615-620.
13. de Saint Aubain Somerhausen N, Fletcher CD. Soft-tissue sarcomas: An update. *Eur J Surg Oncol*. 1999;25:215-220.
14. Dupuy DE, Rosenberg AE, Punyatabandhu T, et al. Accuracy of CT-guided needle biopsy of musculoskeletal neoplasms. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;171:759-762.
15. Greene FL, Page DL, Fleming FD, et al. *American Joint Committee on Cancer: Cancer Staging Manual*. 6ª edición. Nueva York, NY: Springer; 2002:221-226.
16. Singer S. New diagnostic modalities in soft tissue sarcoma. *Semin Surg Oncol*. 1999;17:11-22.
17. Shiraki M, Enterline HT, Brooks JJ, et al. Pathologic analysis of advanced adult soft tissue sarcomas, bone sarcomas, and mesotheliomas. The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) experience. *Cancer*. 1989;64:484-490.
18. Coindre JM, Terrier P, Bui NB, et al. Prognostic factors

- in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *J Clin Oncol.* 1996;14:869-877.
19. Ramanathan RC, A'Hern R, Fisher C, Thomas JM. Modified staging system for extremity soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol.* 1999;6:57-69.
 20. Herbert SH, Corn BW, Solin LJ, et al. Limb-preserving treatment for soft tissue sarcomas of the extremities. The significance of surgical margins. *Cancer.* 1993;72:1230-1238.
 21. Tanabe KK, Pollock RE, Ellis LM, et al. Influence of surgical margins on outcome in patients with preoperatively irradiated extremity soft tissue sarcomas. *Cancer.* 1994;73:1652-1659.
 22. National Institute of Health consensus development panel on limb-sparing treatment of adult soft tissue sarcoma and osteosarcomas. *Proceedings of Cancer Treatment Symposium, 1985:1-5.*
 23. Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol.* 1998;16:197-203.
 24. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: A randomized trial. *Lancet.* 2002;359:2235-2241.
 25. Prosnitz LR, Maguire P, Anderson JM, et al. The treatment of high-grade soft tissue sarcomas with preoperative thermoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45:941-949.
 26. Bujko K, Suit HD, Springfield DS, Convery K. Wound healing after preoperative radiation for sarcoma of soft tissues. *Surg Gynecol Obstet.* 1993;176:124-134.
 27. Rahoty P, Konya A. Results of preoperative neoadjuvant chemotherapy and surgery in the management of patients with soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol.* 1993;19:641-645.
 28. Pisters PW, Ballo MT, Patel SR. Preoperative chemoradiation treatment strategies for localized sarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:535-542.
 29. Levine EA, Trippon M, Das Gupta TK. Preoperative multimodality treatment for soft tissue sarcomas. *Cancer.* 1993;71:3685-3689.
 30. Vanel D, Shapeero LG, De Baere T, et al. MR imaging in the follow-up of malignant and aggressive soft-tissue tumors: Results of 511 examinations. *Radiology.* 1994;190:263-268.
 31. Whooley BP, Mooney MM, Gibbs JF, Kraybill WG. Effective follow-up strategies in soft tissue sarcoma. *Semin Surg Oncol.* 1999;17:83-87.
 32. van Geel AN, Pastorino U, Jauch KW, et al. Surgical treatment of lung metastases: The European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. *Cancer.* 1996;77:675-682.