

Proyección de la SVMI hacia la Comunidad

Trina Navas Blanco, Mario Patiño Torres

La Sociedad Venezolana de Medicina Interna, en su año cincuentenario se ha trazado entre sus metas fundamentales la proyección del médico internista a la comunidad y la educación médica continua hacia la población general. La mayoría de las veces, estas dos metas se fusionan en estrategias que se realizan en una sola acción.

La proyección a la comunidad del concepto del médico internista, se viene implementando a través de una estrategia informativa en los medios de comunicación social, que son:

- 1) la creación del “Boletín Informativo de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna” dirigido tanto a la comunidad como a los agremiados, que se genera periódicamente en el inserto de salud del diario El Nacional, donde se ofrecen a la comunidad conceptos básicos necesarios para el cuidado de su salud y se promueven las actividades de la sociedad dirigidas; este boletín tiene alcance nacional haciendo conocer las logros y creamos expectativas en la comunidad acerca de las actividades que sus médicos realizan para ellos,
- 2) las notas de prensa mensuales con la colaboración de la empresa Tips, donde se generan conceptos y explicaciones sencillas para el público acerca de diversas enfermedades, realzando la importancia de la acción del internista en cada tema tratado. Esta nota de prensa a su vez, genera la necesidad por parte de los medios impresos y audiovisuales de profundizar en el

tema, siendo solicitada la acción de los autores a través de entrevistas impresas o personales, donde se proyectan diversas personalidades de la medicina interna del país, logrando de esta forma la proyección del internista de cada región del país.

- 3) actividades educativas para la comunidad, basadas en los principios de la “Escuela de la Comunidad Dr. Mario Ogni Cechini”, donde se cuenta con la colaboración de los internistas, particularmente aquellos voluntarios que conforman la comisión de educación de la comunidad, en conjunto con la colaboración de estudiantes de medicina, para lograr metas como las de los capítulos falconianos y merideños, así como las actividades de prevención llevadas a cabo en Caracas con la colaboración de diversas empresas.

Dos ejemplos recientes fueron un encuentro con la Comunidad, coordinado por el Dr. Mario Patiño y la Caminata Cincuentenaria de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna”, realizada el 13 de agosto, con más de 400 inscritos, avalada por la Federación Venezolana de Atletismo (FVA) y para la cual se realizó la primera “Clínica de Caminata”, dictada por el juez venezolano de experiencia internacional Raomir Hernández, que permitió mejorar la técnica de los caminantes aficionados y público en general.

Paralelo a este acto deportivo, colaboradores y amigos de la Sociedad como los son la Cámara

Venezolana del Medicamento (CAVEME), CECODAP, la Fundación Daniela Chappard y la Organización Nacional de Trasplante de Venezuela (ONTV), y con material editado por la Sociedad, ofrecieron al público educación médica en temas tan importantes como cuidados básicos de salud, prevención en SIDA, derechos de niños y adolescentes y calidad de medicamentos e ilícitos farmacéuticos, de tal manera que se combinaron el deporte y la educación médica, logrando posicionar la Medicina Interna ante nuestras comunidades con el consiguiente cumplimiento de metas.

- 4) Este último punto es la vía más ambiciosa de educación a la comunidad, y para ello se han firmado convenios con la empresa Jhonson & Jhonson, para facilitar las estrategias de llegar a objetivos más directos, con la consecuente optimización del trabajo realizado. En este convenio la Sociedad ofrece a sus voluntarios y su pericia médica y de educación a la comunidad y la empresa nos ofrece las estrategias de llevar el mensaje de forma más eficaz a nuestra población objeto. Un ejemplo de esto fue el ya mencionado "Día de la Prevención" y lo será la jornada educativa que se realizará para la empresa General Motors de Venezuela en Valencia donde se planifica atender aproximadamente a 400 personas y en el año próximo, estaremos entrando en

las áreas educativas a nivel de maestros, estudiantes, ambos grupos de primaria y secundaria, perfeccionando los planes propuestos.

Estos convenios combinan la necesidad de nuestra sociedad de promover la salud y función del internista en la población general en los 3 niveles de atención y la responsabilidad empresarial, concepto de vital importancia, de gran valor para la población y que nos brinda la oportunidad de asesorar y orientar metas y estrategias .

Se realizaron simultáneamente los siguientes convenios: con la empresa J&J, la Universidad Central de Venezuela y la Cámara Venezolana de la Educación Privada, para actuar en un concierto multidisciplinario de especialidades los cual nos permitirá compartir con diversas facultades de ciencias y humanidades, llegar a los maestros y a los estudiantes, afianzar las metas trazadas, hacer programas a plazo mediano y prolongado, en todas las áreas del país; esto contrasta, con el inmediatez que las condiciones previas nos exigían en cuanto a educación comunitaria. Aspiramos que en el futuro haya continuidad de los planes, tan necesarios para nuestra especialidad y la realidad nacional, tomando el internista su papel de líder natural en todos los niveles de acción médica, y así exista una población capaz de utilizar la educación médica que se le brinde.

Bases moleculares de las enfermedades renales

Bladimiro A. Falcón Pérez*, Ninfa Guevara**

RESUMEN

Los avances ocurridos en las últimas dos décadas, han permitido aclarar los factores, etiología genética y patología molecular de muchas enfermedades monogénicas, incluyendo enfermedades renales. El proyecto del genoma humano se basa en que todas las enfermedades tienen un componente genético. La implementación de técnicas bioquímicas y moleculares ha permitido que el realizar diagnósticos precisos, detección de portadores y diagnóstico prenatal, sea una realidad en enfermedades renales monogénicas autosómicas dominantes o recesivas. Diferentes enfoques terapéuticos han sido realizados, pero sin ofrecer terapéutica específica. Sólo mediante reemplazo o corrección de genes defectuosos o inserción de nuevos genes podrían tratarse estas enfermedades. Mediante terapia dirigida de genes con expresión en el sitio patológico, el defecto metabólico puede ser corregido y el curso de la enfermedad podría enlentecerse, estabilizarse o revertirse. Múltiples ensayos clínicos se han realizado en los últimos cinco años para desarrollar la terapia génica y su utilización en enfermedades hereditarias (y adquiridas), incluyendo enfermedades renales, utilizando técnicas moleculares, como el reemplazo e inserción individual de genes y terapia con cultivos de células madres, la cual podría conducir a la nefrogénesis como tratamiento efectivo de enfermedades renales. Esta revisión resume los principios, bases moleculares de las enfermedades renales monogénicas, metodología actual y avances recientes en terapia génica y discute el papel que jugará el desarrollo futuro de esta disciplina en el manejo de las enfermedades renales en el siglo 21.

Palabras clave: Proyecto del Genoma Humano. Bases moleculares de las enfermedades renales. Terapia génica en enfermedades renales.

ABSTRACT

During the past two decades, major advances have been made in the elucidation of the genetic etiology, factors and molecular pathologies of many monogenic genetic diseases, including kidney disorders. The Human Genome Project based its studies in the fact that most of the diseases have genetic bases. Moreover, implementation of biochemical and molecular techniques has made accurate diagnosis, carrier detection, and prenatal diagnosis of these autosomal-dominant or recessive inherited disorders a reality. Various therapeutic approaches have been undertaken, but with the absence of specific and effective therapy. The only means to cure, rather than treat these devastating disorders, would be to replace or correct the defective genes by gene replacement, gene insertion, or stem cell culture (nephrogenesis). If a normal gene could be properly targeted by gene nuclear targeting, and expressed in the cellular sites of pathology, the metabolic defect would be corrected and the disease course slowed, stabilized, or reversed. Such is the objective of current efforts to develop gene therapy for the treatment of inherited diseases, such as kidney disorders. During the past five years, there has been a remarkable proliferation of human gene trials for a wide range of inherited (and acquired) disorders, including kidney disorders, with the implementation of molecular techniques—individual gene replacement and stem cell culture—in gene therapy. This review summarizes the principles, current methods, and recent advances of gene therapy and discusses the future directions this field is likely to follow throughout the twenty first century and the future role of gene therapy in the management of kidney diseases.

Key words: Human Genome Project. Molecular bases of kidney diseases. Gene therapy in kidney diseases.

* Médico Residente de Posgrado de Medicina Interna. Hospital Universitario Dr. Luis Gómez López. Barquisimeto, Venezuela.

** Médico Internista, Nefrólogo, Universidad Centro Occidental Lisandro Alvarado. Hospital Universitario Dr. Luis Gómez López. Barquisimeto, Venezuela.

En los últimos años y hasta la actualidad ha venido cobrando especial importancia un enfoque nuevo en el mundo científico. Es el estudio de las

enfermedades desde el punto de vista molecular.

El término biología molecular comprende todos los procesos bioquímicos relacionados con el gen; el ácido desoxirribonucleico (ADN), el ácido ribonucleico (ARN) y la proteína que es codificada como resultado de su expresión final. Frecuentemente, los términos biología y genética molecular se utilizan de manera indistinta, esto se debe al hecho de que la secuencia de cada gen determina la proteína que será codificada. Al conocer las proteínas codificadas por un genoma tendríamos la capacidad de definir cuáles son necesarias para configurar una célula o tejido normal y cuáles representan una expresión del funcionamiento incorrecto de un tejido enfermo. Con base en este descubrimiento tan relevante, la comunidad científica ha dirigido las investigaciones hacia el campo de la biología molecular, todo con el fin de garantizar que en los próximos años se pueda caracterizar a una determinada enfermedad con solo analizar la secuencia del ADN de un gen específico, la expresión del mismo a nivel del ARN o de la proteína que codifica¹.

En este contexto, los médicos y bioquímicos están desarrollando técnicas de ingeniería genética para manipular o crear genes que dirigen la síntesis de sustancias biológicas importantes y que a su vez tienen propiedades terapéuticas. Esto es lo que se conoce hoy en día como farmacogenómica (estudio de la relación entre los genes, sus variaciones y la respuesta farmacológica) y terapia génica. Las metas con este proyecto tienen un futuro invaluable porque están dirigidas a encontrar la cura o vacunas contra enfermedades como el cáncer, HIV, diabetes, Alzheimer y enfermedades de carácter autoinmune¹.

El objetivo de esta revisión es dar a conocer los aspectos generales más importantes acerca de las bases moleculares de las enfermedades renales, así como proporcionar una visión actual acerca de las nuevas alternativas terapéuticas y preventivas que estos nuevos conocimientos nos ofrecen.

Pero, ¿qué es un gen? Un gen es una secuencia de ADN localizada en un cromosoma determinado, que por lo general codifica una proteína concreta. La molécula de ADN, descrita en 1953 por Watson y Crick es un polímero constituido por desoxirribonucleótidos que pueden contener cuatro tipos de bases nitrogenadas, dos purínicas (adenina y

guanina) y dos pirimidínicas (citosina y timina)¹⁻³.

Estos nucleótidos pudiesen unirse entre sí formando los polinucleótidos, reacción canalizada por una enzima polimerasa, bien sea ARN-polimerasa o ADN-polimerasa según sea el caso, que al entrelazarse entre sí en diversas secuencias de longitudes variables forman la estructura típica de doble hélice dispuesta de forma helicoidal hacia la derecha².

Ahora bien, los genes son los encargados de transmitir características particulares a una célula hija, a esta información genética se le denomina genotipo y su expresión en el ser humano es lo que define las características fenotípicas del individuo. Los genotipos pueden tener formas alternas denominadas alelos, los cuales resultan de la mutación de un gen original, algunas de estas mutaciones no son patológicas, pero otras son las responsables de la génesis de enfermedades monogénicas y plurigénicas².

A su vez, los genes están dispuestos en estructuras llamadas cromosomas contenidos en todas las células del ser humano, cuyo cariotipo está conformado por 23 pares de ellos. Cada cromosoma estará formado por 2 cromátidas unidas entre sí por una estructura llamada centrómero, cada una de estas cromátidas contiene un brazo corto (p) y un brazo largo (q), ambos con estructuras llamadas bandas a las que se le asignan una nomenclatura específica. Al lugar donde ocurra una mutación en el cromosoma se le denomina locus (singular), y en el caso de que las mutaciones sean múltiples se les llamará loci (plural)¹⁻³. En este orden de ideas, a la totalidad de la carga genética presente en las células humanas es a lo que se le ha llamado Genoma, de allí el nombre del famoso proyecto que genera cada día mayor atención a nivel mundial. Ya se conoce la ubicación de 3 120 millones de bases nitrogenadas que constituyen nuestros 23 cromosomas⁴.

Ante lo expuesto, es obvio deducir que el ADN tiene la capacidad de replicarse con gran fidelidad, sin embargo, también pudiese ser sujeto de mutaciones que determinan variaciones genéticas, que dependiendo de sus consecuencias pueden ser beneficiosas o perjudiciales para la especie humana. El término de mutaciones se utiliza para referirse a variantes genéticas con desencadenantes patológicas. Si leemos la secuencia del ADN de varios individuos

obtendremos que uno de cada mil nucleótidos es variable o polimórfico, por ejemplo, el nucleótido 93 del gen de la ECA (enzima convertidora de angiotensina) puede ser T o C; es decir, hay dos alelos para este polimorfismo, por tanto los individuos pueden ser homocigotos (TT o CC) o heterocigoto (TC), esta es una de las variaciones genéticas más sencillas y se le denomina polimorfismo nucleotídico simple¹.

Ahora bien, en algunos genes hay fragmentos presentes (alelo de inserción I) o ausentes (alelo de delección D), es así como en cada polimorfismo I/D la secuencia presente o ausente puede tener unas pocas o varios centenares de bases, la variación I/D tendrá consecuencias patológicas cuando afecten a regiones funcionalmente importantes del gen, por lo tanto la variación genética puede que tenga un impacto drástico sobre la función o expresión de una proteína pudiéndose asociar a las enfermedades mendelianas típicas; es decir, aquellas con patrón monogénico que son debidas a la mutación de un solo gen, como sucede por ejemplo en la fibrosis quística. En otras ocasiones, a pesar de ser monogénicas el individuo pudiera tener la mutación en uno o varios genes posibles, como ocurre en la poliquistosis renal del adulto donde hay 2 genes mutantes en los cromosomas 4 y 16. No obstante, aunque teóricamente pudiesen existir tantas enfermedades genéticas como genes tenemos, en conjunto éstas afectan a menos del 5 % de la población¹.

Hasta la fecha, se ha logrado secuenciar en su totalidad 5 cromosomas, a saber 5, 16, 19, 21 y 22, localizando a su vez los genes relacionados con enfermedades como: HTA, aterosclerosis, diabetes mellitus, cáncer de próstata, colon, recto y enfermedades renales, algunas de las cuales citaremos a continuación⁵.

En relación con las enfermedades renales comenzaremos describiendo la estructura molecular del glomérulo renal, debido a que esta estructura funcional es la responsable de la producción de la orina a través de la elaboración del ultrafiltrado plasmático.

Barrera de filtración glomerular

En la descripción de la estructura básica de la barrera de filtración glomerular tenemos en primer lugar a

la pared capilar glomerular. Ésta es una barrera molecular capaz de excluir a la mayoría de las proteínas plasmáticas y permitir el paso de pequeñas moléculas de soluto, iones y agua (Figura 1)⁶.

Entre la sangre y el espacio urinario una sustancia debe atravesar la barrera de filtración glomerular compuesta por un endotelio fenestrado, la membrana basal glomerular (MBG) compuesta a su vez por su lámina rara interna, lámina rara externa y lámina central densa, por último debe difundir a través de las hendiduras de poros ubicadas en el diafragma de filtración, estructura membranosa localizada entre dos podocitos, células que forman el epitelio visceral⁷.

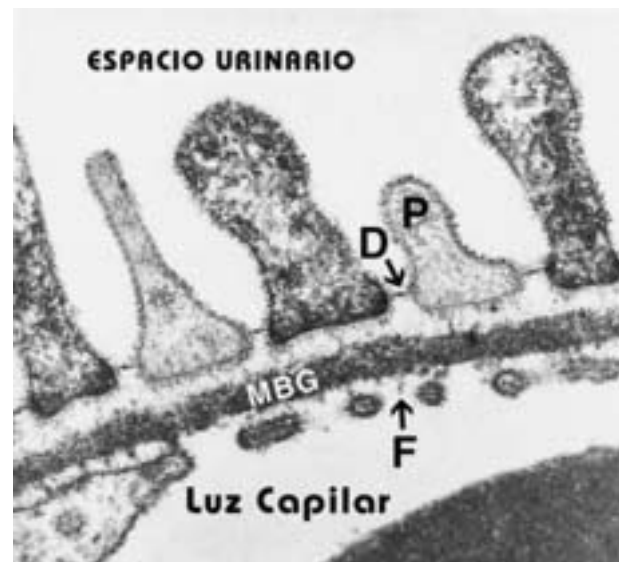


Figura 1. Barrera de filtración glomerular.

Las células epiteliales adyacentes secretan moléculas como el colágeno tipo IV, fibronectina, nidogén, enactina y proteoglicanos de heparán sulfato. Todos ellos dispuestos como dímeros o tetrámeros forman una estructura semejante a un enrejado con poros de 3 a 6 nm de diámetro. (Figura 2).

Esta estructura está presente en las 3 capas que forman la membrana basal glomerular, cuando es alterada o removida se altera exponencialmente la permeabilidad de la barrera de filtración.

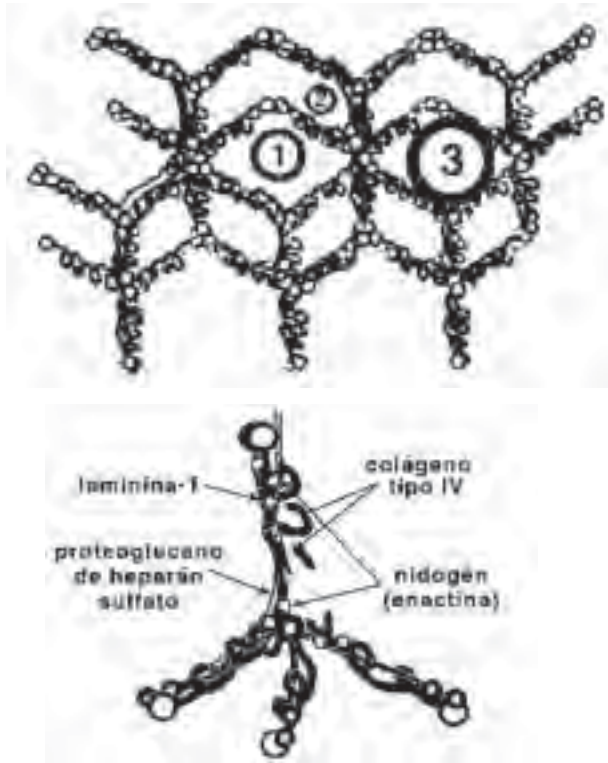


Figura 2. Estructura molecular de la membrana basal glomerular.

Podocito y poro de filtración glomerular

El otro elemento de la barrera de filtración glomerular lo constituye las células epiteliales viscerales o podocitos, encargados de sintetizar la membrana basal glomerular y formar los poros de filtración.

Los podocitos son células especializadas, que no se dividen y por consiguiente se van perdiendo en forma progresiva e irreversible en el transcurso de una lesión glomerular, aunque en algunas glomerulopatías colapsantes como la que ocurre en el HIV pueden llegar a dividirse. Esta célula está conformada por tres dominios y en cada uno hay moléculas proteicas que se encargan de realizar funciones específicas, como son mantenimiento, integridad y estabilidad de la barrera de filtración glomerular entre otros. Estos son el dominio apical, diafragma de filtración y el dominio basal o de anclaje⁷⁻⁹.

Dominio apical: está compuesto por moléculas proteicas que cubren la superficie superior del podocito cargándola negativamente. La principal es la podocalixina unida a otra molécula llamada ezrina a través de un ligando de nombre NHERF-2. Estos establecen un complejo unido a la actina y alfa-actinina que son moléculas que conforman el citoesqueleto del podocito (Figura 3)^{9,10}.

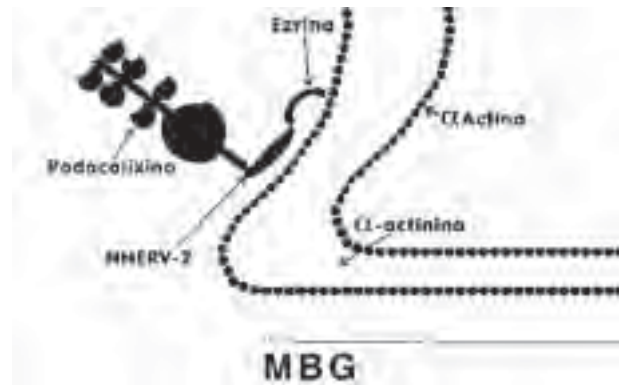


Figura 3. Estructura molecular del dominio apical del podocito¹⁰.

Cuando este complejo se rompe por cualquier injuria aparecen cambios en los procesos pediculares de los podocitos, lo cual se traduce en patología glomerular¹¹.

Dominio del diafragma de filtración: el diafragma es una membrana delgada que se encuentra entre los procesos pediculares que cubren la membrana basal glomerular. Esta estructura es la responsable de impedir el paso de moléculas como la albúmina. Su mayor componente es una proteína llamada nefrina producto de la expresión del gen NPHS1. Esta proteína es una inmunoglobulina que se encarga de mantener la filtración dentro de niveles óptimos. Esta función no la cumple de manera individual, lo hace interactuando con otras moléculas como la P-Cadherina, cuyos dominios forman el andamiaje del diafragma. De manera que la afectación de la nefrina por sí sola no produce daño estructural pero sí altera la filtración glomerular^{6,10,12}.

El dominio intracelular de la P-Cadherina, la CD2-AP está conectada a la catenina a través de ligandos y es esta molécula la que se une al citoesqueleto de actina. A través de estas moléculas es que la nefrina regula el tamaño del poro del diafragma. Otras moléculas como la podocina y Neph1 le terminan de dar estabilidad a esta compleja estructura¹³⁻¹⁶.

Dominio basal o de anclaje: está conformado por un complejo de cuatro proteínas que unen al podocito con la membrana basal glomerular. Estas proteínas son la integrina, distroglicano, podoplanina y mesalina, las cuales a través de moléculas intracelulares como la utrofina, talina, paxilina y vinculina termina uniéndose a la actina del citoesqueleto¹¹.

En el estudio nefropatológico molecular se describen cuatro grandes grupos de enfermedades: ¹⁷

1. Enfermedades glomerulares.
2. Enfermedades hereditarias
3. Enfermedades infecciosas
4. Enfermedades neoplásicas.

La presente revisión tiene por objetivo presentar una visión panorámica y objetiva de estas aplicaciones moleculares, dando detalles de los ejemplos más representativos de cada grupo.

Enfermedades glomerulares.

La proteinuria es la manifestación cardinal del daño glomerular y un factor patogénico de progresión de la disfunción renal, siendo el resultado de la alteración de la permeabilidad selectiva de la barrera de la filtración glomerular^{18,19}. La restricción al paso de proteínas se basa en el tamaño, carga eléctrica y configuración de la partícula. En condiciones normales, las proteínas del tamaño similar a las inmunoglobulinas con cargas neutras y radio de 55^a no se filtran porque son más grandes que el poro de filtración, y la albúmina a pesar de que su tamaño es de 35^a no pasa porque es repelida por la carga eléctrica negativa de la pared glomerular que es conferida por la podocalixina del podocito y el heparán sulfato de la membrana basal glomerular, moléculas que ya hemos nombrado anteriormente^{18,19}.

Entonces, alteraciones moleculares de la compleja estructura que forma la MBG darán origen a enfermedades glomerulares, tal es el caso de la mutación del gen Col4 A5 en Xq22 cuya expresión codifica la producción del colágeno tipo IV de la membrana basal glomerular dando como resultado la aparición del síndrome de Alport, enfermedad caracterizada por una tríada patológica conformada por nefrosis, IRC y sordera, con una variante que suma a la leiomiomatosis esofágica cuando afecta también al gen Col4 A6.^{16,18,20}. En la Tabla 1 se muestran las diferentes patologías asociadas a la mutación del gen que codifica al colágeno tipo IV de la MBG, donde además del síndrome de Alport está la hematuria familiar benigna, síndrome riñón-uña rótula y síndrome de Good Pasteur ANCA positivo y negativo²¹.

Es importante destacar que las alteraciones en el diafragma de filtración también producen patología glomerular, como es el caso de la mutación del gen NPHS1, el cual codifica la producción de la proteína Nefrina y Neph 1 dando como resultado la aparición del síndrome nefrótico neonatal. La mutación específica ocurre en la banda 13.1 del brazo largo del cromosoma 19 (19p13.1), la ausencia de nefrina produce un síndrome nefrótico que evoluciona a la insuficiencia renal terminal temprana o precoz^{8,23,24}.

Uno de los aspectos más importantes de las glomerulopatías es la lesión y pérdida de podocitos. En la actualidad se describen dos tipos de lesión en el podocito: una subletal que se ve en las glomerulopatías potencialmente reversibles como la de cambios mínimos o la membranosa, y la lesión letal como las que se ven en la glomerulosclerosis focal y segmentaria o la rápidamente progresiva.

Esta pérdida celular por lo general ocurre por apoptosis acelerada y los factores que comúnmente se citan como responsables del incremento de este acontecimiento son: ^{8,17}.

1. Angiotensina II, que tiene receptores específicos en la membrana de los podocitos.
2. Hiperglicemia, la cual induce a la apoptosis de las células tubulares y endoteliales.
3. Radicales libres de O₂, producidos durante el transcurso de lesión glomerular.

Tabla 1

| Enfermedad | Alteración genética | Clínica |
|-----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
| Síndrome de Alport Ligado al X | | |
| Adulto | Col IV A5, cadenas 3, 4, 5,6 | IRC >30 años, Sordera |
| Juvenil | Col IV A5, cadenas 3, 4,5 | IDEM + Lenticonio |
| Leiomiomatosis | Col IV A5, Col IV A6, 3, 4,5 | IRC + Tu músculo liso |
| Hematuria familiar benigna | Col IV A3, Col IV A4, 3, 4,5 | Hematuria, HTAProteinuria |
| Sx Good Pastur ANCA + | Anti- 3 + Anti-mieloxidasa | Anemia, Hemoptisis |
| Sx Goodpasture ANCA - | Infiltrado Pulmonar, GNRP Anti- 3 | IDEM |

4. Factor transformante del crecimiento (TGF-1) que tiene un importante papel en la patogenia de la nefropatía diabética.

También existen patologías glomerulares que no son producidas por pérdida del podocito, sino por aumento en la proliferación del mismo, como sucede en la glomerulopatía colapsante secundaria a HIV; sin embargo, en este tipo de enfermedades, a medida que aumenta la proliferación también aumenta la apoptosis, así que al final el resultado será el mismo⁹.

Por último, se presenta un ejemplo de mutación en forma plurigénica como es caso el de la mutación de los genes NPHS2 ubicados en las bandas 25 y 31 del brazo largo del cromosoma 1, el gen ACTN4 y CD2AP, que codifican la producción de la proteína podocina a nivel del podocito. El déficit de esta proteína da como resultado la aparición del síndrome nefrótico corticorresistente con patrón hereditario autosómico recesivo y cuya evolución hacia IRT en niños es relativamente rápida²³.

El segundo gran grupo de enfermedades glomerulares son las de etiología hereditaria. Estas llevan a la aparición de insuficiencia renal terminal (IRT) temprana; son raras individualmente, excepto por la poliquistosis renal, pero, como grupo tienen una

morbimortalidad relativamente alta¹⁷.

Poliquistosis renal (ADPKD): es una de las enfermedades mendelianas más frecuentes. Alrededor del 10 % de todas las IRT son por esta causa³, el 85 % de los casos son de carácter autosómico dominante y se producen por la mutación del gen PKD1, ubicado en la banda 13.3 del brazo largo del cromosoma 16 (16p13,3). El otro 15 % son de carácter autosómico recesivo y se producen por la mutación del gen PKD2 ubicado en la banda 22 del brazo largo del cromosoma 4 (4q22). Estos genes codifican la expresión de la proteína policistina capaz de controlar el crecimiento y proliferación celular en la producción de quistes²⁸⁻³⁰.

El tercer grupo de entidades patológicas lo conforman las neoplasias. En este aspecto la ingeniería genética ha tenido mayores avances gracias a la definición de los genes responsables del desarrollo de gran cantidad de neoplasias. En esta revisión nombraremos quizás las más importantes como son el cáncer de células renales y el tumor de Wilms^{17,35}.

Cáncer de células renales: existen diversas formas de presentación; la variante más frecuente es el carcinoma papilar de células claras. Recientemente

se ha asociado a la pérdida del material genético contenido en el gen VHL ubicado en la banda 25 del brazo largo del cromosoma 3 (3p25), se ha descrito la herencia de dos alelos por separado, un alelo mutado por vía germinal que conferiría la predisposición a la enfermedad y luego una segunda mutación que ocurre ya en las células somáticas resultante de la pérdida funcional del gen, lo cual desencadena la enfermedad³¹. Tumor de Wilms: es la neoplasia intra-abdominal más frecuente en la infancia. Se han identificado varios Loci responsables del desarrollo de la enfermedad pero es el Locus WT1 ubicado en la banda 13 del brazo corto de cromosoma 11 (11p13) el que con mayor frecuencia produce la patología. Otros como WT-2 (11p15), WT-3 (16q1), WT-4 (17q12) son los responsables de la asociación de las malformaciones de vías urinarias y retardo mental, que junto con la presencia de tumor de Wilms constituye el llamado síndrome de WAGR^{17,33,34}.

Enfermedades infecciosas: también se han obtenido significativos avances, sobre todo en lo relacionado con la detección de genomas de diferentes agentes infecciosos. Hoy en día se cuenta con técnicas que nos permiten detectar ADN patógeno, un ejemplo representativo es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)¹⁷.

La importancia en la práctica de esta técnica radica en el hecho de que permite detectar a partir de biopsias renales la presencia de virus como el CMV, que es el agente infeccioso más frecuente en los pacientes trasplantados, HIV, HCV, BKV, HV8. Asimismo facilita el diagnóstico de infecciones producidas por bacterias como el bacilo de la tuberculosis y hongos de difícil detección. Sin embargo, a pesar de ser una técnica de alta sensibilidad que proporciona la evidencia necesaria para confirmar la presencia de determinado agente patógeno tiene también sus limitaciones, porque la presencia de células isoformas infectadas en tránsito por el tejido renal pudiera expresar en cualquier momento falsos positivos. En todo caso, la ausencia de genoma de un determinado agente (virus, bacteria, hongo o parásito) lo excluye completamente como causante de la enfermedad renal estudiada^{17,36,37}.

Perspectivas y realidades

Las variaciones genéticas pueden determinar la susceptibilidad para desarrollar cierto tipo de

enfermedades, así como también la capacidad de respuesta de un individuo ante un tratamiento farmacológico. La interacción entre los genes y la respuesta farmacológica depende del propio gen que codifica la proteína diana a la cual el medicamento se dirige, el ejemplo clásico de esta situación son los fármacos pertenecientes a la familia de los IECA. Aproximadamente 10 millones de personas en el mundo que cursan con hipertensión arterial, cardiopatía isquémica y nefropatía por diabetes son tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). La respuesta del paciente a los IECA dependerá de su genotipo para el gen ECA, así por ejemplo en los pacientes diabéticos con nefropatía que tienen genotipo ECA-II (concentraciones bajas de la enzima convertidora de angiotensina), se observa un descenso más acentuado de la proteinuria. Esto es debido a que los medicamentos tipo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y sus derivados tienen la capacidad de incrementar la expresión de la nefrina al disminuir las concentraciones de angiotensina II y esto a su vez reduce la excreción renal de proteínas.

Este efecto antiproteinúrico de los IECA y de los bloqueadores selectivos de los receptores AT1 de la angiotensina es considerado en la actualidad un factor de suma importancia en la protección renal de los pacientes con nefropatía diabética y no diabética. Recientemente se han encontrado receptores para angiotensina II en el podocito y se ha visto como los IECA logran revertir la proteinuria a través de la reducción del diámetro de los poros de filtración de la membrana basal glomerular. En el futuro la decisión sobre el uso de uno con respecto al otro dependerá del genotipo que presente el paciente para el gen ECA^{1,38,39}.

Un campo aún virgen es el referente a la regeneración del podocito. Datos recientes demuestran el éxito obtenido en la regeneración del miocardio y neuronas a partir de células madres pluripotenciales derivadas de la médula ósea. Esto hace pensar que la pérdida de podocitos puede ser reversible si se llegan a comprender los mecanismos moleculares que regulan la diferenciación, proliferación y sobrevivencia del podocito.

Los últimos descubrimientos en nefrogénesis quizás abran una puerta al tratamiento de las enfermedades renales.

En el congreso de nefrología celebrado en Alemania del año 2003 se planteó la existencia de dos tipos de células madre, a saber, las de tipo totipotentes permanentes capaces de regenerar un importante número de nefronas en el riñón adulto, y las células progenitoras multipotentes, que pudieran contribuir importantemente en la regeneración tisular renal. Quizás sea posible, emplear nuevos medicamentos que logren activar a las células madre en la médula ósea en situaciones de lesión renal; se sabe por ejemplo, que la eritropoyetina tiene un efecto significativo sobre la activación y diferenciación de las células progenitoras endoteliales.

Por último, las perspectivas del Proyecto Genoma Humano se basan en que todas las enfermedades, con excepción del trauma tienen un componente genético. Esto indudablemente aumenta exponencialmente la importancia de la ingeniería genética en el campo de la medicina⁵.

El conocimiento molecular en la génesis y evolución de las enfermedades renales permitirá que el tratamiento con medicamentos se haga en forma dirigida y que las dosis utilizadas se indiquen en forma individualizada a la medida de la capacidad que cada individuo tenga determinada genéticamente. La meta de la farmacogenómica y terapia génica consiste en que a través de la introducción de un gen normal utilizando vectores adecuados como son los virus domesticados se sustituya la pérdida de su gen homólogo afectado y que a su vez éste pueda corregir una determinada patología. Esto hoy en día es realidad y ya algunos grupos de genetistas lo están poniendo en práctica. Sin embargo, aún no se ha logrado curar completamente ninguna enfermedad con terapia genética, y quizás sea debido en parte al hecho de que en la actualidad la capacidad diagnóstica va mucho más adelante que la capacidad terapéutica, sin embargo, los resultados obtenidos hasta la fecha son muy alentadores. Se requiere mayor investigación en humanos y en el conocimiento molecular del genoma humano para que estas metas se hagan una completa realidad.

Quizás en un mediano plazo podamos sustituir la pregunta “¿Qué enfermedad tiene este paciente?” por otra que diga “¿Qué persona puede sufrir esta enfermedad?”

REFERENCIAS

1. Coto E, Lamas S. La biología molecular en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades renales. *Nefrología Clínica*. Luís Hernando Avendaño. 2ª edición. 2003;3:4-60.
2. Watson JD, Crick F. Estructura molecular de los ácidos nucleicos. *Nature*. 1953;171:737-748.
3. Thompson J, Thompson M. Genética molecular. Estructura molecular del cromosoma. Salvat Editores. 2ª edición. 1983.p.38-43.
4. Saberon G, Jiménez G, Bustamante R. El genoma humano en el ejercicio de la medicina. Universidad de Sonora. Octubre. 2002. ponencia.
5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. National Center for Biotechnology information. National Library of Medicine, National Institutes of Medicine.
6. Brenner and Rector's. Elements of normal renal structure and function. *The Kidney*. 5ª edición. Volume I Cap 1:3-62.
7. Mohamed E, de Lorenzo A. Modeling combined transport of water and test macromolecules across the glomerular capillary barrier: dynamics of permselectivity. *Eur Biophys J*. 2002;31:163-171.
8. Ortiz A, Marrón B, Ramos A. El destino de los podocitos en las nefropatías proteinúricas. *Nefrología*. 2002;XXII(5):425-431.
9. Barisoni L, Kriz W, Mundel P. The dysregulated podocyte phenotype: A novel concept in the pathogenesis of collapsing idiopathic focal segmental glomerulosclerosis, and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:51-61.
10. Kawachi H, Shimizu F. Molecular composition and function of the slit diaphragm: Nephin, the molecule responsible for proteinuria. *Clin Exp Nephrol*. 2000;4:161-172.
11. Kerjaschki D. Caught flat-footed: Podocyte damage and the molecular bases of focal glomerulosclerosis. *J Clin Invest*. 2001;108(11):1583-1587.
12. Usui J, Kurihara H, Shu Y. Localization of intercellular adherens junction protein p 120 catenin during podocyte differentiation. *Anat Embryol*. 2003;206:175-184.
13. Roselli S, Gribouval O, Boute N. Podocin localizes in the kidney to the slit diaphragm area. *Am J Pathol*. 2002;160:2.
14. Miner J. Focusing on the glomerular slit diaphragm: Podocin enters the picture. *Am J Pathol*. 2002;160:163.
15. Ihalmó P, Palmén T, Ahola H. Filtrín is a novel member

- of nephrin – like proteins. *Biochemical and Biophysical Research Communications (BBRC)* 2003;300:364-370.
16. Reiser J, Kriz W, Kretzler M, Mundel P. The glomerular slit diaphragm is a modified adherens junction. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:1-8.
 17. Salido E. Nefropatología molecular. *Rev Español Patol.* 2002;35(2).
 18. D'Amico G, Bazzi C. Pathophysiology of proteinuria. *Kidney International.* 2003;63:809-825.
 19. Arrizabalaga P. Diafragma de filtración glomerular. Orientación y terapéutica en el síndrome nefrótico. 2005;25(4):361-367.
 20. Barat A, Molina M, Marizabeitia F. Sinopsis de la Patología ultraestructural del glomérulo renal. *Rev Española Patología.* 2002;2.
 21. Hudson B, Tryggvason K, et al. Alport Syndrome, Goopasture Syndrome and tipe IV collagen. *N Engl J Med.* 2003;348(25):2543-2556.
 22. http://www2.us.elsevierhealth.com/ajkd/atlas/32/3/atlas32_3.htm, Atlas of Renal Pathology. From the Department of Pathology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN. Address author queries to Agnes Fogo, MD, Department of Pathology, Vanderbilt University Medical Center, MCN. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(3):E1.
 23. Kriz W, Gretz N, Lemley KV. Progression of glomerular diseases: Is the podocyte the culprit? *Kidney Int.* 1998;54:687-697.
 24. Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, et al. Positional cloned gene for a novel glomerular protein-nephrin is muted in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell.* 1998;1:575-582.
 25. Banety J, Burneval P, Hill G, Irinopaulut T. Post-transplantation relapse of FSGS is characterized by glomerular epithelial cell transdifferentiation. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:261-74.
 26. Doublier S, Ruotsalainen V, Salvidio G. Nephrin redistribution on podocytes is a potential mechanism for proteinuria in patients with primary acquired nephrotic syndrome. *Am J Pathol.* 2001;158: 1723-1731.
 27. Kim YH, Gayal M, Kurnit D, Wharram B. Podocyte depletion and glomerulosclerosis have a direct relationship in the PAN – treated rat. *Kidney Int.* 2001;60:957-968.
 28. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 1993;329:332-342.
 29. European Polycystic Kidney Disease Consortium: The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. *Cell* 1994;77:881-894.
 30. [www.uroatlas.net/ misc/poliquis.htm](http://www.uroatlas.net/misc/poliquis.htm). Uroportal.net. Atlas de enfermedades urológicas. Enfermedad poliquística renal del adulto. Publicaciones de la Asociación Española de Urología.
 31. Storkel S, Eble JN, Adlakha K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, et al. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997;80:987-989.
 32. <http://www.uroatlas.net/onco/hiper nef-b.htm>. Atlas de Urología. Tumores Renales. Hospital General Universitario Dr. Gregorio Marañón . Dr Duran M.. Madrid España.2002
 33. Call KM, Glaser T, Ito CY, Buckler AJ, Pelletier J, Haber DA, et al. Isolation and characterization of a zinc finger polypeptide gene at the human chromosome 11 Wilms' tumor locus. *Cell.* 1990;60:509-520.
 34. Essler M, Poustka A, Cavenee W, Neve RL, Orkin SH, Bruns GA. Homozygous deletion in Wilms tumours of a zinc-finger gene identified by chromosome jumping. *Nature.* 1990;343:774-778.
 35. Dome JS, Coppes MJ. Recent advances in Wilms tumor genetics. *Curr Opin Pediatr.* 2002;14(1):5-11.
 36. Petrogiannis-Haliotis T, Sakoulas G, Kirby J, Korallnik IJ, Dvorak AM, Monahan-Earley R, et al. BK-Related Polyomavirus Vasculopathy in a Renal-Transplant Recipient. *N Engl J Med.* 2001;345:1250-1255.
 37. Diociaiuti A, Nanni G, Cattani P, Lesnoni La Parola I, Masini C, Capuano M, et al. HHV8 in renal transplant recipients. *Transpl Int.* 2000; 13 (S1): S410-2.
 38. Wernerson A, Dunér F, Petterson E, Mengarelli Widholm S. Altered ultrastructural distribution of nephrin in minimal change nephrotic syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2003;18:70-76.
 39. Coto E. Genómica, Farmacogenómica y Medicina del Siglo XXI. *Nefrología.* 2000;20:209-213.

Sexagésimo aniversario del primer rociamiento con DDT en Venezuela*

J.M. Avilán Rovira**

El dicloro-difenil-tricloroetano, mejor conocido por sus siglas DDT, fue sintetizado en 1874 por el estudiante alemán Otmar Seidler. Sin embargo, “lo puso a un lado y se olvidó de él”, según el doctor Berti. No es sino 65 años más tarde cuando Paul Muller, científico suizo de los laboratorios Geigy, descubre sus poderes como insecticida de acción residual: duraba largo tiempo activo después de aplicarse a las superficies donde reposaban los insectos bajo experimentación.

Hubo que esperar que finalizara la segunda guerra mundial para poderlo utilizar. El brigadier general James S. Simmons, del cuerpo médico del ejército de Estados Unidos, gran amigo del doctor Arnoldo Gabaldón, le comunicó en su viaje a Washington, cuando asistió a la V Conferencia Panamericana de Directores Nacionales de Salud, en abril de 1944, un secreto militar: las extraordinarias cualidades del DDT, que todavía no estaba disponible para su uso civil y que estaba dando magníficos resultados en la lucha contra la malaria al sur del Pacífico.

Desde su regreso al país, sin esperar a que se permitiera utilizar el insecticida, inició con su equipo la planificación del rociamiento de las viviendas de las zonas afectadas por la malaria, que para la época

representaban dos tercios del territorio nacional.

Apenas tres meses después de finalizar la segunda guerra mundial, Venezuela fue el primer país que realizó el primer pedido del insecticida, el 2 de febrero de 1945, a las Agencias Caribe C.A. el cual sin embargo, nunca llegó. No es sino hasta el 29 de noviembre del mismo año, que la Casa de Insecticidas Mundiales, C.A., empresa importadora, le vendió a la División de Malariología, la cantidad necesaria para rociar un pueblo.

El primer rociamiento con el DDT se efectuó el 2 de diciembre de 1945, es decir, a los 6 meses del fin de la segunda guerra mundial y a tres días después de haber llegado el insecticida al país.

¿Cómo fue eso posible? Por la eficaz organización de la División de Malariología para entonces, bajo la experta conducción del doctor Arnoldo Gabaldón y por los estudios entomológicos de los vectores y epidemiológicos de la malaria, realizados desde su fundación en 1936, así como las provechosas actividades de ingeniería sanitarias y de distribución de medicamentos, realizados por personal altamente capacitado y acostumbrado a trabajar en equipo, con motivación y disciplina inigualables en nuestro país. Estaban debidamente preparados para aplicar el nuevo instrumento.

Se contaba, además, con la experiencia en la aplicación del piretro, uno de los insecticidas disponibles entonces, como factor de interceptación de la transmisión.

* Artículo publicado previamente en Gac Méd Caracas 2006;114(2):160-163, y con autorización de su editor para la publicación actual.

** Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela e Individuo de Número de la Academia Nacional de Medicina.

Se explica así la extraordinaria y singular facilidad que tuvo Venezuela para poder desarrollar felizmente, antes que cualquier otro país, una campaña en escala nacional, sin necesidad de seguir el clásico patrón de los ensayos en pequeña escala, que tuvieron que realizarse en otros lugares.

En palabras de Lacenio Guerrero y Levi Borges, “el DDT es pues una simiente que cae en surco abonado”. El programa pudo avanzar a ritmo vertiginoso: de la Cuadrilla N° 1, que roció el rancho de Melecio Castillo y María Pacheco, en Morón, dirigido por Levi Borges, se pasó a 56 cuadrillas el 1948 y a 96 en 1952, alcanzando, entre 1945 y 1984, a un poco más de 24 millones de rociamientos intradomiciliarios.

En efecto, los conocimientos desarrollados y acumulados por el personal de la División, colocaron a nuestros malariólogos e ingenieros en situación pionera. Venezuela poseía los datos más completos referentes a la distribución de la malaria y de las características de sus vectores, que se hubiera recolectado en otro país de Latino América.

Según Benarroch, uno de los que inició los estudios sobre vectores, desde 1928, citado por Archila, “el paludismo puede ser combatido eficazmente si las medidas tomadas se dirigen exclusivamente contra las especies peligrosas, haciendo caso omiso de las que no desempeñan función de importancia en el desarrollo epidémico. Al separar especies transmisoras de las que no lo son, se simplifica el problema, la lucha es más cómoda y sobre todo más barata”.

Estos estudios no sólo condujeron al conocimiento de las características bionómicas de las especies transmisoras, que permitieron su identificación, aumentando de las 16 conocidas se a 30, algunas de ellas nuevas para la ciencia, como los *Anopheles nuñez-tovari*, *rangeli*, *benarroch* y *vargasi*, sino su distribución geográfica precisa, así como el conocimiento de sus hábitos, picadores o reposadores, extra o intramurales, de lo que derivó la factibilidad de su interceptación o no con el insecticida.

Los estudios epidemiológicos establecieron la distribución estacional de la malaria y demostraron su periodicidad para quinquenal. El conocimiento de la endemidad o epidemidad de su ocurrencia,

resultó muy útil para entender las variaciones de los niveles de esplenomegalia y del tiempo para alcanzar la erradicación (el llamado nivel 0).

Se ha reconocido que con la posible excepción de Haití, Venezuela era de las veinte repúblicas latinoamericanas, aquella en donde la enfermedad era más intensa. Según la expresión de Gabaldón “las áreas libres de malaria representaban manchas semejantes a islas en el mar malárico que era Venezuela”. La zona infectada por la malaria tenía una superficie aproximada de 600 000 km², lo que representaba el 65,8 % del territorio nacional, donde se censaron 521 563 viviendas, de las cuales el 70 % eran rurales.

Según Bertí, en años epidémicos, la malaria llegó a alcanzar una tasa de 403 por cien mil habitantes. En el quinquenio 1931-1936, la mortalidad representó 164 por cien mil habitantes, o sean unas 7 000 defunciones anuales.

Si a esto se agrega el número de enfermos, estimados en una cifra que variaba desde medio millón a un millón, las pérdidas económicas se calculan en un mínimo de 200 millones de bolívares. Esto representó unos 60 millones de dólares al cambio del 3,35 de la época. Al cambio actual serían unos 128 400 millones de bolívares.

De acuerdo a las cifras del doctor Gabaldón, en el quinquenio 1941-1945, la tasa promedio fue 109,8 por cien mil habitantes. Con las cifras de los Anuarios de Epidemiología y Estadísticas Vital para dichos años, nos fue posible calcular las tasas anuales, las cuales presentaron un descenso entre 126,5 por cien mil, en 1945, año a fines del cual se dió comienzo a la aplicación del DDT. (Figura 1).

Esto significó un descenso de prácticamente 20 muertes por cada cien mil habitantes por año, logrado fundamentalmente por las obras de ingeniería sanitaria, en su mayoría ejecutadas en las zonas urbanas, tales como diques de tierra, embalses, estaciones de bombeo, sistemas de canales interceptores, dragado de quebradas, acondicionamiento de márgenes de lagunas y movimiento de tierras.

Junto con las obras de ingeniería, también se incluyeron las medidas antiparasitarias, mediante la distribución gratuita de quinina y luego de metoquina, directamente por los visitantes rurales

PRIMER ROCIAMIENTO CON DDT

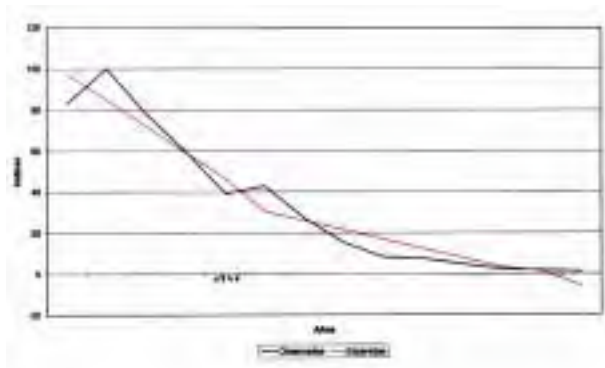


Figura 1. Índice de mortalidad por malaria. Venezuela 1941 - 1954.

o indirectamente por otros empleados nacionales, hacendados u otros, en puestos de reparto. En esta forma se llegaron a distribuir más de 800 000 tratamientos anuales. Esta medida no pretendía la erradicación de la enfermedad, como se preconizó en otras partes, sino atacar los parásitos dentro del organismo humano, aliviar a éste de la infección, evitando en lo posible la muerte del atacado y disminuyendo los días de la enfermedad.

Después de 1945, con el uso del DDT, las tasas anuales de mortalidad por malaria por cien mil habitantes, descendieron de 51,6 en 1946 a 1,1 en 1954.

Para 1950 la malaria se había erradicado en un área de 132 000 km². A los 10 años de iniciada la aplicación del DDT, en 1955, con una tasa de mortalidad de 1 por cien mil habitantes, el área erradicada aumentó a 305 414 km².

Como efecto de la disminución de la mortalidad por malaria, descendió la tasa de mortalidad general y aumentó la tasa de natalidad general. Entre 1939 y 1944, la tasa de mortalidad general varió apenas entre 18,1 y 17,2 por mil habitantes.

Es decir, apenas descendió 1 muerte por cada mil habitantes en los 5 años. Pero entre 1945 y 1950, la tasa descendió de 15,3 a 11 por mil habitantes.

Esto representó 1 muerte promedio por mil habitantes por año. (Figura 2).

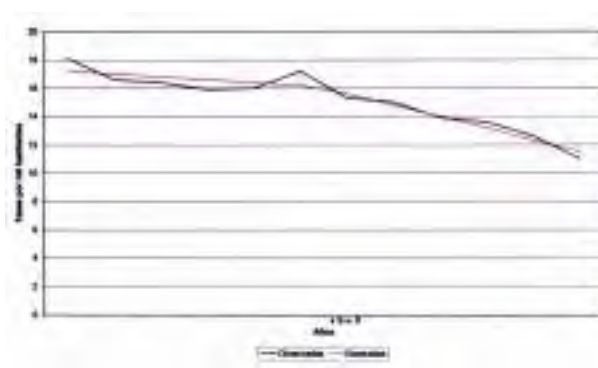


Figura 2. Tasas de mortalidad general en Venezuela 1939-1950.

La disminución de la tasa de mortalidad general se notó tanto en las áreas maláricas como no maláricas, pero fue más intensa en las primeras. Por su elevada proporción sobre la totalidad del país, tuvo un efecto muy importante en la mortalidad general del país. El decrecimiento indicado afectó más a las tasas de los grupos menores de 20 años en el área malárica, por el descenso concomitante de la mortalidad por gastroenteritis, mientras que en el área no malárica fueron las tasas de los grupos mayores de 20 años.

El descenso de la tasa de mortalidad por gastroenteritis en el área rural, en condiciones inferiores de saneamiento respecto al área urbana, se debió aparentemente al efecto sobre las moscas del rociamiento intradomiciliario del DDT, mientras aquellas coadquirieron resistencia.

La disminución significativa de la mortalidad general, por supuesto, se tradujo en una elevación de la esperanza de vida al nacer, de 43,2 años en 1941 a 53,9 años en 1950, es decir se ganó un poco más de 1 año de vida por año. La tasa de natalidad general que permaneció prácticamente invariable entre 1940 y 1945, aumentó a razón de 1 nacimiento por cada mil habitantes entre 1946 y 1955: de 36,3 a 44,6. (Figura 3).

Al descender la mortalidad general y aumentar la natalidad general, hubo un aumento de la población: la tasa de incremento natural por mil habitantes prácticamente se triplicó, de un poco menos de 12 en 1940 alcanzó a 30 en 1950.

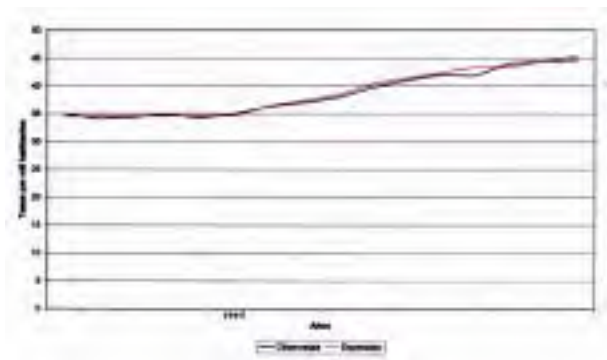


Figura 3. Tasa de natalidad. Venezuela 1940-1955.

Concordamos con el doctor Berti, que la elocuencia de estas cifras no expresa el verdadero bienestar que ocasionó la lucha antimalárica en Venezuela. En efecto, puede apreciarse mejor si se mide por el resurgimiento económico de ciertas áreas rurales que fueron aprovechadas para proyectos agrícolas de envergadura, como sucedió en extensas zonas de los llanos, como en Portuguesa y Cojedes, donde se puso en práctica un plan de fomento arrocero, que habría sido imposible cuando existía la enfermedad.

Al mismo tiempo, fue notable la utilización de áreas rurales próximas a las poblaciones saneadas, como Maracay, Acarigua, Araure y otras, donde se establecieron industrias de diversas índole, tales como textiles y madereras.

El Dr. Lacenio Guerrero, uno de los grandes colaboradores del Dr. Gabaldón, ha expresado que “Venezuela es consecuente defensora del uso del

DDT y de su inocuidad”. Personalmente me comunicó que para especies no resistentes, en dosis correctamente calculadas, que para fines sanitarios, son mucho menores que para el control de plagas en cultivos agrícolas, no ocurren intoxicaciones humanas y continúa siendo efectivo.

A menudo se cita de Arturo Uslar Pietri, lo que escribió en 1957: “La transformación social y económica que está ocurriendo en nuestro país en el presente no es puramente la consecuencia de la Venezuela con petróleo, sino en gran parte de la Venezuela sin malaria”.

Queremos terminar, citando las palabras que traducían la gran preocupación del gran venezolano que fue Arnoldo Gabaldón, en su libro “La Enfermedad Latinoamericana de la Educación Superior” (1982), evaluando el efecto del uso del DDT con fines sanitarios, que al eliminar la malaria, produjo una gran demanda de servicios de salud, educación, vivienda, consumo de alimentos y problemas de convivencia en general, para los cuales el país no parecía estar preparado para satisfacer y ofrecer soluciones, expresó: “por tal motivo comencé a pensar que al haber suprimido ese obstáculo con la ayuda de un grupo de hombres excepcionales, cuyas vidas ejemplares deben constituir orgullo para cualquier pueblo, la educación de esos nuevos habitantes era un elemento fundamental para impedir que el beneficio súbitamente conseguido pudiera transformarse en grave mal”.

Nos llama sinceramente a reflexionar, que culminara diciendo: “en efecto, creo que es preferible para un país continuar con grandes territorios despoblados antes que verlos llenos de huestes incultas seguidoras de caudillos ignaros de la peor especie”.



Adolfo Starosta- 1961-1962.



Ramon Soto Sánchez 1968-70.



Jesus María España 1970 - 72.



Gustavo H. Machado 1972-74.

Expresidentes

Niveles de zinc y coeficiente talla/edad en adolescentes embarazadas

María del P Mateo*, José R López Gómez**

RESUMEN

Introducción: El zinc es un oligoelemento esencial en las fases de crecimiento y el embarazo. La adolescente presenta un aumento de los requerimientos de zinc condicionado por el rápido crecimiento durante el período puberal, duplicándose las necesidades durante el embarazo. Una evidencia del deterioro en el estado nutricional de los adolescentes es la alta prevalencia de retraso en el crecimiento especialmente lineal, con alteración del coeficiente talla/edad. **Objetivo:** Determinar la relación entre los niveles séricos de zinc y el coeficiente talla/edad. **Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo y transversal con determinación de la talla y los niveles de zinc sérico en 77 adolescentes embarazadas, del estrato socioeconómico IV-V. **Resultados:** La edad media fue 16,9 años (ds.1,4), la zincemia fue mayor de 65 µg/dL en todas las adolescentes estudiadas ($m \pm ds - 98,2 \pm 7,2$), a pesar de observarse descenso estadísticamente significativo entre el segundo y tercer trimestre $P < 0,03$. Se encontró una talla baja en el 27,3 % y riesgo de talla baja en el 22,1 %. **Conclusión:** No se encontró asociación entre zincemia y coeficiente talla/edad, lo cual puede corresponder a déficit marginal de zinc, con descenso de la talla como mecanismo de auto adaptación.

Palabras clave: Adolescente. Crecimiento. Embarazo. Zincemia.

ABSTRACT

Background: Zinc is an essential trace element during growth and pregnancy. The adolescent has a higher requirement of zinc brought on by the fast growth during the puberal period, and this requirements double during pregnancy. One evidence of the nutritional deficiency in adolescents is the high prevalence of retard in the linear growth, with alteration of the height – age coefficient. **Objective:** To evaluate the relationship between the seric levels of zinc and the height – age coefficient. **Methods:** A descriptive and transversal study was realized, evaluating 77 pregnant adolescents of the IV-V socioeconomic stratum, determining height and seric zinc levels. **Results:** The average age was 16.9 years (SD. 1.4), the serum zinc levels were more than 65 µg/dL in all subjects ($m \pm ds - 98.2 \pm 7.2$), in spite of the observation of a statistically significant decrease between the second and the third trimester $P < 0.03$. There was low height in 27.3 % and risk of low stature in the 22.1 %. **Conclusion:** There was not found any association between blood zinc levels and height – age coefficient, which can correspond to marginal zinc deficiency with decrease of height as an adaptation mechanism.

Key words: Adolescent. Growth. Pregnancy. Blood zinc levels.

INTRODUCCIÓN

En la adolescencia los minerales con especial importancia son el calcio, el hierro y el zinc, porque cada uno de ellos se relaciona con un aspecto del crecimiento. Las recomendaciones dietéticas (RDA) de minerales, de la *Food and Nutrition Board of National Research Council* (1989) para adolescentes, recomienda 1200 mg/día de calcio, 2 mg/día de

* Especialista en Medicina Interna. Profesor asistente de la Universidad de Carabobo.

** Obstetra, Ginecólogo. Profesor titular de la Universidad de Carabobo. Director del Programa PASAE. Coordinador del Doctorado en Ciencias Médicas UC Programa de Adscrito a UNISAR. Unidad de investigación en salud reproductiva del adolescente. Programa PASAE. Prevención y asistencia de adolescentes embarazadas.

hierro y 12 mg/día de zinc para las adolescentes femeninas y 15 mg/día para los masculinos.

Con respecto a las variaciones de zinc con la edad, varios autores destacan un descenso de sus niveles en la pubertad para ambos sexos. Butrimovitz y Purdy sugieren que podría deberse a un incremento de los requerimientos de este elemento por el crecimiento acelerado en esta etapa de la vida; sin embargo, otros autores no observan ninguna modificación¹⁻⁵.

En 1996 los adolescentes de América Latina representaban 21 % del total de la población; en Venezuela representan el 21,5 % de los habitantes. La Organización Panamericana de la Salud estima que 10 % de los nacimientos del mundo son producto de adolescentes. En las Américas, 38 % de las mujeres están embarazadas antes de los 20 años. En América Latina la mitad de la población entre 15 y 19 años de edad tiene un hijo y en Venezuela se reporta una incidencia de 1/5 embarazos en adolescentes⁶.

Cuando el embarazo se presenta en la adolescencia puede provocar graves desórdenes nutricionales porque implica mayores necesidades nutricionales por el crecimiento simultáneo del feto y la madre. Los requerimientos de zinc durante el embarazo son dos veces mayores que en una mujer no embarazada, porque los niveles plasmáticos de zinc descienden con la progresión del embarazo, en un 40 % aproximadamente, debido a la reducción de la albúmina circulante (Solomons y Jacob, 1981). También se manifiesta una disminución de la afinidad de la albúmina por el zinc, y un aumento de las pérdidas urinarias, con concentraciones eritrocitarias de zinc que aumentan durante la gestación. Diversos factores no nutricionales pueden explicar, los patrones de cambio del zinc, entre ellos la expansión del volumen plasmático asociada al embarazo y las influencias hormonales como la elevación en los niveles de estrógeno condicionan una reducción de las concentraciones de zinc plasmático.

Una de las evidencias más claras de deterioro en el estado nutricional de las adolescentes es la alta prevalencia de retraso en el crecimiento, especialmente de un crecimiento lineal, que se muestra como un retraso en la talla para la edad⁷.

MÉTODOS

Se realizó una investigación cuantitativa siguiendo el método hipotético deductivo, de carácter descriptivo/ correlacional, y de corte transversal. La población estuvo representada por adolescentes embarazadas entre 12-19 años, que acudieron a la Consulta del ambulatorio Miguel Franco de INSALUD Naguanagua durante el período abril 2004-julio 2005 y la muestra fue de 77 adolescentes. Se aplicaron los siguientes criterios de exclusión:

Portadoras de patologías que predisponen a la deficiencia de zinc: acrodermatitis, alcoholismo, cirrosis alcohólica, pancreatitis alcohólica, anorexia nervosa, enfermedad celíaca, fibrosis quística, uso de D-penicilamina, enfermedad inflamatoria intestinal, bypass íleo-yeyunal, síndrome nefrótico, insuficiencia pancreática, pica, síndrome de intestino corto, anemia de células falciformes, talasemia, quemaduras, uremia.

El instrumento de recolección de la información incluyó, una ficha patronímica, con nombre y apellido, edad, estado civil, grado de instrucción y ocupación, dirección y teléfono; antecedentes personales y familiares, registro de edad de la menarquia, sexarquia, fecha de la última menstruación y antecedentes gineco-obstétricos. Hábitos alcohólicos, tabáquicos, cafeicos y/o de adicción. Para conocer el estrato socioeconómico se aplicó el Método de Graffar-Méndez Castellano⁹, ampliamente estandarizado, utilizando sus cuatro variables.

Se realizó una evaluación de las condiciones generales y se determinó la talla mediante tallímetro incorporado en la báscula modelo Health-o-Meter (rango de 60-200 cm), con la adolescente de pie, descalza, la cabeza de forma que el plano de Frankfurt, que une el borde inferior de la órbita de los ojos y el superior del meato auditivo externo, sea horizontal, con los pies juntos, rodillas estiradas, talones, nalgas y espalda en contacto con la pieza vertical del aparato medidor. Los brazos permanecieron colgantes a lo largo de los costados con las palmas dirigidas hacia los muslos. La pieza horizontal y móvil del aparato se bajó hasta contactar con la cabeza del individuo, presionando ligeramente el cabello. En el marcador se determinó la unidad completa más cercana^{10,11}.

La muestra de sangre se tomó a primera hora de la mañana, por el investigador, en la totalidad de los casos por punción de la vena cubital con extracción de 5 mL de sangre sin anticoagulante para la determinación de los niveles de zinc sérico, se colocó en un tubo de vidrio esterilizado, seco previamente tratado con ácido clorhídrico para descontaminarlo de trazas metálicas y posteriormente, se mantuvo en hielo hasta llevarla al laboratorio de referencia donde fue procesada por espectrofotometría de absorción atómica, fijándose como rango normal del valor de zinc 60-160 µg/dL, de acuerdo al método utilizado. Dichas evaluaciones se realizaron durante los tres trimestres del embarazo dependiendo de la fecha en que acudió la adolescente embarazada a la consulta; el criterio para decidir la existencia de déficit de zinc fue utilizar un valor de cohorte de 70 µg/dL basado en la encuesta NHANES II. Sin embargo, debido a que las embarazadas al momento de la consulta no se encontraban en ayunas, se realizó una corrección de -5 µg/dL según lo recomendado por el *Internacional Zinc Nutrition Consultative Group* (I zinc G), considerando zinc en suero normal ≥ 65 µg/dL, deficiente <65 µg/dL¹².

Una vez en el laboratorio se separó el suero mediante centrifugación y fue congelado a -70° C hasta el momento de efectuar la medición de zinc, para lo cual se utilizó la técnica de espectrofotometría de absorción atómica, siguiendo los pasos que se mencionan a continuación: se realizó una curva de calibración empleando estándares acuosos de diferentes concentraciones de zinc (0,050-0,100-0,150-0,200 ppm de zinc) preparados a partir de una solución madre (50 ppm) que se elaboró utilizando una solución comercial de (1000 ppm) zinc. A partir de la solución madre se obtuvo un patrón de sensibilidad (1 ppp de zinc) que permitió ajustar el instrumento de medición. Las muestras de suero fueron diluidas 1/40 con agua desionizada. Tomando en cuenta el factor de dilución, se obtuvieron las concentraciones séricas de zinc expresadas en µg/dL.

Para la interpretación de los datos se utilizaron los estándares antropométricos derivados de las tablas de Frisancho¹⁰ para mujeres de 2 a 19 años, considerándose: talla baja: toda adolescente en el percentil 5 o menos, riesgo de baja talla entre el percentil 5 y 10, talla normal las ubicadas entre el percentil 10 y 90, y talla alta aquellas con más de 90 de percentil.

La información fue procesada con el programa estadístico SPSS versión 12, para Windows (2003). Los resultados de este estudio se presentan en cuadros de distribución de frecuencias y de asociación, donde se muestran frecuencias absolutas, porcentajes, promedios, desviación estándar, rango y coeficientes de correlación de Pearson (variables cuantitativas) y de Spearman (variables ordinales) para el total de las adolescentes estudiadas, según las características evaluadas.

Los análisis paramétricos se usaron para el establecimiento de la existencia de diferencias de valores medios de los niveles de zinc en sangre de las 77 adolescentes, según trimestre de embarazo y en cada uno de estos, según categorías de percentil talla/edad. Para ello, se empleó el test de diferencias de medias de grupos independientes por medio del estadístico t de Student. Cuando se usó el test de diferencias de medias independientes, se estableció si las varianzas de los grupos eran o no diferentes mediante el test de Levene. Si las varianzas eran similares (no significativamente diferentes a nivel del 5 % de error), los grados de libertad se calcularon directamente ($[n_1 + n_2 - 2]$ para grupos independientes, en caso contrario se utilizó la fórmula de Welch-Satterthwaite para el cálculo aproximado de los grados de libertad.

El criterio de significación utilizado en todos los análisis es menor al 5 % de error, es decir, una probabilidad menor del 5 % ($P < 0,05$).

RESULTADOS

La mayoría de las adolescentes embarazadas tenía una edad entre 16 a 17 años, (el 46,8 % del grupo en estudio), 28,9 % el grupo de 18 a 19 años y 16,9 % las menores de 16 años.

La edad media fue de 16,9 años con desviación estándar de 1,4 años, siendo la mínima de 13 años y la máxima de 19 años. El 11,7 % de las adolescentes embarazadas se encontraban en el primer trimestre del embarazo, el 50,6 % en el segundo y el restante 37,7 % en el tercero.

El 49,4 % presentó una talla comprendida entre el percentil (talla/edad) 10 y 90 (normal), el 27,3 % se encontró en el percentil 5 (talla baja), y el 22,1 % en el percentil 10 (riesgo de talla baja). Sólo una

NIVELES DE ZINC

adolescente de tenía talla alta (percentil mayor a 90) para un 1,3 %. La talla media fue de 156,3 cm con desviación estándar de 6,3 cm, siendo la mínima de 142 cm y la máxima de 171 cm (Tabla 1).

Tabla 1

| Distribución según percentil talla/edad | |
|---|-----------------|
| Percentil talla/edad | F (%) |
| Talla baja (P5) | 21 (27,3) |
| Riesgo talla baja (P10) | 17 (22,1) |
| Normal (P10 – P90) | 38 (49,4) |
| Talla alta (P > 90) | 1 (1,3) |
| Total | 77 (100,0) |
| $x \pm s$ (cm) | 156,2 \pm 6,3 |
| Rango (cm) | 142 – 171 |

Todas las adolescentes embarazadas presentaron un nivel de zinc igual o mayor a 65 $\mu\text{g/dL}$, destacándose como niveles más frecuentes los valores comprendidos entre 101 y 110 $\mu\text{g/dL}$, pues constituyen el 46,8 % del grupo en estudio, el 35,1 % presentó niveles ente 92 y 100 $\mu\text{g/dL}$, mientras que para los valores de 76-91 $\mu\text{g/dL}$ y 84-91 $\mu\text{g/dL}$ el porcentaje acumulado fue de 18,2 %. El promedio de zinc en sangre y su desviación estándar en el grupo del primer trimestre del embarazo fue de 98,2 \pm 6,0 $\mu\text{g/dL}$, segundo trimestre 100,0 \pm 6,0 $\mu\text{g/dL}$ y en el tercero de 95,7 \pm 8,4 $\mu\text{g/dL}$, siendo este último diferente significativamente ($P < 0,03$) del grupo en el segundo trimestre de embarazo (Tabla 2). El valor medio de zinc fue 98,2 $\mu\text{g/dL}$ y la desviación estándar de 7,2 $\mu\text{g/dL}$, siendo el mínimo de 76 $\mu\text{g/dL}$ y el máximo de 110 $\mu\text{g/dL}$.

Para el grupo del primer trimestre de embarazo, el 33,3 % presentó talla baja, con un promedio y desviación estándar de zinc en sangre de 98,6 \pm 8,3 $\mu\text{g/dL}$; el 11,1 % riesgo de talla baja con valor único de 102,6 $\mu\text{g/dL}$; en el grupo de talla normal (55,5 %), el valor medio y desviación estándar fueron de 99,3 \pm 5,7 $\mu\text{g/dL}$. Para estas categorías de percentil talla /

Tabla 2

Distribución según niveles de zinc sérico

| Zinc ($\mu\text{g/dL}$) | F (%) |
|--------------------------------|----------------|
| 76 – 83 | 7 (9,1) |
| 84 – 91 | 7 (9,1) |
| 92 – 100 | 27 (35,0) |
| 101 – 110 | 36 (46,8) |
| Total | 77 (100,0) |
| $x \pm s$ ($\mu\text{g/dL}$) | 98,2 \pm 7,2 |
| Rango ($\mu\text{g/dL}$) | 76 – 110 |

edad, no se determinaron diferencias significativas entre los valores promedios.

En el grupo de adolescentes en el segundo trimestre del embarazo, el 30,8 % presentó talla baja con media de zinc en sangre de 108,2 $\mu\text{g/dL}$, el 17,9 % riesgo de talla baja, con media de zinc sérico de 102,7 \pm 5,0 $\mu\text{g/dL}$; el grupo con talla normal fue el 48,7 %, con valor medio y desviación de 97,2 \pm 6,9 $\mu\text{g/dL}$, siendo la diferencia significativa ($P < 0,02$) del valor medio con respecto al promedio de zinc en sangre de la categoría de talla baja. Sólo hubo una adolescente embarazada con talla alta con valor único de 110 $\mu\text{g/dL}$.

En el grupo de adolescentes en el tercer trimestre de embarazo, el 20,7 % presentó talla baja, con un promedio y desviación estándar de zinc en sangre de 100,0 \pm 3,6 $\mu\text{g/dL}$; el 33,3 % riesgo de talla baja, con valor medio y de dispersión 91,1 \pm 8,5 $\mu\text{g/dL}$, siendo éste diferente significativamente del valor promedio anterior. Para la categoría con talla normal, 48,3 % con valor medio y desviación respectivamente de 96,8 \pm 8,7 $\mu\text{g/dL}$ (Tabla 3).

Tabla 3

Valores medios y desviación estándar según niveles de Zn y relación trimestre/percentil talla/

| Trimestre (F; %) Zinc (x ± s) | Percentiles talla/edad (F; %) | Zinc (X ± S) |
|--|-------------------------------------|----------------------------|
| Primero (9; 11,7 %) 98,2 ± 6,0 | Talla baja:(P5) (3; 33,3 %) | 96,6 ± 8,1 |
| | Riesgo talla baja (P10) (1; 11,1 %) | 102,6 ± 0,0 |
| | Normal (P10 – P90) (5; 55,5 %) | 99,3 ± 5,7 |
| Segundo (39; 50,6 %) 100,0 ± 6,0 ⁽¹⁾ | Talla baja (P5) (12; 30,8 %) | 101,8 ± 2,2 ⁽²⁾ |
| | Riesgo talla baja (P10) (7; 17,9 %) | 102,7 ± 5,0 |
| | Normal (P10 – P90) (19; 48,7 %) | 97,2 ± 6,9 ⁽²⁾ |
| | Talla alta (P > 90) (1; 2,6 %) | 110,0 ± 0,0 |
| Tercero (29; 37,7 %) 95,7 ± 8,4 ⁽¹⁾ | Talla baja (P5) (6; 20,7 %) | 100,0 ± 3,6 ⁽³⁾ |
| | Riesgo talla baja (P10) (9; 33,3 %) | 91,1 ± 8,5 ⁽³⁾ |
| | Normal (P10 – P90) (14; 48,3 %) | 96,8 ± 8,7 |

⁽¹⁾ Diferencia significativa (t = 2,31; G. L. = 48,6; P < 0,03)

⁽²⁾ Diferencia significativa (t = 2,66; G. L. = 23,5; P < 0,02)

⁽³⁾ Diferencia significativa (t = 2,79; G. L. = 11,6; P < 0,02)

A través del cálculo del coeficiente de correlación de Pearson, se determinó una asociación (positiva y negativa respectivamente) no significativa (P > 0,05) entre los niveles de zinc en sangre de las adolescentes embarazadas con sus edades (r = 0,180) y sus tallas (r = - 0,066). Con respecto a la asociación entre los niveles de zinc y el trimestre de embarazo se determinó una relación negativa y significativa (P < 0,04) dado el coeficiente de correlación de Spearman obtenido que fue igual 0,241.

DISCUSIÓN

Los estudios realizados sugieren que la deficiencia moderada de zinc se presenta asociada con ingestión de dietas de origen vegetal, las cuales contienen cantidades importantes de inhibidores de la absorción

Tabla 4

Coefficiente de correlación de la asociación de niveles de zinc con edad, talla y trimestre de embarazo

| Variables | Coefficientes de correlación y significancia estadística |
|-----------|--|
| Edad | R = 0,180; P < 0,118 (n = 77) |
| Talla | r = - 0,066; P < 0,567 (n = 77) |
| Trimestre | rho = - 0,241; P < 0,034 ⁽¹⁾ (n = 77) |

⁽¹⁾ asociación significativa

del zinc¹². Este tipo de dietas se consume habitualmente en las zonas rurales y en la población marginal de las ciudades, motivo por el cual el presente estudio se realizó en el estrato socio-económico IV y V de Graffar⁹.

Durante el embarazo existe un aumento de las necesidades nutricionales, más marcadas a partir del segundo trimestre, cuando éste se presenta en adolescentes en las cuales el pico de crecimiento y desarrollo físico y psíquico es considerable y las necesidades nutricionales son elevadas⁸. Aunque el nivel de zinc en plasma ha sido el indicador más común de deficiencia de zinc en el embarazo, este indicador puede disminuir aun en presencia de un estado adecuado de nutrición en la madre, debido a una expansión del volumen plasmático durante el embarazo, lo que explicaría la disminución de los niveles séricos de zinc encontrados entre el segundo y tercer trimestre del embarazo¹⁴.

En este estudio, partiendo de una población susceptible de presentar hipozincemia por encontrarse asociado el embarazo a la adolescencia, los hallazgos evidencian que los niveles séricos de zinc son normales en la totalidad de la muestra a diferencia de lo reportado por Ruiz y col.¹⁵, que informaron disminución significativa de los niveles de zinc sérico durante la gestación aunque los valores de zinc sérico fueron superiores a los reportados en gestantes peruanas; sin embargo, la investigación realizada no discriminó la edad, a pesar de lo cual acotan que el nivel promedio de zinc del segundo trimestre en las gestantes con 25 años o más fue significativamente menor al mostrado por las gestantes con edades entre 19 y 25 años, lo cual hace suponer que en la adolescencia los valores son mayores o normales¹⁶. Rached reportó en mujeres venezolanas, concentraciones séricas de zinc mayores a las reportadas en otros estudios¹⁷.

La incidencia de baja talla y riesgo de baja talla encontrada en nuestro trabajo fue de 27,3 % y 22,1 % respectivamente, lo que se corresponde con el total de adolescentes que tenían talla normal (49,4 %), no encontrándose diferencias significativas del coeficiente talla/edad con los valores de zinc sérico. Resultados similares encontró el estudio epidemiológico de T. Elcarte en niños y adolescentes navarros donde se evaluaron los niveles de cobre y zinc y su relación con distintos parámetros antropométricos como peso, talla, pliegues

subcutáneos, índice de Quetelet o índice de masa corporal, y fue reportado que el zinc se correlaciona significativamente con todos los parámetros excepto con el peso y la talla¹⁸.

En conclusión, el presente estudio confirma los cambios que se producen a lo largo de los trimestres del embarazo en las concentraciones de zinc sérico, pero añade un cambio al mantenerse los mismos dentro de la normalidad a pesar del descenso que se produce con el avance de la gestación, colocando a las adolescentes embarazadas como seres autopoieticos que realizan diversas adaptaciones como el descenso de la talla/edad para contribuir a cumplir con las necesidades¹⁹.

REFERENCIAS

1. Buzina R, Jusic M, Sapunar J, Milanovic N. Zinc nutrition and taste acuity in school children with impaired growth. *Am J Clin Nutr.* 1980;33:2262-2267.
2. Walravens PA, Chakar A, Mokni R, Denise J, Lemonnier D. Zinc supplements in breastfed infants. *Lancet.* 1992;340:683-685.
3. Walravens PA, Chakar A, Mokni R, Denise J, Lemonnier D. Zinc supplements in breastfed infants. *Lancet.* 1992;340:683-685.
4. Cavan KR, Gibson RS, Grazioso CF, Isalgue AM, Ruz M, Solomons NW. Growth and body composition of periurban Guatemalan children in relation to zinc status: A zinc intervention trial. *Am J Clin Nutr.* 1993;57:344-352.
5. Ruz M, Cavan KR, Bettger WJ, Gibson RS. Erythrocytes, erythrocyte membranes, neutrophils and platelets as biopsy materials for the assessment of zinc status in humans. *Br J Nutr.* 1992;68:515-527.
6. OPS. Manual sobre enfoque de riesgo en la atención Materno Infantil. MSAS. Marzo 1991.
7. Jackson MJ, Jones DA, Edwards RHT, Swainbank IG, Coleman ML. Zinc homeostasis in man: Studies using a new stable isotope dilution technique. *Br J Nutr.* 1984;51:199-208.
8. Gómez C. de Cos Blanco AI, et al. Ciclos vitales. Requerimientos y recomendaciones. *Medicine.* 1999;110:5115-5124.
9. Mendez H, Castellano de Mendez C. Sociedad y Estratificación. Metodo Graffar- Mendez Castellano. Caracas. Venezuela. 1994.

10. Frisancho R. Anthropometric Standards for the Assessment of Growth and Nutritional Status. Ann Arbor. The University of Michigan Press, 1990.
11. Cameron N. The methods of auxiological antropometry. En: Falkner F, Taner JM, editores. Human growth: A comprehensive treatise. 2ª edición. Methodology, Ecological, Genetic and Nutricional Effects on Growth. New Cork and London: Pleniun Press; 1986.p.3-46.
12. Hotz C, Brown KH. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZincG). Food and Nutrition Bolletin. 2004; 25(Suppl):91-202.
13. Rosado JL, López P, Morales M, Muñoz E, Allen LH. Bioavailability of energy, nitrogen, fat, zinc, iron and calcium from rural and urban Mexican diets. Br J Nutr. 1992;68:45-58.
14. Swanson CA, King JC. Zinc and pregnancy outcome. Am J Clin Nutr. 1987;46:763-771.
15. Ruiz N, Meertens L, Peña E, et al. Comportamiento de los niveles séricos de zinc durante el embarazo. Arch Latin Nutr. 2005;55(3):235-244.
16. Rached I, Henriquez G, Azuaje A. Niveles séricos de zinc y su relación con la ingesta de nutrientes en gestantes eutróficas. An Venez Nutr. 2004;17(1):5-11.
17. Caulfield L, Zavaleta N, Figueroa A. Adding zinc to prenatal iron and folate supplements improve maternal and neonatal zinc status en a Peruvian population. Am J Clin Nutr. 1999;69(6):1257-1263.
18. Elcarte T, Elcarte R, et al. Niveles de cobre y zinc y su relación con factores de riesgo cardiovascular. Estudio epidemiológico en niños y adolescentes navarros. Anales. 1997;2.
19. Luhmann. Teoría Sociológica II. Atria. 2001. URL: <http://rehue.csociales.uchile.cl>

Ictus isquémico agudo: valor pronóstico del ácido úrico y la homocisteína

Rita E. Carrero M*, Ana C. Fernández* F, Carmen Y. Zambrano Z**, Marcos L. Troccoli ***

RESUMEN

Se realizó un estudio prospectivo para evaluar la evolución de los pacientes con ictus isquémico agudo, en el Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani" (Caracas, Venezuela). **Objetivo:** Determinar el valor pronóstico de los niveles séricos de ácido úrico y homocisteína al ingreso de los pacientes con ictus isquémico agudo. **Métodos:** Se evaluaron 100 pacientes con ictus isquémico agudo, 35 cumplieron con los criterios de inclusión. Se tomaron muestras de sangre para determinar ácido úrico y homocisteína. Para medir la gravedad y la incapacidad de los pacientes se aplicaron las escalas de ictus del NIH al ingreso y de Rankin modificado, al egreso y a los 3 meses. **Resultados:** A mayor gravedad e incapacidad al ingreso y egreso de los pacientes, mayor era el nivel de sérico de ácido úrico y homocisteína, siendo estadísticamente significativo sólo para esta última. A los 3 meses no hubo variación en la evolución medida por la escala de Rankin modificado. **Conclusión:** Nuestros datos sugieren que la hiperhomocisteinemia tiene valor pronóstico en la fase aguda del ictus isquémico

Palabras clave: Ictus isquémico. Pronóstico. Ácido úrico. Homocisteína.

La enfermedad cerebrovascular (ECV) representa una de las primeras causas de ingreso hospitalario y constituye un problema importante de salud pública en países desarrollados y en vías de desarrollo.

ABSTRACT

A prospective study aimed to assess the outcome of the patients with acute ischemic stroke, in the Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani" (Caracas, Venezuela) from March to September 2005 was done. **Objective:** To determine the prognostic value of serum levels of uric acid and homocysteine at admission of patients with acute ischemic stroke. **Methods:** 35 of the 100 patients met the inclusion criteria. Blood samples for uric acid and homocysteine were obtained. To measure severity and incapacity, we applied the NIH stroke scale at admission and the modified Rankin scale at discharge and after 3 months of follow-up. **Results:** Higher serum levels of uric acid and homocysteine were related with more severity and discapacity at admission and discharge. The value of homocysteine reached statistical significance. After 3 month of follow-up the outcome was similar. **Conclusions:** Our results suggest that hyperhomocysteinemia has a prognostic value in the acute phase of ischemic stroke.

Key words: Ischemic stroke. Prognosis. Uric acid. Homocysteine.

A escala mundial, la incidencia de ictus oscila entre 100-200 casos por 100 000 habitantes por año¹⁻³.

En Venezuela, según las estadísticas del Ministerio de Salud y Desarrollo Social, del año 2003, las ECV ocuparon el cuarto lugar dentro de las principales causas de muerte correspondiendo a 7,64 % de la mortalidad general. En el Distrito Capital ocurrieron 834 defunciones por ictus, 67 % de ellas en personas mayores de 65 años⁴.

* Departamento de Medicina Interna, Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani", IVSS, El Llanito, Caracas, Venezuela.

En vista del impacto médico-social de los ictus isquémicos agudos, se plantea la necesidad de encontrar variables que tengan valor pronóstico, por lo que se han ideado marcadores clínicos y paraclínicos, algunos con validez limitada.

A nivel internacional y en nuestro medio se han realizado trabajos para encontrar estas variables⁵⁻⁸.

El ácido úrico (AU)⁹⁻³³ y la homocisteína (Hcy)³⁴⁻³⁹, han surgido como alternativas que permitan predecir la evolución de los pacientes con ictus isquémico agudo (IIA).

Hipótesis

Si los pacientes con IIA, tienen al ingreso, niveles séricos elevados de AU y Hcy entonces su evolución clínica será desfavorable.

MÉTODOS

Se realizó un estudio epidemiológico, descriptivo, longitudinal y prospectivo de los pacientes que ingresaron al Departamento de Medicina Interna del Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani" (HDL), con ictus isquémico agudo en el período de marzo a septiembre de 2005. Durante el lapso señalado, acudieron al HDL 100 pacientes con ictus isquémico, de los cuales 35 cumplieron con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión

Todo paciente mayor de 18 años de edad con diagnóstico clínico de ictus isquémico agudo, de menos de 24 horas de evolución, confirmado por tomografía computarizada (TC).

Criterios de exclusión

- Enfermedad severa concomitante que disminuye la expectativa de vida.
- Pacientes con demencia avanzada.
- Pacientes con dependencia en actividades de la vida diaria por ictus previo.
- Pacientes con ataque isquémico transitorio (AIT).
- Paciente con infarto agudo del miocardio menor de 1 mes.
- Paciente con diagnóstico clínico sin neuroimagen confirmatoria.

- Pacientes con insuficiencia renal crónica.
- Pacientes en tratamiento con levodopa, tamoxifen, metotrexate, fenitoína o alopurinol.

Al ingreso, se procedió a la realización de una historia clínica con énfasis en datos de identificación personal, antecedentes médicos, hábitos psicobiológicos, y examen físico neurológico. Se tomaron muestras de sangre para determinar niveles de AU y Hcy al ingreso del paciente. Se recolectaron 4 mL de sangre venosa, se centrifugó la muestra y el plasma era conservado a -20°C . Posteriormente se procesaron con el sistema de química clínica Dimensión[®] por técnica de inmunoensayo, clasificándolo según los valores obtenidos de AU y Hcy, en disminuido, normal y elevado:

Acido úrico

- Disminuido <2,6 mg/dL
- Normal 2,6-7,2 mg/dL.
- Aumentado >7,2 mg/dL.

Homocisteína

- Disminuido <8 $\mu\text{mol/L}$.
- Normal 8-14 $\mu\text{mol/L}$.
- Aumentado >14 $\mu\text{mol/L}$.

Se aplicó al ingreso, a los 35 pacientes, la escala de ictus del NIH catalogándolo en gravedad leve, moderada y severa^{7,9,10}. Al egreso se aplicó la escala de Rankin modificada, clasificando a los pacientes en estadios: 0-2 leve, 3-4 moderada y 5-6 severa = incapacidad /muerte¹⁰. De los 35 pacientes, 11 se controlaron a los tres meses aplicándose nuevamente la escala Rankin modificada y se comparó con los valores obtenidos de AU y Hcy.

Análisis estadístico

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

Para conocer el posible efecto del AU y Hcy sobre los índices NIHSS y Rankin modificado se empleó un análisis de varianza de una vía de tipo paramétrico. Previo a la estimación de las posibles diferencias en la concentración, se aplicó la prueba de Levene para comprobar si las varianzas entre los grupos de los índices de severidad fueron homogéneas o no. Las pruebas a posteriori para verificar los grupos

ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

estadísticamente diferentes se basaron en la prueba de Bonferroni.

Para verificar las posibles relaciones entre el AU y Hcy respecto de los índices NIHSS y Rankin modificado se empleó el coeficiente de correlación parcial de tipo no paramétrico.

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

RESULTADOS

Durante el período de estudio marzo-septiembre 2005 se atendieron en el Departamento de Medicina Interna del HDL 100 pacientes con ictus isquémico agudo, de los cuales 35 cumplieron con los criterios de inclusión. El promedio de días de hospitalización fue $5,9 \pm 4,4$ DS. Las características de edad y género se indican en la Tabla 1.

Tabla 1

Edad y género en pacientes con ictus isquémico agudo

| Género | n | % | Edad \pm DS |
|-----------|----|-----|-----------------|
| Masculino | 21 | 60 | $66,0 \pm 10,6$ |
| Femenino | 14 | 40 | $67,1 \pm 15,6$ |
| Total | 35 | 100 | $66,4 \pm 12,6$ |

Según la escala de NIHSS y Rankin modificado más del 50 % presentaron leve gravedad al ingreso y leve incapacidad al egreso respectivamente (Tabla 2).

Tabla 2

Distribución según NIHSS y Rankin modificado de los pacientes con ictus isquémico agudo

| Variabes | n | % |
|-------------------|----|------|
| NIHSS | | |
| ≤ 7 | 18 | 51,2 |
| 8 a 14 | 14 | 40,0 |
| ≥ 15 | 3 | 8,5 |
| Rankin modificado | | |
| 0 - 2 | 18 | 51,2 |
| 3 - 4 | 14 | 40,0 |
| 5 - 6 | 3 | 8,5 |

En la Tabla 3, se evidencia que los valores de AU y Hcy estaban más elevados en el género masculino sin diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 3

Valores de ácido úrico y la homocisteína según género en pacientes con ictus isquémico agudo

| Variabes | Masculino | Femenino | T | P |
|-----------------------|------------------|------------------|-------|-------|
| n | 21 | 14 | | |
| Acido úrico (mg/dL) | $5,40 \pm 2,07$ | $4,69 \pm 1,85$ | 1,033 | 0,309 |
| Homocisteína (mmol/L) | $15,53 \pm 8,44$ | $11,78 \pm 4,11$ | 1,539 | 0,133 |

La mayoría de los pacientes con ictus isquémico agudo presentaron AU dentro de límites normales, mientras que con la Hcy predominaron niveles elevados (Tabla 4).

Tabla 4

Valores de ácido úrico y homocisteína en pacientes con ictus isquémico agudo.

| Categorías | Ácido úrico | | Homocisteína | |
|------------|-------------|------|--------------|------|
| | n | % | n | % |
| Elevado | 7 | 20,0 | 16 | 45,7 |
| Normal | 26 | 74,2 | 14 | 40,0 |
| Disminuido | 2 | 5,1 | 5 | 14,2 |

En la Tabla 5 se analiza la relación de los niveles séricos de AU y Hcy con la gravedad del ictus. Se observó que a medida que la gravedad del ictus es mayor, según la escala de NIHSS, aumentan proporcionalmente los niveles de AU y Hcy, siendo estadísticamente significativo sólo para la Hcy.

También se observó que a mayor incapacidad del paciente con ictus, según la escala de Rm al egreso,

los niveles séricos de AU y Hcy eran más elevados, siendo estadísticamente significativo sólo para esta última (Tabla 6).

Al comparar los valores de AU y Hcy en conjunto, con las escalas de NIHSS y Rm, se observó una relación directamente proporcional, no estadísticamente significativa (Tabla 7).

La evolución de los 11 pacientes que fueron controlados a los tres meses de instalado el ictus isquémico agudo, correlacionando los niveles de AU y Hcy con la escala de Rankin modificada, aparecen en las Tablas 8 y 9. A los 3 meses, un porcentaje de los pacientes evolucionó favorablemente independientemente de los valores de AU y Hcy.

Tabla 5

Relación entre la escala NIHSS y la concentración de ácido úrico y homocisteína en pacientes con ictus isquémico agudo

| Variables | NIHSS | | | F | p |
|-----------------------|--------------|--------------|---------------|-------|-------|
| | < 7 | 8 a 14 | > 15 | | |
| n | 18 | 14 | 3 | | |
| Acido úrico (mg/dL) | 5,00 ± 1,73 | 4,99 ± 2,23 | 6,40 ± 2,56 | 0,672 | 0,518 |
| Homocisteína (µmol/L) | 12,73 ± 4,75 | 13,61 ± 4,77 | 23,77 ± 19,58 | 3,509 | 0,042 |

Prueba post-hoc según Bonferroni:

Ácido úrico: Sin diferencia significativa

Homocisteína:

< 7 vs. 8-14: P = 1,000

< 7 vs. > 15: P = 0,039

8-14 vs. > 15: P = 0,071

Tabla 6

Relación entre la escala Rankin modificado al egreso y la concentración de ácido úrico y homocisteína en pacientes con ictus isquémico agudo

| Variables | Rankin modificado de egreso | | | F | p |
|-----------------------|-----------------------------|--------------|---------------|-------|-------|
| | 0-2 | 3-4 | 5-6 | | |
| n | 18 | 14 | 3 | | |
| Acido úrico (mg/dL) | 5,00 ± 1,73 | 4,99 ± 2,23 | 6,40 ± 2,56 | 0,672 | 0,518 |
| Homocisteína (µmol/L) | 12,73 ± 4,75 | 13,61 ± 4,77 | 23,77 ± 19,58 | 3,509 | 0,042 |

Prueba post-hoc según Bonferroni:

Acido úrico: Sin diferencia significativa

Homocisteína:

< 7 vs. 8-14: P = 1,000

< 7 vs. > 15: P = 0,039

8-14 vs. > 15: P = 0,071

Tabla 7

Coefficientes de correlación parciales de Spearman del ácido úrico y homocisteína en presencia del cambio de los índices NIHSS y Rankin modificado

| Variables | Ácido úrico vs. homocisteína | |
|-------------------|------------------------------|-------|
| | R | p |
| NIHSS | 0,335 | 0,053 |
| Rankin modificado | 0,320 | 0,065 |

Tabla 8

Variación del Rankin modificado de los pacientes controlados con ictus isquémico agudo en relación al ácido úrico

| | | Variación Rankin modificada (0 a 3 meses) | | | | | |
|-------------|------------|---|---------|----------|-------|---------|---|
| | | Mejoría | | No varió | | Empeoró | |
| | | n | % | n | % | n | % |
| Ácido úrico | Disminuido | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Normal | 7 | 1 9,09 | 6 | 54,54 | 0 | 0 |
| | Elevado | 4 | 2 18,18 | 2 | 18,18 | 0 | 0 |
| | Total | 11 | 3 27,17 | 8 | 72,72 | 0 | 0 |

Chi² = 1,637 (P = 0,201)

Tabla 9

Variación del Rankin modificado de los pacientes controlados con ictus isquémico agudo en relación con la homocisteína

| | | Variación Rankin modificado (1 a 3 meses) | | | | | |
|--------------|------------|---|---------|----------|---------|---------|---|
| | | Mejoría | | No varió | | Empeoró | |
| | | n | % | n | % | n | % |
| Homocisteína | Disminuido | 3 | 0 | 0 | 3 27,27 | 0 | 0 |
| | Normal | 4 | 0 | 4 | 36,36 | 0 | 0 |
| | Elevado | 4 | 3 27,27 | 1 | 9,09 | 0 | 0 |
| | Total | 11 | 3 27,27 | 8 | 72,72 | 0 | 0 |

Chi² = 7,219 (P = 0,027)

DISCUSIÓN

En la escala de ictus NIHSS, la gravedad de la mayoría de los pacientes que presentaron un ictus isquémico agudo, era leve (NIHSS < 8 puntos) correspondiendo a 51,2 % de los pacientes, concordando con la incapacidad al egreso que también fue leve (Rankin modificado estadio 0-2) en 51,2 %. Similares hallazgos fueron encontrados por Toole y col.⁴⁴ y en nuestro medio por Otero y col.⁶ Esto permite inferir que la gravedad de las manifestaciones clínicas en la fase aguda se correlacionan con la posterior evolución de los pacientes.

En relación al género y niveles de AU y Hcy, la literatura describe que ambos son mayores para el género masculino, lo cual concuerda con nuestros hallazgos. Esto se ha explicado en relación al AU por el efecto uricosúrico de los estrógenos, asociado además al menor consumo de alcohol de las mujeres y dieta baja en purinas^{18,19}. En relación con los niveles de Hcy en la mujer, estos dependen del estado hormonal y la edad (disminuye con hormonas sexuales y anticonceptivos y aumenta después de la menopausia) aunado a menor consumo de tabaco y alcohol⁴⁵.

En la población general se describe que 2 % a 13,2 % presentan hiperuricemia. En nuestro trabajo encontramos que el 20 % de los pacientes con ictus isquémico presentaron hiperuricemia, similar a lo descrito por González cuyo hallazgo fue de un 26,4 %⁴⁶. Este aumento en el porcentaje de elevación del AU pudiera explicarse por ser la hiperuricemia un factor de riesgo, además la mayoría de los pacientes en nuestro estudio eran del género masculino y finalmente debido al estrés oxidativo generado en la isquemia cerebral.

Niveles séricos de Hcy mayores a 15 μmol/L están presentes en menos del 5 % de la población general mientras que un 50 % de los pacientes que han tenido un ictus tiene elevación de la misma⁴⁷. En nuestro estudio el 45,7 % de los pacientes presentó hiperhomocisteinemia.

Los niveles de Hcy aumentan proporcional y significativamente con la severidad clínica en el momento de presentarse el ictus; probablemente el proceso de la enfermedad pueda alterar los niveles

de Hcy. Aún no se sabe con certeza si los niveles elevados de Hcy son un factor de riesgo para el desarrollo del infarto cerebral o es un reactante de fase aguda⁴⁸.

Los pacientes con ictus isquémico agudo que presentaron mayor gravedad e incapacidad en la fase aguda del evento, tenían niveles más elevados de AU y Hcy, deduciéndose que estos marcadores no sólo actuarían como factores de riesgo para padecer un infarto cerebral sino que también marcarían pauta en la evolución del mismo en este período. Esto se ha determinado en diversos trabajos.

En relación al AU se observó en el estudio de Gariballa y col. que los pacientes con ictus isquémico agudo presentaron niveles elevados de AU³¹. Weir y col. describen que estos niveles elevados de AU fueron predictores de evolución desfavorable²⁵. El AU se ha relacionado con diversos factores de riesgos ya establecidos para la ECV y con mecanismos aterogénicos que pueden afectar el curso clínico de las mismas.

Con respecto a la Hcy, en un meta análisis se estableció que un descenso del 23 % de la misma resulta en una disminución del 19 % de riesgo de padecer un ictus⁴². Pniewski y col. determinaron que la hiperhomocisteinemia es pronóstico de evolución desfavorable⁴¹.

En nuestro estudio se evidenció la tendencia de una relación directamente proporcional de los niveles de AU y Hcy en conjunto con los puntos y categorías de las escalas de NIHSS y Rankin modificado, es decir, a mayor nivel de AU y Hcy mayor gravedad e incapacidad. Esto se explica por la combinación de ambos mecanismos fisiopatológicos que potencian el daño a nivel del endotelio vascular cerebral.

Analizando la evolución de los 11 pacientes que fueron controlados a los tres meses de instalado el ictus isquémico se observó lo siguiente:

En su conjunto, independientemente de los valores de AU y Hcy, no hubo cambios al comparar la incapacidad clasificada al egreso con la obtenida a los tres meses según la escala de Rankin modificada. Así observamos que en un 72,72 % de los pacientes no varió la incapacidad. Sin embargo, es de señalar que 3 de los 4 pacientes que tenían hiperhomocisteinemia y 2 de los 4 pacientes con

hiperuricemia mejoraron a los tres meses. Debido al pequeño número de la muestra no se pudo establecer una significancia estadística.

En conclusión, en nuestro trabajo, observamos una correlación entre la elevación de los niveles séricos de AU y Hcy al ingreso de los pacientes y una mayor gravedad e incapacidad del IIA, siendo estadísticamente significativo sólo para la Hcy. Nuestros datos sugieren que la hiperhomocisteinemia tiene valor pronóstico en la fase aguda del ictus isquémico.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo 2003. http://www.who.int/whr/2003/en/Facts_and_Figures-es.pdf
2. Thompson DW, Furlan AJ. Clinical epidemiology of stroke. *Neurosurgery Clin North Am.* 1997;8:265-269.
3. American Stroke Association. Datos de ataques al cerebro 2005. <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3030260>
4. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social (Venezuela). Anuario de Mortalidad 2003. Caracas: Dirección de Epidemiología y Análisis Estratégico; 2004.
5. Sacco R, Benjamin E, Broderick J, Dyken M, Easton D, Feinberg W, et al. Risk factor. *Stroke.* 1997;28:1507-1517.
6. Otero P, Otero A, Wilson M, Montes de Oca I. Marcadores inflamatorios y bioquímicos de la evolución del ictus isquémico agudo. *Med Interna.* 2003;19:48-55.
7. Brito M. Índices pronósticos del ictus isquémico agudo. *Med Interna.* 2003;19:121-126.
8. Troccoli M, Boadas A, Contreras R, Guía P. Índices pronósticos de la enfermedad cerebrovascular aguda. *Med Interna.* 1986;2:237-242.
9. Muir KW, Weir CJ, Murria GD, Povey C, Lees KR. Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis. *Stroke.* 1996;27:1817-1820.
10. Bermejo F, Díaz J, Porta-Etessan J. Cien Escalas de Interés en Neurología Clínica. *Prous Science.* 2001:177-195.
11. Whisnant J, Basford J, Berstein E. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke.* 1990;21:637-676.

12. Troccoli M. Enfermedad cerebrovascular isquémica. Prevención y clasificación. *Med Interna*. 2001;17:11-22.
13. Uemura Y, Miller JM, Matson WR, Beal MF. Neurochemical análisis of focal ischemia in rats. *Stroke*. 1991;22:1548-1553.
14. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P, Nakagawa T, et al. Uric acid stimulates MCP-1 production in vascular smooth muscle cells via MAPK and COX-2. *Hypertension*. 2003;41:1287-1293.
15. Kang D, Nakagawa T, Feng L, Truong L, Harris RC, Johnson RJ. A role for uric acid in renal progression. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:2888-2897.
16. Zacarias-Castillo R, Hernandez Rebollar AE, Zacarias-Rabchinsky, Gonzalez Bárcena D. Hiperhomocisteinemia, Un nuevo factor de riesgo coronario. *Gac Méd Méx*. 2001;137:335-345.
17. Araki Sako, Fukushima Y, et al. Plasma sulfhydryl-containing amino acids in patients with cerebral infarction and in hypertensive subjects. *Atherosclerosis*. 1989;79:139-146.
18. Levinson. D, Sorensen. L. Renal handling of uric acid in normal and gout subjects evidence for a components system. *Ann Rheum Dis*. 1980;39:173-179.
19. Mahomed FA. On chronic Brighth's disease, and is essential symptoms. *Lancet*. 1879;1:399-401.
20. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk of cardiovascular disease and mortality: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1999;31:7-13.
21. Letho S, Niskanen L, Rönnemaa T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke*. 1998;29:635-639.
22. Wang J-G, Staessen JA, Fagard RH, Birkenhäger WH, Gong L, Liu L. Prognostic significance of serum creatinine and uric acid in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *Hipertension*. 2001;37:1069-1074.
23. Mazza A, Pessina AC, Pavei A, Scarpa R, Tikhonoff V, Casiglia E. Predictors of stroke mortality in elderly people from the general population. *Eur J Epidemiol*. 2001;17:1097-1104.
24. Cherubini A, Polidori MC, Bregnocchi M, Pezzuto S, Cecchetti R, Ingenhi T, et al. Antioxidant profile and early outcome in stroke patients. *Stroke*. 2000;31:2295-2300.
25. Weir CJ, Muir SW, Walters MR, Lees KR. Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke. *Stroke*. 2003;34:1951-1957.
26. Jossa F, Farinero E, Panico S, Krogh V, Celentano E, Galasso R, et al. Serum uric acid and hypertension: The Olivetti Heart Study. *J Hum Hypertens*. 1994;8:677-681.
27. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP. Precursor of essential hypertension: Pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol and other serum chemistries. *Am J Epidemiol*. 1990;131:1017-1027.
28. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*. 2001;38:1101-1106.
29. Sanchez-Lozada LG, Tapi E, Avila-Casado C, Soto V, Franco M, Santamaría J, et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;283:1105-1110.
30. Love S. Oxidative stress in brain ischemia. *Brain Pathol*. 1999;9:119-131.
31. Gariballa SE, Hutchin TP, Sinclair AJ. Antioxidant capacity after acute ischaemic stroke. *Q J Med*. 2002;95:685-690.
32. Leinonen JS, Ahonen J-P, Lönnrot K, Jehkonen M, Dastidar P, Molnár G, et al. Low plasma anti-oxidant activity is associated with high lesion volume and neurological impairment in stroke. *Stroke*. 2000;31:33-39.
33. Chamorro A, Obach V, Cervera A, Revilla M, Deulofeu R, Aponte JH. Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2002;33:1048-1052.
34. Bai C, Chiu H, Chen JR, Pan WH. In patients with first-ever acute ischemic stroke, uric acid concentration at onset predicts cerebrovascular mortality but not poor functional outcomes. *Internat J Cardiol*. 2004;2:30.
35. Yu ZF, Bruce-Keller AJ, Goodman Y, Matson MP. Uric acid protects neurons against excitotoxic and metabolic insults in cell culture, and against focal ischemic brain injury in vivo. *J Neurosci Res*. 1998;53:613-625.
36. Hayden M, Tyagi S. Homocysteine and reactive oxygen species in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and atheroscleropathy: The pleiotropic effects of folate supplementation. *Nutrition J*. 2004;3:4.
37. Miner SE, Evroski J, Cole DE. Clinical chemistry and molecular biology of homocysteine metabolism: An update. *Clin Biochem*. 1997;30:189-201.
38. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, Rush D, Roseberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA*. 1993;270:2693-8.
39. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 1998;338:1042-1050.

40. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: Implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol.* 1969;56:111-128.
41. Pniewski J, Chodakowska Z, Wozniak R, Stepień K, Stafiej A. Plasma homocysteine level and the course of ischemic stroke. *Acta Neurobiol Exp.* 2003;63:127-130.
42. The homocysteine studies collaboration, Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: Meta analysis. *JAMA.* 2002;288:2015-2022.
43. Mizrahi E, Fleissig Y, Arad M, Adunsky A. Plasma homocysteine level and functional outcome of patients with ischemic stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86:60-63.
44. Toole J, René M, Chambless L, Spence J, Pettigrew L, Howard V, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death. *JAMA.* 2004;5:565-573.
45. Refsum H, Nygaard O. Homocysteine and cardiovascular disease mortality. *Ann Rev Med.* 1998;49:31-62.
46. Gonzalez R, Escobar H, Vioque J, Peris A, Guiu M. La Hiperuricemia como factor riesgo del accidente cerebrovascular. Estudio caso-control. *Neurol.* 2000;31:8-13.
47. Howard VJ, Sides EG, Newman GC, Cohen SN, Howard G, Malinow M. For the stability of plasma homocysteine in acute stroke patients investigators study change in plasma homocysteine in the acute phases after stroke. *Stroke.* 2002;33:473-478.
48. Hankey GJ, Eikeboom JW. Homocysteine levels in patients with stroke: Clinical relevance and therapeutic implications. *CNS Drugs.* 2001;15:437-443.

Disfunción ventricular izquierda en diabéticos

Maritza Cifuentes *, Alida M Navas C.*

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la disfunción ventricular izquierda en pacientes diabéticos. **Métodos:** Estudio descriptivo, prospectivo, no experimental, cuya muestra estuvo constituida por 24 pacientes diabéticos admitidos en los servicios de Medicina Interna del Hospital Ruiz y Páez de Ciudad Bolívar en el lapso de enero 2003 a octubre 2004, de ambos sexos con diabetes tipo 1 y 2, en quienes se excluyeron otros factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, proteinuria, obesidad, tabaquismo, dislipidemias y enfermedades cardiovasculares de base. Se hicieron mediciones de hemoglobina glicosilada, glicemia en ayunas y posprandial, perfil lipídico, proteinuria en orina de 24 h, y se realizó evaluación ecocardiográfica bidimensional; la fracción de eyección y el acortamiento fraccionario se determinaron por método de Teicholz. **Resultados:** La edad promedio fue de 46,13 años, con una desviación estándar de 18,76 años. Se demostró disfunción ventricular izquierda subclínica en 6 de 24 pacientes (25 %), de los cuales el 83,3 % correspondió al sexo masculino, todos diabéticos tipo 2. Se encontraron valores elevados de HbA1c especialmente en los pacientes con alteración de la fracción de eyección y disfunción ventricular izquierda leve (> de 9 mg/%). **Conclusión:** En este estudio se demostró disfunción ventricular izquierda diagnosticada por métodos no invasivos como complicación en los pacientes diabéticos sin otros factores de riesgo, resultados similares a los encontrados por otros investigadores.

Palabras clave: Enfermedad muscular cardíaca diabética. Disfunción ventricular en diabéticos. Miocardiopatía diabética.

ABSTRACT

Objective: To evaluate ventricular dysfunction in diabetic patients. **Methods:** A descriptive, prospective, non experimental study was carried out in a sample of 24 diabetic patients hospitalized in the Section of Internal Medicine of the Hospital Ruiz and Páez, Ciudad Bolívar, Venezuela, from January 2001 to October 2004, of both sexes with diabetes type 1 and 2. Other cardiovascular risk factors as high blood pressure, proteinuria, obesity, smoking, dislipidemia and cardiovascular illness, were excluded. We measured glycosilated hemoglobine, fasting and postprandial glycemia, lipid profile, 24 h, proteinuria. A bidimensional echocardiogram, measurement of ejection fraction and the fractional reduction (Teichol method). **Results:** Average age was 46,13 years with a SD of 18,76. Subclinical left ventricular dysfunction was demonstrated in 6 of 24 patients (25 %); 83,3 % were male, and all had diabetes type 2. HbA1c was higher in those patients with alteration of the ejection fraction and left ventricular dysfunction (> 9 mg/%). **Conclusion:** In this study left ventricular dysfunction was demonstrated by a non invasive method in diabetic patients without other risk factors

Key words: Diabetic muscular heart disease. Ventricular dysfunction in diabetics. Diabetic myocardopathy.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) afecta cada vez a más personas en el mundo y la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que para el año 2010 existirán más de 300 millones de diabéticos en el planeta¹.

* Internistas. Hospital Ruiz y Páez de Ciudad Bolívar. Venezuela.

El estudio Framingham iniciado en 1949, investigó la epidemiología de la enfermedad cardiovascular en la población americana en general, evidenciándose en 18 años de seguimiento, que los diabéticos incluidos en el estudio tuvieron una morbilidad y una mortalidad aumentadas para todas las causas cardiovasculares. El riesgo relativo para desarrollar fallo cardíaco fue 2,4 veces mayor en el hombre diabético y 5,1 veces mayor en la mujer diabética al compararlos con sujetos no diabéticos (en edades entre 45 y 74 años); cuando excluyeron a los pacientes con enfermedad cardíaca coronaria o reumática el riesgo aumentó; fue 3,8 veces mayor en los hombres y 5,5 veces mayor en las mujeres afectados por DM y en particular, se observó un riesgo aumentado de desarrollo de fallo cardíaco en pacientes tratados con insulina²⁻⁴.

Se ha demostrado la existencia de cambios histológicos en el corazón de pacientes diabéticos jóvenes asintomáticos que tienen anomalías funcionales cardíacas sin enfermedad coronaria ni hipertensión arterial⁵.

Desde hace algunos años se considera la enfermedad miocárdica del diabético como una patología con entidad propia. Así, la insuficiencia miocárdica que puede sufrir el paciente diabético, cuando no es atribuida a hipertensión, cardiopatía isquémica ni causa metabólica por otros factores, puede ser considerada como una enfermedad con personalidad propia, incluso a pesar de las dificultades para su definición clínica⁶.

La denominación de miocardiopatía diabética fue objeto de revisión por parte del Comité de Expertos de Miocardiopatías de la OMS, quienes decidieron recomendar el uso del término "enfermedad muscular cardíaca diabética" (EMCD) en lugar de "miocardiopatía diabética" por ajustarse mejor a las definiciones nosológicas⁷.

La EMCD ocurre en ambos tipos de diabetes, la hiperglicemia y los cambios metabólicos asociados probablemente influyan en la patogenia de esta enfermedad. Ni estudios experimentales ni clínicos han identificado un factor único responsable de las anomalías descritas en los diferentes estadios de la EMCD⁸.

En las fases tempranas de esta enfermedad, las anomalías metabólicas pueden predominar, pero

en etapas más avanzadas se observan cambios irreversibles en el miocardio como: anomalías estructurales permanentes del colágeno por glicosilación, el aumento de la fibrosis miocárdica, el compromiso de la musculatura intramural y la existencia de neuropatía autonómica⁹.

El método más empleado para medir la estructura y la función ventricular, tanto sistólica como diastólica, es el ecocardiograma¹⁰. En el paciente diabético se han obtenido con este estudio resultados contradictorios, algunos no informan alteraciones, otros describen alteraciones estructurales y funcionales, en particular en pacientes con complicaciones crónicas de la enfermedad. Hay series que reportan que esta complicación es más frecuente de lo que se diagnostica⁸.

En nuestro medio, a nivel local como nacional, son limitados los estudios sobre función ventricular en pacientes diabéticos, por ello la EMCD surge como interés personal de investigación, con el fin de determinar su comportamiento en pacientes diabéticos hospitalizados e incidir de forma asertiva en el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno que limiten discapacidad funcional y/o desenlaces fatales¹¹.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, de diseño no experimental, en pacientes diabéticos admitidos a los servicios de Medicina Interna del Hospital Ruiz y Páez de Ciudad Bolívar en el lapso enero 2003 a octubre 2004, de ambos sexos. La muestra estuvo conformada por todos los pacientes diabéticos tipo 1 y 2 que ingresaron a los Servicios de Medicina Interna. Fueron seleccionados los pacientes que cumplían con los siguientes criterios de inclusión: tensión arterial $\leq 120/80$ mmHg; proteinuria ≤ 30 mg/24h; colesterol < 200 mg/dL; triglicéridos < 175 mg/dL; IMC ≤ 30 kg/m²; sin patología cardiovascular ni renal. Las variables estudiadas fueron: edad y sexo en relación a la función ventricular, tipo de diabetes de acuerdo a la clasificación de la ADA, alteraciones estructurales cardíacas (grosor de la pared ventricular posterior y del septum interventricular). Se correlacionó grosor de pared posterior del VI y disfunción ventricular izquierda (DVI); hemoglobina glicosilada (Hb A1c) con disfunción ventricular; tiempo de evolución de

DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA

la diabetes y función ventricular y se determinó la relación entre IMC y disfunción del ventrículo izquierdo.

La HbA1 se determinó por el método de electroforesis con el equipo Drew DSS. La microalbuminuria se comprobó según método fotocolorimétrico con la técnica Ac sulfosalicílico al 3 % utilizando el equipo Express plus, en una muestra de orina de 24 h. A todos los pacientes se les realizó ecocardiograma en modo M, bidimensional y con Doppler con un equipo ATL (*Advanced Technology Laboratorios*) Ultramark 7. Cada paciente se estudió en posición supina y decúbito lateral izquierdo para obtener un registro ecocardiográfico simultáneo. El espesor del septum interventricular (SIV) y de la pared posterior del VI (PPVI) se midieron en la misma posición que la utilizada para medir las dimensiones del VI. Se tomó como referencia, las medidas ecocardiográficas recomendadas por la Sociedad Americana de Ecocardiografía, para valorar la normalidad de los parámetros estructurales y de la función sistólica. Se adoptaron los valores normales para el estudio de la función diastólica. Se consideró que existía disfunción sistólica del VI (DSVI) cuando resultaron anormales los valores de la fracción de eyección y del acortamiento fraccionario (FAVI). Se diagnosticó disfunción diastólica del VI (DDVI) cuando estaban afectados más de un parámetro de función diastólica (pico E, pico A, relación pico E/pico A y tiempo de desaceleración). Se consideró la presencia de alteraciones estructurales cuando se detectó engrosamiento del septum interventricular (SIV) y de la pared posterior del VI (PPVI) o ambas.

La elaboración, clasificación y presentación de los datos se realizó en tablas y gráficos de 2 y 3 entradas en distribución de frecuencia y datos de asociación, en escala cualitativa y cuantitativa, con valores absolutos y porcentuales. El análisis fue básicamente descriptivo. En esta investigación se escogió como nivel de significancia estadística para P de 0,05 ó 0,10. Para el análisis de las variables cuantitativas se empleó la t de Student lo que permitió comparar las medias de ambos grupos.

RESULTADOS

Fueron estudiados 24 pacientes diabéticos sin otros factores de riesgo cardiovascular. El sexo masculino

fue predominante (75 %). La mayoría de los pacientes se ubicó en el grupo etario de 41-60 años, con 38,9 % de los casos. La edad promedio de los pacientes fue de 46,13 años. Se detectó DVI subclínica en 5 pacientes, lo que representó el 25 % de la muestra (Tabla 1). El 16,7 % de los pacientes fueron diabéticos tipo 1, los cuales presentaban función ventricular conservada, los diabéticos tipo 2 representaron el 83,3 %, de los casos y de ellos el 30 % evidenció DVI.

Tabla 1

Distribución de pacientes diabéticos por edad y sexo, según su función ventricular

| Grupo etario (años) | Con disfunción ventricular | | Sin disfunción ventricular | |
|---------------------|----------------------------|----------|----------------------------|----------|
| | masculino | femenino | masculino | femenino |
| <20 | | | 1 | 1 |
| 21-40 | 2 | | 3 | 4 |
| 41-60 | 2 | | 5 | |
| 61-80 | 1 | | 4 | |
| >81 | | 1 | | |
| Total | 5 | 1 | 13 | 5 |

Según se observa en la Tabla 2, el grosor del SIV en los afectados de DVI fue de $10 \pm 0,89$ mm y en aquellos pacientes sin DVI fue de $9 \pm 1,41$ mm con una diferencia estadísticamente significativa ($P < 0,063$). La PPVI en los pacientes que presentan DVI fue de $10 \pm 0,89$ mm y de $8,89 \pm 1,49$ mm en los que no tenían DVI con una diferencia estadísticamente significativa. Se determinó según muestra la Figura 1 que existe una correlación $r = 0,20$; con una P de significancia de 0,34; sin embargo el grosor de pared posterior predice la alteración en la fracción de eyección en un 4% ($r^2 = 20^2 = 0,04 \times 100 = 4$ % coeficiente de determinación) este coeficiente mide

el porcentaje de variación de la variable dependiente con respecto a la variable independiente. El valor de glicemia en ayunas en los individuos con DVI fue de $161,67 \text{ mg/dL} \pm 59,59 \text{ mg/dL}$ y de $243,44 \text{ mg/dL} \pm 92,43 \text{ mg/dL}$ en diabéticos sin DVI con una diferencia estadísticamente significativa (Tabla 3).

Tabla 2

Variables ecocardiográficas del ventrículo izquierdo

| Variables ecocardiográficas | CDV | | SDV | | t | P |
|-----------------------------|-------|-------------|-------|--------------|-------|--------|
| | X | n = 6 DE | X | n = 18 DE | | |
| DDVI (mm) | 53,83 | 6,24 | 46,11 | 7 | 2,396 | 0,026* |
| DSVI (mm) | 38,50 | 7,64 | 30,78 | 6,92 | 2,310 | 0,031* |
| SIV (mm) | 10 | 0,89 | 9 | 1,41 | 2,023 | 0,063* |
| PPVI (mm) | 10 | 0,89 | 8,89 | 1,49 | 1,710 | 0,10+. |

Eco= ecocardiográficas; CDV= con disfunción ventricular; SDV= sin disfunción ventricular.

P=5 % ——— * ; P=10 % ———+

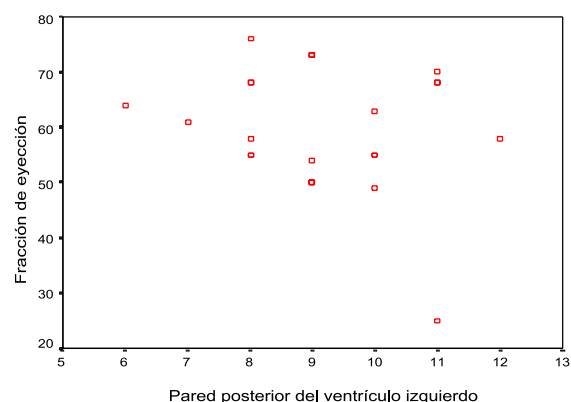


Figura 1. Correlación del grosor del PPVI.

En el 75 % de los pacientes se encontró fracción de eyección normal (≥ 55 %), independientemente de las cifras de glicemia en ayunas (Tabla 4). Se evidenció que los pacientes con DVI presentaron cifras de glucemia posprandial por encima de 250 mg/dL , predominando valores entre 251 - 350 mg/dL en el 50 % de los casos, valores que al compararlos con el grupo sin DVI muestran una variación estadísticamente no significativa ($P < 0,608$) Tabla 5.

Tabla 3

Variables bioquímicas según la disfunción ventricular izquierda

| Variables bioquímicas | Con disfunción ventricular n = 6 | | Sin disfunción ventricular n = 18 | | t | p |
|-----------------------|-------------------------------------|-------|--------------------------------------|--------|---------|--------|
| | X | DE | X | DE | | |
| Glicemia en ayunas | 161,67 | 59,59 | 243,44 | 92,43 | - 2,504 | 0,026* |
| Glicemia posprandial | 291,67 | 58,56 | 315,17 | 104,09 | - 0,521 | 0,608 |
| HbA1c (%) | 9,66 | 0,79 | 10,69 | 2,27 | - 1,054 | 0,303 |
| Proteinuria 24 h | 0,14 | 0,13 | 0,13 | 0,10 | 0,220 | 0,828 |
| HDL (mg/dL) | 41 | 11,03 | 43,11 | 10,69 | - 0,416 | 0,681 |
| Triglicéridos | 92 | 29,91 | 98,61 | 31,97 | - 0,445 | 0,661 |

P= 5 %

DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA

Tabla 4

Distribución de pacientes diabéticos según glicemia en ayunas y fracción de eyección

| FE (%) | Glicemia en ayunas | | | | Total | |
|--------|--------------------|------|-------------|------|-------|------|
| | > 126 mg/dL | | < 126 mg/dL | | Fi | % |
| | Fi | % | Fi | % | | |
| < 35 | | | 1 | 4,16 | 1 | 4,2 |
| 35-44 | | | | | | |
| 45-54 | 5 | 20,8 | | | 5 | 20,8 |
| ≥ 55 | 16 | 66,7 | 2 | 8,33 | 18 | 75 |
| Total | 21 | | 3 | | 24 | 100 |

Tabla 5

Distribución de pacientes diabéticos según glicemia posprandial y presencia de DVI

| Glicemia posprandial mg/dL | Disfunción ventricular izquierda (DVI) | | | |
|----------------------------|--|------|----|------|
| | SI | | NO | |
| | Fi | % | Fi | % |
| 151- 250 | 1 | 16,7 | 7 | 39 |
| 251- 350 | 3 | 50 | 6 | 33,3 |
| > 350 | 2 | 33,3 | 5 | 27,7 |
| Total | 6 | 100 | 18 | 100 |

En todos los pacientes se observaron valores de HbA1c elevados. En la evaluación de las variables de HbA1c y fracción de eyección (Figura 2) se observó que la correlación (+) tiende a incrementarse por encima de 0,10; por tanto no existe relación entre las variables debido a lo reducido de la muestra. Las variables clínicas cuantitativas tiempo de evolución y tensión arterial no mostraron diferencias entre los grupos con DVI y sin ella. En relación con la edad sí hubo diferencias estadísticamente significativas con un promedio de 60,67 ± 21,16 años para los pacientes con DVI y un 41,28 ± 15,65 años para el grupo sin disfunción ventricular con

una significancia estadística de P < 0,025. El IMC fue mayor (aunque dentro de valores de referencia) en el grupo con DVI con IMC= 23,75 ± 1,24 kg/m² comparado con 21,25 ± 3,67 kg/m² en el grupo sin DVI con una significancia estadística de P < 0,021 (Tabla 6).

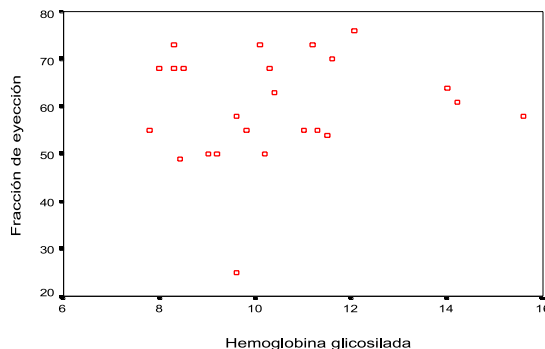


Figura 2. Correlación HbAc-fracción de eyección

Tabla 6

Características basales de los pacientes diabéticos según la disfunción ventricular 2004

| Variables clínicas | CDV | | SDV | | t | P |
|--------------------|--------|-------|--------|-------|---------|--------|
| | n = 6 | | n = 18 | | | |
| | X | DE | X | DE | | |
| Edad | 60,67 | 21,16 | 41,28 | 15,65 | 2,411 | 0,025* |
| Evolución | 13,07 | 9,62 | 10,33 | 8,72 | 0,673 | 0,508 |
| IMC | 23,75 | 1,24 | 21,25 | 3,67 | 2,49 | 0,021* |
| TAS | 111,75 | 11,69 | 113,89 | 6,08 | - 0,61 | 0,547# |
| TAD | 73,33 | 8,16 | 73,72 | 4,73 | - 0,145 | 0,886 |

DISCUSIÓN

Se demostró que la DVI diagnosticada por métodos no invasivos es una complicación en los pacientes diabéticos sin otros factores de riesgo, resultados similares a los encontrados por otros investigadores^{12,13}. Se encontró una frecuencia de DVI de 25 %, prevalencia inferior a la referida en otros

estudios^{14,15}, tales resultados pudieran explicarse por los criterios de selección de la muestra utilizados por los diferentes autores.

Las alteraciones encontradas en esta serie pueden ser consecuencia de la presencia de varios elementos fisiopatológicos como neuropatía autonómica cardiovascular, alteraciones del acoplamiento de la actina y miosina, fibrosis intersticial, mutaciones del ADN y alteraciones metabólicas en la relación PCr/ATP que han sido descritos por algunos autores como factores patogénicos importantes en el desarrollo de DVI en pacientes diabéticos^{16,17}.

No hubo evidencia clínica, electrocardiográfica ni ecocardiográfica de EAC y fueron excluidos los pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular, como HTA y dislipidemia, lo que permite inferir que disfunción ventricular puede corresponder a EMCD.

El engrosamiento del SIV y de la PPVI, y las modificaciones encontradas en la función diastólica con función sistólica intacta fueron los principales hallazgos ecocardiográficos observados en este estudio, lo cual también ha sido demostrado por otros autores en pacientes con EMCD^{18,19}.

De acuerdo con los resultados, la edad constituye un factor de riesgo importante para el desarrollo de estas alteraciones estructurales, resultados que contrastan con los demostrados en otras publicaciones²⁰⁻²². La presencia de microalbuminuria ha sido asociada a un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular y disfunción ventricular izquierda subclínica²³. Tal relación no pudo ser evidenciada en esta investigación, porque los pacientes con ese parámetro fueron excluidos. No se encontró asociación entre las variables frecuencia cardíaca, tensión arterial, sexo, índice de masa corporal, hemoglobina glicosilada y los valores de lípidos plasmáticos con la aparición de DVI, a semejanza de otros estudios de prevalencia²⁴. Otras investigaciones evidencian asociación entre la aparición de DVI, dislipidemias y mal control metabólico evaluado mediante HbA1^{25,26}. Es necesario estudios prospectivos con mayor número de pacientes para definir con precisión el verdadero pronóstico de esta relación.

De acuerdo a los resultados de estudios previos existe suficiente evidencia patogénica y epide-

miológica para apoyar el daño miocárdico directo en la diabetes, aunque la patogenia de la insuficiencia cardíaca en la diabetes es multifactorial y en ella juegan un papel muy importante la isquemia miocárdica y la hipertensión arterial. Esta entidad y la enfermedad coronaria son las causas más frecuentes de insuficiencia cardíaca en nuestro medio, y la DM se asocia a un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, así como con un peor pronóstico²⁷.

Se considera importante realizar estudios prospectivos en los pacientes diabéticos desde el momento de su diagnóstico con miras a conocer con mayor precisión la historia natural de la DVI en estos pacientes.

Se concluye que las alteraciones funcionales y estructurales encontradas en esta serie pudieran ser explicadas por la presencia de una EMVD o miocardiopatía diabética.

La importancia del diagnóstico precoz de la DVI radica en que esta complicación de la DM es susceptible de tratamiento. El empleo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina ha mostrado ser efectivos en revertir estas alteraciones cardiovasculares. Más recientemente se ha descrito que el uso de los bloqueadores de los receptores AT1 de la angiotensina II pueden ofrecer también resultados beneficiosos. Queda por definir si la terapia combinada (IECA + IRAT1) pudiera ser una mejor alternativa²⁸.

El diagnóstico temprano de la DVI en el paciente diabético y su tratamiento adecuado con los fármacos antes indicados podrían disminuir de forma significativa la morbilidad y la mortalidad en los pacientes diabéticos.

REFERENCIAS

1. Boyer JK, Srihari T, Schechtman K, Pérez J. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2004;93:870-875.
2. García MJ, Mc Namara PH. Morbidity and mortality in diabetic in the Framingham population. *Diabetes.* 1974;23:105-111.

3. Hunt, et al. Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. 1995. ACC/AHA. En: Arildsen H, May O, Christiansen EH, Damsgaard EM, editores. Increased QT dispersion in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Int Cardiol.* 1999;71:253-42.
4. Braunwald E. Fisiopatología de insuficiencia cardíaca. En: Batista M, Licea M, editores. Tratado de cardiología. Medicina cardiovascular. 4ª edición. Madrid: Interamericana, Mc Graw Hill, 1993.p.439-468. Enfermedad muscular cardíaca diabética. *Rev Cubana Endocrinol.* 1998;(2):132-148.
5. Fisher BM, Gillen G, Lindop GBM, Dargie HJ, Frier BM. Cardiac function and coronary arteriography in asymptomatic type I (insulin-dependent) diabetic patients: Evidence for a specific diabetic heart disease. *Diabetología.* 1986;29:706-712.
6. Mildenerger RR, Bar-Shlomo B, Druck MN, Jablonsky G, Morch JE, Hilton JD, et al. Clinically unrecognized ventricular dysfunction in young diabetic patients. *NJ Med.* 1994;91(11):776-778.
7. Committee Report. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2002;25(Suppl):5-20.
8. Sanabria T. Diabetes y enfermedad cardiovascular. *Med Inter (Caracas).* 1992;8:49-53.
9. Uusitupa MI, Mustonen JN, Airaksinen JKE. Diabetic heart muscle disease. *Ann Med.* 1990;22:377-386.
10. Licea ME, Batista ME, Prohías JA. Series A. Factores asociados a disfunción ventricular izquierda subclínica en diabéticos tipo I. *Avan Diabetol.* 1996;12:136-146.
11. Singh O, Licea ME, Martínez R, Díaz A. Disfunción ventricular izquierda subclínica en diabéticos tipo I con 10 o más años de evolución de la diabetes. *Rev Cub Endocrinol.* 2001;12(2):105-114.
12. Nishikai K, Shimada A, Iwanaga S, et al. Progression of cardiac dysfunction in a case of mitochondrial diabetes. A case report. *Diabetes Care.* 2001;24:604-605.
13. Roul G, Bareiss P, Germain P, Mossard JM, Grumemberger F, Schlienger JL, et al. Left ventricular filling in young insulin-dependent diabetics. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 1993;42:409-415.
14. Factor SM, Borozuk A, Charron MJ, Fein FS, Van Horven KH, Sonnenblick EH. Myocardial alterations in diabetes and hypertension. *Diabetes Res Clin Pract.* 1996;31:133-142.
15. Tahiliani AG, McNeill JH. Diabetes-induced abnormalities in the myocardium. *Ann Intern Med.* 1996;125(4):304-310
16. Gotzsche O. Myocardial metabolism and function in diabetes. En: Belfiore F, Molinatti GM, Reaven GM. Tissue specific metabolic alterations in diabetes. *Front Diabetes.* 1990;10:32-39.
17. Hu XD, Peng XJ, Zhang CT. Diabetic cardiomyopathy. *Chung Hua Nei Ko Tsa Chin.* 1994;33:18-20.
18. Di Bello V, Giampietto O, Matteucci E, Talarico L, Giorgio D, Bertini A. Ultrasonic videodensitometric analysis in type I diabetic myocardium. *Coronary Artery Dis.* 1996;7:895-900.
19. Watschinger B, Brunner, Wagner A, Scknack C, Prager R, Weissel M et al. Left ventricular diastolic impairment in type I diabetic patients with microalbuminuria. *Nephron.* 1993;63:145-151.
20. Regan TJ, Ahmed S, Haider B, Moschos C, Weisse A. Diabetic cardiomyopathy: Experimental and clinical observations. *Heart.* 2004;90:755-759.
21. Sampson MJ, Chambers JB, Sprigins DC, Drury PL. Abnormal diastolic function in patients with type I diabetes and early nephropathy. *Br Heart J.* 1990;64:266-271.
22. Matsui H, Okumura K, Mukawa H, Hibino M, Toki Y, Ito T. Increased oxysterol contents in diabetic rat hearts: Their involvement in diabetic cardiomyopathy. *Can J Cardiol.* 1997;13:373-379.
23. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet.* 1993;341:1306-1309.
24. Zarich SW, Nesto RW. Diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J.* 1989;118:1000-1012.
25. The Seventh Report of Joint National Committee on Prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med. JAMA.* 2003;289:2560-2572.
26. Fukuhara T, Fujioka H, Kinoshita M. Congestive heart failure associated with diabetes mellitus. *Microcirculation.* 2000;7(3):163-181.
27. World Health Organization. WHO Expert Committee on Cardiomyopathy. *JAMA.* 1974;229:1749-1754.
28. O'Meara E, McMurray J. Myocardial metabolic manipulation: A new therapeutic approach in heart failure? *Heart.* 2005;91:131-132.

Epidemiología de la neumocistosis

*Karina Casanova P, *Alejandro Sáez R, *Trina Navas B, **Vera Reviakina, **Mercedes Panizo,
*Doris Chiriboga

RESUMEN

Introducción: La infección por *Pneumocystis jirovecii* ha sido considerada como parte del complejo SIDA. **Objetivos:** Conocer las siguientes variables: frecuencia de infección por *Pneumocystis jirovecii* en una población con factores de riesgo conocidos para la enfermedad y estados comórbidos de los pacientes estudiados, demostrar la infección por *Pneumocystis jirovecii* por inmunofluorescencia en muestras de esputo inducido o en material obtenido por broncofibroscopia y lavado bronquial y conocer las variables paraclínicas que se correlacionan con esta infección. **Métodos:** Se diseñó un estudio transversal, descriptivo, de pacientes con criterios de infección respiratoria baja, de cualquier edad o sexo, ingresados al Hospital General del Oeste desde mayo de 2004 a junio de 2005. Se calcularon: sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud de las variables en función del diagnóstico obtenido por inmunofluorescencia. **Resultados:** Se identificaron 10 casos de neumocistosis, 40 % presentaba SIDA y 60 % otras condiciones comórbidas sin SIDA. El dolor pleurítico, hipoalbuminemia, LDH elevada, alteración de la auscultación pulmonar y alteraciones radiológicas compatibles con la infección, obtuvieron valores de moderada capacidad diagnóstica para la enfermedad. **Conclusiones:** La neumocistosis debe ser sospechada en pacientes sin SIDA y/o con factores de riesgo para la enfermedad como neumopatías crónicas, contactos hospitalarios y viajes rurales o urbanos. La inmunofluorescencia y el uso del esputo inducido son la técnica de elección para el diagnóstico de neumocistosis.

Palabras clave: Neumocistosis. Inmunofluorescencia. SIDA. EPOC

* Hospital General del Oeste, "Dr. José Gregorio Hernández" Los Magallanes.

** Laboratorio de Micología del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel, Caracas, Venezuela.

ABSTRACT

Background: Infection by *Pneumocystis jirovecii* has usually been considered present only in patients with AIDS complex. **Objectives:** To assess the following variables: frequency of infection by *Pneumocystis jirovecii* in a sample with risk factors for the disease, their comorbid conditions and to document infection by *Pneumocystis jirovecii* by immunofluorescence of sputum samples obtained by fibrobronchoscopy or bronchial lavage and their correlation. **Methods:** A transversal, descriptive study was done in patients of any gender with lower respiratory disease who were admitted to the Hospital General del Oeste, in Caracas, Venezuela between May 2004 and June 2005. Sensitivity, specificity and odds ratio were applied and immunofluorescence was considered the "Gold Standard". **Results:** We identified 10 patients with pneumocystosis; 40 % had AIDS, but 60 % other illnesses, without AIDS. Pleuritic pain, hypoalbuminemia, high LDH, abnormal lung sounds and radiologic abnormalities compatible with infection were of moderate diagnostic value. **Conclusions:** Pneumocystosis should be suspected in patients without AIDS, carrying the following risk factors: chronic lung diseases, hospital contacts and or trips. Immunofluorescence and induced sputum samples are the techniques of choice for the diagnosis.

Key words: Neumocistosis. Inmunofluorescence. AIDS. COPD

INTRODUCCIÓN

Pneumocystis sp es un microorganismo unicelular eucariota de distribución universal y con tropismo pulmonar, que ha sido descrito en seres humanos y en otros mamíferos como conejos; en base a la

heterogeneidad genética se reconoce que existen diferentes tipos de *Pneumocystis sp.*. Se adoptó el nombre de *Pneumocystis jirovecii* desde 2001 para la especie que infecta a los humanos¹.

La taxonomía de este microorganismo se mantuvo incierta durante mucho tiempo, siendo llamado en algunas ocasiones un organismo "taxonómicamente huérfano" debido a que su posición filogenética todavía no había sido bien establecida. Estudios ultraestructurales y de biología molecular establecen que *Pneumocystis sp.* posee más características propias de un hongo que de un protozooario. Su pertenencia al Reino Fungi se basa en: homología de la subunidad 16s del ARN ribosomal con secuencias de ascomicetos y basidiomicetos; el gen que codifica el factor de elongación 3 (FE-3), exclusivo para el Reino Fungi, comparte características estructurales con el FE-3 de *Candida albicans* y *Saccharomyces cerevisiae*; los genes que codifican las síntesis enzimáticas de Dihidrofolato reductasa (DHFR) y Timidilato Sintetasa (TS) relacionan evolutivamente a este microorganismo con los hongos; la coloración oscura que toma su pared celular al ser coloreado con metenamina de plata, debido a la presencia de 1,3- glucano. Sin embargo, este hongo posee características atípicas como: ausencia de ergosterol en su membrana celular (la cual la hace resistente a imidazoles y anfotericina B), la fragilidad de su membrana celular, la presencia de solo dos copias del gen que codifica la subunidad 16S del ARN ribosomal y la ausencia de crecimiento en medios para hongos. En base a las secuencias de la DHFR y TS, se logró construir el árbol filogenético que coloca a *Pneumocystis sp.* dentro del reino de los hongos, específicamente dentro de los Ascomicetos^{2,3}.

En cuanto a su ciclo vital se ha propuesto que consta de dos fases: un ciclo sexual y uno asexual. El trofozoíto se reproduce asexualmente por fisión binaria, copulación o endogenia, mientras que los quistes son producto de un ciclo sexual. Esta forma de reproducción es muy similar a la de los ascomicetos, donde el trofozoíto sería el homólogo de la "ascospora" y el quiste homólogo del "asca"²⁻⁴.

En relación con la patogénesis, se ha propuesto que el tracto respiratorio es el sitio de infección primaria. El trofozoíto o cuerpo intraquístico entra en contacto con la superficie celular del neumocito tipo I, la fibronectina forma un puente de unión entre los

antígenos de superficie del microorganismo y la célula huésped, estableciéndose prolongaciones digitiformes. En este proceso se produce un aumento de la permeabilidad alvéolo-capilar a través de enzimas de degradación que libera el microorganismo, comenzando a proliferar las formas tróficas. El *Pneumocystis jirovecii* incorpora fosfolípidos, los cuales obtiene del surfactante, lo que conduce a que esta sustancia pierda sus características físico-químicas, además también se ha demostrado una disminución de la producción de surfactante por los neumocitos tipo II; con posterior reparación del epitelio observándose hiperplasia e hipertrofia de los neumocitos tipo II lo cual daña el alvéolo, se fibrosa el septo alveolar y hay exudado inflamatorio rico en eosinófilos, trofozoítos y quistes. Como consecuencia de estos cambios se producen alteraciones en el gradiente de oxígeno alveolo - arterial y una reducción de la capacidad de difusión del pulmón por la presencia de un bloqueo alveolocapilar^{1,3}.

La infección extrapulmonar es poco frecuente (0,5 % a 2,5 %), ocurre por diseminación hematogena a órganos vascularizados como ganglios linfáticos, bazo, hígado, glándulas adrenales, médula ósea, corazón, ojos y piel, de forma asintomática³.

La neumonía producida por este hongo es una de las más frecuentes y severas en pacientes con inmunodeficiencias mediadas por células y es el microorganismo oportunista más frecuente aislado en pacientes con SIDA⁴⁻⁶. En la década de los 80 era el responsable del 75 % de todas las enfermedades relacionadas con HIV y se estimaba que el 75 % de todos los pacientes infectados pudieran desarrollar neumocistosis durante el transcurso de su vida; sobre todo, aquellos pacientes con recuentos de CD4+ < 200 cel/m. Desde el uso de la terapia antirretroviral de alta eficacia (HAART), se apreció una significativa reducción de la tasa general de infección en un 80 %, con incidencias actuales de 0,3 casos por cada 100 personas al año con SIDA para 1998. Una estadística notablemente diferente se encuentra en países en vías de desarrollo, como el nuestro, donde hasta el 30 % de la población con SIDA puede tener episodios de neumocistosis en el transcurso de su vida¹. En Venezuela para 1999, se encontró una prevalencia de 40 % de los pacientes inmunocomprometidos entre los 18 a 69 años².

La neumocistosis también ha sido descrita en

pacientes con otro tipo de inmunosupresiones como pacientes con cáncer, los cuales pueden presentar episodios de neumocistosis de 22 % a 45 %, y esto condujo al inicio de terapias profilácticas; los más frecuentemente asociados son el linfoma no Hodgkin y rhabdomyosarcoma con un 25 %, tumores cerebrales 22 %, leucemia linfoblástica aguda 15 % y tumores sólidos abdominales o pulmonares en tratamiento con quimioterapia 1,3 %, todo esto generalmente relacionado con el uso de esteroides. En relación con pacientes trasplantados encontramos que sin profilaxis la neumocistosis se puede desarrollar hasta en el 15 %, con mayores cifras (hasta 25 %) en pacientes que reciben trasplantes de corazón, pulmón, médula ósea y riñón; también debe señalarse, que hay observaciones documentadas de transmisión nosocomial. Otras revisiones señalan la descripción de la enfermedad en un 2 % de todos los pacientes con trastornos reumatológicos, la mayoría asociada con el uso de terapia inmunosupresora, y en niños, suele asociarse frecuentemente a desnutrición (por alteraciones en inmunidad celular y humoral), enfermedades congénitas autoinmunes y la permanencia en unidades de cuidados intensivos^{8,11}.

La neumocistosis puede exacerbar la severidad de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sin que esto pueda ser explicado por otros factores de riesgo como la edad, uso de tratamiento inmunosupresor o la presencia de otras condiciones comórbidas. Se puede encontrar *Pneumocystis jirovecii* en especímenes obtenidos de vías respiratorias de pacientes inmunocompetentes sin signos o síntomas de la enfermedad en 20 %, lo que señala una posible condición de colonización. Se ha demostrado en diversos estudios, que hasta un 40 % de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica son portadores sanos de *Pneumocystis jirovecii*. Con el 10 % de las muestras de esputo positivas para el microorganismo tomadas durante la exacerbación de esta enfermedad^{9,3}.

La ruta de transmisión en humanos es todavía poco clara⁴. El ADN de *Pneumocystis jirovecii* ha sido detectado en muestras de aire ambiental, ventiladores mecánicos, bioterios, salas de cuidado intensivo (sobre todo en aquellos centros que albergan pacientes con neumocistosis) y en agua de estanques, aunque su número es relativamente bajo, lo cual puede confirmar la hipótesis de que la población general pudiera ser reservorio y fuente de la infección

de la enfermedad, representando esta hipótesis un tópico de salud pública importante^{6,11}. Estudios serológicos han demostrado anticuerpos específicos para el patógeno en la mayoría de los niños, incrementándose estos con la edad, lo cual indica frecuente exposición al hongo en etapas tempranas; de acuerdo a esta observación, la reactivación de una infección latente adquirida en la infancia es una posibilidad; sin embargo, estudios con animales y humanos han demostrado que la eliminación del *Pneumocystis jirovecii* ocurre luego de la colonización. Otros estudios en cuanto a latencia han demostrado que los pacientes portadores sanos o aquellos con enfermedad sintomática tienen cepas propias de su sitio de residencia en lugar de su sitio de nacimiento; lo cual sugiere que la infección es recientemente adquirida⁷.

La transmisión persona a persona de la enfermedad, tiene importantes implicaciones de salud pública; sobre todo en centros médicos que tratan pacientes con cualquier tipo de inmunodeficiencias o condiciones comórbidas. Se han realizado diferentes estudios con técnicas de PCR en las cuales se ha demostrado una alta prevalencia de infecciones subclínicas en personal de salud inmunocompetentes; se encontraron o no en contacto con pacientes inmunocomprometidos^{4,9,11}.

Es importante destacar que en estudios realizados en pacientes con infecciones recurrentes por *Pneumocystis jirovecii* se ha logrado aislar diferentes genotipos de este hongo durante los episodios, sugiriendo esto una infección reciente para el momento de la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas de la neumocistosis van a depender del estado de inmunosupresión del paciente. Generalmente el inicio de los síntomas es insidioso, inespecífico, caracterizado por episodios de varias semanas de evolución, de pérdida de peso y fiebre en 79 % a 100 %, asociado a tos seca en 59 % a 91 % y taquipnea en 90 %. Hemoptisis, episodios de disnea súbita y dolor pleurítico también han sido descritos aunque raramente^{1,11}; sin embargo, los síntomas más severos son la disnea, cianosis e hipoxemia 29 % a 95 %, e insuficiencia respiratoria 5 % a 30 % observado en su mayoría en pacientes inmunocomprometidos por causas diferentes al VIH. Es importante destacar que en períodos iniciales de la enfermedad ésta no puede distinguirse de una neumonía por otra etiología.

Las formas extrapulmonares se pueden encontrar en un 2,5 % siendo los lugares más frecuentes de diseminación ganglios linfáticos, médula ósea, glándulas suprarrenales, tiroides y riñón; todas estas son más frecuentes en pacientes con SIDA en un 90 % y en un 51 % relacionada con sintomatología pulmonar de la neumocistosis¹².

En los paraclínicos se puede encontrar la presencia de elevación de la deshidrogenada láctica (LDH), (más del 90 % de los pacientes con neumocistosis pulmonar), alcanzando su mayor valor (niveles de 450 UI) al comienzo de la infección y disminuyendo paulatinamente con el tratamiento exitoso; es una prueba sensible pero poco específica porque puede elevarse en tuberculosis, neumonías por otros agentes etiológicos, linfomas, enfermedades hepáticas y cardíacas, y debe señalarse que el 7 % de los casos pueden encontrarse niveles normales de la enzima.

El patrón radiológico de las neumonías por *P. jirovecii* es un patrón típico. El 75 % de los pacientes presenta un patrón intersticial, el 12,5 % un patrón alveolar y el 12,5 % un patrón intersticio-alveolar. La distribución del infiltrado es central y periférica en el 84 % de los casos, periférica en el 14 % y central en el 2 %. En el 48 % de los casos se encuentran afectados todos los campos, en el 35 % los lóbulos inferiores, en el 6 % los lóbulos superiores y en el 6 % los lóbulos medios. En el 5 % de los casos se puede observar neumotórax espontáneo, condensaciones lobares (lóbulos superiores mayoritariamente), bronquiectasias, lesiones endobronquiales, ganglios mediastinales y calcificaciones. La radiografía de tórax puede ser normal hasta en el 10 % de los casos^{13,5}.

El diagnóstico microbiológico de la neumocistosis va a depender de la identificación morfológica del microorganismo exclusivamente, debido a la incapacidad de cultivarlo. El *Pneumocystis jirovecii* puede detectarse en una gran variedad de muestras biológicas, particularmente respiratorias: esputo espontáneo, esputo inducido, líquido de aspirado traqueal, lavado broncoalveolar, tejido obtenido por biopsia transbronquial, material celular obtenido por cepillado transbronquial, líquido pleural y tejido obtenido por biopsia de pulmón a cielo abierto. La obtención de una muestra aceptable y de la técnica adecuada para el procesamiento de la muestra, son indispensables³.

La técnica del esputo inducido es un procedimiento simple y no invasivo para el diagnóstico de *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con HIV, con una sensibilidad de 55,5 % y especificidad de 98,6 % con métodos de coloración como el Giemsa, Gomori-Grocott, Diff-Quick y azul de toluidina; la sensibilidad aumenta a 90 % cuando se utilizan métodos de inmunofluorescencia. Este último, es un método fácil de realizar, poco costoso en comparación con otras técnicas y permite incluir a pacientes con inicio de terapia profiláctica^{14,6}; a diferencia de las técnicas de reacción de cadena de la polimerasa con sensibilidad de 89 % con especificidad de 94 %^{15,7}.

Por el contrario, en pacientes con una inmunosupresión de origen diferente al retrovirus, se deben obtener muestras por fibrobroncoscopia (LBA) o biopsia de tejido a cielo abierto (sensibilidad del 100 %), lo cual tiene como desventaja el ser un procedimiento invasivo. Se especula que la diferencia en la dificultad diagnóstica de la enfermedad entre el paciente con o sin SIDA se debe a elevada carga de microorganismos en pacientes con la enfermedad de base. Luego de diversos estudios se recomiendan en pacientes con HIV y debido a la gran cantidad de hongos presentes en la cavidad orofaríngea de estos pacientes la realización de pruebas combinadas de coloración convencional e inmunofluorescencia directa.

A medida que la historia de la neumocistosis ha evolucionado en el tiempo, los cambios de interpretación del paciente susceptible han variado sustancialmente. Las primeras descripciones excluían a los pacientes sin SIDA; actualmente, todos los pacientes inmunosuprimidos, son considerados susceptibles a la enfermedad. Dada la escasa existencia de datos venezolanos de esta enfermedad en la población general, nos propusimos revisar la epidemiología de la enfermedad en el Hospital General del Oeste, incluyendo a todos los pacientes con algún predisponente para la enfermedad, y conocer de esta forma la frecuencia de la enfermedad en una población más compleja que solo la de los pacientes con SIDA.

Hipótesis

Los pacientes con neumocistosis presentan factores predisponentes para esta enfermedad, y estos factores poseen capacidad para el diagnóstico de la

enfermedad.

MÉTODOS

Se diseñó un estudio operático en dos etapas, de pacientes con infección respiratoria de cualquier edad y sexo que ingresaron en el Hospital General del Oeste desde el 1º mayo de 2004 al 1º de junio de 2005, que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión:

1. Infección por SIDA (criterios serológicos y clínicos), inmunosupresión incluyendo en estas la presencia de enfermedad neoplásica, autoinmune, insuficiencia renal, hepatopatías severas agudas o crónicas y enfermedades pulmonares crónicas; desnutrición proteico calórica.
2. Pacientes que tuviesen enfermedad aguda pulmonar de cualquier tipo.
3. Posoperatorio de cirugía mayores complicadas o no, pacientes con condiciones nosocomiales, poliadicción y deprivación socioeconómica.

Se consideró como único criterio de exclusión a los pacientes que recibieran tratamiento con trimetoprim sulfametoxazol durante más de 1 semana las últimas 3 semanas, independientemente de la causa.

A cada paciente se le realizó una historia clínica integral y dada la ausencia total de estadísticas locales, se decidió tomar una muestra mínima de 50 pacientes para el estudio, logrando una muestra final de 69 pacientes. Debido a la capacidad diagnóstica de la inmunofluorescencia directa para el hongo, se tomó esta, como el estándar de oro en el procedimiento estadístico.

Las variables consideradas en el estudio fueron:

1. Variable independiente: la identificación del *Pneumocystis sp.* por inmunofluorescencia directa.
2. Variables dependientes: fueron consideradas todos los parámetros clínicos y paraclínicos dirigidos (hematología completa, glicemia, urea, creatinina, electrolitos, proteínas totales y frac-

cionadas, transaminasas, LDH, VSG, gasometría y radiología de tórax posteroanterior).

3. Se extrajeron 7 mL de sangre periférica en tubos secos, para ser procesadas en el Laboratorio de Micología del Instituto de Higiene "Rafael Rangel" cumpliendo con todas las normativas de bioseguridad, cadena de frío y traslado en un lapso no mayor de 12 horas para la realización de serología para hongos (serología por inmunodifusión doble para histoplasmosis, paracoccidioidomicosis y coccidioidomicosis).
4. La toma de muestra de esputo se realizó por expectoración espontánea. A cada paciente se le instruyó para que recolectara una muestra de esputo en envase estéril de boca ancha (urolab), recomendándole realizar previamente, correcta y efectiva higiene bucal. En varios casos, se realizó broncofibroscopia por el Servicio de Neumonología del Hospital General del Oeste, recolectándose en urolab el lavado bronquioalveolar. Esas muestras fueron igualmente transportadas según normas de esterilidad y conservación de la cadena del frío, y bioseguridad en un lapso no mayor de 2 horas al Laboratorio de Micología del Instituto de Higiene "Rafael Rangel".

En relación al procesamiento de las muestras de esputo y/o lavado bronquioalveolar, una parte de la misma se procesó mediante la técnica de inmunofluorescencia directa, y otra se destinó a la realización de coloraciones de Giemsa, Ziehl-Neelsen (ZN) para evaluación de presencia de bacilos ácido alcohol resistentes, Gram y cultivo bacteriológico.

La técnica de inmunofluorescencia directa se realizó a través del kit Merifluor Pneumocystis de Meridiam Diagnostic modificado^{16,17}.

Análisis estadístico

Una vez procesadas todas las muestras, se procedió a incluir los valores de las variables en una base de datos en Excel 2.000 y Epi - Info 6.01. El procesamiento estadístico se realizó en primer lugar con la descripción estadística de la muestra en porcentajes y promedios, según la característica de

cada variable. También se compararon los valores de las variables a través de la prueba exacta de Fischer de 2 colas. La significancia estadística fue considerada para valores de $P < 0,05$. Por último se procedió al cálculo de la sensibilidad (probabilidad de identificar lo anormal como anormal, es decir los verdaderos positivos), especificidad (probabilidad de identificar lo normal como normal, es decir verdaderos negativos) y razones de verosimilitud (cuántas veces es más o menos probable encontrar un resultado determinado en las personas enfermas en comparación con las personas sin la enfermedad). Esto se realizó tomando como estándar de oro la positividad de la prueba de inmunofluorescencia^{2,3}, dado que en la literatura es la que posee mayor sensibilidad y especificidad y el microorganismo no es cultivable. Los cálculos se realizaron a través de un sistema de contingencia con tablas de 2 x 2. Se procedió a clasificar los verdaderos negativos y positivos, los falsos negativos y falsos positivos de los parámetros estudiados según tuviesen o no el diagnóstico de neumocistosis. El cálculo se realizó en base a las siguientes formulas: 1) Sensibilidad = $a / a + c$, 2) Especificidad = $d / b + d$, 3) Razón de verosimilitud positiva = Sensibilidad / 1 - Especificidad y 4) Razón de verosimilitud negativa = $1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad}$ ¹⁸⁻²⁰.

RESULTADOS

1. Análisis del grupo total

Se estudiaron 69 pacientes. De estos, el 68 % eran hombres, predominio que se mantuvo en el grupo de pacientes sin diagnóstico de neumocistosis, tal y como lo muestra la Tabla 1.

En cuanto a la edad, los promedios de edades fueron similares entre los grupos, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa, lo que señala un grupo homogéneo en cuanto a esta variable. Los diagnósticos principales más frecuentemente realizados en estos pacientes fueron infecciones respiratorias bajas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica con infección agregada y tuberculosis, el resto se señala en la Tabla 1.

Se realizó el diagnóstico de neumocistosis en 10 pacientes, el 100 % de los diagnósticos se obtuvo por inmunofluorescencia. No existió coexistencia de micosis profundas o tuberculosis en alguno de los pacientes estudiados. Las muestras que resultaron positivas para inmunofluorescencia fueron tomadas por esputo inducido el 90 %, solo el 10 % por lavado broncoalveolar (LBA).

Tabla 1

Características generales del grupo total

| | Grupo total | | Neumocistosis | | P |
|------------------------------|-------------|-------|---------------|--------------|--------|
| | N | % | Con Dx. N | Sin Dx. N | |
| Sexo M | 47 | 68,11 | 7 | 40 | 0,9900 |
| F | 22 | 31,89 | 3 | 19 | |
| Edad Promedio | | 51,43 | 43,70 | 52,75 | 0,1500 |
| Varianza | | - | 259,3444 | 344,9860 | |
| Antecedentes epidemiológicos | 18 | 26,08 | 5 | 13 | 0,1100 |
| Contacto hospitalario | 13 | 18,84 | 4 | 9 | 0,0850 |
| Tabaquismo | 52 | 75,36 | 6 | 46 | 0,2500 |
| Abuso de alcohol | 28 | 40,57 | 2 | 26 | 0,1800 |
| Cardiopatía | 15 | 21,73 | 2 | 13 | 0,9900 |
| Neumopatía | 28 | 40,57 | 0 | 28 | 0,0042 |
| DM | 6 | 8,69 | 0 | 6 | 0,5800 |
| VIH | 9 | 13,04 | 4 | 5 | 0,0210 |
| Otras | 5 | 7,24 | 1 | 4 | 0,5500 |

Solamente 4 de los pacientes con neumocistosis tenían el diagnóstico de SIDA y el resto poseían otros factores predisponentes. Al analizar los factores predisponentes para la enfermedad, se encontró que la neumopatía crónica previa y el diagnóstico de SIDA fueron estadísticamente significativos, con valores de 0,0042 y 0,0210 respectivamente. Se observó también que casi la mitad de los pacientes con el diagnóstico, tuvo contacto hospitalario aunque no se obtuvo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con y sin diagnóstico. El resto de las variables comparadas no tuvo significancia estadística

La evolución de la capacidad diagnóstica para las variables consideradas como factores predisponentes al diagnóstico de neumocistosis se describe en la Tabla 2. En la mayoría de las variables analizadas, no se observaron valores aceptables de capacidad diagnóstica al analizar estas variables, con excepción: el SIDA donde se observó una razón de verosimilitud positiva (RV+) de 4, el contacto hospitalario con RV+ 2,67, y los viajes rurales con un valor de RV+ 6,67.

En 52 de los pacientes usaba tabaco y presentó un sensibilidad del 60 % y especificidad del 22 % con RV+ y RV- del 0,77 y 1,82 respectivamente; el consumo de alcohol presente en 28 de los pacientes presentó sensibilidad del 20 % y especificidad del 56 % con RV+ y RV- de 0,45 y 1,43 respectivamente; 15 individuos eran cardíopatas y esta variable

Tabla 2

Capacidad diagnóstica de los antecedentes del grupo total

| | Total | S | E | RV+ | RV- |
|--------------------------------|-------|------|------|------|------|
| Tabaco | 52 | 0,60 | 0,22 | 0,77 | 1,82 |
| Abuso de alcohol | 28 | 0,20 | 0,56 | 0,45 | 1,43 |
| Cardiopatía | 15 | 0,20 | 0,78 | 0,91 | 1,02 |
| Otras (neumopatía, DM y otras) | 37 | 0,10 | 0,39 | 0,16 | 2,31 |
| HIV | 9 | 0,40 | 0,90 | 4,00 | 0,67 |
| Antecedentes epidemiológicos | | | | | |
| Plantas | 9 | 0,10 | 0,86 | 0,71 | 1,05 |
| Animales | 17 | 0,40 | 0,78 | 1,82 | 0,77 |
| Viajes urbanos y/o rurales | 4 | 0,20 | 0,97 | 6,67 | 0,82 |
| Contacto hospitalario | 13 | 0,40 | 0,85 | 2,67 | 0,71 |

presentó una sensibilidad de 20 % y especificidad de 78 %, RV+ de 0,91 y RV- de 1,02. 37 de los pacientes presentaba alguna otra patología asociada en donde se incluyeron a los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas, diabetes, hepatopatías agudas o crónicas y otras; con una sensibilidad del 10 % y especificidad del 39 %, RV+ de 0,16 y RV- de 2,31.

Tabla 3

Frecuencia y comparación de síntomas y signos entre los grupos con y sin diagnóstico de neumocistosis

| Síntomas y signos | Neumocistosis | | | | Total | | P |
|-----------------------------------|---------------|-----|---------|-------|-------|-------|--------|
| | Con Dx. | | Sin Dx. | | N | % | |
| | N | % | N | % | | | |
| Fiebre | 9 | 90 | 49 | 83,05 | 58 | 84,06 | 0,9900 |
| Cefalea | 6 | 60 | 17 | 28,81 | 23 | 33,33 | 0,0700 |
| Astenia | 10 | 100 | 53 | 89,83 | 63 | 91,3 | 0,5800 |
| Tos | 10 | 100 | 59 | 100 | 69 | 100 | 0,9900 |
| Disnea | 9 | 90 | 53 | 89,83 | 62 | 89,86 | 0,9900 |
| Dolor pleurítico | 7 | 70 | 26 | 44,07 | 33 | 47,83 | 0,1800 |
| Aumento trabajo respiratorio | 3 | 30 | 21 | 35,59 | 24 | 34,78 | 0,9900 |
| Crepitantes | 3 | 30 | 31 | 52,54 | 34 | 49,28 | 0,3100 |
| Sibilantes | 0 | - | 5 | 8,47 | 5 | 7,25 | 0,9900 |
| Roncus | 6 | 60 | 18 | 30,51 | 24 | 37,78 | 0,0850 |
| Disminución ruidos respiratorios. | 3 | 30 | 20 | 30,90 | 23 | 33,33 | 0,9900 |

En el análisis de los síntomas existió gran similitud entre los grupos estudiados: predominaron la cefalea, fiebre, astenia y tos, al realizar la comparación de todos ellos no hubo diferencias estadísticamente significativas. Vale la pena señalar en el grupo de pacientes con neumocistosis el predominio clínico del dolor pleurítico, y la presencia en todos ellos de por lo menos alguna alteración semiológica pulmonar.

En cuanto a la capacidad diagnóstica de los síntomas expuesta en la Tabla 4, se encontró que la fiebre y disnea tenían sensibilidad del 90 % con especificidad de 0,17 y 0,10 y con RV+ de 1,08 y 1 respectivamente. La cefalea presentó sensibilidad del 60 % y especificidad de 71 % con RV+ mayor de 2 y RV- de 0,56. La astenia presentó sensibilidad y especificidad del 100 % con RV+ 1,11 y RV- de 0. El dolor pleurítico presentó sensibilidad de 70 % y especificidad de 56 % con RV+ de 1,59 y RV- de 0,53.

Tabla 4

Capacidad diagnóstica de síntomas en el grupo total

| Síntomas | Total | S | E | RV+ | RV- |
|------------------|-------|------|------|------|------|
| Fiebre | 58 | 0,90 | 0,17 | 1,08 | 0,59 |
| Cefalea | 23 | 0,60 | 0,71 | 2,07 | 0,56 |
| Astenia | 63 | 1 | 0,10 | 1,11 | 0 |
| Tos | 69 | 1 | - | - | - |
| Disnea | 62 | 0,90 | 0,10 | 1 | 1 |
| Dolor pleurítico | 33 | 0,70 | 0,56 | 1,59 | 0,53 |

Los signos fueron poco útiles (poca utilidad) en el diagnóstico de neumocistosis (Tabla 5), sin embargo, la presencia de roncus ofreció una RV+ de 1,93 aun con valores bajos de sensibilidad y especificidad. Por otro lado los sibilantes tienen una RV- de 1,06 lo que señala que su presencia aleja la probabilidad diagnóstica.

El aumento del trabajo respiratorio se observó con una sensibilidad de 30 % y E del 64 %, RV+ de 0,83 y RV- de 1,09.

En la Tabla 6 se observa que en el grupo de pacientes con diagnóstico de neumocistosis, el 90 % presentó

Tabla 5

Capacidad diagnóstica de signos en el grupo total

| Signos | Total | S | E | RV+ | RV- |
|----------------------------------|-------|------|------|------|------|
| Aumento del trabajo respiratorio | 24 | 0,30 | 0,64 | 0,83 | 1,09 |
| Crepitantes | 34 | 0,30 | 0,47 | 0,57 | 1,49 |
| Sibilantes | 5 | 0 | 0,92 | - | - |
| Roncus | 24 | 0,60 | 0,69 | 1,93 | 0,58 |
| Disminución ruidos respiratorios | 23 | 0,30 | 0,66 | 0,88 | 1,06 |

estudios radiológicos de tórax con imágenes de infección respiratoria y el 20 % con signos indirectos de atrapamiento aéreo, coexistiendo en un 10 % ambas imágenes.

Al contrario, en el grupo sin diagnóstico, el 83 % presentó imágenes radiológicas de infección respiratoria, y casi el 12 % presentaron signos indirectos de atrapamiento aéreo, 8 % imágenes de cavernas, 5 % imágenes tumorales, 5 % imágenes de derrame pleural, 3 % con imágenes de abscesos y un 1 % con imágenes de fibrotórax previo. Sin embargo, no se evidenció significancia estadística en ninguno de los grupos. Como criterios radiológicos de infección respiratoria se tomaron tanto las imágenes de condensación y de patrón intersticial. Sin embargo, no existió diferencia estadísticamente significativa entre estos hallazgos.

Tabla 6

Comparación de los hallazgos radiológicos en el grupo total

| Radiología de tórax | Neumocistosis | | Total | P | | |
|--|---------------|--------------|-------|-------|----|--------|
| | Con Dx. N | Sin Dx. % | | | | |
| Tumoral | 0 | 0 | 3 | 5,08 | 3 | 0,9900 |
| Criterios radiológicos de infección respiratoria | 9 | 90 | 49 | 83,05 | 58 | 0,9900 |
| Fibrotórax | 0 | 0 | 1 | 1,69 | 1 | 0,9900 |
| Signos de atrapamiento aéreo | 2 | 20 | 7 | 11,86 | 9 | 0,6100 |
| Absceso pulmonar | 0 | 0 | 2 | 3,38 | 2 | 0,9900 |
| Caverna | 0 | 0 | 5 | 8,47 | 5 | 0,9900 |
| Derrame pleural | 0 | 0 | 3 | 5,08 | 3 | 0,9900 |

En cuanto a la capacidad diagnóstica de los estudios radiológicos se evidenció baja sensibilidad para las imágenes radiológicas de absceso, caverna, derrame pleural, fibrotórax y tumores con especificidad mayor 90 % para todas pero con valores de P no significativas.

Las imágenes radiológicas de infección respiratoria presentaron sensibilidad mayor del 90 % con una muy baja especificidad, RV+ de 1,08 y RV- de 0,59, sin significancia estadística.

Tabla 7

Capacidad diagnóstica de las imágenes radiológicas en el grupo total

| Patrón Rx tórax | Total | S | E | RV+ | RV- |
|--|-------|-----|------|------|------|
| Absceso pulmonar | 2 | 0 | 0,96 | 0 | 1,04 |
| Caverna | 5 | 0 | 0,92 | 0 | 1,09 |
| Derrame pleural | 3 | 0 | 0,95 | 0 | 1,05 |
| Fibrotórax | 1 | 0 | 0,98 | 0 | 1,02 |
| Tumor | 3 | 0 | 0,95 | 0 | 1,05 |
| Criterios radiológicos de infección respiratoria | 58 | 0,9 | 0,17 | 1,08 | 0,59 |
| Signos de atrapamiento aéreo | 9 | 0,2 | 0,88 | 1,68 | 0,91 |

Los signos indirectos de atrapamiento aéreo presentan sensibilidad del 20 % y especificidad de 88 % con RV+ de 1,68 y RV- de 0,9, sin significancia estadística (Tabla 7).

Los paraclínicos evaluados, al ser observados en valores relativos al promedio y la comparación entre ellos no ofrecieron diferencias estadísticamente significativas ni clínicas. Llama la atención el promedio de hemoglobina menor en los pacientes sin neumocistosis y la similitud entre los promedios de valores de LDH. Esta última variable, se clasificó en rangos y se observó que el 90 % de los pacientes con la enfermedad tenían valores anormales, el 60 % de los pacientes con neumocistosis se ubicó entre 120 y 299 UI, y el 30 % restantes tenían valores mayores de 300 UI, mientras que en los pacientes sin el diagnóstico la distribución fue similar en todos (Tablas 8 y 9).

La capacidad diagnóstica de los paraclínicos resultó poco útil. Debe señalarse la sensibilidad de la hipoalbuminemia resultó en 86 %, aun cuando se acompaña de especificidad muy baja. Es necesario observar que la especificidad de la hipertransaminasemia, elevación o descenso de las transaminasa, que aleja esas alteraciones de la probabilidad del diagnóstico de neumocistosis. Mención especial merecen los gases arteriales, donde a pesar de que la hipoxemia posee valores bajos de

Tabla 8

Comparación de los estudios paraclínicos en el grupo total

| Laboratorio | Grupo total | | Neumocistosis | | | P |
|----------------------------------|-------------|----------|---------------|------------|------------------|--------|
| | Promedio | Promedio | Con Dx. | Sin Dx. | | |
| | | | Varianza | Promedio | Varianza | |
| LDH (UI) | 304,37 | 275,11 | 29 727,86 | 309,85 | 87 027,99 | 0,7300 |
| pH | 7,46 | 7,42 | 0,0127 | 7,47 | 0,0018 | 0,3000 |
| PO ₂ (mmHg) | 70,08 | 77,18 | 364,06 | 71,11 | 408,53 | 0,4400 |
| Saturación de O ₂ (%) | 94,52 | 94,77 | 23,91 | 94,48 | 35,79 | 0,9100 |
| AST (U/L) | 50,7 | 36 | 239 | 53,45 | 7 308,8 | 0,2600 |
| ALT (U/L) | 48,86 | 32,75 | 653,35 | 51,54 | 7 669,48 | 0,2800 |
| Hgb (g/dl) | 11,67 | 12,32 | 5,94 | 11,55 | 5,81 | 0,3600 |
| Albúmina (g/dL) | 3,11 | 2,74 | 0,2319 | 3,16 | 0,5752 | 0,6000 |
| Leucocitos | 13 074,12 | 13 220 | 70 895 111,11 | 13 048,96 | 35 661 016,45 | 0,9400 |
| Plaquetas | 357 882,35 | 390 000 | 6 554 688,88 | 355 344,82 | 24 693 036 902,6 | 0,5300 |
| VSG (mm/h) | 97,9 | 50,33 | 2 325,33 | 103,87 | 38234,98 | 0,6500 |

EPIDEMIOLOGÍA DE LA NEUMOCISTOSIS

Tabla 9

Clasificación del valor de la LDH en los grupos según rangos

| LDH (UI) | Neumocistosis | | | | Total | | P |
|--------------|---------------|----|---------|-------|-------|-------|--------|
| | Con Dx. | | Sin Dx. | | n | % | |
| | n | % | n | % | | | |
| < 120 | 0 | 0 | 2 | 3,39 | 2 | 2,9 | 0,9900 |
| 120-199 | 3 | 30 | 14 | 23,73 | 17 | 24,64 | 0,6900 |
| 200-299 | 3 | 30 | 14 | 23,73 | 17 | 24,64 | 0,6900 |
| 300-399 | 2 | 20 | 10 | 16,95 | 12 | 17,39 | 0,9900 |
| >400 | 1 | 10 | 8 | 13,56 | 9 | 13,04 | 0,9900 |
| No reportado | 1 | 10 | 11 | 18,64 | 12 | 17,39 | 0,6700 |

sensibilidad y especificidad, posee una razón de verosimilitud de 0,74 y RV- de 1,21, dato no esperado. La baja saturación de O₂, fue más útil presentando una alta especificidad y una razón de verosimilitud + de 2,9, una de las más altas de la investigación. La alcalosis respiratoria también obtuvo un valor de RV- de 1,9 lo que aleja el diagnóstico de neumocistosis cuando esta variable está presente (Tabla 10).

Tabla 10

Capacidad diagnóstica de los exámenes paraclínicos en el grupo total

| Exámenes | Total | S | E | RV+ | RV- |
|--------------------------------------|-------|------|------|------|------|
| LDH (UI) | | | | | |
| <120 | 2 | 0 | 0,96 | 0 | 1,04 |
| 120-199 | 17 | 0,33 | 0,71 | 1,14 | 0,94 |
| 200-299 | 17 | 0,33 | 0,71 | 1,17 | 0,93 |
| 300-399 | 12 | 0,22 | 0,80 | 1,09 | 0,98 |
| 400-> | 9 | 0,11 | 0,84 | 0,68 | 1,06 |
| Gases arteriales | | | | | |
| Alcalosis respiratoria | 36 | 0,50 | 0,26 | 0,67 | 1,95 |
| Acidosis respiratoria | 2 | 0,12 | 0,98 | 5,36 | 0,90 |
| Hipoxemia (mmHg) | 16 | 0,25 | 0,66 | 0,75 | 1,13 |
| Baja sat. de O ₂ (%) | 3 | 0,14 | 0,95 | 2,99 | 0,90 |
| AST (U/L) | 11 | 0,20 | 0,82 | 1,09 | 0,98 |
| ALT (U/L) | 12 | 0,11 | 0,78 | 0,49 | 1,15 |
| Anemia (g/dL) | 46 | 0,60 | 0,31 | 0,87 | 1,29 |
| Hipoalbuminemia (g/dL) | 35 | 0,86 | 0,39 | 1,42 | 0,36 |
| Leucocitosis (n/mm ³ uSI) | 48 | 0,60 | 0,28 | 0,83 | 1,45 |
| Plaquetas (n/mm ³ uSI) | | | | | |
| Trombocitopenia | 5 | 0,20 | 0,95 | 3,86 | 0,84 |
| Trombocitosis | 17 | 0,40 | 0,78 | 1,78 | 0,77 |
| VSG (mm/h) | 21 | 0,66 | 0,21 | 0,84 | 1,60 |

2. Análisis del grupo de pacientes con SIDA y neumocistosis

Cerca del 50 % de los pacientes con SIDA tuvieron diagnóstico de neumocistosis. En este grupo no hubo otros factores médicos predisponentes diferentes a la enfermedad de base y el contacto hospitalario estuvo presente en el 25 % de ellos como lo demuestra la Tabla 11 y la capacidad diagnóstica de estas variables no fue útil.

En cuanto a los síntomas evidenciados en la Tabla 12, es llamativo que el 25 % de los pacientes con la enfermedad no presentó fiebre, a diferencia de los pacientes con otros diagnósticos, en quienes la fiebre estuvo presente en el 100 %. La astenia y la tos se encontraron en el 100 % de ambos grupos. La disnea y los roncus obtuvieron una frecuencia del 75 %, los crepitantes sólo el 25 %, mientras que en el grupo sin neumocistosis la distribución de los signos respiratorios fue más frecuente. Ninguna de las comparaciones fue estadísticamente significativa.

Tabla 11

Características generales del grupo con SIDA

| | | Grupo total | | Neumocistosis | | P |
|--------------------------------|----------|-------------|--------|---------------|-----------|--------|
| | | N | % | Con Dx. N | Sin Dx. % | |
| Sexo | M | 8 | 88,8 | 4 | 4 | 0,9900 |
| | F | 1 | 11,1 | 0 | 1 | |
| Edad | Promedio | 41 | | 43,75 | 38,8 | 0,5400 |
| | Varianza | 125,25 | 217,58 | 73,7 | | |
| Antecedentes 2 epidemiológicos | | 1 | 11,1 | 1 | 0 | 0,4400 |
| Contacto hospitalario | | 2 | 22,2 | 2 | 0 | 0,1600 |
| Tabaquismo | | 5 | 55,5 | 2 | 2 | 0,9900 |
| Abuso de alcohol | | 4 | 44,4 | 0 | 4 | 0,0470 |
| Cardiopatía | | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| Neumopatía | | 1 | 11,1 | 0 | 1 | 0,9900 |
| DM | | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| Otras | | 1 | 11,1 | 0 | 1 | 0,9900 |

Tabla 12

Frecuencia y comparación de síntomas y signos del grupo con SIDA

| Síntomas y signos | Neumocistosis | | | | Total | | P |
|----------------------------------|---------------|-----|---------|-----|-------|------|--------|
| | Con Dx. | | Sin Dx. | | N | % | |
| | N | % | N | % | N | % | |
| Fiebre | 3 | 75 | 5 | 100 | 8 | 88,8 | 0,4400 |
| Cefalea | 2 | 50 | 1 | 20 | 3 | 33,3 | 0,5200 |
| Astenia | 4 | 100 | 5 | 100 | 9 | 100 | - |
| Tos | 4 | 100 | 5 | 100 | 9 | 100 | - |
| Disnea | 3 | 75 | 5 | 100 | 8 | 88,8 | 0,4400 |
| Dolor pleurítico | 2 | 50 | 2 | 40 | 4 | 44,4 | 0,9900 |
| Aumento del trabajo respiratorio | 0 | 0 | 1 | 20 | 1 | 11,1 | 0,9900 |
| Crepitantes | 1 | 25 | 2 | 40 | 3 | 33,3 | 0,9900 |
| Sibilantes | 0 | 0 | 1 | 20 | 1 | 11,1 | 0,9900 |
| Roncus | 3 | 75 | 3 | 60 | 6 | 66,6 | 0,9900 |
| Disminución ruidos respiratorios | 1 | 25 | 1 | 20 | 2 | 22,2 | 0,9900 |

Sin embargo, llama la atención que en este grupo se evidenciaron sensibilidades del 100 % con RV+ de 1 en la astenia y tos, con sensibilidad del 66 %, especificidad del 75 %, y RV+ de 2,64 para cefalea. También altas especificidades y RV- para la mayor parte de los signos excepto los roncus que presentaron baja especificidad con alta sensibilidad y alta RV+, evidenciado en la Tabla 13.

La capacidad diagnóstica de los signos encontrados en el examen físico, demostró que el aumento del trabajo respiratorio, crepitantes y sibilantes, obtuvieron una RV+ mayor de 1, lo que podría ser útil en la interpretación diagnóstica (Tabla 14).

Tabla 13

Capacidad diagnóstica de síntomas del grupo con SIDA

| Síntomas | Total | S | E | RV+ | RV- |
|------------------|-------|------|------|------|------|
| Fiebre | 8 | 0,75 | 0 | 0,75 | 0,25 |
| Cefalea | 3 | 0,66 | 0,75 | 2,64 | 0,45 |
| Astenia | 9 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| Tos | 9 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| Disnea | 8 | 0,75 | 0 | 0,75 | 0,25 |
| Dolor pleurítico | 4 | 0,5 | 0,6 | 1,25 | 0,83 |

Tabla 14

Capacidad diagnóstica de signos del grupo con SIDA

| Signos | Total | S | E | RV+ | RV- |
|----------------------------------|-------|------|-----|------|------|
| Aumento del trabajo respiratorio | 1 | 0 | 0,8 | 0 | 1,25 |
| Crepitantes | 3 | 0,25 | 0,6 | 0,63 | 1,25 |
| Sibilantes | 1 | 0 | 0,8 | 0 | 1,25 |
| Roncus | 6 | 0,75 | 0,4 | 1,25 | 0,63 |
| Disminución ruidos respiratorios | 2 | 0,25 | 0,8 | 1,25 | 0,94 |

En esta investigación la mejor capacidad diagnóstica desde el punto de vista radiológico lo obtuvo la imagen compatible con infección respiratoria, con una sensibilidad de 1 y una razón de verosimilitud positiva de 1,6, el resto de las imágenes no obtuvo valores diagnósticos útiles.

Al evaluar la comparación entre los promedios de los paraclínicos, en este grupo, no se evidenciaron hallazgos de significancia estadística, así como tampoco existió diferencia estadísticamente significativa en la comparación de los estratos de la LDH (Tabla 15).

En cuanto a la capacidad diagnóstica de los paraclínicos, encontramos al analizar la LDH valores muy bajos de sensibilidad pero acompañados de altos valores de especificidad entre los rangos 129 y 299, bajando entre 300 y 399, y elevándose nuevamente al clasificarlo entre 400 o más, los RV+ más altos se encontraron respectivamente en el primero y último rango estudiado. La leucocitosis se presentó con valores bajos de sensibilidad y especificidad pero una RV+ de 1,87. La acidosis respiratoria y la baja saturación de O₂, poseen excelentes valores de especificidad y RV-. En el resto de los paraclínicos la hipoalbuminemia resalta nuevamente con valores adecuados de especificidad y RV-, la anemia posee mejor capacidad diagnóstica que el grupo total (sensibilidad de 1 y RV+ de 1,25). La ALT posee valores similares que la anemia, y la leucocitosis posee una RV+ de 1,5, lo que le confiere una adecuada capacidad diagnóstica. En contraste con el grupo total, la VSG no ofrece ninguna utilidad (Tabla 16).

3. Análisis de los pacientes sin SIDA

Este grupo estuvo constituido por 53 pacientes, con predominio masculino en ambos grupos y frecuencia similar de ambos géneros en los pacientes con neumocistosis. Entre los factores predisponentes se observa que el tabaquismo estuvo presente en el 72 % de los pacientes, la neumopatía crónica llegó al 43 %, el abuso de alcohol obtuvo un 37 %, el contacto

Tabla 15

Comparación de los estudios paraclínicos en el grupo con SIDA

| Exámenes | Grupo total | | Neumocistosis | | P | |
|------------------------------------|-------------|-----------|---------------------|---------------------|---------------|--------|
| | Promedio | Promedio | Con Dx. Varianza | Sin Dx. Varianza | | |
| LDH (UI) | 331,55 | 350 | 53996,66 | 316,8 | 7864,70 | 0,7700 |
| pH | 7,48 | 7,45 | 0,0050 | 7,503 | 0,0002 | 0,2100 |
| PO ₂ (mmHg) | 74 | 80,65 | 0,8450 | 70,73 | 255,10 | 0,4300 |
| Saturación de O ₂ (%) | 96,97 | 98 | 0 | 96,63 | 0,96 | NS |
| AST (U/L) | 40,55 | 39,50 | 329,66 | 41,40 | 671,80 | 0,9000 |
| ALT (U/L) | 32,44 | 30 | 301,33 | 34,40 | 1397,30 | 0,8300 |
| Hgb (g/dL) | 9,96 | 10,15 | 3,5767 | 9,82 | 10,08 | 0,8600 |
| Albúmina (g/dL) | 2,7 | 2,76 | 0,18 | 2,65 | 0,77 | 0,8500 |
| Leucocitos (n/mm ³ uSI) | 8095,55 | 8625,00 | 28902500,00 | 7672,00 | 13796920,00 | 0,7600 |
| Plaquetas (n/mm ³ uSI) | 373666,66 | 468750,00 | 114839583333,33 | 297600,00 | 7808300000,00 | 0,3900 |
| VSG (mm/h) | 49,33 | 5 | 0 | 71,5 | 7564,50 | NS |

hospitalario estuvo presente en el 18 % de los pacientes, y las cardiopatías obtuvieron un 28 % (Tabla 17).

Tabla 16

Capacidad diagnóstica de los paraclínicos en el grupo con SIDA

| Exámenes | Total | S | E | RV+ | RV- |
|---|-------|------|------|------|------|
| LDH (UI) | | | | | |
| <120 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 120-199 | 2 | 0,25 | 0,8 | 1,25 | 0,94 |
| 200-299 | 1 | 0,25 | 1 | 0,25 | 0,75 |
| 300-399 | 4 | 0,25 | 0,4 | 0,42 | 1,88 |
| 400-> | 2 | 0,25 | 0,8 | 1,25 | 0,94 |
| Gases arteriales | | | | | |
| Alcalosis respiratoria | 4 | 0,5 | 0 | 0,5 | 0 |
| Acidosis respiratoria | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Hipoxemia (mmHg) | 1 | 0 | 0,66 | 0 | 1,5 |
| Baja saturación de O ₂ (%) | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| AST (U/l) | 2 | 0,25 | 0,8 | 1,25 | 0,94 |
| ALT (U/l) | 1 | 0 | 0,8 | 0 | 1,25 |
| Anemia (g/dL) | 8 | 1 | 0,2 | 1,25 | 0 |
| Hipoalbuminemia (g/dL) | 7 | 1 | 0 | 3 | 2 |
| Leucocitosis (n/mm ³ uSI) | 4 | 0,25 | 0,4 | 0,42 | 1,88 |
| Plaquetas (n/mm³ uSI) | | | | | |
| Trombocitopenia | 1 | 0,25 | 1 | 0,25 | 0,75 |
| Trombocitosis | 2 | 0,5 | 1 | - | 0,5 |
| VSG (mm/h) | 1 | 0 | 0,5 | 0 | 2 |

Tabla 17

Características generales del grupo sin SIDA

| | | Grupo total | | Neumocistosis | | P |
|------------------------------|----------|-------------|-------|---------------|-----------|--------|
| | | N | % | Con Dx. N | Sin Dx. N | |
| Sexo | M | 33 | 62,2 | 3 | 30 | 0,6600 |
| | F | 20 | 37,7 | 3 | 17 | |
| Edad | Promedio | 53,2 | | 43,6 | 54,4 | 0,1900 |
| | Varianza | 352,66 | | 336,26 | 348,72 | |
| Antecedentes epidemiológicos | | 17 | 32,07 | 4 | 13 | 0,0700 |
| Contacto hospitalario | | 10 | 18,8 | 2 | 8 | 0,3100 |
| Tabaquismo | | 42 | 79,2 | 4 | 38 | 0,5900 |
| Abuso de alcohol | | 20 | 37,7 | 2 | 18 | 0,9900 |
| Cardiopatía | | 15 | 28,3 | 2 | 13 | 0,9900 |
| Neumopatía | | 23 | 43,3 | 0 | 23 | 0,0300 |
| DM | | 5 | 9,4 | 0 | 5 | 0,9900 |
| Otras | | 4 | 7,5 | 1 | 3 | 0,3900 |

El tabaco obtuvo una RV- de 1,79 lo que señala baja probabilidad del diagnóstico en ausencia del hábito, pero en valores moderados de capacidad diagnóstica.

Tabla 18

Capacidad diagnóstica de los antecedentes en el grupo sin SIDA

| Antecedentes | Total | S | E | RV+ | RV- |
|-------------------------------------|-------|------|------|------|------|
| Tabaco | 42 | 0,66 | 0,19 | 0,81 | 1,79 |
| Abuso de alcohol | 20 | 0,33 | 0,60 | 0,83 | 1,11 |
| Cardiopatía | 15 | 0,33 | 0,72 | 1,17 | 0,93 |
| Otras (neumopatía, DM y otras) | 29 | 0 | 0,38 | 0 | 2,63 |
| Antecedentes epidemiológicos | | | | | |
| Plantas | 8 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Animales | 16 | 0,66 | 0,73 | 2,53 | 0,46 |
| Viajes rurales | 3 | 0,50 | 0,97 | 16,6 | 0,51 |
| Contacto hospitalario | | | | | |
| hospitalario | 10 | 0,60 | 0,80 | 3 | 0,50 |

En cuanto a los síntomas, la característica más importante de este grupo de pacientes es que fueron polisintomáticos, incluyendo alta frecuencia en los síntomas respiratorios, fiebre, cefalea y astenia. El dolor pleurítico predominó nuevamente en el grupo con el diagnóstico de neumocistosis. Desde el punto de vista de los signos el aumento del trabajo respiratorio también estuvo presente más frecuentemente en el grupo con neumocistosis, al igual que los crepitantes y los roncus, sumándose en este grupo la disminución de los ruidos respiratorios. En los pacientes sin neumocistosis predominaron los crepitantes, estuvieron presentes en muy baja frecuencia los sibilantes y los roncus fueron menos frecuentes que en el grupo con neumocistosis como lo señala la Tabla 19. Ninguna de las comparaciones fue estadísticamente significativa.

En cuanto a la capacidad diagnóstica de los signos radiológicos en el estudio simple de tórax, se encontró que sólo las imágenes de infección respiratoria obtuvieron un valor adecuado de sensibilidad con una RV+ cercana a 1, el resto de las imágenes resultó en razones de verosimilitud negativas de por lo menos 1, lo que aleja el

Tabla 19

Frecuencia y comparación de síntomas y signos en el grupo sin SIDA

| Síntomas y signos | Neumocistosis | | | | Total | | P |
|----------------------------------|---------------|------|---------|------|-------|-------|--------|
| | Con Dx. | | Sin Dx. | | N | % | |
| | N | % | N | % | | | |
| Fiebre | 6 | 100 | 38 | 80,8 | 44 | 83,01 | 0,5700 |
| Cefalea | 4 | 66,6 | 13 | 27,6 | 17 | 32,07 | 0,0700 |
| Astenia | 6 | 100 | 41 | 87,2 | 47 | 88,6 | 0,9900 |
| Tos | 6 | 100 | 47 | 100 | 53 | 100 | - |
| Disnea | 6 | 100 | 42 | 89,3 | 48 | 90,5 | 0,9900 |
| Dolor pleurítico | 5 | 83,3 | 21 | 44,6 | 26 | 49,05 | 0,1000 |
| Aumento trabajo respiratorio | 3 | 50 | 15 | 31,9 | 18 | 33,9 | 0,3900 |
| Crepitantes | 2 | 33,3 | 25 | 53,1 | 27 | 50,9 | 0,4200 |
| Sibilantes | 0 | 0 | 4 | 8,5 | 4 | 7,5 | 0,9900 |
| Roncus | 3 | 50 | 14 | 29,7 | 17 | 32,07 | 0,3700 |
| Disminución ruidos respiratorios | 2 | 33,3 | 17 | 36,1 | 19 | 35,8 | 0,9900 |

diagnóstico de la enfermedad en la presencia de alguno de estos signos. El otro signo importante es el atrapamiento de aire, que aun con bajos valores de sensibilidad y especificidad, posee una RV+ de 2,60 sugiriendo la probabilidad diagnóstica en su presencia. Ninguno de los análisis presentó significancia estadística, y en cuanto a capacidad diagnóstica, los signos de atrapamiento aéreo superaron a todos los hallazgos con 2,06 de RV+, demostrando moderada contundencia (Tabla 20).

Como fue observado en los grupos anteriores no se evidenciaron diferencia estadísticamente significativas en ninguna de las comparaciones de los promedios de los resultados de laboratorio de este grupo; así como tampoco, al estratificar la LDH, demostrado en la Tabla 21.

Tabla 20

Comparación de los hallazgos radiológicos en el grupo sin SIDA

| Patrón Rx tórax | Neumocistosis | | | | Total | P |
|--|---------------|-----|---------|-------|-------|--------|
| | Con Dx. | | Sin Dx. | | | |
| | N | % | N | % | | |
| Tumoral | 0 | 0 | 3 | 6,38 | 3 | 0,9900 |
| Criterios radiológicos de infección respiratoria | 5 | 100 | 40 | 85,10 | 45 | 0,9900 |
| Fibrotórax | 0 | 0 | 1 | 2,12 | 1 | 0,9900 |
| Signos de atrapamiento aéreo | 2 | 40 | 6 | 12,76 | 8 | 0,2100 |
| Absceso pulmonar | 0 | 0 | 2 | 4,25 | 2 | 0,9900 |
| Caverna | 0 | 0 | 5 | 10,63 | 5 | 0,9900 |
| Derrame pleural | 0 | 0 | 3 | 6,38 | 3 | 0,9900 |

Tabla 21

Comparación de los estudios paraclínicos en el grupo sin SIDA

| Exámenes | Grupo total | | Neumocistosis | | | P |
|------------------------------------|-------------|------------|------------------|------------|------------------|--------|
| | Promedio | Con Dx. | | Sin Dx. | | |
| | | Promedio | Varianza | Promedio | Varianza | |
| LDH (UI) | 297,27 | 215,20 | 8 863,20 | 307,79 | 102 272,11 | 0,2500 |
| pH | 7,45 | 7,41 | 0,0162 | 7,46 | 0,0017 | 0,3600 |
| PO ₂ (mmHg) | 73,84 | 76,03 | 503,13 | 73,44 | 437,05 | 0,7800 |
| Saturación de O ₂ (%) | 95,21 | 94,23 | 26,26 | 95,39 | 10,50 | 0,4700 |
| AST (U/L) | 45,45 | 30,65 | 205,98 | 47,45 | 5 919,49 | 0,2700 |
| ALT (U/L) | 43,63 | 31,34 | 988,78 | 45,21 | 5 290,56 | 0,6800 |
| Hgb (g/dL) | 11,98 | 13,77 | 2,2707 | 11,75 | 5,67 | 0,0490 |
| Albúmina (g/dL) | 3,23 | 2,73 | 0,3420 | 3,28 | 0,50 | 0,1400 |
| Leucocitos (n/mm ³ uSI) | 13 857,16 | 16 283,33 | 82 117 666,66 | 13 547,45 | 36 555 719,43 | 0,3300 |
| Plaquetas (n/mm ³ uSI) | 359 075,47 | 337 500,00 | 42 611 900 000,0 | 361 829,73 | 25 151 231267,35 | 0,7300 |
| VSG (mm/h) | 104,00 | 73 | 1 568,00 | 106,82 | 41407,30 | 0,8200 |

Tabla 22

Capacidad diagnóstica de los paraclínicos en el grupo sin SIDA

Al igual que en los grupos ya estudiados los valores de la LDH son predominantemente anormales con una RV+ entre 1,2 Y 1,3 para valores elevados aun cuando la sensibilidad y especificidad son bajas. La baja saturación de oxígeno y la acidosis respiratoria poseen una altísima RV+ calculada en de 5,49 ofreciendo un dato útil en el diagnóstico de la neumocistosis. La ALT presenta una RV+ de 9 con valores bajos de sensibilidad y especificidad. La anemia ofrece una RV- de 1,9, que puede ser útil en la interpretación clínica, y la leucocitosis posee una sensibilidad relativamente buena con baja especificidad y RV+ de 1,12. En este grupo la hipoalbuminemia no obtuvo valores tan importantes como en los otros grupos estudiados, tal como se demuestra en la tabla, y la trombocitopenia posee una especificidad alta con una razón de verosimilitud positiva cercana a 2. No existió significancia estadística entre las comparaciones. Tabla 22.

| Exámenes | Total | S | E | RV+ | RV- |
|---------------------------------------|-------|------|------|------|------|
| LDH (UI) | | | | | |
| <120 | 1 | 0 | 0,97 | 0 | 1,03 |
| 120-199 | 15 | 0,4 | 0,66 | 1,2 | 0,9 |
| 200-299 | 15 | 0,4 | 0,66 | 1,2 | 0,9 |
| 300-399 | 7 | 0,2 | 0,85 | 1,3 | 0,95 |
| 400-> | 6 | 0 | 0,85 | 0 | 1,18 |
| Gases arteriales | | | | | |
| Alcalosis respiratoria | 26 | 0,5 | 0,32 | 0,74 | 1,55 |
| Acidosis respiratoria | 2 | 0,16 | 0,97 | 5,65 | 0,86 |
| Hipoxemia (mmHg) | 11 | 0,33 | 0,73 | 1,22 | 0,92 |
| Baja saturación de O ₂ (%) | 2 | 0,16 | 0,97 | 5,50 | 0,86 |
| AST (U/l) | 7 | 0,16 | 0,85 | 1,08 | 0,94 |
| ALT (u/l) | 9 | 0,2 | 0,79 | 9,75 | 1,01 |
| Anemia (g/dL) | 33 | 0,33 | 0,34 | 0,51 | 1,96 |
| Hipoalbuminemia (g/dL) 25 | 0,75 | 0,45 | 1,36 | 0,55 | |
| Leucocitosis (n/mm ³ uSI) | 40 | 0,83 | 0,25 | 1,12 | 0,65 |
| Plaquetas (n/mm ³ uSI) | | | | | |
| Trombocitopenia | 4 | 0,16 | 0,94 | 2,61 | 0,89 |
| Tromocitosis | 14 | 0,33 | 0,74 | 1,31 | 0,90 |
| VSG (mm/h) | 20 | 1 | 0,18 | 1,22 | 0 |

DISCUSIÓN

La neumocistosis, a pesar de ser considerada actualmente como una enfermedad relacionada con pacientes inmunocomprometidos etiología, clásicamente se ha relacionado con el SIDA. Actualmente, destacan, como uno de los principales factores de riesgo para la enfermedad las neumopatías³.

El hallazgo más importante de esta investigación es la documentación de 10 diagnósticos de neumocistosis con un franco predominio en la frecuencia de pacientes sin SIDA (60 %). Este hallazgo concuerda con la descripción en la literatura de otras condiciones predisponentes, y señala la necesidad de plantear más frecuentemente el diagnóstico de la enfermedad en pacientes inmunocomprometidos con otros factores predisponentes¹⁰. Más aún, cuando demostramos también la utilidad del esputo inducido en el diagnóstico de la enfermedad¹⁵⁻¹⁷.

Es importante señalar que en esta investigación, la metodología diagnóstica exigió el estudio sistemático del paciente para el diagnóstico de micosis profundas (serología por inmunodifusión doble para histoplasmosis, paracoccidioidomicosis y coccidioidomicosis), infecciones bacterianas o micobacterias (estudio de esputo para bacilos ácido-alcohol resistentes, cultivo bacteriológico más Gram de esputo), diagnóstico de neumocistosis por inmunofluorescencia directa y técnicas adicionales de coloración (Giemsa y Ziehl Nielsen) lo que permite un elevado nivel de certeza diagnóstica en los pacientes evaluados, en cuanto al diagnóstico microbiológico final. Con esta metodología encontramos que los pacientes con diagnóstico de neumocistosis coincidieron con el estándar de oro planeado para el estudio (inmunofluorescencia directa); además, también quedó claro que la presencia del microorganismo no fue demostrada por las otras coloraciones como Giemsa, consideradas en la literatura previamente como una coloración adyuvante para el diagnóstico de la enfermedad, pero en la cual es muy difícil realizar el diagnóstico debido a la dificultad para la visualización del microorganismo, con personal calificado y preparado para tal fin^{2,3}. Así, la inmunofluorescencia directa se exhibe en esta investigación, como un instrumento necesario en el estudio de pacientes sintomáticos respiratorios con

factores de riesgo para la enfermedad.

Las enfermedades de base relacionadas con el diagnóstico de neumocistosis fueron: 4 pacientes con SIDA, el resto no tenían dicho diagnóstico y los diagnósticos respectivos fueron: 4 EPOC, 1 paciente con cáncer de pulmón (adenocarcinoma) y un paciente de una población rural que portaba una infección respiratoria baja y desnutrición proteico-calórica²². En los pacientes con EPOC, 2 presentaban alguna forma de cardiopatía: uno se trataba de un cor pulmonale y el otro una cardiopatía dilatada (clase IV NYHA) y otro paciente tenía una hepatopatía alcohólica. Debe señalarse que la suma de las condiciones comórbidas probablemente resulta en pacientes con compromiso de fallas inmunes (alcoholismo) y la suma de ellos probablemente, sea un factor predisponente a considerar en estudios futuros.

Encontramos como dato relevante en este estudio que el tabaquismo obtuvo una frecuencia de 75 % del total de los pacientes estudiados, y a pesar de no ser estadísticamente significativo es clínicamente muy importante, porque es un factor de riesgo para la presencia de neumopatías que sí presentaron significancia estadística. En otros estudios se ha demostrado que el tabaquismo es un factor de riesgo independiente para neumocistosis, debido a que aumenta los procesos inflamatorios crónicos de la mucosa bronquial, altera la producción del surfactante (dato que ha sido señalado como de vital importancia en la enfermedad) y también, disminuye la aclaración mucociliar del microorganismo¹⁰.

Al evaluar la capacidad diagnóstica de las variables consideradas como factores de riesgo en el grupo total, encontramos que la sensibilidad y especificidad son bajas; sin embargo, las RV+ de contacto con animales domésticos (1,82) y viajes urbanos y/o rurales (6,67), señalan que estas variables aumentan la probabilidad de la enfermedad y deben ser clínicamente evaluadas. Está bien documentado en la literatura que la exposición al medio ambiente apoya la teoría de adquisición de novo de la enfermedad, debido a que se ha encontrado ADN de *P. jirovecii* en aire del medio rural, suelos, bioterios y que las tasas de neumocistosis varían en diferentes ciudades y según la localización geográfica^{3,23}.

Debe recordarse la diversidad taxonómica en cuanto a los tipos de *Pneumocystis sp.* que existen

actualmente y el vacío de conocimiento en cuanto a la transmisión entre especies e inclusive, la coexistencia de una especie de *Pneumocystis sp* en más de una especie diferente^{3,24}.

La comparación de la frecuencia de la neumopatía entre los grupos con y sin diagnóstico de neumocistosis fue estadísticamente significativa, lo que señala la necesidad del planteamiento diagnóstico de la neumocistosis como una enfermedad frecuente en nuestro medio en pacientes con enfermedades como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar y otras, no tomados en cuenta previamente²⁵.

La dificultad diagnóstica hasta el advenimiento de la inmunofluorescencia, es probablemente la causa de que no existiera en la literatura nacional previamente la descripción de la neumocistosis en pacientes sin SIDA. Una revisión venezolana reciente de causas de exacerbación en pacientes con EPOC, no describe este microorganismo como posible causa de dicha exacerbación y /o infección^{18,21}. Sin embargo, otro estudio señala que el 10 % de pacientes con exacerbación de EPOC tenían diagnóstico de neumocistosis. No debe olvidarse que una limitante importante en el diagnóstico de la neumocistosis, es la posibilidad de diferenciar entre infección y colonización en estos pacientes. Actualmente en el EPOC10, y se considera colonización cuando se encuentra el microorganismo en ausencia de criterios de exacerbación.

En Venezuela donde, la frecuencia de la tuberculosis pulmonar se eleva cada día, aumenta el riesgo potencial de alteraciones pulmonares residuales, ejemplo de ello: el fibrotórax. Es en este grupo de pacientes, ante la presencia de síntomas pulmonares y a la luz de los hallazgos de esta investigación, que debería plantearse el diagnóstico de neumocistosis dentro del plan de estudio. Se reporta en la literatura una asociación neumocistosis y tuberculosis del 5 % por método de inmunofluorescencia, inclusive en grupos particulares como en pacientes con SIDA, tuberculosis pulmonar y micosis profundas^{18,25}.

Es importante destacar también, la mayor frecuencia del contacto hospitalario en los pacientes con neumocistosis; este dato, fue estadísticamente significativo, y ofrece la probabilidad de que el contacto hospitalario sea planteado como factor de

riesgo para la enfermedad. Se discute en la literatura, la posibilidad de la presencia de un portador sano de *Pneumocystis jirovecii*. Este planteamiento se ha realizado en función de la demostración del microorganismo en el 20 % de la población general, sin enfermedad pulmonar sintomática ni inmunosupresión. Se propone así, que ésta sería una fuente de infección para algunos de los individuos inmunosuprimidos^{6,7,9,10}. Este hallazgo, justifica nuevas investigaciones orientadas a estudiar la presencia del *Pneumocystis jirovecii* en los familiares, personal médico y paramédico relacionado con los pacientes con neumocistosis para determinar si los mismos son portadores sanos de este microorganismo.

En relación con las manifestaciones clínicas de la neumocistosis encontramos que síntomas inespecíficos como la fiebre, cefalea, tos y disnea fueron los más frecuentemente encontrados al estudiar el grupo total de pacientes con la enfermedad, lo cual se concuerda con la literatura internacional, que indica que en el inicio de la neumocistosis, es indistinguible de otras etiologías infecciosas pulmonares^{1,3,8}. La variable más relevante en el grupo de pacientes con neumocistosis en nuestro estudio es el dolor pleurítico, que tuvo una sensibilidad del 70 % y especificidad de 56 % y razón verosimilitud + 1,59. Esta frecuencia no ha sido encontrada en otros estudios. Sin embargo, se ha considerado en muchas oportunidades que el *Pneumocystis jirovecii* tiene alta afinidad por la pleura, lo que podría explicar este hallazgo²⁶. Debemos señalar que la presencia de roncus a la auscultación pulmonar, aunque poco sensible y específico, pudiera hacer sospechar la presencia de esta enfermedad, por poseer adecuada razón de verosimilitud positiva 1,93; aunque los mismos pueden presentarse en cualquier patología infecciosa pulmonar.

En nuestro estudio se observó que el 40 % de los casos de neumocistosis correspondían a pacientes con SIDA, sin otras condiciones comórbidas diferentes a su enfermedad de base y la totalidad de los mismos se encontraban hospitalizados por infecciones respiratorias bajas. En este grupo se demostró la presencia del contacto hospitalario en el 25 % de los mismos; señalando una vez más, la reciente importancia de los portadores sanos del *Pneumocystis jirovecii*. Es relevante que los pacientes con SIDA y neumocistosis poseían datos

clínicos de baja capacidad diagnóstica (sensibilidad especificidad) y aquellas con razones de verosimilitud adecuadas, son muy frecuentes en cualquier situación clínica como la cefalea (RV+:2,64). Nuevamente, el dolor pleurítico obtuvo una RV+ de 1,25, señalando la importancia del compromiso pleural en esta enfermedad y los signos encontrados en la auscultación pulmonar, tales como disminución de los ruidos respiratorios y roncus también obtuvieron valores moderados de sensibilidad y especificidad, la RV+ fue de 1,25 c/u, representado por lo menos orientación diagnóstica²⁴.

En la población de pacientes sin SIDA y neumocistosis, el comportamiento de síntomas y signos fue tan inespecífico como en el grupo general, obteniendo valores altos de sensibilidad y bajos de especificidad para la cefalea, fiebre, tos, disnea y dolor pleurítico, RV+ alrededor de 1, variables que se comportan como el grupo total previamente analizado. Se suma a esta lista el aumento del trabajo respiratorio con RV+ similar.

Al evaluar las características de los estudios radiológicos, encontramos en primer lugar que los patrones radiológicos observados en nuestros pacientes fueron principalmente los de infección respiratoria, que definimos de esta forma porque coexistían la condensación pulmonar y las imágenes intersticiales, y los signos de atrapamiento aéreo. A pesar de que esta comparación no fue estadísticamente significativa, la frecuencia clínica en los 2 grupos fue importante.

En la literatura prevalece la descripción intersticial de la radiología secundaria a la enfermedad; sin embargo, esta diferencia puede deberse a que la gran mayoría de la literatura existente se ha realizado en pacientes con SIDA y en nuestro estudio predominan los pacientes sin esa enfermedad^{3,10,12,14}. Además, en los pacientes con SIDA y neumocistosis se encontró que las imágenes radiológicas compatibles con infección respiratoria baja (condensación + imágenes intersticiales) poseían una sensibilidad del 100 % y especificidad del 40 %, con una RV+ de 1,66, lo que señala esta variable como adecuada para la orientación diagnóstica de la enfermedad cuando dicha descripción radiológica está presente. Es decir, que la orientación diagnóstica de la neumocistosis en el SIDA, debe ser basada en la integración de los elementos clínicos y paraclínicos para aumentar la certeza diagnóstica. A diferencia

de lo reportado en la literatura internacional, en donde las imágenes de neumocistosis son descritas como patrones intersticiales, en nuestro estudio inclusive en el grupo con SIDA, tampoco fue especialmente importante el patrón intersticial puro^{21,3,14}.

En cuanto a la totalidad de los valores de laboratorio, excluyendo la LDH, encontramos que para el diagnóstico de neumocistosis fueron útiles: 1) En el grupo total la hipoalbuminemia, que obtuvo sensibilidad de 85,7 %, especificidad del 39 % pero RV+ de 1,42, lo que le confiere una moderada capacidad diagnóstica, la acidosis respiratoria y baja saturación de oxígeno poseen alta especificidad y razón de verosimilitud alta (5,36 y 2,99 respectivamente), datos que les confieren alta capacidad diagnóstica; similar comportamiento, se obtuvo al evaluar la trombocitopenia (sensibilidad: 20 % especificidad: 95 %, RV+: 3,86). A pesar de que los valores de transaminasas obtuvieron cierta capacidad diagnóstica, las múltiples causas de su alteración en pacientes con las patologías de base del estudio presentado, hacen que en cualquier grupo sean poco confiables para utilizarlas como apoyo diagnóstico en la neumocistosis. 2) En el grupo de SIDA los paraclínicos más importantes son anemia e hipoalbuminemia con una sensibilidad del 100 %, especificidad de 20 % para la primera y no evaluable para la segunda y RV+ respectivamente de 1,25 y 3 para cada una. La acidosis respiratoria y la baja saturación poseen comportamiento similar al grupo total, siendo útiles como predictores diagnósticos de la enfermedad. El resto de los paraclínicos, en este grupo no fueron sustancialmente útiles en el diagnóstico de la enfermedad. 3) En el grupo sin SIDA y neumocistosis, la leucocitosis se presenta por primera vez como una variable importante con valores de sensibilidad de 83 %, especificidad de 25 % y RV+ de 1,1, ofreciendo una moderada capacidad diagnóstica.

La LDH ha sido considerada útil en el diagnóstico de la neumocistosis, hasta el punto de entrar en los criterios clínicos planteados anteriormente para el diagnóstico de la enfermedad³. Su presencia fue relativamente útil en el diagnóstico de neumocistosis en pacientes con y sin SIDA. Todos los pacientes con neumocistosis tenían valores anormalmente elevados de la enzima, aunque solamente un 30 % de los mismos alcanzó niveles mayores de 300 UI, en contraposición a lo reportado la literatura. La LDH

es poco específica, porque puede apreciarse elevada en otras patologías; sin embargo, en el grupo total, las razones de verosimilitud negativas ofrecieron estimaciones mayores para los valores mayores 400 UI y menores de 120 UI, y las razones de verosimilitud positivas alrededor de 1 entre valores de LDH entre 120 y 399 UI.^{3,12}.

En el grupo de los pacientes con SIDA y neumocistosis la capacidad diagnóstica de la LDH no varía sustancialmente, y contrariamente al grupo general, el mayor valor de razón de verosimilitud positiva se encuentra por encima de 400 UI, rango que no alcanza los valores propuestos por otros autores, pero que señala que en este grupo los valores más elevados, pueden orientar a la presencia de neumocistosis. Butt y col., señalan para la LDH, niveles francamente altos en relación con la enfermedad, planteando la elevación con niveles menores con diagnósticos como la histoplasmosis pulmonar y la toxoplasmosis; de allí que el valor de la enzima aislada no es suficiente para la sospecha definitiva de la enfermedad. En el grupo de neumocistosis sin SIDA, el comportamiento de la enzima fue similar al del grupo total.

Debe señalarse, que la mayoría de los estudios previos, poseían como base diagnóstica la suma de criterios clínicos y no necesariamente la demostración del germen como estándar de oro y probablemente ésta sea la diferencia entre los hallazgos de nuestra muestra en pacientes sin SIDA y lo clásicamente descrito en la literatura¹². Por otra parte, la coexistencia con otras enfermedades infecciosas bacterianas o virales con la infección de *Pneumocystis jirovecii* podría estar presente, lo cual ha venido justificando la exclusión diagnóstica del microorganismo basada en la adecuada respuesta terapéutica a los antimicrobianos empíricamente utilizados. Una limitante para análisis adicionales es el hecho de que no se cuantificaron los valores de CD4+ en los pacientes con SIDA; esto no nos permitió relacionar estos valores con la presencia de neumocistosis.

La limitación relacionada con el tamaño de la muestra se basó fundamentalmente en la rigidez del protocolo de estudio; es decir, la necesidad de definir al 100 % la presencia o coexistencia de otra patología pulmonar que exigía la realización de estudios micológicos y bacteriológicos (incluyendo estudio seriado para micobacterias), de tal manera que

muchos pacientes inicialmente incluidos, al no contar todos los criterios de inclusión, fueron excluidos.

En síntesis, los hallazgos más importantes de esta investigación fueron: la elevada frecuencia de diagnóstico de neumocistosis en pacientes sin SIDA y la gran utilidad del esputo inducido. Por lo tanto, debe plantearse el diagnóstico de neumocistosis cuando los factores de riesgo, ya definidos en esta investigación, sugieran dicho diagnóstico. Además, sólo algunos elementos clínicos y paraclínicos poseen capacidad diagnóstica para la enfermedad, de allí que el razonamiento clínico y la implementación de la inmunofluorescencia serán la prueba más útil para realizar el diagnóstico.

En la jornadas de Egresados de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna del año 1990, el Dr. Adolfo González, residente del posgrado del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, tutorado por el Dr. Alberto Angulo, presentó la factibilidad diagnóstica del *Pneumocystis carinii*, para ese tiempo, a través de la coloración de Gomori – Grocott en pacientes con SIDA estudiados por lavado broncoalveolar. Han pasado 15 años, y demostramos nuevamente a través de investigaciones clínicas, la evolución diagnóstica de una enfermedad reemergente, que será mejor abordada por los clínicos, gracias a las investigaciones realizadas que definen la importancia del diagnóstico temprano.

REFERENCIAS

1. Wazir J, Ansari N. *Pneumocystis carinii* infection: Update and Review. Arch Pathol Lab Med. 2004;128:1023-1027.
2. Borelli K, Brito A, Panizo Ma. M, Roldán Y. Diagnóstico de *Pneumocystis carinii*: Estudio comparativo entre la inmunofluorescencia directa y la coloración histológica de Gomori-Grocott. Bol Soc Ven Microbiol. 2000;20:46-52.
3. Panizo Ma M, Reviakina V. *Pneumocystis carinii* y neumocistosis. Med Intern. 2002;18(2):90-106.
4. Stringer J. *Pneumocystis*. Inter J Med Microbiol. 2002;292:391-404.
5. Wakefield A. *Pneumocystis carinii*. Br Med Bull. 2002;61:175-189.
6. Medrano F, Montes-Cano M, Conde M, de la Horra C,

- Respaldiza N. *Pneumocystis jiroveci* in General Population. *Emer Infect Dis.* 2005;1(2):91-96.
7. Stringer J, Beard Ch, Miller R. A new name for *Pneumocystis* from humans. *Emer Infect Dis.* 2002;8(9):900-912.
 8. Morris A, Lundgren J, Masur H, Walzer P, Hanson D, Frederick T. Current epidemiology *Pneumocystis* pneumonia. *Emer Infect Dis.* 2004;10(10):350-359.
 9. Sepkowitz K. Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1098-1107.
 10. Morris A, Scirba F, Lebedeva I, Githaiga A. Association of chronic obstructive pulmonary disease severity and *Pneumocystis* colonization. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:408-413.
 11. Maskell NA, Waïen DJ, Lindley A. Asymptomatic carriage of *Pneumocystis jiroveci* in subjects undergoing bronchoscopy: A prospective study. *Thorax.* 2003;58(7):594-598.
 12. Thomas C, Limper A. *Pneumocystis* pneumonia. *N Engl J Med.* 2004;350:2487-2498.
 13. Cohen O, Stoeckle M. Extrapulmonary *Pneumocystis carinii* infections in the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Inter Med.* 1991;151:1205-1214.
 14. Datta D, Abbas S, Henken M. *Pneumocystis carinii* pneumonia. The time course of clinical and radiologic improvement. *Chest.* 2003;124(5):1820-1823.
 15. Cruciani M, Marcanti P, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Mengoli C. Meta-analysis of diagnostic procedures for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1 infected patients. *Eur Respir J.* 2002;20(4):982-989.
 16. Borelli K, Brito A, Rivas G, Panizo MM, Roldán Y. Diagnóstico de *Pneumocystis carinii*: Estudio comparativo entre inmunofluorescencia directa y la coloración histológica de Gomori-Grocott. *Bol Soc Ven Microbiol.* 2000;20(1):46-52.
 17. Panizo MM, Reviákina V, Vásquez C. Diagnóstico de *Pneumocystis carinii* por inmunofluorescencia directa modificada y coloración de Gomori-Grocott. Estudio comparativo. *Bol Soc Ven Microbiol.* 2000;20(2):98-103.
 18. Helweg J, Jensen JS, Benfield T, Svendsen UG, Lundgren JD. Diagnostic use of PCR for detection of *Pneumocystis carinii* in oral wash samples. *J Clin Microbiol.* 1998;36(7):2068-2072.
 19. Rodríguez P. La eficacia de las pruebas diagnósticas (I). *Med Clin (Bar)* 1988;90:779-785.
 20. Morales A. Pruebas diagnósticas en medicina clínica: desarrollo, evaluación y usos, en capítulo 16 de *Investigación clínica: Epidemiología clínica aplicada.* Centro Editorial Javeriano, Bogotá; 2001:269-286.
 21. Bondoc AYP, White DA. Granulomatous *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with malignancy. *Thorax.* 2002;57:435-437.
 22. Graham SM, Mtitimila EI, Kamanga HS, Walsh A, Hart CA, Molyneux ME. Clinical presentation and outcome of *Pneumocystis carinii* pneumonia in Malawian children. *Lancet* 2000;355:369-373.
 23. Tuncer S, Erguven S, Kocagoz S, Unal S. Comparison of Cytochemical Staining, Immunofluorescence and PCR for diagnosis of *Pneumocystis carinii* on sputum samples. *Scand J Infect Dis.* 1998;30:125-128.
 24. Calderón-Sandubete E, Varela-Aguilar JM, Medrano-Ortega F, Nieto-Guerrero V, Respaldiza-Salas N, De la Horda-Padilla C, et al. Historical perspective on *Pneumocystis carinii* infection. *Protist.* 2002;153:303-310.
 25. Bernabei B, Montedonico MP, González A. Factores predictivos de hospitalización en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Med Intern.* 2004;20(2):83-97.

Leishmaniasis, sarcoma de Kaposi y strongyloidiasis en paciente con SIDA

Jefferson Salas, Elizabeth Hernández, Dalila Marcano, Lucía Améndola, Roberto Ochoa*

RESUMEN

La leishmaniasis, el sarcoma de Kaposi, y la strongyloidiasis, son patologías que pueden aparecer en pacientes HIV, como infecciones oportunistas, especialmente si el número de CD4+ es menor a 200, implicando una mayor morbi-mortalidad para el paciente. La leishmaniasis se ha hecho más frecuente, como infección oportunista, principalmente en áreas endémicas. El sarcoma de Kaposi es la patología maligna más frecuentemente asociada al HIV, pero desde que se ha extendido el tratamiento antirretroviral, los casos han disminuido de forma importante. La strongyloidiasis es una infección causada por helminto, que podría ocasionar en este tipo de pacientes inmunosuprimidos, el síndrome de superinfección, causando complicaciones difusas que pueden manifestarse a nivel cutáneo, gastrointestinal y pulmonar, y es muy frecuente en pacientes HIV con diarrea crónica. Se presenta el caso de un paciente masculino de 47 años de edad, con clínica de tres meses de evolución de diarrea, fiebre y pérdida de peso. Al examen físico: máculas y placas violáceas generalizadas en la piel, síndrome adenomegálico incluyendo mediastino y retroperitoneo, hepatoesplenomegalia, y en los exámenes complementarios; pancitopenia, hiperglobulinemia y serología positiva para el virus de inmunodeficiencia humana.

Palabras clave: Leishmaniasis. Kaposi. Strongyloidiasis. SIDA.

ABSTRACT

Leishmaniasis, Kaposi's sarcoma and strongyloidiasis can occur in AIDS patients as opportunistic infections, especially if their CD4+ count is below 200. Leishmaniasis is more frequent in endemic areas. Kaposi's sarcoma is the most frequent neoplastic disease associated with AIDS and Strongyloidiasis, caused by a helminth could appear in these patients as the called superinfection syndrome, causing generalized cutaneous, gastrointestinal and pulmonary complications, specially in AIDS patients with chronic diarrhea. We report the case of a 47-year old man who had diarrhea, fever and weight loss during three months. On physical examination there were generalized cutaneous purple maculae, adenopathies (including in mediastinum and retroperitoneum), hepatosplenomegaly, and his lab tests showed pancytopenia, hyperglobulinemia and he was HIV positive.

Key words: Leishmaniasis. Kaposi. Strongyloidiasis. AIDS.

INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis está emergiendo como una enfermedad oportunista en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Casi todos los casos han sido descritos en países mediterráneos, y en áreas endémicas. En Suramérica el mayor número de casos se reporta en Brasil, y ocurre en varias presentaciones clínicas que van desde una forma visceral típica a casos asintomáticos o atípicos, incluyendo leishmaniasis cutánea y mucocutánea. La presentación simultánea de la

* Hospital Universitario de Caracas, Caracas, Venezuela.

forma cutánea y visceral es poco común en huéspedes inmunocompetentes, sin embargo, es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos. Por esta razón, en la actualidad, es importante tener esta patología en cuenta al momento de estudiar pacientes con infección por VIH que se encuentran con pancitopenia y hepatoesplenomegalia, asociado a lesiones en piel y a alteraciones de laboratorio específicas como la hiperglobulinemia.

El sarcoma de Kaposi es la patología maligna más asociada al HIV, relacionada con el virus herpes tipo 8, cuya incidencia fue elevada en la década de los '80, seguida por una marcada disminución en la siguiente década, esto asociado al tratamiento antirretroviral de gran actividad. El curso clínico del sarcoma de Kaposi es impredecible, para algunos pacientes es una enfermedad indolente, mientras que para otros puede ser rápidamente progresiva implicando una importante morbi-mortalidad.

El *Strongyloides stercoralis* es un helminto de la clase Nematodo cuyo rango de manifestaciones clínicas va desde asintomático a una enfermedad diseminada multiorgánica fatal, que se presenta con mayor frecuencia en los pacientes inmunodeprimidos. El ciclo vital de este parásito puede originar manifestaciones cutáneas, pulmonares o gastrointestinales.

Resumen del caso

Paciente masculino de 47 años de edad, quien refiere inicio de enfermedad actual, dos meses previos a su ingreso, caracterizada por pérdida de peso asociada a hiporexia de aproximadamente 5 kg. Un mes después aparecen evacuaciones pastosas en número de 5-6 veces al día, sin moco ni sangre, acompañadas de dolor abdominal, cólico; concomitante tos con expectoración blanquecina, disnea a grandes esfuerzos y fiebre no cuantificada, por lo cual decide consultar, se le realiza serología para HIV la cual resulta positiva, ingresando al HUC, donde se le realiza diagnóstico de SIDA con carga viral > 500 000 copias y CD4 de 56 células x mm³.

Al examen físico de ingreso: P.A: 90/60 mmHg, P: 82 ppm, R:16 rpm. Piel: morena, seca con máculas violáceas en miembros inferiores y región abdominal, lesiones descamativas en región dorsal, y lesión

ulcerativa, sin secreción de 2 cm de diámetro en miembro inferior izquierdo, onicomicosis en manos y pies. Boca: mucosa oral eritematosa, con placas blanquecinas escasas. Ganglios: en región axilar derecha de 1 cm de diámetro, de consistencia dura, y en región inguinal bilateral de 2 cm, no dolorosos de consistencia dura, móvil. Abdomen: blando deprimible, con hepatometría de 18 cm, de bordes romos, no doloroso, y esplenomegalia Boyd II. En los complementarios, GB: 4 000 mm³, N: 55 %, L: 27 %, Hgb: 7,6 g/dL, Plt: 126 000 mm³, creatinina: 1,56 mg/dL, proteínas totales: 15,1 g/dL, albúmina: 2g/dL, globulinas: 13,1 g/dL, AST: 59U/L, ALT: 42 U/L, ALP: 275 U/L, LDH:125 U/L, Na+: 129 mmol/L, K+: 4,2 mmol/L. Coproanálisis con presencia de *Strongyloides stercoralis*. Electroforesis de proteínas: Hipergammaglobulinemia. TC de tórax y abdomen: adenomegalias mediastinales, imagen nodular de aproximadamente 15 mm a nivel retrocavo pretraqueal y de 20 mm a nivel subcarinal, hepatoesplenomegalia y adenopatías retroperitoneales menores de 10 mm de diámetro (Figura 1).

Debido a los hallazgos de hepatoesplenomegalia, pancitopenia, y presencia de adenopatías, asociada a hipergammaglobulinemia, se planteó el carácter sistémico de la enfermedad, por lo que se realizó biopsia de piel y de médula ósea con coloraciones especiales. Tomando en cuenta las lesiones en piel sugestivas de sarcoma de Kaposi y debido a la prevalencia de esta afección en este grupo de pacientes es importante aclarar si el sarcoma puede explicar las manifestaciones clínicas presentes en el paciente. El sarcoma de Kaposi extracutáneo, afecta principalmente los nódulos linfáticos, el sistema gastrointestinal, donde generalmente es asintomático, en estadios avanzados puede presentarse como lesiones nodulares con presencia de úlceras centrales y que posteriormente pueden causar hemorragia gastrointestinal¹.

El sarcoma de Kaposi pulmonar se manifiesta con tos y disnea, pudiendo originar derrame pleural en un 50 % de los casos, y es infrecuente como causa de adenopatías mediastinales². Por estas razones y al obtener una biopsia de piel donde se le diagnosticó sarcoma de Kaposi y leishmaniasis, se planteó la posibilidad de una leishmaniasis visceral, aunque no hay reportes en nuestro medio de coexistencia de leishmaniasis visceral y cutánea. Al plantearse la posibilidad de leishmaniasis difusa surgió la necesidad de revisar el reporte de la médula ósea

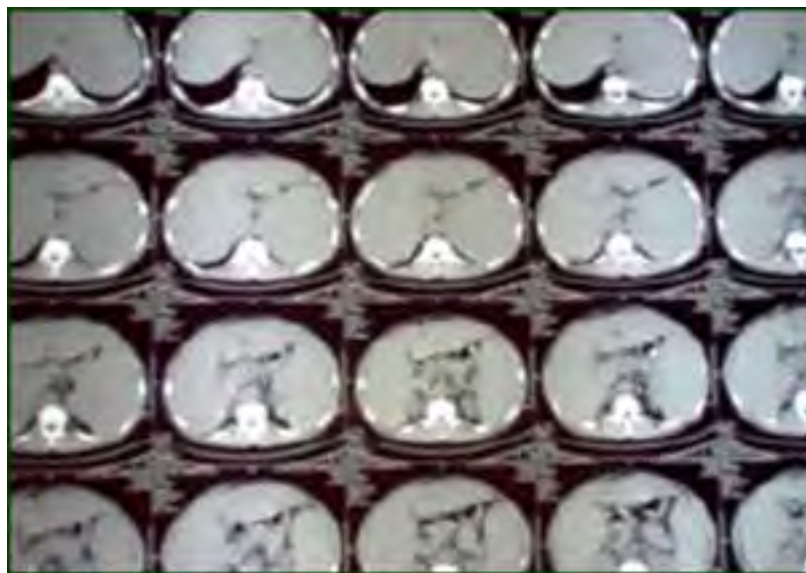


Figura 1.

con varios patólogos independientes, ya que, en el primer reporte no se reportó la presencia del parásito, por lo que no fue fácil hacer el diagnóstico definitivo. Al consultar la literatura, se encontró que la leishmaniasis está emergiendo como una infección oportunista común en los pacientes HIV, principalmente en áreas endémicas. Según estudios realizados al sur de Europa de un 1,5 %-9 % de los pacientes HIV desarrollan leishmaniasis³. Es más frecuente en pacientes con un número de CD4 < 200 células x mm³.

Clínicamente la leishmaniasis visceral se manifiesta de forma típica con fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia, pancitopenia e hipergammaglobulinemia, las cuales están presentes en este paciente. Puede haber presentaciones atípicas que van de un 20 %-40 % de los casos con pancitopenia e hipergammaglobulinemia, en ausencia de esplenomegalia, hallazgos que generalmente se relacionan con el HIV, fármacos o hepatitis C crónica⁴.

En algunos casos el hallazgo de leishmaniasis es coincidental con sarcoma de Kaposi, como en este caso, y además con herpes virus y angiomatosis basilar⁵.

Los pacientes HIV con leishmaniasis cutánea pueden desarrollar leishmaniasis visceral, y también se describe la reacción llamada post kala-azar dermoleishmaniasis, la cual surge como una complicación en las que aparecen lesiones cutáneas posterior a recibir tratamiento para leishmaniasis visceral, lo cual indicaría recaída a la leishmania, y que puede ocurrir tanto en pacientes seronegativos como seropositivos, relacionado con leishmania Donovanii⁶.

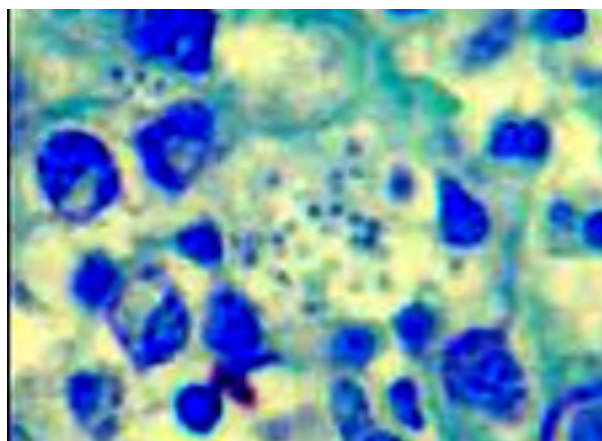


Figura 2.

Para el tratamiento de la leishmaniasis se utilizan los antimonios pentavalentes entre ellos el meglumine antimoniate (glucantime), a dosis de 20 mg x kg durante 20 días. También se utiliza anfotericina B la cual se reserva para falla a antimonios, a una dosis de 0,5 a 1 mg por kg día durante 8 semanas, con una dosis total de 1,5 a 2 g. Además se utiliza pentamidine isetionato (Pentan 300) a una dosis de 0,5 a 1 mg x kg intramuscular una vez al día durante una semana⁷. En este paciente se decidió iniciar tratamiento con anfotericina B liposomal, más efectiva, pues brinda un daño más selectivo del parásito por aumentar su concentración a nivel de la célula fagocítica y del tejido infectado, y además por su menor efecto tóxico, sobre todo a nivel renal⁸. Actualmente se ha reportado por estudios *in vitro* que los inhibidores de proteasa, indinavir y saquinavir tienen actividad antileishmaniana⁹.

Con respecto a la strongyloidiasis en HIV, se debe tener en cuenta que esta enfermedad en pacientes inmunocomprometidos representa un alto riesgo que puede resultar en diseminación a otros órganos, causando la complicación conocida como síndrome de hiperinfección y que los síntomas gastrointestinales acompañados de anemia y eosinofilia inexplicable sugieren la presencia de esta complicación¹⁰. En un estudio realizado en Brasil en 1999, se demostró la prevalencia de strongyloidiasis en un 2,5 % de un total de 200 pacientes y 40 % con síntomas gastrointestinales¹⁰.

Con respecto al tratamiento, se utiliza ivermectina con un promedio de curación que va de un 85 %-94 % según un estudio realizado por Torres J. y col. en 1993. De forma alternativa thiabendazol con un promedio de cura de 55 %-100 % y albendazol con 86 %¹¹, además se ha comprobado que el uso de ivermectina compartida en dosis múltiples es más efectiva que en dosis única¹¹. En este paciente se utilizó albendazol 400 mg durante 7 días, sin mejoría; posteriormente se adquirió la ivermectina la cual se utilizó en dosis múltiples durante 2 días, normalizándose los exámenes de heces.

REFERENCIAS

1. Bini ED, Micale PI, Weinshal EH. Risk factors for rebleeding and mortality from acute upper gastrointestinal hemorrhage in human immunodeficiency virus infection. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:358-363.
2. Meduri GU, Stover DE, Lee M, et al. Pulmonary Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: Clinical, radiographic, and pathologic manifestations. *Am J Med.* 1986;81:11-18.
3. Herwaldt BL. Leishmaniasis. *Lancet.* 1999;354:1191-1199.
4. Mondain-Miton V, Toussaint-Gari M, Hofman P, Marty P, Carles M, De Salvador F, et al. Atypical leishmaniasis in a patient with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 1995;21:663-665.
5. Agostoni C, Dorigoni N, Malfitano A, Caggese L, Marchetti G, Corona S, et al. Mediterranean leishmaniasis in HIV-infected patients epidemiological, clinical and diagnostic features of 22 cases. *Infection.* 1998;26:93-99.
6. Alvar J. Leishmaniasis and AIDS co-infection: The Spanish example. *Parasitology Today.* 1994;10:160-163.
7. Navin TR, Arana BA, Arana FE, de Merida AM, Castillo AL, Pozuelos JL. Placebo-controlled clinical trial of meglumine antimonate (glucantime) vs. localized controlled heat in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *Am J Trop Med Hyg.* 1990;42:43-50.
8. Amato VS, Rabello A, Rotondo-Silva A, Kono A, Tania Patricia H. Maldonado, et al. Successful treatment of cutaneous leishmaniasis with lipid formulations of amphotericin B in two immunocompromised patients. 2004.p.127-132.
9. Savoia D. Antileishmanial activity of HIV protease inhibitors. *Internal Journal Antimicrobial Agents - 01-JUL-2005;26(1):92-94.*
10. Sreenivas DV, Kumar A, Kumar YR, Bharavi C, Sundaram C, Gayathri K. Intestinal strongyloides: A rare opportunistic infection. *Indian J Gastroenterol* 1997;16:105-106.
11. Torres J, Isturiz R, Murillo J, Guzman M, Contreras R. Efficacy of ivermectin in the treatment of strongyloidiasis complicating AIDS. *Clin Infect Dis.* 1993;17:900-902.