

EL INTERNISTA INTEGRALISTA VENEZOLANO

Héctor Marcano Amador*

Uno de los problemas seculares asociados al ejercicio de la Medicina Interna ha sido la persistente confusión y desconocimiento por parte de un significativo contingente de nuestros pacientes acerca de las capacidades, funciones y aspectos formativos del médico internista. Un elemento muy singular de esta confusión proviene de la propia denominación de la especialidad, la cual deriva de los galenos alemanes del siglo XIX y que hacía referencia al conocimiento de las "enfermedades internas" por parte de los clínicos de entonces. El término "Médico Internista" ha sido llevado con orgullo por muchas generaciones médicas en todo el mundo, y la medicina interna es reconocida como una de las especialidades con mayor contenido doctrinario y filosófico. Ello es tan cierto, que el ser Médico Internista conlleva no solamente una forma particular de ejercicio profesional, sino toda una manera de ver y entender la vida en todas sus facetas. Esto se ha visto reflejado a través de los años de una manera emblemática dentro de las diversas actividades de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna y de modo muy particular en sus Congresos Nacionales, donde las Ponencias Centrales han estado sistemáticamente dirigidas a enriquecer a nuestra especialidad en sus contenidos educativos,

de formación curricular, actividades de extensión, de desempeño en el ejercicio profesional y obviamente en los aspectos de formación doctrinaria de la Medicina Interna y del Internista como especialista integral al servicio de la colectividad.

Sin embargo, la avalancha tecnológica y la desmedida subespecialización de la medicina ha desdibujado la figura señera del internista ante los ojos del paciente, cada vez más familiarizado con la terminología e implicaciones derivadas del –en ocasiones excesivo y no exactamente indicado– uso de la misma. Ello ha llevado a sociedades científicas de prestigio universal, como el *American College of Physicians*, a considerar hasta el cambio de nombre de nuestra especialidad con el fin de que el público pueda identificar rápidamente con el apelativo escogido la función del médico que le atenderá. Así nació la campaña de "Médicos de Adultos" la cual ha tenido éxito relativo en Estados Unidos. Paralelamente, en el afán de diferenciar al internista del subespecialista de ramas afines a Medicina Interna, se ha acuñado el término de "internista generalista", el cual ha contribuido a hacer más confusa aún la situación, al confundirnos con médicos generales e incluso con médicos en período de formación, como lo son los internos. Para colmo de males, este cognomento lleva implícito y quizás de una manera subliminal una idea de superficialidad, la cual no es precisamente una característica del internista bien formado.

* Presidente de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna

EDITORIAL

Los internistas de todo el mundo hemos luchado persistentemente por un reconocimiento y un respeto colectivo hacia nuestra especialidad y La Sociedad Venezolana de Medicina Interna no es ni será una excepción en esta lucha. En nuestro próximo Congreso Nacional, a realizarse del 20 al 24 de mayo de este año, presentaremos un nuevo libro, producto de esta inquietud, y el cual lleva por título "Historia y Doctrina de la Medicina Interna en Venezuela". Esta nueva publicación se suma a las producidas durante los períodos dirigidos por los Dres. Ramón Castro Alvarez y Mario Ogni Cechini, y que se han hecho tradicionales en nuestra sociedad científica y estamos seguros que representa un valiosísimo aporte a la identidad y perfil filosófico del médico internista venezolano.

Adicionalmente nuestra organización, preocupada por la problemática expuesta en párrafos anteriores, ha resuelto proponer a la colectividad de médicos internistas de Venezuela el término "**internista integralista**" en contraposición al de "generalista" en el convencimiento de que expresa de una manera más precisa nuestro quehacer diario, manteniendo la bandera de la visión integral del paciente como distintivo del internista, y que adicionalmente permite una mejor comprensión de nuestro papel como médicos ante nuestros pacientes, eliminando la mencionada idea de superficialidad que consideramos mantiene el término de "generalista".

Invito a todos nuestros asociados a compartir esta propuesta y a sentirnos orgullosos de ella y de esta manera dar un paso más en defensa de las hermosas tradiciones que identifican y realzan a la Medicina Interna como especialidad, y a los internistas como pilares fundamentales en la atención del hombre enfermo.

ATEROSCLEROSIS Y ESTRÉS OXIDATIVO

Abigail Marín Velásquez, Melania Marín, Elizabeth Marín

INTRODUCCIÓN

En las últimas tres décadas se han hecho importantes investigaciones sobre los efectos tóxicos del oxígeno (O_2) y su papel en la enfermedad cardiovascular¹. Sin embargo, ya en 1785, Lavoisier observó, por primera vez, que el O_2 tenía dos efectos principales: por un lado, soporta la vida; pero, por el otro, tiene efectos tóxicos²; luego, Lorrain Smith demostró que el aumento en la tensión del O_2 ocasionaba congestión pulmonar en ratones, ratas y cerdos³.

A comienzos del siglo XX, Gamberg⁴ evidenció la presencia de la molécula trifenil metil como una especie radical en química orgánica. El descubrimiento de la superóxido dismutasa (SOD) por McCord y Fridovich⁵, inspiró a biólogos y clínicos en la investigación del papel de los radicales libres (RL)^{6,7}. En 1978, Fridovich estudió la hipótesis: los efectos tóxicos de los radicales de O_2 se deben a la producción de superóxido (O_2^-) *in vivo*^{6,7}.

Radicales libres de oxígeno

Los átomos contienen un núcleo y los electrones se mueven alrededor de éste, usualmente en pares. Un RL es cualquier átomo o molécula que contiene un

electrón desapareado —o más electrones desapareados—, que altera su reactividad química y lo hace más reactivo que el correspondiente no radical. El radical hidrógeno ($H\bullet$) el cual contiene un protón y un electrón desapareado, es el más simple de los RL⁸⁻¹⁰.

La molécula de $O_2(2O_2)$ presenta una estructura electrónica muy peculiar. Es un bi-radical, ya que cada O_2 tiene dos electrones no apareados en sus orbitales externos, ambos con un giro paralelo. Los RL de oxígeno (RLO) se forman por la reducción monovalente del oxígeno —toma de un electrón— que forma anión superóxido (O_2^-), la reducción divalente (toma de 2 electrones) que forma el compuesto intermedio peróxido de hidrógeno (H_2O_2) o la reducción trivalente que forma el radical hidroxilo ($\bullet OH$). La adición de un cuarto electrón, finalmente, resulta en la formación de agua (H_2O) (Figuras 1 y 2).

El primer estado excitado del oxígeno molecular (O_2) es el oxígeno singular o singlete de oxígeno (1O_2), el cual también puede iniciar la reacción en cadena de los radicales. Bajo ciertas condiciones, uno de los electrones desapareados del O_2 absorbe energía suficiente e invierte su spin. Esto cambia la estructura molecular del oxígeno, de un estado triplete (O_2) a un estado 1O_2 , el cual es una especie altamente reactiva, pero de vida muy efímera. Esta reacción se da en presencia de luz, por ejemplo en el caso de la clorofila, el retinol, las flavinas y de las

* Reproducido con permiso de: Soltero I, editor. Aterosclerosis al día V. Caracas: Asociación Venezolana de Aterosclerosis AVA. 2002.p.133-168

porfirinas¹¹⁻¹³.

El $\bullet\text{OH}$ se puede formar por la reacción de Haber-Weiss, cuando una molécula de $\cdot\text{O}_2^-$ (O_2 y H_2O_2 espontáneamente, se combinan para formar O_2 y dos $\bullet\text{OH}$.

Un medio más eficiente para producir $\bullet\text{OH}$ es por la vía de reacción de Fenton, en donde H_2O_2 acepta un electrón de un metal iónico reducido como el Fe^{2+} .

Fuentes de radicales libres

Hay varios mecanismos, ampliamente aceptados, que producen RL en los tejidos biológicos, tales como: xantino oxidasa¹⁴, neutrófilos activados, donación directa de electrones de la cadena de transporte de electrones mitocondrial reducida (dinucleótido de nicotinamida y adenina deshidrogenasa —NADH—, región b de la ubiquinonacitocromo) al oxígeno molecular, oxidación de las

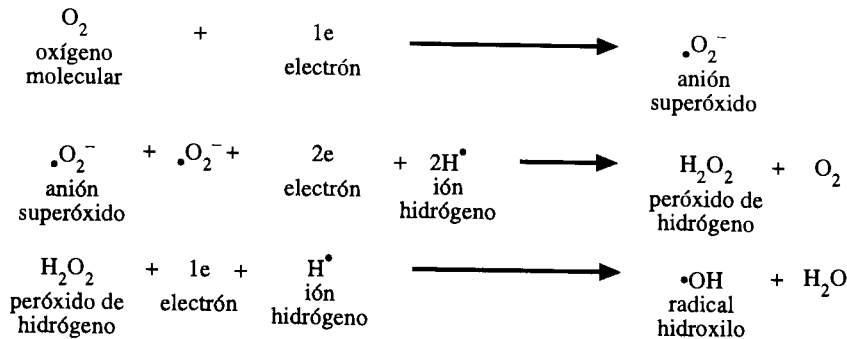


Figura 1. Cadena de producción de radicales libres¹⁰.

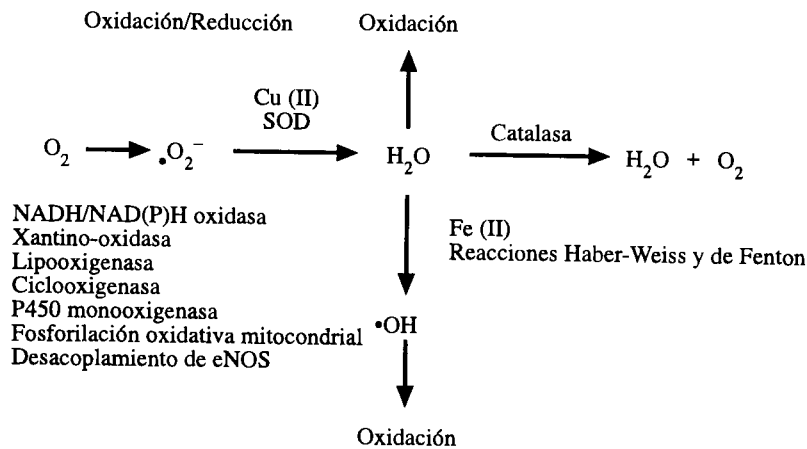


Figura 2. Fuentes de especies reactivas de oxígeno. Las especies reactivas de oxígeno (ERO) producidas endógenamente por la pared del vaso y las vías metabólicas de estas especies. Múltiples enzimas pueden estimular la producción de ERO en la fibra muscular lisa (FML) y en células endoteliales. Estas son: la dinucleótido de nicotinamida y adenina/ oxidasa fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina—NADH/NAD(P)H—, la xantino oxidasa, lipooxigenasas, ciclooxigenasas, cP450 monooxigenasas y las enzimas de la fosforilación oxidativa mitocondrial. eNOS: sintetasa endotelial del óxido nítrico. Fe: anión superóxido. $\bullet\text{OH}$: radical hidroxilo. SOD Superóxido dismutasa¹⁸.

catecolaminas¹⁵, enzimas ciclooxigenasa y lipooxigenasa (prostaglandinas)¹⁶. La autooxidación de las catecolaminas (epinefrina, norepinefrina e isoproterenol) da lugar a la formación de O quinona y 2H⁺ y 2e⁻. Estos electrones pueden ser capturados por el O₂, originar $\cdot\text{O}_2^-$ y propagar aún más la reacción en cadena, lo que lleva a la formación del $\cdot\text{OH}$ y luego al proceso de peroxidación lipídica de las membranas¹⁷ (Figura 2).

Otra fuente de RL en el endotelio es el desacoplamiento de la sintetasa endotelial del óxido nítrico (eNOS, por sus siglas en inglés: endothelial synthase of nitric oxide)¹⁹. Las 3 isoformas de la sintetasa del óxido nítrico (ON), comparten importantes secuencias de consenso para oxidasa fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD(P)H) y sitios de unión para los cofactores de dinucleótido de flavina, adenina y de mononucleótido de flavina, así como la unión para calcio iónico (Ca²⁺) – calmodulina.

Todas las sintetisas del ON funcionan como homodímeros y cada subunidad consiste de un dominio reductasa con un carboxilotermino y un dominio oxigenasa con un aminotermino, conectados por la región que se une a la calmodulina. Los sitios de unión al NAD(P)H y mononucleótido de flavina, residen en el dominio reductasa, en donde los electrones derivados del NAD(P)H son almacenados por las flavinas. Tanto para la isoforma neuronal como la endotelial de la enzima, el aumento del calcio intracelular permite que la calmodulina se una a su sitio de unión, lo cual permite que los

electrones se dirijan del dominio reductasa al dominio oxigenasa aminotermino. Esta región contiene sitios de unión para heme, tetrahydrobiopterín y L-arginina. Los electrones transferidos se unen por intermedio del hierro al grupo prostético heme. El papel preciso del tetrahydrobiopterín se desconoce, aunque es esencial en la transferencia de electrones del grupo heme a nitrógenos guanidina de la L-arginina, para dar lugar a la formación del ON. Cuando hay ausencia de tetrahydrobiopterín o arginina, los electrones fluyen al oxígeno molecular (O₂), dando lugar a la formación de $\cdot\text{O}_2^-$. Este fenómeno se denomina desacoplamiento de la eNOS^{13,20}.

Oxidasa vascular fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina

La principal fuente de especies reactivas de oxígeno (ERO) en la pared vascular son las NAD(P)H, las que son similares en estructura a las NAD(P)H de los neutrófilos. Están constituidas de 4 subunidades principales: Un citocromo b558, que comprende la gp91phox y la p22phox y dos componentes citosólicos, la p47phox y la p67phox. Un miembro de una proteína G de bajo peso molecular de la familia rac participa en el ensamblaje del complejo activo (Figura 3). La diferencia entre la oxidasa vascular y la del neutrófilo, se puede observar en la Tabla I. Esta enzima está presente en las membranas de las células endoteliales y produce $\cdot\text{O}_2^-$ bajo la siguiente reacción:

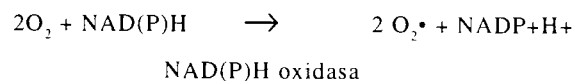


Tabla 1

Oxidasa vascular fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina

- Transfiere electrones al oxígeno molecular.
- Se asemeja a la NAD(P)H del neutrófilo en que ambas son sistemas multicomponentes ligadas a la membrana mitocondrial y poseen regiones flavina y de unión al grupo heme.
- Difieren de la NAD(P)H del neutrófilo:
 - Producción de $\cdot\text{O}_2^-$ es mucho menor (nMde Vs (/molec).
 - Producción de $\cdot\text{O}_2^-$ es continua.
 - Regulada por agonistas, tales como angiotensina II.

NAD(P)H: Oxidasa fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina. $\cdot\text{O}_2^-$: Anión superóxido.

ATEROSCLEROSIS

En las células de la adventicia del vaso, se han encontrado todos los componentes de las oxidasas de los neutrófilos; pero, se ha podido demostrar que sólo la p67phox y la rac-1 son funcionalmente importantes²¹; en cambio, la fibra muscular lisa (FML), sólo contiene p22phox y p47phox. La expresión de p67phox y la molécula catalítica gp91phox no se han podido demostrar²²⁻²⁴.

La ausencia de gp91phox en la FML hizo que los investigadores se preguntaran: ¿Cuál será la proteína que se encarga del transporte de electrones en la oxidasa NAD(P)H?

Griendling y col.²⁵, recientemente, clonaron un homólogo de la gp91phox, que denominaron nox-1 para NAD(P)H- del colon humano y de la FML de rata²⁵. Encontraron que la nox-1 se expresa en FML. En estas células, la nox-1 media la respuesta proliferativa al suero y el anti-sense nox-1 atenúa la producción de $\cdot\text{O}_2$, en respuesta al factor de crecimiento derivado de plaquetas.

La actividad del NAD(P)H se encuentra elevada en

los tejidos de placas ateroscleróticas. Las ERO y la NAD(P)H, han sido implicadas en numerosos procesos celulares asociados a aterosclerosis. La producción de $\cdot\text{O}_2$ inactiva al ON, lo conduce a la producción de peroxinitrito y alteración en la vasodilatación dependiente del endotelio; oxida la LDL; aumenta la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales que conduce a infiltración con monocitos; activa las metaloproteinasas de la matriz (MMP) e influye así, en el proceso de remodelado vascular. El O_2 derivado de la NAD(P)H y el H_2O_2 están íntimamente involucrados en la respuesta de crecimiento de la FML y los fibroblastos. Participan, igualmente, en la migración de la FML y en la apoptosis. Así las ERO funcionan como moléculas de señales de transducción para mediar respuestas celulares específicas²⁴⁻²⁶.

La actividad del NAD(P)H es estimulada por la angiotensina II, la trombina, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α , por sus siglas en inglés: tumoral necrosis factor)²³.

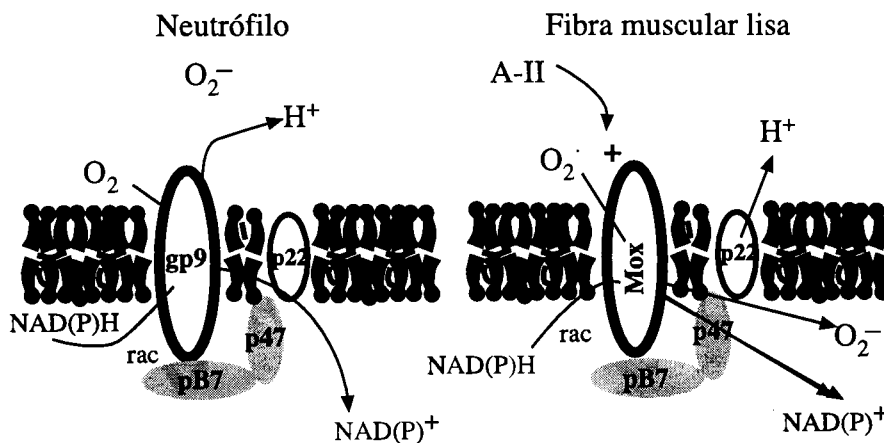


Figura 3. Estrés oxidativo en aterosclerosis. Estructura de las oxidasas fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina. La principal enzima responsable para la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO) en tejido vascular es la oxidasa fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina -NAD(P)H. A-II: Angiotensina II. gp: Glicoproteína. H⁺: Hidrógeno. O_2 : Oxígeno. $\cdot\text{O}_2^-$: Anión superóxido. NAD(P)⁺: Dinucleótido de nicotinamida y adenina.

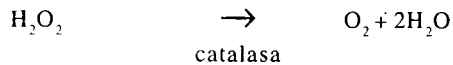
Defensas antioxidantes

El organismo ha desarrollado defensas antioxidantes para protegerse de los RL: SOD, catalasas y la glutatión peroxidasa²⁷.

Superóxido dismutasa. Cataliza la reacción del $\bullet\text{O}_2$ con un electrón y 2 protones para formar H_2O_2 . Se han identificado 3 SOD en el mamífero: La CuZnSOD (CuZnSOD_1) la MnSOD (MnSOD_2) y la SOD extracelular^{28,29}.



Catalasas. Se encuentran en los peroxisomas de la mayoría de los tejidos; eliminan el H_2O_2 originado por las oxidasas de los propios peroxisomas^{13,30}.



Glutatión peroxidasa. Son las enzimas mayores y las más importantes que quitan el hidrógeno del H_2O_2 generado por la SOD, tanto en el citosol como en las mitocondrias, eliminando el peróxido de hidrógeno; el cual se reduce a agua empleando como agente reductor el tripéptido glutatión (GSH), que se transforma en su forma oxidada (GSSG).



Antioxidantes no enzimáticos

Los antioxidantes no enzimáticos comprenden vitaminas —tocoferoles, ascorbato y carotenos— y moléculas biológicas—glutatión, ácido úrico y proteínas que se unen a metales.

Vitamina E. Funciona como uno de los principales sistemas de defensa antioxidante en nuestro organismo. Es un término genérico que comprende un grupo de 8 compuestos relacionados estructuralmente. Se subdividen en dos grupos:

Tocoferoles y trienoles. De estos, el α -tocoferol es el tipo más común de vitamina E, absorbida de la dieta humana y es un fuerte antioxidante biológico. En vista de su lipofiliidad, la vitamina E ofrece máxima protección contra el ataque de RL en membranas celulares y subcelulares; reacciona con RL y da origen a hidroperóxidos lípidos, los cuales pueden ser removidos por el sistema enzimático GS HPx (Glutatión peroxidasa no dependiente de selenio). En esta reacción, la vitamina E dona un átomo de hidrógeno, lo que da lugar a un hidroperóxido y el radical vitamina E. Esto, efectivamente, termina la reacción en cadena mediada por peróxidos lipídicos. La vitamina E también funciona, sinérgicamente, con el ácido ascórbico para terminar la misma reacción³¹.

Vitamina C. La vitamina C es una molécula soluble en agua, destruye, directamente, metabolitos de oxígeno y forma dehidroascorbato. También, juega un importante papel en la regeneración de α -tocoferol. Está presente, en concentraciones micromolares, en el citoplasma así como en el suero³².

β -Caroteno. Es un precursor de la vitamina A y entre sus acciones está la de barrer RL. Opera a tensiones bajas de oxígeno³³.

Glutatión. Es un tripéptido presente, en altas concentraciones en las células eucariotas. Una de sus funciones más importantes es la de protegerlas de los peróxidos generados durante el metabolismo aeróbico; sufre un reciclaje entre la forma reducida (GSH) y la forma oxidada (GSSG). Actúa como un co-sustrato para GSHPx y ejerce un importante papel en defensa contra la peroxidación lipídica mediada por RL. Esto da lugar al aumento en GSSG. La depleción de su concentración normal de la GSH, en 20 % a 30 % de su concentración normal, hace a la célula más susceptible al ataque por RL. La relación redox, la cual es la relación GSH/ GSSG, se usa como un índice sensible de estrés oxidativo. Específicamente, un aumento en la relación redox indica estrés oxidativo reducido y viceversa³⁴.

Entre las defensas extracelulares están: a. la transferrina, la proteína que transporta el hierro; b. la similar lactoferrina, que se encuentra en muchas secreciones corporales, como el fluido nasal; c. el hierro ligado a estas proteínas no cataliza la producción de RL; d. la ceruloplasmina, una proteína que transporta el cobre y asiste en el transporte de

ATEROSCLEROSIS

hierro a la transferrina; e. la albúmina que tiene un grupo sulfhidrilo por molécula y está presente en unos 0,5 mmol/L de plasma, ligado a iones de cobre y recoge RL.

Un esquema del balance entre los estados oxidativos y reducidos de la célula y las hormonas, enzimas y compuestos que pueden alterar este balance — respuesta de la célula— se presenta en la Figura 4.

Especies reactivas de oxígeno como mediadores de transducción de señales en enfermedad cardiovascular

Las células responden a estímulos extracelulares transmitiendo mensajes intracelulares para coordinar respuestas apropiadas. El proceso que traduce el mensaje extracelular a través de la membrana plasmática al medio intracelular se denomina transducción de señales^{21,35}.

Hay evidencia de que las ERO, especialmente el $\cdot O_2^-$ y H_2O_2 , son moléculas de señales en las células

cardiovasculares. Su producción es regulada por enzimas sensibles a hormonas, tales como la NAD(P)H. Su metabolismo es coordinado por enzimas antioxidantes, tales como: la SOD, la catalasa y la glutatión peroxidasa. Ambas especies reactivas de oxígeno sirven como segundos mensajeros para activar múltiples proteínas intracelulares y enzimas, incluyendo el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF por sus siglas en inglés: *epidermic growth factor*), Src, la proteinquinasa activada por mitógenos p38, Ras y la Akt/proteinquinasa B (PKB)³⁶.

La activación de esta cascada de señales y de factores de transcripción sensibles al redox, provoca la inducción de muchos genes con importante papel funcional en la fisiología y patofisiología de las células vasculares. De tal modo, que las ERO participan en: a. el crecimiento de la FML y en su migración; b. la modulación de la función endotelial, que incluye la relajación dependiente del endotelio y la expresión de un fenotipo proinflamatorio y c. la modificación de la matriz extracelular^{21,37-40}. (Figura 5).

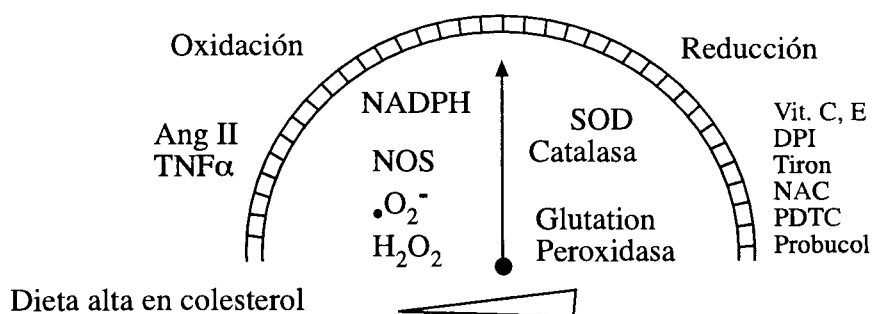


Figura 4. El reostato «Redox» en células vasculares. El estado oxidativo de las células vasculares depende del balance entre la producción de oxidantes y las defensas antioxidantes de la célula. Estimulantes extracelulares como angiotensina II (Ang II) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) o hipercolesterolemia pueden desplazar el balance a un estado prooxidante, mientras que la exposición a antioxidantes químicos extracelulares (difenilene iodonium -DPI-, Tiron, N-acetilcisteína -NAC-, pirrolidina ditiocarbamato (PDTC) o probucol, o regulación al alza de enzimas antioxidantes (superóxido dismutasa -SOD-, catalasa o glutatión peroxidasa) produce un ambiente más reducido. Ang II: Angiotensina II. DPI: difenilene iodonium. H_2O_2 : peróxido de hidrógeno. NAC: n-acetil cisteína. NAD(P)H: fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina. NOS: óxido nítrico sintetasa. $\cdot O_2^-$: anión superóxido²¹.

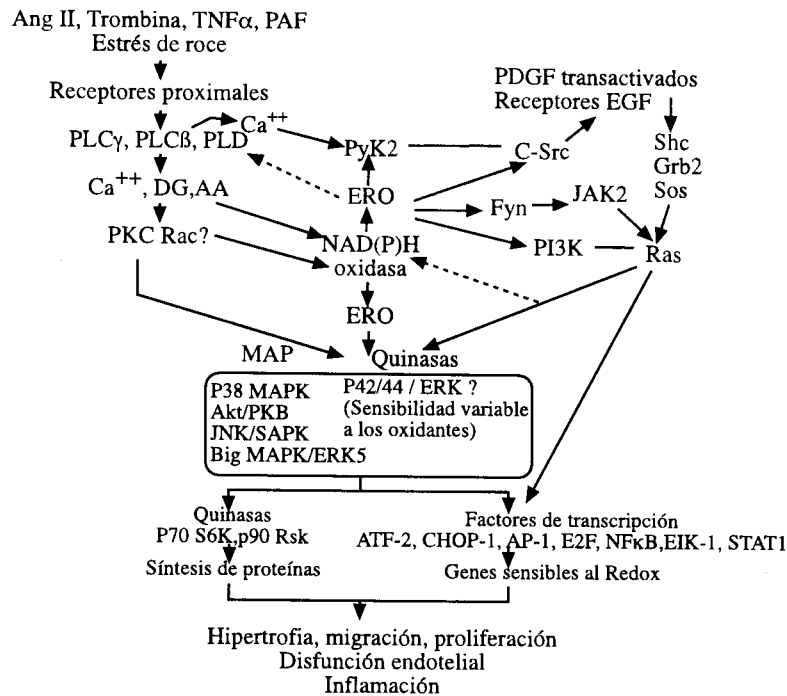


Figura 5. Vías sensibles al redox en células vasculares. Agonistas de receptores acoplados a la proteína G, fuerzas mecánicas y factores de crecimiento activan vías de señales sensibles e insensibles al redox. Vías representadas por línea sólida tienen soporte en evidencia experimental; en las representadas por líneas discontinuas, la relación se sugiere pero no está probada. Cuando un receptor acoplado a la proteína G es activado, las fosfolipasas producen segundos mensajeros que conducen a la activación de la oxidasa fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD(P)H). El anión superóxido (O_2^-) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) producidos por esta enzima, modifican la actividad de las tirosino quinasas, tales como: moléculas de señales intracelulares (rosquinasa c-Src), Fyn y la quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF), así como también quinasas serino/treoninas, entre las cuales están: proteína quinasa 38 activada por mitógenos (p38MAPK), quinasa c-JUN-terminal (JNK), proteína quinasa activada por mitógeno (MA) grande y la quinasa serina treonina (Akt). Las vías sensibles e insensibles al Redox, convergen para estimular hacia abajo enzimas relacionadas con el crecimiento, tales como: p70S6K y la p90RSK y activar factores de transcripción que llevan a la expresión de genes sensibles al Redox. AA: ácido araquidónico. AP-1: Activador de proteína 1. Big MAPK/ERK5: Proteínquinasa grande activada con mitógenos quinasa 5, regulada por señales extracelulares Ca^{++} ; Calcio iónico. C-Src: Tirosinquinasa. DG: Diacil glicerol. ERO: Especies reactivas de oxígeno. Grb2: Receptor del factor de crecimiento que se une a la proteína 2 NF-(B: Factor nuclear kappa beta. PAF: Factor activador de plaquetas. PT3K Fosfatidil inositol 3-quinasa. PyK2: Pirofin quinasa 2 rica en prolina. PKC: Proteínquinasa C PKB: Proteínquinasa B. PLC: Fosfolipasa C. PLD: Fosfolipasa D. ERO: Especies reactivas de oxígeno. SAPK Proteínquinasa activada por estrés. STAT1: Traductor 1 de señales y activador de transducción. TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa²¹.

Papel fisiológico de las especies reactivas de oxígeno

La generación de las ERO es un proceso fisiológico necesario para combatir agentes infecciosos y para la eliminación de tóxicos. Produce una serie de reacciones bioquímicas necesarias para la supervivencia humana⁴¹. Los RL son esenciales para la quimiotaxis de los leucocitos y activación de células inflama-

torias, lo cual es esencial en infecciones y lesión tisular. Además, activan localmente las plaquetas estimulando la formación del coágulo; participan en áreas de lesión tisular, privando a estas zonas de irrigación, mientras las células inflamatorias continúan su actividad barredora y ejercen un papel

muy importante en la presentación y activación de los sistemas naturales de detoxificación. Asimismo, contribuyen y alteran la expresión de genes, fenómenos indispensables para la sobrevivencia humana⁴¹.

En voluntarios sanos, Shern-Brewer R y col.⁴² observaron que un ejercicio moderado es un estímulo importante para la generación de las ERO y de un incremento importante de antioxidantes endógenos. Concluyeron que el ejercicio puede estimular la generación de las ERO y antioxidantes.

Los RL también intervienen en el proceso de «precondicionamiento», un fenómeno en el cual, breves períodos de isquemia protegen al corazón en contra de un período más prolongado de isquemia. Cuando se barren los RL se elimina este importante mecanismo de preservación cardíaca⁴³.

Métodos para detectar alteraciones y daño mediado por radicales libres

El daño mediado por los RL incluye la modificación oxidativa de proteínas, de lípidos y de ácidos nucleicos. La peroxidación lipídica es un proceso mediado por RL, que conduce a la formación de peróxidos lipídicos en las membranas celulares y organelas. Es detectada a través de la estimación de malondialdehído (AMA) bien sea por luz ultravioleta, cromatografía líquida de alta eficiencia o por el método del ácido tiobarbitúrico (ATB). La detección directa de RL se realiza por espectroscopia ESR, aunque con esta técnica no es posible detectar concentraciones bajas de RL⁴⁴.

Otros métodos para evaluar el estrés oxidativo incluyen: la determinación de conjugados dienos, la medición de gases -ie. etano, pentano e iso prostanos- en el aire exhalado, las mediciones de la relación redox y del contenido y actividad de antioxidantes endógenos y cuantificación de hidroperóxidos lipídicos. Aunque al ensayo de AMA le falta especificidad, ya que puede detectar aldehídos saturados e insaturados, así como sustancias no relacionadas a los lípidos. Sin embargo, cuando se usa en conjunción con estudios de relación redox, así como en actividad antioxidante, provee información útil^{45,46}.

Lesión celular mediada por radicales libres. Reacciones de los radicales libres

Si dos RL se unen, los electrones desapareados pueden unirse y producir una ligadura covalente (un par de electrones compartidos). Así, por ejemplo, $\cdot O_2$ y ON se combinan y dan lugar al peroxinitrito: $O_2^- + O\cdot N \rightarrow ONOO\cdot$. A pH fisiológico, el peroxinitrito daña las proteínas directamente y se descompone en productos tóxicos: gas dióxido de nitrógeno ($NO_2 \cdot$), $\cdot OH$ y el ion nitronium (NO_2^+). A su vez, $\cdot O_2^-$ puede reaccionar con hierro e iones de cobre, eventualmente, y producir $\cdot OH$ ⁴⁷.

Radical más un no radical

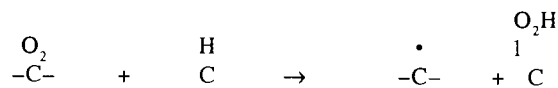
La mayoría de las moléculas en el cuerpo no son radicales, de aquí que cuando se genera un RL, es probable que reaccione con un no radical. Cuando un RL reacciona con un no radical, se origina una reacción en cadena de RL. Radicales reactivos como el $NO_2 \cdot$, el $\cdot OH$ o el Cl_3O_2 le sustraen un átomo de hidrógeno a la cadena lateral de un ácido graso poliinsaturado en la membrana o en una lipoproteína. Esto deja un electrón desapareado en el carbono (el átomo de hidrógeno tiene un solo electrón, así que su remoción deja a un carbono con un electrón desapareado).



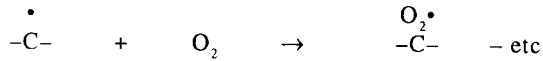
El radical carbono reacciona con el oxígeno:



El resultado es el radical peroxil que ataca las cadenas laterales de ácidos grasos (AG) para generar nuevos radicales carbono.



Y la reacción en cadena peróxido lípido continúa.



En general, el ataque de un RL reactivo puede oxidar múltiples cadenas laterales de AG a peróxidos lípidos, dañar las proteínas de las membranas, hacerlas menos fluidas y; eventualmente, causar degradación completa de la membrana⁴⁸.

Factores de riesgo coronario y disfunción endotelial

Estrés oxidativo como un mecanismo común

La hipercolesterolemia, el tabaquismo, la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial (HA), la privación estrogénica y la hiperhomocistinemia, son factores de riesgo aterosclerótico, que conducen a disfunción endotelial y tienen como común denominador un aumento en el estrés oxidativo (Figura 6).

En la Tabla 2 se muestran los mecanismos de acción de los RL.

Tabla 2
Mecanismos de acción de radicales libres en enfermedad cardiovascular⁴¹.

Oxidación de LDL	Re-oclusión de arteria coronaria después de trombólisis
Activación, disfunción y lesión del endotelio	Efecto pro-inflamatorio (estimulación quimiotáctica de leucocitos y liberación de enzimas proteolíticas).
Inducción de apoptosis	Activación de plaquetas y vías de señales
Inactivación del óxido nítrico	Expresión de moléculas de adhesión para leucocitos.

LDL: Lipoproteína de baja densidad.

Estrés oxidativo en enfermedad cardiovascular

La generación de RL es un proceso natural de la biología humana. La respiración mitocondrial, la actividad fagocitaria y la activación de la ciclooxigenasa, son todos procesos esenciales de la vida que, también generan ERO. En los seres humanos,

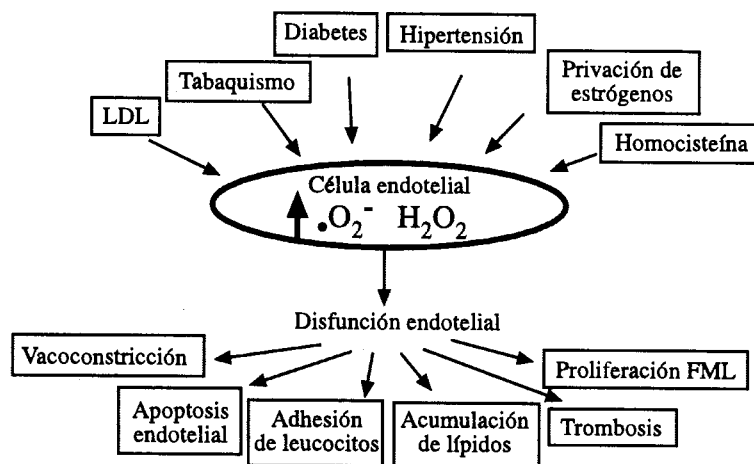


Figura 6. Factores de riesgo aterosclerótico y disfunción endotelial. FML: fibras musculares lisas. H₂O₂: peróxido de hidrógeno. LDL: lipoproteínas de baja densidad, $\cdot O_2^-$: anión superóxido.

ATEROSCLEROSIS

el estrés oxidativo crónico y las deficiencias en el sistema de antioxidantes, están asociados al proceso de envejecimiento, cáncer y enfermedad arterial. Las enfermedades cardiovasculares, en las que el daño oxidativo ha sido fuertemente implicado, incluyen: aterosclerosis, HA, isquemia miocárdica, reperfusión miocárdica, re-estenosis coronaria e insuficiencia cardíaca (ICC).

El estrés oxidativo ejerce un papel muy significativo en el proceso de la aterosclerosis. En la hipótesis de modificación oxidativa de la aterosclerosis, la peroxidación lipídica y en particular la generación de las lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDL-ox), desempeñan un papel muy importante. La LDL es una partícula compleja, compuesta de un componente lipídico y otro, proteico. La porción proteica comprende, exclusivamente, apolipoproteína B100; la porción lipídica de la molécula está compuesta de fosfolípidos, AG, triglicéridos, colesterol, ésteres de colesterol y antioxidantes solubles en lípidos. Los AG pueden ser insaturados (AGI), saturados (AGS) y poliinsaturados (AGPI). Estos últimos tienen un número variable de dobles ligaduras. Los más comunes de los AGPI en la molécula de LDL, son los ácidos linolénico y araquidónico. Los antioxidantes más importantes presentes en la LDL son: α -tocoferol, γ -tocoferol, β -caroteno, criptoxantina y licopeno.

El sistema vascular se encuentra recubierto por una monocapa de células endoteliales las cuales regulan la permeabilidad de la pared vascular a elementos celulares y macromoléculas como la LDL. El flujo de ésta, a través del endotelio, tiene lugar según un gradiente de concentración, mediante un proceso de transcitosis que no está mediado por receptores⁴⁹. Los factores de riesgo, como la HA o las hipercolesterolemias, favorecen la penetración y la retención de las LDL en la íntima por proteoglicanos y glucosaminoglicanos, lo que promueve los procesos de modificación proteolítica y oxidativos⁵⁰. Los principales proteoglicanos implicados son de la familia de los versicanos, los cuales pueden formar, *in vitro*, distintos tipos de complejos con las LDL, desde los fácilmente dissociables, hasta agregados insolubles. Estos tipos de complejos han sido aislados de lesiones ateroscleróticas humanas⁵⁰.

La retención de las LDL en la íntima, favorece el ataque de diversas enzimas que modifican a las LDL e incrementan su aterogenicidad. En la oxidación

intervienen, en un primer momento, las células endoteliales y, posteriormente, las células musculares lisas y los macrófagos. En un principio se generan unas LDL que se han denominado mínimamente modificadas (LDL-MM), que presentan un grado relativamente bajo de oxidación, pero que activan al endotelio y poseen mayor capacidad, que las LDL nativas, de inducir la adhesión de monocitos. Sistemas enzimáticos como la mieloperoxidasa y lipooxigenasas, presentes en los macrófagos, intervienen en la oxidación de las LDL⁵¹.

Las LDL-ox inducen la expresión de monocito de la proteína-1 quimiotáctica (MCP-1, por sus siglas en inglés: *Monocyte chemoattractant protein-1*) y de moléculas de adhesión como la molécula 1 de adhesión vascular (VCAM 1) y la P-selectina en células endoteliales, lo que facilita la unión de monocitos circulantes al endotelio. Las LDL-ox inducen apoptosis de las células endoteliales, alteran la producción de ON e incrementan RL, deteriorando la acción anti-aterogénica del endotelio⁵². Kataoka y col.⁵³ han descrito un receptor para las LDL-ox, el receptor-1 de la LDL-ox como lectina, cuya expresión se encuentra aumentada en lesiones ateroscleróticas humanas.

Estrés oxidativo como inductor de la activación del factor nuclear kappa beta

El factor nuclear kappa beta (NF- κ B) se encuentra en forma de heterodímero inactivo en el citoplasma, unido a proteínas inhibitoras denominadas genéricamente I κ B. El heterodímero del NF- κ B contiene sub-unidades de 50 y 65 K Da, denominadas p50 y p65^{54,55}.

Cuando la célula es estimulada por la LDL-ox, citoquinas, estrés físico, (radiaciones UV o ionizante) o ERO como H₂O₂ de una dieta aterogénica o productos avanzados de la glicolización (AGE), el producto inactivo I κ B, se fosforila y experimenta ubiquitinación, lo que sirve de señal para que sufra degradación proteolítica. Entonces, el dímero p50/p65 se transloca al núcleo, en donde activa la transcripción de genes diana que poseen en su promotor elementos de respuesta κ B (Figura 7).

Existen varios genes regulados por el NF- κ B: citoquinas -Factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α), Interleukinas 1, 6 y 8 (IL)-, factores estimuladores de la formación de colonias de

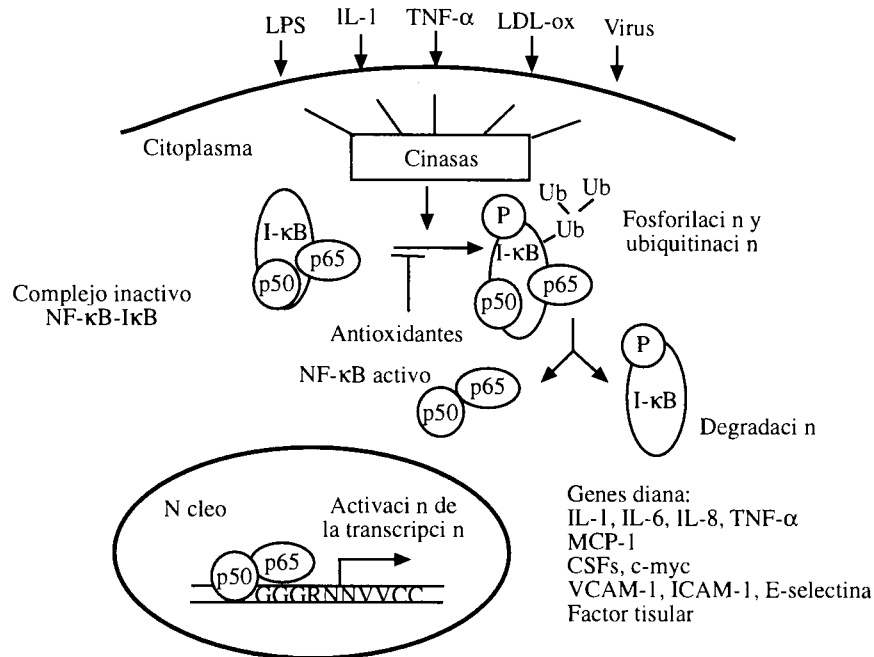


Figura 7. Activación del factor nuclear kappa beta por diferentes agentes y modulación por dicho factor de la expresión de diferentes genes diana. CSFs: factores estimuladores de la formación de colonias de granulocitos macrófagos. ICAM 1: molécula 1 de adhesión intracelular. I-κB: inhibidor kappa beta. IL: Interleukinas 1,6 y 8. LDL-ox: lipoproteínas de baja densidad oxidadas. LPS: lipopolisacáridos. NF-κB: factor nuclear kappa beta. MCP-1: Monocitos de la proteína-1 quimiotáctica. TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa. Ub: Ubiquinona. VCAM-1: Molécula 1 de adhesión molecular⁴⁹.

granulocitos macrófagos (G-CSF, GM-CSF), MCP-1, el factor tisular, varias moléculas de adhesión, tales como la molécula 1 de adhesión intercelular (ICAM 1), la VCAM-1 y el c-myc⁵⁶.

Estrés oxidativo en disfunción endotelial

La lesión y la disfunción endotelial son los eventos iniciales en la aterosclerosis. Se asocian a una disminución en la biodisponibilidad del ON y, a menudo, a un aumento en la producción de vasoconstrictores: endotelina (ET), prostaglandina oxidasa 2 (PGH₂ y tromboxano A2 (TXA2)). Los factores que contribuyen a la disfunción son los siguientes: a. Disminución en la disponibilidad del sustrato (L-arginina). b. Niveles reducidos de la sintetasa del ON, por disminución de cofactores, tales como: tetrahidrobiopterin (BH₄)²⁰. c. Expresión disminuida de la sintetasa de ON. d. Desequilibrio entre factores que producen constricción o relajación derivadas del endotelio. e. Producción de un inhi-

bidor endógeno de la sintetasa de ON. f. Hiperproducción de RL derivados del oxígeno con inactivación del ON (Figura 8).

Disfunción endotelial en hipercolesterolemia y aterosclerosis

Estrés oxidativo en hiperhomocistinemia

La homocisteína es un aminoácido que contiene azufre, el cual sufre autooxidación en el plasma para producir •OH, O₂⁻ y H₂O₂. La hiperhomocistinemia está asociada a un riesgo aumentado de aterosclerosis⁵⁷.

En condiciones normales, el ON derivado del endotelio detoxifica la homocisteína formando S-nitroso homocisteína. Las ERO generadas de la auto-oxidación de la homocisteína entran al endotelio, en donde son detoxificados por el sistema de la glutatión peroxidasa celular; sin embargo, las

ATEROSCLEROSIS

concentraciones elevadas de homocisteína se sobreponen a este sistema crucial de defensa. Al suprimir la expresión de la sintetasa de ON, inactiva el ON y disminuye la expresión de la glutatión peroxidasa celular. La hiperhomocistinemia genera las ERO y altera las defensas vasculares en contra de la toxicidad oxidativa (Figura 9).

Tabaquismo

El tabaquismo está asociado a disfunción endotelial, la cual se agrava en presencia de hipercolesterolemia. Los fumadores muestran alteración en la vasodilatación dependiente del endotelio en la arteria humeral⁵⁸. El tabaquismo agudo, deteriora aún más, la dilatación mediada por el flujo en la arteria

humeral. El tabaquismo crónico está también asociado con alteración en la vasodilatación coronaria dependiente del endotelio, aun en ausencia de lesiones ateroscleróticas coronarias⁵⁹.

El humo de tabaco contiene varios ERO. En una cohorte de hombres fumadores en Francia, se encontraron niveles bajos de vitamina C y A en el suero. Fumadores con cardiopatía isquémica, tienen niveles disminuidos de vitaminas C y E y sangre arterial con aumento de productos de peroxidación lipídica⁶⁰. El isoprostano prostaglandina 2 α (8 iso-PGF-2 α), está aumentado en fumadores y es proporcional al número de cigarrillos fumados. Al dejar de fumar disminuyen los niveles de 8 iso-PGF-2 α ⁶¹.

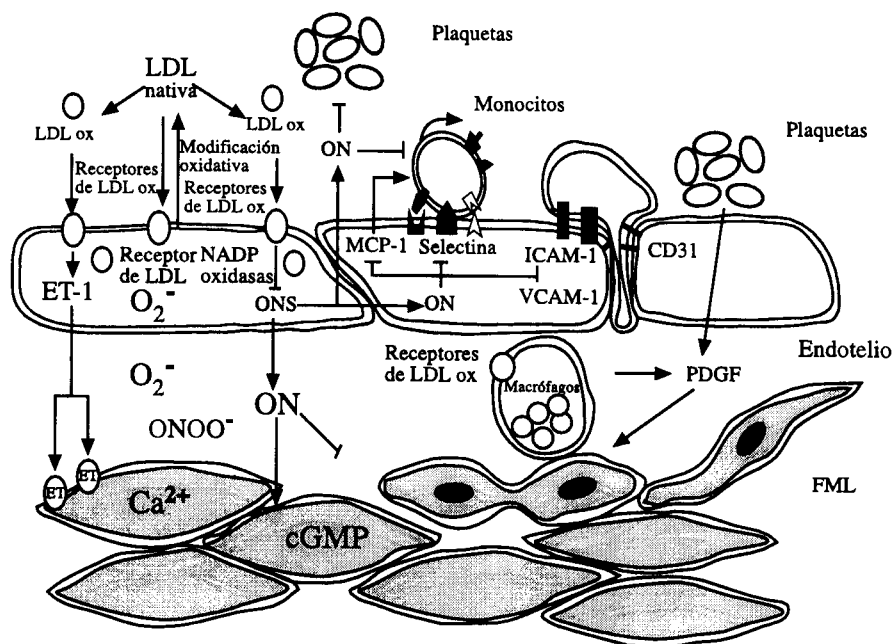


Figura 8. El componente principal es la lipoproteína de baja densidad oxidada, la cual altera la actividad de la vía de L-arginina-óxido nítrico.

La expresión de monocitos de la proteína 1 quimiotáctica (MCP-1) selectinas y moléculas de adhesión (molécula 1 de adhesión intercelular -ICAM-1, molécula 1 de adhesión celular vascular -VCAM-1 es normalmente inhibida por óxido nítrico (ON); sin embargo, cuando hay hiperproducción de oxígeno (O_2), la biodisponibilidad de ON se reduce. El peroxinitrito produce restos de nitrotirosina e inactiva enzimas importantes. La expresión de las moléculas de adhesión hace que los monocitos se adhieran al endotelio. En el espacio subendotelial, los monocitos se transforman en macrófagos con receptores «barrenderos», los cuales captan LDL-ox y se transforman en células espumosas. La LDL-ox activa la expresión y producción del gen de la endotelina (ET-1). cGMP: guanósil monofosfato cíclico. FML: fibra muscular lisa. LDL: lipoproteína de baja densidad. LDL-ox: lipoproteína de baja densidad oxidada. NAD(P)H: oxidasa fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina. ONOO peroxinitrito. PDGF: factor de crecimiento derivado del endotelio⁶⁴.

Estrés oxidativo en hipertensión humana y experimental

Desde el estudio pionero de Goldblatt en hipertensión renovascular en 1934, se ha demostrado que el sistema renina angiotensina desempeña un papel muy importante en la hipertensión. El mecanismo para este tipo de hipertensión ha sido atribuido al efecto vasoconstrictor de la angiotensina II y al efecto mineralocorticoide de la aldosterona. En investigaciones recientes, se ha demostrado que la angiotensina II estimula la generación de $\cdot\text{O}_2^-$ aumentando la actividad de la NAD(P)H citocromo

p450 óxido reductasa, más comúnmente denominada NAD(P)H, en FML vasculares de rata, en cultivo y en aortas intactas de ratas hechas hipertensas o por infusión de angiotensina II. Este efecto es muy específico de la NAD(P)H, ya que ratas hechas hipertensas, a un grado similar, con infusión de noradrenalina, no mostraron aumento de la NAD(P)H^{62,63}. Esto implica que una excesiva generación de $\cdot\text{O}_2^-$, por su capacidad para reactivar ON, es críticamente importante en el desarrollo de algunos modelos experimentales de hipertensión arterial y en algunas formas y etapas de la hipertensión arterial en humanos^{13,63}.

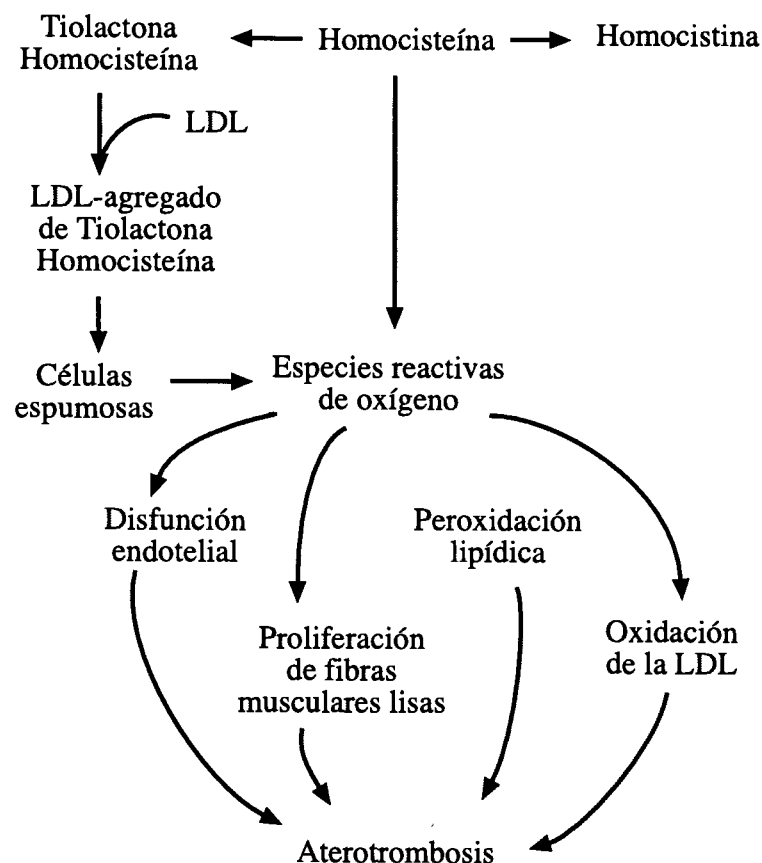


Figura 9. Efectos vasculares de la hiperhomocistinemia. Los efectos postulados son daños oxidativos a células endoteliales vasculares con proliferación de las fibras musculares lisas. La modificación oxidativa de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), promueve la formación de células espumosas, las cuales, a su vez, son otra fuente de especies reactivas de oxígeno⁵⁵.

ATEROSCLEROSIS

En pacientes con hipertensión leve o moderada, se ha demostrado un aumento en la peroxidación lipídica y una disminución en la capacidad antioxidante del suero, definida como la capacidad para inhibir la peroxidación del ácido linoléico.

Estrés oxidativo en diabetes mellitus

La diabetes es un factor de riesgo para aterosclerosis. La hiperglicemia induce la glicosilación no enzimática de proteínas y lipoproteínas (productos Amadori) por la reacción de Maillard, formando los AGE que generan ERO. Se ha demostrado un aumento de la incidencia de retinopatía y neuropatía en diabetes insulino dependiente^{64,65}.

Producto avanzado de glicolización

Los AGE potencian la agregación plaquetaria y estimulan la migración y activación de los leucocitos. Los pacientes diabéticos tienen aumentada la actividad plaquetaria, al comprobarse aumento en 11-dihidro-TXB2 y concentraciones altas de un isoprostano 8 iso-PGF-2 α . Los niveles de 8 iso-PGF a 2 α y 11-dihidro TXB2 disminuyen al controlarse la glicemia y con la administración de α -tocoferol⁶⁶.

Varios trabajos han demostrado que la generación excesiva de $\cdot\text{O}_2^-$ en la vasculatura de pacientes y

animales diabéticos, contribuye a una alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio, la cual se previene con la administración de SOD y antioxidantes. La fuente de producción de $\cdot\text{O}_2^-$, en la diabetes mellitus, depende de la activación de las oxidasas por acción de la angiotensina II o por la acción de los AGE^{13,65,66}.

Estrés oxidativo en isquemia

Reperusión miocárdica

En el tratamiento del infarto agudo del miocardio es común el uso de agentes trombolíticos (activador del plasminógeno tisular o estreptoquinasa), o la angioplastia coronaria transluminal percutánea, la cual efectivamente restaura el flujo sanguíneo al miocardio isquémico. Aunque la reperusión de una arteria coronaria humana ocluida, reduce el tamaño del infarto, preserva la función del ventrículo izquierdo y reduce la mortalidad⁶⁷, ahora se conoce que la readmisión de sangre oxigenada en un miocardio previamente, isquémico puede iniciar una cascada de eventos, la cual paradójicamente produce disfunción miocárdica adicional y necrosis del miocito⁶⁷. Este fenómeno, denominado «lesión de reperusión», se puede manifestar como una disfunción miocárdica reversible (miocardio aturdido conmocionado) o lesión irreversible (infarto del miocardio). Los mecanismos celulares que

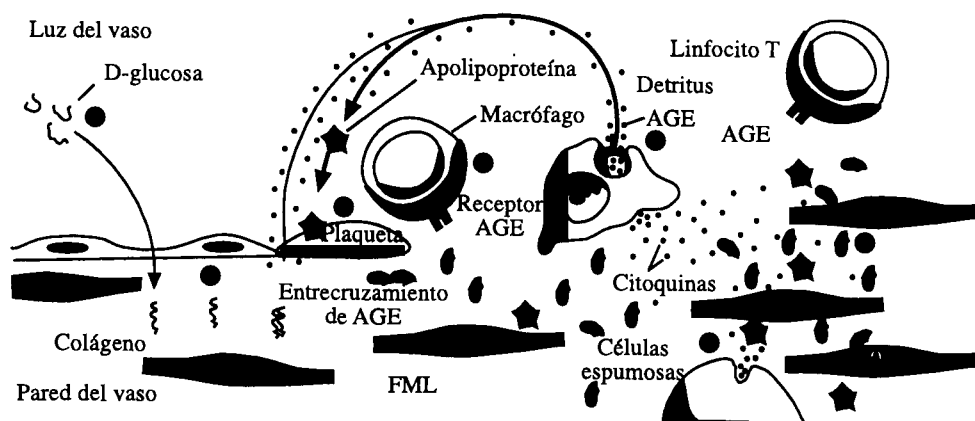


Figura 10. Esquema de aterogénesis en diabetes mellitus, en la que se ilustra mecanismos dependientes de productos avanzados de glicolización. AGE: productos avanzados de glicolización. FML: fibra muscular lisa.

intervienen en la patogénesis de la lesión isquemia/reperfusión (I/R) son complejos. Existe la interacción de muchos tipos de tejidos celulares: células endoteliales coronarias, células sanguíneas circulantes (leucocitos, las plaquetas) y los miocitos cardíacos⁶⁸, los cuales son capaces de generar ERO.

Las ERO tienen el potencial de lesionar las células vasculares y miocitos cardíacos y pueden iniciar una serie de reacciones químicas y alteraciones genéticas que al final resultan en una amplificación de la citotoxicidad y disfunción del cardiomiocito, mediada por las ERO^{69,70}. Las ERO ejercen un efecto inhibitorio directo sobre la función miocárdica, *in vivo* e *in vitro*. En efecto, la exposición del

miocardio normal a sistemas generadores de las ERO o H_2O_2 altera la función miocárdica, de una manera que simula la lesión de reperfusión, con inclusión de la pérdida persistente de potasio (K^+) celular, depleción de fosfatos de alta energía, elevación del calcio intracelular, pérdida de la fuerza de contracción sistólica, aumento progresivo de tensión diastólica, depresión de la función metabólica del miocardio y arritmias⁷⁰. Los mecanismos para explicar la contractilidad miocárdica disminuida, no están totalmente elucidados; sin embargo, los componentes de la membrana de las mitocondrias, retículo sarcoplásmico y sarcolema, pueden representar los blancos críticos de la disfunción miocárdica mediada por las ERO⁷⁰⁻⁷³ (Figura 11).

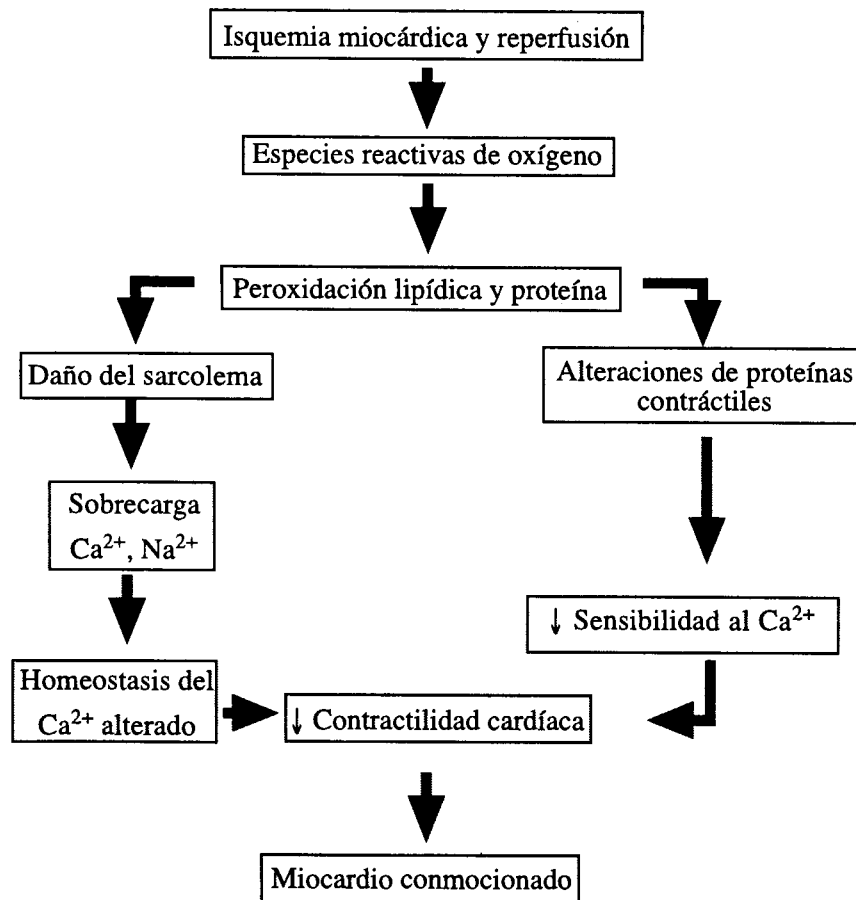


Figura 11. Mecanismo por el cual las especies reactivas de oxígeno pueden inducir miocardio «conmocionado». Después de una isquemia coronaria que ha sido revertida por reperfusión, las especies reactivas de oxígeno (ERO) ocasionan peroxidación lipídica y de proteínas, lo que lleva a daño de las proteínas y del sarcolema. Consecuencia de esto es la sobrecarga de calcio iónico (Ca^{2+}) y la desensibilización a éste, lo cual ocurre en los miocitos cardíacos y en las regiones isquémicas reperfundidas. Al final, estos eventos reducen la contractilidad del miocardio, resultando en el miocardio «conmocionado»⁶⁷.

ATEROSCLEROSIS

Las ERO alteran la función de mitocondrias aisladas, lo cual resulta en depleción del adenosín trifosfato (ATP). La exposición del retículo sarcoplásmico aislado a las ERO, da lugar a una disminución de la captación de calcio y a una depresión de la actividad de la Ca^{2+} Mg $^{2+}$ -ATPasa. Igualmente, se ha demostrado que se reduce la actividad de la ATPasa estimulada por calcio y se deprime el transporte de calcio en el sarcolema. De aquí que los trastornos en la homeostasis del calcio, que resultan de la interacción de las ERO con las membranas celulares, puedan explicar algunas de las anomalías contráctiles asociadas con I/R⁷⁴.

Los efectos en los sistemas generadores de las ERO en las membranas de los miocitos, reflejan la reacción de estos con los componentes proteicos y lipídicos de dichas membranas⁷⁴. La reacción mediada por las ERO con las proteínas, da lugar a la inactivación de enzimas esenciales del transporte iónico; más aún, la peroxidación de los componentes de los AGPI en las membranas celulares, puede alterar la permeabilidad y la selectividad de éstas a iones específicos y alterar la función de los receptores. Por tanto, la acción combinada de la peroxidación lipídica y de la oxidación de las proteínas, podría explicar las alteraciones celulares que llevarían a una depresión

de la función cardíaca, en condiciones asociadas con una producción excesiva de las ERO⁷⁵.

Fuentes enzimáticas y celulares de especies reactivas de oxígeno en isquemia/reperfusión miocárdica

Varias fuentes enzimáticas de las ERO se han propuesto para explicar la lesión de I/R miocárdica: xantino oxidasa, enzimas de la biosíntesis de prostaglandinas, enzimas del transporte electrónico de las mitocondrias y la NAD(P)H^{71,74}. (Figura 12).

El allopurinol, un inhibidor de la xantino oxidasa, mejora la recuperación funcional del miocardio conmocionado y reduce el tamaño del infarto, al menos en perros.

Recientemente, se ha dirigido la atención a neutrófilos activados como una fuente de las ERO en el miocardio pos-isquémico. Hay informes que describen una reducción de la necrosis miocárdica, inducida en I/R en animales experimentales, que se han tomado neutropénicos o que reciben anticuerpos que inmunoneutralizan moléculas de adhesión, las cuales son esenciales para el reclutamiento de los neutrófilos^{71,72,76}.

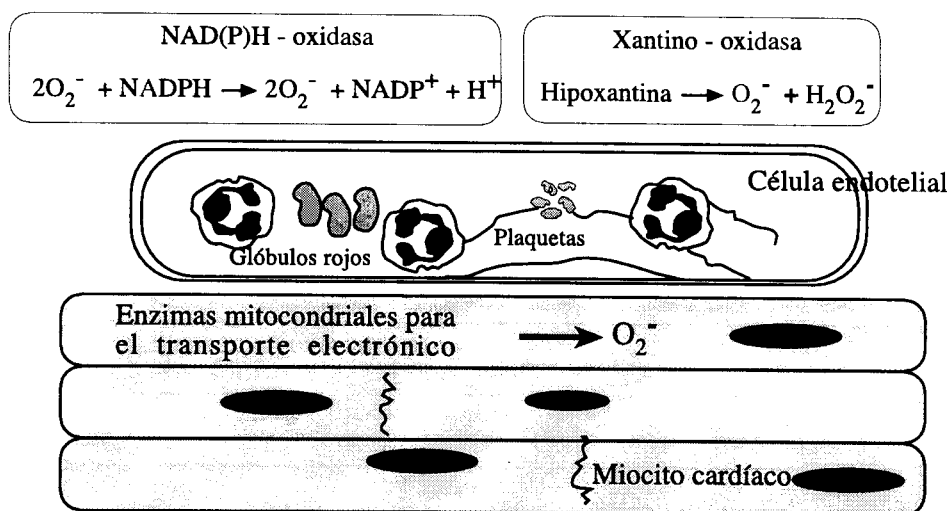


Figura 12. Especies reactivas de oxígeno en isquemia de reperfusión. H⁺: hidrógeno. H₂O₂: peróxido de hidrógeno. NAD(P)H: Oxidasa fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina. 2O₂⁻: molécula de oxígeno⁶⁷.

Las células endoteliales, los leucocitos, los miocitos, los mastocitos y los macrófagos, pueden producir las ERO, detectadas después de reperfusión del miocardio isquémico.

Estrés oxidativo en reestenosis pos-angioplastia coronaria

Los buenos resultados obtenidos con el antioxidante probucol, en los ensayos clínicos de reestenosis, sugieren que este proceso está asociado a estrés oxidativo. Hay evidencias de que éste ocurre en las primeras etapas después de la angioplastia. La lesión del endotelio, la activación de las plaquetas y de los neutrófilos, en el sitio de la angioplastia, pueden generar las ERO^{77,78}.

Los metabolitos pueden inducir una reacción en cadena que conduce a una disfunción endotelial y a la activación de los macrófagos^{79,80}. Los macrófagos activados y la disfunción del endotelio, pueden liberar citoquinas y factores de crecimiento que estimulan el remodelado de la matriz y la proliferación de FML. Las metaloproteinasas intervienen en el remodelado de la matriz, cuya actividad es modulada por las ERO^{81,82}. La degradación de la matriz por las metaloproteinasas, precede o

acompaña la formación temprana de la nueva matriz extracelular, después de la angioplastia y es un paso crucial, antes de la migración y la proliferación de la FML⁸². A su vez, el proceso de oxidación está involucrado en el entrecruzamiento, no enzimático, de las fibras de colágeno⁸³, lo que conduce a una constricción vascular crónica (Figura 13).

Estrés oxidativo en insuficiencia cardíaca

Hay evidencias que indican que el estrés oxidativo está aumentado tanto sistémicamente como en el miocardio, en pacientes con ICC. Esto puede ser debido a una disminución en la capacidad antioxidante o bien al aumento en la producción de las ERO, lo cual puede ser una consecuencia de sobrecarga mecánica sobre el miocardio o de la estimulación de citoquinas inflamatorias⁸⁴⁻⁹⁰.

Los pacientes con ICC tienen niveles elevados de malondialdehído, lo cual es compatible con el aumento en la peroxidación lipídica por RL. Los niveles de 8-iso PGF-2 α , en el líquido pericárdico, se correlacionan con la clase funcional de insuficiencia cardíaca, al igual que los niveles de peróxidos lipídicos y de malondialdehído⁹¹.

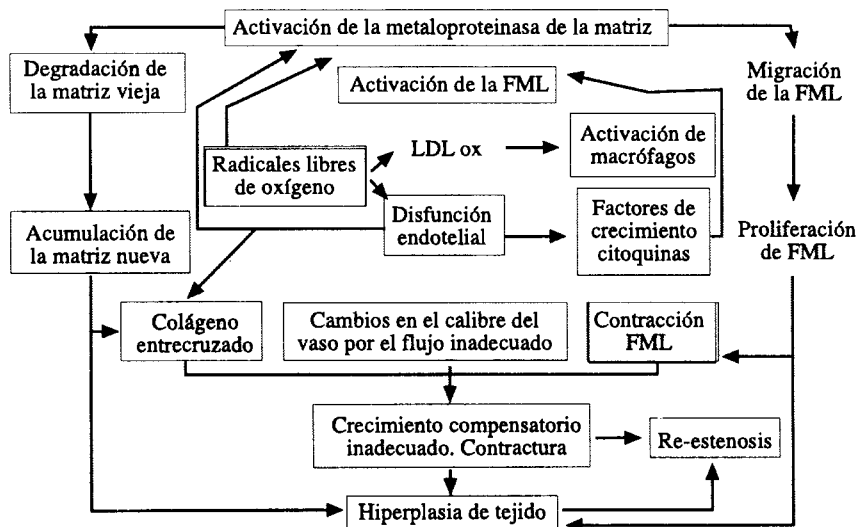


Figura 13. Fisiopatología de la reestenosis después de angioplastia. Hipótesis oxidativa. FML: fibra muscular lisa. LDL-ox: lipoproteína de baja densidad oxidada⁷⁹.

ATEROSCLEROSIS

Baumer y col.⁹², recientemente, han publicado hallazgos de una significativa disminución en la actividad de la catalasa en el corazón insuficiente, en oposición al corazón humano explantado no insuficiente.

Hay creciente evidencia de que la apoptosis está aumentada en la ICC. Ella puede contribuir al proceso de remodelado ventricular después del infarto del miocardio y a la misma ICC. La causa del aumento en muerte celular programada, es en su mayor parte desconocida; sin embargo, se cree que el aumento en el estrés oxidativo puede contribuir a este fenómeno. Las ERO pueden inducir daño al ácido desoxirribonucleico (ADN) con subsecuente apoptosis; al igual que las citoquinas inflamatorias, como el TNF- α , las inducen en pacientes con ICC⁹³ (Figura 14).

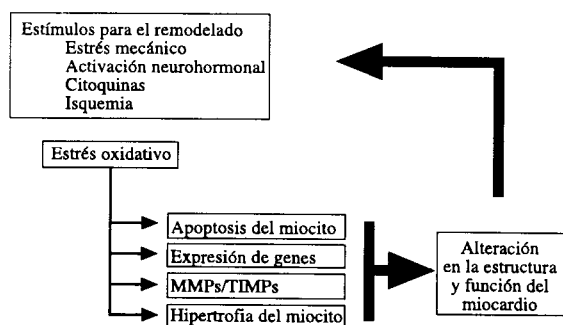


Figura 14. Estrés oxidativo en insuficiencia cardíaca. Papel potencial del estrés oxidativo en la patogénesis del remodelado del miocardio. El estrés oxidativo puede ser un mediador central en los cambios de la estructura celular y función que son estimuladas por citoquinas suplementarias, neurohormonas o estrés mecánico. MMPs: Metaloproteinasas de la matriz. TIMPs: inhibidor tisular de las metaloproteinasas de la matriz¹⁸.

La Fas, una proteína transmembrana que pertenece a la familia de receptores del TNF, regula la apoptosis en las células T y se expresa en los miocitos cardíacos. El sistema Fas/Fas ligando, así como el TNF, están involucrados en el desarrollo y progreso de lesiones cardíacas y vasculares a través de la apoptosis.

Las ERO pueden estimular la hipertrofia de los

miocitos, la reexpresión del programa de genes fetales y la apoptosis en miocitos cardíacos en cultivo.

Ratones con «knockout» (no producción) de la enzima antioxidante manganeso superóxido dismutasa (MnSOD), desarrollan cardiomiopatía dilatada y mueren a temprana edad. Al contrario, en modelos de animales con remodelado e insuficiencia cardíaca inducida por sobrecarga hemodinámica, el tratamiento con oxidantes previene la progresión de la insuficiencia cardíaca y sugiere que la terapia antioxidante podría ser de valor terapéutico.

Estatinas: Su acción antioxidante

La terapia reductora de lípidos mejora el pronóstico al prevenir el desarrollo de nuevas placas ateroscleróticas y depletar de lípidos las placas establecidas. Un hallazgo muy importante es que a los pocos meses de iniciado el tratamiento con estatinas, se disminuye la aparición de eventos clínicos. Esto sugiere que existen efectos beneficiosos diferentes a los atribuibles a la estabilización de la placa y la prevención de la lesión⁹⁴.

Una importante, y a menudo subestimada acción de las estatinas, es que reducen no sólo el colesterol sino varios intermediarios isoprenoides, como: geranil geranil pirofosfato (GGPP), farnesil pirofosfato e isopentil pirofosfato. Estas moléculas no son simplemente precursoras de señales, sino que ejercen un importante papel como moléculas de señales intracelulares⁹⁵⁻⁹⁷. (Figura 15).

El GGPP y el farnesil pirofosfato funcionan como anclaje de lípidos para varias proteínas asociadas a la membrana y el GGPP es el que permite a la pequeña G proteína rho unirse a la membrana celular. La activación de las señales rho provocan desestabilización del mensajero del ácido ribonucleico (ARNm) de la eNOS, lo que la conduce a una disminución de su expresión y, consecuentemente, a la reducción en la producción de ON⁹⁸⁻¹⁰⁰. Las estatinas previenen la activación de rho, al inhibir la producción de GGPP. Estudios recientes, en animales intactos, han demostrado que este fenómeno explica la disminución en el tamaño del infarto cerebrovascular que se logra con la administración de simvastatina y lovastatina¹⁰¹.

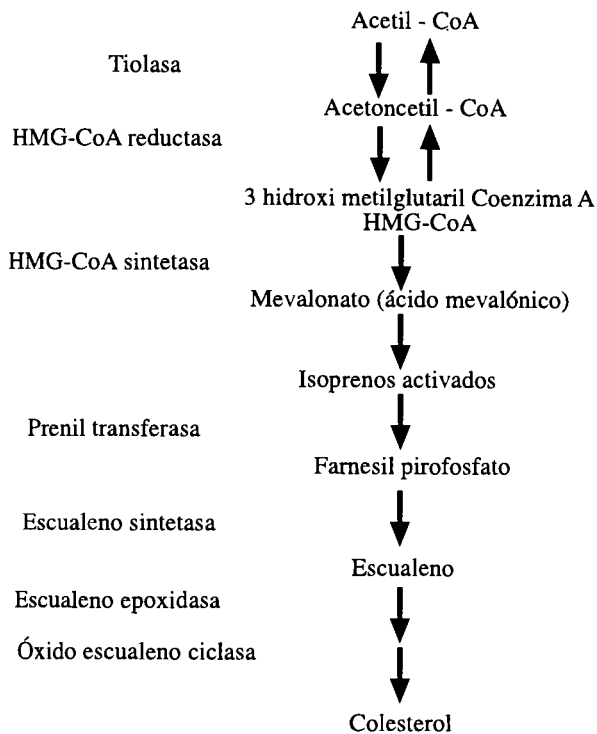


Figura 15. Producción de colesterol a partir de la acetilcoenzima A⁹⁷.

Las estatinas disminuyen la producción del $\cdot\text{O}_2^-$ en la célula endotelial e incrementan la biodisponibilidad del ON (Figura 16)¹⁰².

Wagner y col.¹⁰³ han demostrado que las estatinas también previenen la iso prenilación de la p21rac, una pequeña proteína G, que interviene en el ensamblaje y función de la NAD(P)H, generadora del $\cdot\text{O}_2^-$.

Un mecanismo por el que las estatinas pueden influenciar la producción de ON, es por la interacción de eNOS y la proteína de ensamblaje, caveolín, la cual existe en gran cantidad en las pequeñas invaginaciones de la pared celular denominadas caveolas. Las caveolas sirven como estaciones de anclaje para numerosas proteínas de señales, entre las cuales está la eNOS. Caveolín 1 inhibe la función de la eNOS al prevenir su interacción con la calcio/calmodulina¹⁰⁴⁻¹⁰⁵.

La atorvastatina dramáticamente inhibe la expresión de caveolín 1. Feron y col.¹⁰⁶, previamente, habían

demostrado que altos niveles de LDL aumentaban la expresión de caveolín 1 y ahora se demuestra que hay una acción antagonista entre las concentraciones de LDL y estatinas sobre la expresión de caveolín 1¹⁰⁶.

En la última década, muchos laboratorios han hecho enormes esfuerzos para tratar de entender como la hipercolesterolemia altera la vasodilatación dependiente de endotelio, usando modelos animales y humanos. Hay evidencias de que la producción excesiva de $\cdot\text{O}_2^-$ y otros RL pueden llevar a la inactivación del ON. El tratamiento de los vasos sanguíneos de animal intactos con formas de superóxido dismutasa permeables a la membrana, ha corregido la vasodilatación dependiente del endotelio, en animales con aterosclerosis experimental¹⁰⁷. En estos modelos, había amplia documentación de que la producción vascular de $\cdot\text{O}_2^-$ estaba aumentada. Basado en estos hallazgos, se ha corregido el trastorno de la vasodilatación dependiente del endotelio en el antebrazo de humanos con hipercolesterolemia, con la infusión intra-arterial de ácido ascórbico.

El tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia, usando tetrahidrobiopterin intravenoso, un cofactor crítico para la eNOS, produce una mejoría en la vasodilatación dependiente del endotelio. Recientemente, se ha comprobado que el peroxinitrito oxida al tetrahidrobiopterin y pone de relieve otro mecanismo basado en la oxidación, que puede alterar la vasodilatación dependiente del endotelio.

En conclusión, puede decirse que los beneficios de las estatinas abarcan un amplio radio de acción: mejoría de las funciones vasomotora y endotelial, disminución de la expresión de moléculas de adhesión y de la proliferación de macrófagos y células del músculo liso, cambios moleculares en coro lipídico, menor reacción inflamatoria y, por ende, mayor preservación de la resistencia de la cápsula fibrosa del ateroma; menor agregabilidad plaquetaria y producción de factor tisular y expresión limitada del PAI-1 y, finalmente, la acción antioxidante. Estas acciones son, en su mayoría, independientes de la acción primaria hipolipemiente de las estatinas, razón por la cual han sido denominadas propiedades pleiotrópicas.

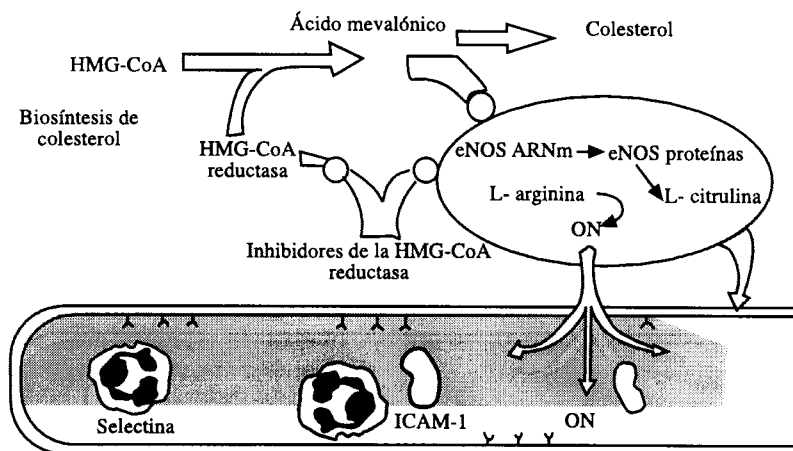


Figura 16. Diagrama del mecanismo de los efectos vasculoprotectores de las estatinas vía aumento en la sintetasa endotelial del óxido nítrico. Las estatinas inhiben la biosíntesis del colesterol en el paso del ácido mevalónico. El ácido mevalónico desestabiliza el mensajero del ácido ribonucleico (ARNm) para la sintetasa endotelial del óxido nítrico (eNOS), reduciendo así la síntesis del óxido nítrico (ON) de L arginina a L-citrulina y la subsecuente liberación de ON. Las estatinas inhiben la formación de ácido mevalónico, previniendo así la reducción de ON. El ON es esencial para retardar la agregación plaquetaria y la adherencia de los leucocitos polimorfonucleares (PMN) al endotelio vía moléculas de adhesión de la célula endotelial, selectina P y molécula 1 de adhesión intercelular. Las estatinas promueven esta acción anti-inflamatoria a concentraciones fisiológicas de ON. HMG-CoA: 3-hidroxi-metilglutaril coenzima A¹⁰².

Conclusiones

El estrés oxidativo está íntimamente ligado a la existencia de las ERO y los RL.

La disfunción endotelial generada por la presencia de estos entes conduce al proceso aterosclerótico. Muchos son los factores que pueden inducir oxígeno a comportarse en forma tóxica, entre ellos: la HA, las hiperlipidemias, la homocisteína y la diabetes.

El organismo tienen mecanismos de autodefensa y también existen vías terapéuticas para contrarrestar el estrés oxidativo. Con esta revisión se ha querido hacer una puesta al día de este tópico tan inherente a la aterosclerosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Singal PK, Khaper N, Palace V, Kumar D. The role of oxidative stress in the genesis of heart disease. *Cardiovasc Res* 1998;40:426-32.
2. Lavoisier Al. Alterations que prouve Lair resire. Recueil des memories de Lavoisier 1785. Read to the Societe de Medicine Reprinted as part of Memoires sur la respirations et transpiration des animaux. En: Gauthier-Villaus et cje, editores. Les Maitres de la Pensee Scientifique París 1920.
3. Smith JL. Pathological effects due to increase of oxygen tension in air breathed. *J Physiol* 1989;24:19-35.
4. Gomberg M. An instance of trivalent carbon: Triphenyl-methyl. *Am Chemi Soc* 1900;22:757-61.
5. Mc Cord JM, Fridovich J. Superoxide dismutase. An enzymatic function for erythrocyuprein (Hemecuprein). *J Biol Chem* 1969;244:6049-55.

6. Fridovich I. The biology of oxygen radicals. *Science* 1978;201:875-80.
7. Mc Cord JM, Fridovich I. The biology and pathology of oxygen radicals. *Ann Int Med* 1978;89:122-7.
8. Mora-Arellano VO. Radicales libres: mecanismo de acción. Universidad de Oriente. Núcleo Bolívar Escuela de Medicina, Departamento de Ciencias Fisiológicas Sección de Bioquímica. Tesis para ascender a profesor Titular 1997.
9. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence. *The Lancet* 1994;344:721-4.
10. Zarco P. Los radicales libres y el problema de la isquemia reperfusión. Capítulo IX En: Bases moleculares de la cardiología clínica. Madrid, España: Editorial Panamericana; 1996.p.199-220.
11. Kaul N, Siveski-Illiskovic N, Hill M, Slezak J, Singal PK. Free radicals and the heart. *J Pharmacology of Toxicol Meth* 1993;30:55-67.
12. Singal PK, Petra A, Gerard JM, Hrushovetz S, Foerster J. Free radicals in health and disease. *Mol Cell Biochem* 1998;84:121-2.
13. López-Jaramillo P. Bioquímica del endotelio vascular: Implicaciones fisiológicas y clínicas. Capítulo 5. Función endotelial y radicales libres. Colombia: Horizonte Impresores 2001.
14. Chambers DE, Park DA, Patterson G. Xanthine oxidase as a source of free radical damage in myocardial ischemic. *J Mol Cell Cardiol* 1985;17:145-52.
15. Singal PK, Kapur N, Dhillon KS, et al. Role of free radicals in catecholamine induced cardiomyopathy. *Can J Physiol Pharmacol* 1982;60:1390-7.
16. Kukreja RC, Kontos HA, Hess, et al. PGH synthase and lipoxygenase generate superoxide in the presence of NADH or NAD(P)H. *Circ Res* 1986;59:612-9.
17. Singal PK, Beamish RE, Dhalla NS. Potential oxidative pathways of catecholamines in the formation of lipid peroxides and genesis of heart disease. *Adv Exp Med Biol* 1980;191:421-7.
18. Abe J, Berk B. ROS as stimulators of signal transduction in cardiovascular disease. *Trend Cardio Med* 1998;8: 59-64.
19. Vasquez-Vivaz J, Kalya Naraman B, Mastasek P, et al. Superoxide generation by endothelial nitric oxide synthase: The influence of cofactors. *Proc Natl Acad Sci US* 1998;95:9220-5.
20. Stroes E, Kastelein JK, Cosentino F, Erkeles W, Weber R, Koomans H, et al. Tetrahydrobiopterin restores endothelial function in hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 1997;99:41-46.
21. Grienling KK, Sorescu D, Lassegue B, Ushio-Fukai M. Modulation of protein kinase activity and gene expression by reactive oxygen species and their role in vascular physiology and pathophysiology. *Arterioscler Thromb Vasc Biology* 2000;20:2175-83.
22. Wood JD, Broughton JP, Hughes EJ, Jones OT. Expression of phagocyte NAD(P)H oxidase components in human endothelial cells. *Am J Physiol* 1996;271: H1626-H1634.
23. Pagano P, Chanock SJ, Siwik DA, Colucci WS, Clark JK. Angiotensin generation II induces p67 ph mRNA expression and NAD(P)H oxidase superoxide generation in rabbit aortic adventitial fibroblast. *Hypertension* 1998;32:331-7.
24. Ushio-Fukai M, Zafari AM, Fukui T, Jsgizake N, Griendling KK. P22ph ox is a critical component of the superoxide generating NADH/NAD(P)H oxidase system that regulate angiotensin II induced hypertrophy in vascular smooth cells. *J Biol Chem* 1996;271:23317-21.
25. Suh Y, Arnold RS, Lassegue B, Shi J, Xu X, Sorescu D, et al. Cell transformation by superoxide generating oxidase mox 1. *Nature* 1999;401:79-82.
26. Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: Role in cardiovascular biology and atherosclerosis. *Circ Res* 2000;86:404-501.
27. Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE. Free radicals, anti-oxidants, and human disease: Where are now J. *Lab Clin Med* 1992;119:598-620.
28. Ferrari R, Ceconi C, Curello S, Guarnieri C, Cordera C4, Albertini A, Visiolo O. Oxygen-mediated myocardial damage during ischemia and reperfusion: Role of the cellular defenses against oxygen toxicity. *J Mol Cell Cardiol* 1985;17:93-94.
29. Ferrari R, Agnoletti L, Comini L, Gata G, Bachetti T, Cargnoni A, et al. Oxidative stress during myocardial ischemia and heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:B2-B11.
30. Laurence RA, Burk RE. Species, tissue and subcellular distribution of non-selenium dependent glutathione peroxidase activity. *J Nutr* 1978;108:211-5.
31. Packer LL. Protective role of vitamin E in biological system. *Am J Clin Nutr* 1991;53:1050-5.
32. Parquer JE, Slater TF, Watson RL. Direct observation of a free radical interaction between vitamin E and vitamin C. *Nature* 1979;278:737-8.
33. Palace VP, Khaper N, Qin Q, Singal PK. Antioxidant potential of vitamin A and carotenoids and their relevance to heart disease. *Free Rad Biol Med* 1999;26:746-61.

ATHEROSCLEROSIS

34. Reed DJ. Glutathione depletion and susceptibility. *Pharmacol Rev* 1984;36:355-85.
35. Abe J, Berk BC. Reactive oxygen species mediators of signal transduction in cardiovascular disease. Capítulo 4. En: Tardif JC, Bourosa MG, editores. *Antioxidants and cardiovascular disease*. Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers; 2000.p.57-70.
36. Baas AS, Berk BC. Differential activation of mitogen-activated protein kinase by H₂O₂ and - O₂ intravascular smooth cells. *Circ Res* 1995;77(1):29-36.
37. Abe J, Kisuhara M, Ulevith RJ, Beark BC, Lee JD. Big mitogen activated protein kinase 1 (BMKJ) is a redox sensitive kinase. *J Biol Chemi* 1996;271(28):16586-90.
38. Sundaresan M, yu ZX, Ferrars VJ, Jrani K, Finkel T. Requirement for generation of H₂O₂ for platelet-dirived growth factor signal transduction. *Science* 1995; (270):296-9.
39. Abe J, Takahashi M, Ishida M, Lee JD, Berk BC. Src is required for oxidative stress mediated activation of big mitogen-activated protein kinase (BMK 1) *J Biol Chem* 1997;272:20389-94.
40. Kunsch C, Medford RM. Oxidative stress as a regulation of gene expression in the vasculature. *Circ Res* 1999;85 (8):753-66.
41. Mehta JL, et al. Exercise induced oxidative stress on nitric oxide release and antioxidant activity. *Am J Cardiol* 1997;80:1640-2.
42. Shern-Brewer R, Santanam N, Werzstein C, White-Welkley J, Parthoraty S. Exercise and cardiovascular disease: A new perspective. *Arteriosclerosis Thromb Vasc Biology* 1998;18:1181-7.
43. Tritio JD, Andrea D, Eramo N, et al. Oxygen radicals card induce preconditioning in rabbit hearts. *Circ Res* 1997;80:743-8.
44. Brackett DJ, Wallis G. Spin trapping and electron paramagnetic resonance spectroscopy. Chapter 2. En: Armstrong D, editor. *Free radical and antioxidant protocols*. New Jersey: Humana Press Inc. 1998.
45. Kappus H. Lipid peroxidation: Mechanism, analysis, enzymology and biological relevance. En: Sies H, editor. *Oxidative stress*. Londres: Academic Press; 1985.p.275-303.
46. Ceconi C, Cargnoni A, Parsini E, Condorelli Curello S, Ferrari R. Evaluation of phospholipid peroxidation as malondialdehyde during myocardial ischemia and reperfusion injury. *Am J Physiology* 1991;260:H1057-61.
47. Liochevski, Fridovich J. The role of O₂ in the production of HO₂ in vitro and in vivo. *Free Rad Biol Med* 1994;16:29-33.
48. Kellog EW. Superoxide, hydrogen peroxide and singlet oxygen in lipid peroxidation by a xanthine oxidase system. *J Bio/chem* 1975;250:8812-7.
49. Martínez J, Llorente V, Badimón L. Biología celular y molecular de las lesiones ateroscleróticas. *Rev Esp Card* 2001;54:218-31.
50. Camejo G, Hurt-Camejo E, Olsson U, Bondjerg G. Proteoglycans and lipoproteins. *Curr Opi Lipidol* 1993; 4:385-91.
51. Daugherty A, Dunnjl Rateri DL, Heinneere JW. Mieloperoxidase a catalyst by lipoprotein oxidation is expressed in human atherosclerotic lesions. *J Clin Inbv* 1994;94:437-44.
52. Sara M, Walh K. Oxidized LDL activates fas-mediated endothelial cell apoptosis. *Clin Invest* 1998;102:1682-9.
53. Kataora H, Kume N, Miyamoto S, Minami M, Morruaki H, Murase T, et al. Expression of lectin like oxidized low density lipoprotein receptor 1 in human atherosclerotic lesion. *Circulation* 1999;99:3110-7.
54. Liao JK, Shin WS, Lee WY, Clark SL. Oxidized low-density lipoprotein, decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995;270:319-24.
55. Brand K, Page S, Roger S, Bartsch A, Brandl R, Kneuchel R, et al. Activated transcription nuclear factor k B is present in the atherosclerotic lesion. *J Clin Invest* 1996;97:1715-22.
56. Brand K, Eisele T, Kreusel U, Page M, Page S, Haas M, et al. Dysregulation of monocy nuclear factor k-B by oxidized low density lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1901-9.
57. Welch GN, Upchurch GK Jr., Los Calzo J. Homocysteine, oxidative stress, and vascular disease. *Hospital Practice* 1997;32:81-92.
58. Celermayer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149-55.
59. Mc Veigh GE, Lemay L, Morgan D, Cohn JN. Effects of long term cigarette smoking on endothelium-dependent responses in humans. *Am J Cardiol* 1996;78:668-72.
60. Mezzetti A, Lapenna D, Pierdomenico SD, et al. Vitamins E, C and lipid peroxidation in plasma and arterial tissue of smokers and non-smokers. *Atherosclerosis* 1995;112:91-99.
61. Reilly M, Delanty N, Lawson JA, Fitzgerald GA. Modulation of oxidant stress in vivo in chronic cigarette smokers. *Circulation* 1996;94:19-25.

62. Forre P, Copland M, Smith LM, Milne E, Sutherland J, Benjamin N. Basal Nitric oxide synthesis in essential hypertension. *Lancet* 1997;349:837-42.
63. Griendling KK, Minien CA, Ollerens-Shaw JD, Alexander RW. Angiotensin II stimulates NADH and NAD(P)H oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1994;74:1141-8.
64. Mc Cance DR, Dyer DG, Dunn JA, et al. Maillard reaction products and their relation to complications in insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993;91:2470-8.
65. Kirstein M, Brett J, Radoff S, Ogawa S, Stern D, Viassara H. Advanced protein glycosylation induces transendothelial human monocyte chemotaxis and secretion of platelets-derived growth factor: Role in vascular disease of diabetes and aging. *Natl Acad Sci USA* 1990;87:9010-4.
66. David G, Ciabattone G, Consoli A, et al. In vivo formation of 8-iso prostaglandin F2 (and platelet activation in diabetes mellitus: Effects of improved metabolic control and vitamin E supplementation. *Circulation* 1999;99:224-9.
67. Lefer DJ, Neil G. Oxidative stress and cardiac disease. *Am J Medic* 2000;109:315-23.
68. Koren G, Weiss AT, Hasin Y, et al. Prevention of myocardial damage in acute myocardial ischemia by early treatment with intravenous streptokinase. *N Engl J Med* 1985;313:1384-9.
69. Braundwald E, Kioner RA. Myocardial reperfusion: A double-edged sword? *J Clin Invest* 1985;76:1713-9.
70. Simpson PJ, Lucchesi BR. Free radicals and myocardial ischemia and reperfusion injury. *J Lab Clin Med* 1987;110:13-27.
71. Hansen PR. Role of neutrophils in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation* 1995;91:1872-85.
72. Tsao PS, Aoki N, Lefer DJ, Johnson G, Lefer AM. Diminished basal nitric oxide release after myocardial injury during myocardial ischemia and reperfusion in the cat. *Circulation* 1990;82:1402-12.
73. Lefer DJ, Nakanishi K, Vinten Johansen J, Ma X-L, Lefer AM. Cardiac venous endothelial dysfunction after myocardial ischemia and reperfusion in dogs. *Am J Physiol* 1992;263:H850-H1246.
74. Wers SW, Lucchesi BR. Myocardial ischemia and reperfusion: The role of oxygen radicals in tissue injury. *Card Drugs Therapy* 1989;2:761-9.
75. Bolly R. Mechanism of myocardial stunning. *Circulation* 1990;82:723-38.
76. Lucchesi BR. Modulation of leukocyte-mediated myocardial reperfusion injury. *Ann Rev Physiol* 1991;52:561-576.
77. Strauss BH, Chisholm RJ, Keely FW, Gotlib-Logan RA, Armstrong PW. Extracellular matrix remodeling after balloon angioplasty injury in rabbit model of restenosis. *Circ Res* 1994;75:650-8.
78. Rodes J, Tardif JC, Lesperance J, et al. Prevention of restenosis after angioplasty in small coronary arteries with probucol. *Circulation* 1998;97:429-36.
79. Tardif JC, Cote G, Lesperance J, et al. Probucol and multivitamins in the prevention of reestenosis after coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1997;337:365-72.
80. Roberts MJD, Young JS, Trouton TG, et al. Transient release of lipid peroxides after coronary artery balloon angioplasty. *Lancet* 1990;336:143-5.
81. Rajapopalan S, Meng XP, Ramasamy S, Harrison DG, Galis ZS. Reactive oxygen species produced by macrophage-derived foam cells regulate the activity of vascular matrix metalloproteinases in vitro. *J Clin Invest* 1996;98:2572-79.
82. Bendeck MP, Zempo N, Clowes AW, Galardy RF, Reidi Ma. Smooth muscle cell migration and matrix metalloproteinase expression after arterial injury in the rat. *Circ Res* 1994;15:539-45.
83. Reiser K, Mc Cormick RJ, Rucker RB. Enzymatic and non enzymatic cross-linking of collagen and elastin. *FASEB J* 1992;6:2439-2449.
84. Singal PK, Khaper N, Bello-Klein A, Bhayana M. Oxidative stress status in the transition of hypertrophy to heart failure. *Heart Failure Reviews* 1999;4:353-66.
85. Bassebge E, Fink II, Scgwenner M. Oxidative stress, vascular dysfunction and heart failure. *Heart Failure Reviews* 1999;4:133-45.
86. Mc Murray J, Mac Lay J, Cuopram M, Bridges A, Belch JFF. Evidence for enhanced free radicals activity in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990;65:1261-2.
87. Belch JFF, Bridges AB, Scott N, Chopra M. Oxygen free radicals and congestive heart failure. *Br Heart J* 1991;65:245-8.
88. Prasad K, Gupta JB, Kalra J, Bharadwa JB. Oxygen free radical in volume overload heart failure. *Mol Cell Biochem* 1992;III:55-9.
89. Mallat Z, Philip J, Lebret M, ChatTel D, Maclouf J, Tedgui A. Elevated levels of 8 iso prostaglandin F2a in pericardial fluid of patients with heart failure: A potential role for in vivo oxidant stress in ventricular dilatation and progression to heart failure. *Circulation* 1998;97:1536-9.
90. Keith M, Geran, Ayegan A, Sole MJ, Kurian R, Robinson A, et al. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1352-6.

ATEROSCLEROSIS

91. Diaz-Vélez CR, García-Castineiras S, Mendoza-Ramos E, Hernández-López E. Increased malondyaldehyde in peripheral blood of patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1996;131:146-52.
92. Baumer At, Wang X, Flesh M, Feuerstein GZ, Bohm M. Function and gene expression of antioxidative enzymes in human hearts with end stage heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:174 A (Abstract).
93. Olivetti G, Abby R, Quaini F, et al. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med* 1997;336:1131-41.
94. Davis EM, Harrison DG. Cracking down on caveolin. Role of 3-hydroxi-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitors in modulating endothelial cell nitric oxide production. Editorial. *Circulation* 2001;103:2-4.
95. Fukai T, Siegfried Mr, Ushio Fukai M, et al. Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training. *J Clin Inves* 2000;105:1631-9.
96. Bloodsworth A, O'Donnel VB, Freeman BA. Nitric oxide regulation of free radical and enzyme mediated lipid lipoprotein oxidation. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2000;20:1707-15.
97. Gotto A Jr. Contemporary diagnosis and management of lipid disorders. Chapter 2. Newtown, Pennsylvania USA: Handbook in Health Care, Co.; 2002.p.27-55.
98. Lauff U, Liao JK. Post transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG-CoA reductase inhibit mRNA stability by Rho GTP ase J *Biol Chem* 1998;273:24266-7.
99. Lauffs U, Lafata V, Plutzky J, et al. Up regulation of endothelial nitric oxide syntase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998,97:1129-35.
100. Zang FL, Casey PJ. Protein prenylation: Molecular mechanism and functional consequences. *Ann Rev Biochem* 1996;65:241-69.
101. Endres M, Laufs U, Huang Z, et al. Stroke protection by 3-hydroxi-3methyl glutaryl (HMG) CoA reductase inhibitors through mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Scien USA* 1998;95:8880-5.
102. Lefer AM. Vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors (Statins) unrelated to colesterol lowering: New concepts for cardiovascular disease. *Cardiovas Res* 2001;49:281-7.
103. Wagner AH, Kohler T, Ruckchloss U, et al. Improvement of nitric oxide-dependent vasodilatation by HMG-Co A reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:61-69.
104. Okamoto T, Schlegel A, Scherer PE, et al. Caveolin, a family of scaffolding proteins for organizing «preassembled signaling complexes» at the plasma membrane. *J Biol Chem* 1998;273:5419-22.
105. Ju H, Zou R, Venema VJ, et al. Direct interaction of endotelial nitric oxide synthase and caveolin-1 inhibits synthase activity. *J Biol Chem* 1997;272:18522-5.
106. Feron O, Dessy C, Desager JP, et al. HMG-CoA reductase inhibition promotes endothelial cell nitric oxide synthase activation through a decrease in caveolin abundance. *Circulation* 2000;103:113-8.
107. Mugge A, Elwell JH, Peterson TE, et al. Chronic treatment with polyethylene-glycolate superoxide dismutase partially restores endothelium-dependent vascular relaxations in cholesterol-fed rabbits. *Circ Res* 1991;69:1293-300.

MEDICINA INTERNA INTEGRAL (MÉDICOS DE ADULTOS) Y LA SUBESPECIALIDAD

Mario J. Patiño Torres*

La concepción académica y práctica de la Medicina Interna proviene de la Escuela Médica Alemana, que por su concepción de la integralidad le proporcionó características de doctrina a esa nueva especialidad que se denominó Medicina Interna, durante la primera mitad del siglo XX.

La práctica de la subespecialización, llevó a la Medicina Interna a ser vista como un agregado de disciplinas y no como una disciplina integradora; la misma realidad de una concepción distorsionada obligó a la revalorización y al resurgimiento de la Medicina Interna Integral como legítima disciplina, como especialistas del diagnóstico y tratamiento del adulto. Se anexa a esa motivación por el generalismo, la declaración de ALMA ATA en 1978, donde se estableció la prioridad de los recursos para los cuidados primarios.

En Venezuela las etapas iniciales y desarrollo de la Medicina Clínica crecieron con el nombre de Clínica Médica hasta 1949, cuando se introduce el concepto de la práctica de la Medicina Interna, asimilándose desde entonces la clínica médica a la especialidad. En las Escuelas de Medicina con sede en los Hospitales Vargas y Universitario de Caracas, se reunieron un gran número de clínicos que gestaron un movimiento que propiciaba la Medicina Interna como disciplina holística, integradora, rectora de

las demás especialidades médicas y que culmina con la fundación de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna el 18 de abril de 1956 y el inicio de los Cursos de Postgrado de la Especialidad en 1959

Desde entonces han sido más de 40 años de ingente labor en el campo docente, con la formación de más de 2 500 internistas universitarios, en lo científico, académico, administrativo, gremial, organizacional, informativo, formativo y comunitario. En más de cuatro décadas se ha generado la conceptualización y fundamentación para orientar a los organismos oficiales y a los postgrados universitarios en lo que debería ser la base de los diseños curriculares y de las nuevas tendencias de la práctica médica actual donde el internista integral tiene un papel fundamental. Está todavía pendiente en nuestro país, concretar la transición de la preocupación a la ocupación.

Indudablemente, la revolución científico-técnica, después de la II Guerra Mundial, estimuló una carrera desenfrenada por multiplicar las especialidades; a partir de ese momento el integralismo sufrió los embates del especialismo.

Habitualmente, los subespecialistas no se responsabilizan de pacientes que caen fuera del área de su particular competencia, situación nueva hasta ese momento en la práctica clínica, lo que hace cada vez más frecuente que un mismo enfermo fuese atendido por múltiples especialistas, con diversos y a veces contradictorios enfoques. Ese intento de brindar

* Profesor de Medicina Interna, Cátedra de Clínica y Terapéutica Médica "B". Escuela de Medicina Luis Razetti. HUC. UCV.

toda la asistencia médica, con subespecialistas o superespecialistas, fue un factor favorecedor de la denominada "Paradoja de la Salud", con la insatisfacción de la población por una atención fragmentada, despersonalizada y excesivamente tecnificada, contribuyendo adicionalmente a encarecer la atención sanitaria.

Sin embargo la revolución científico-técnica de los últimos 50 años lo que ha revolucionado es la técnica, no la clínica, lo que se ha vuelto obsoleto es la técnica antigua y no la clínica. Si alguna especialidad médica debe mantener la defensa del método clínico en la evaluación del adulto sano y enfermo, es la Medicina Interna. La imagen del internista Integral es y será siempre la del clínico por excelencia, la del médico altamente capacitado que puede generalizar a través de todos los campos de la Medicina Interna y que se reconoce como el consultante por todas las demás especialidades.

Se presentan las siguientes razones de la pertinencia y permanencia de la Medicina Interna:

- La Medicina Interna ha servido de alguna manera como la conciencia de la profesión médica.
- Los internistas integrales son capaces de cubrir un amplio espectro del cuidado del adulto, desde la atención primaria hasta la terciaria.
- El internista integral es el elemento vinculante entre el paciente y los otros subespecialistas.
- De todas las especialidades, la Medicina Interna es la que ha estado sometida a más cambios durante su historia y es la que mejor se ha adaptado.

Su misión dentro del sistema de salud está representada por la **integración** en forma armónica del saber y las destrezas con la asistencia de los adultos, la **síntesis** entendida como la promoción del adulto en su única e indivisible dimensión biopsicosocial, la **coordinación** como una misión esencialmente de servicio y de organización

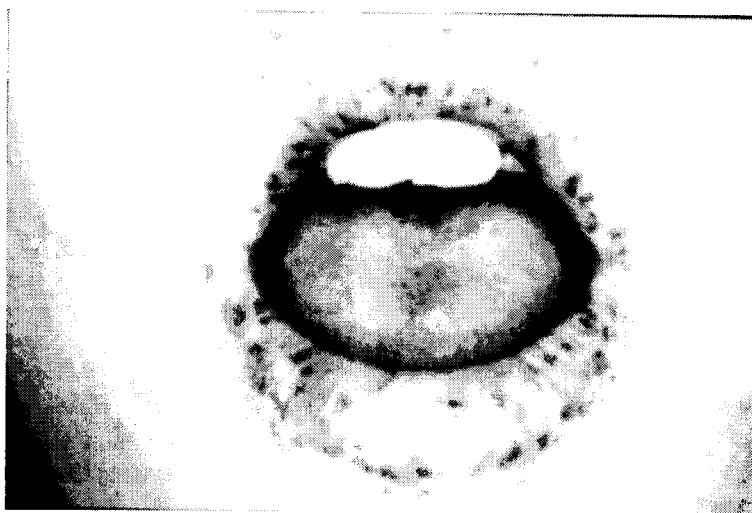
eminentemente horizontal, la **cooperación** dentro de una relación ética, con rigor científico y que favorezca la mejor atención del adulto, con una función educativa e investigativa de calidad y credibilidad, la **especificidad** que consiste en abordar la atención médica, social y psicológica del adulto, siempre como sujetos y no como objetos de la atención.

Finalmente la Medicina Interna del nuevo milenio está llamada a desarrollar teórica y prácticamente la clínica y hacer que se mantenga viva, con su más extraordinaria contribución a la medicina del futuro; para ello hace falta que los internistas integrales nos adaptemos dinámicamente a los cambios, definiendo lo que debe perdurar para que lo demás pueda cambiar, sin perder los principios básicos de la clínica, diferenciando claramente lo que es ciencia y lo que es técnica. Debemos incorporarnos más profundamente en la acción, la prevención y la promoción, reconocer que la primera línea de acción no está en las salas hospitalarias, sino en la atención primaria de salud, sin abandonar la misión fundamental en los hospitales y en las universidades.

Debemos llevar al resto de nuestros colegas y estudiantes la visión de lo integral de la medicina clínica y de la sociedad, lo cual se traduce en la capacidad de lograr el atrapamiento sintético de la mejor clínica en cada época y lugar. Sigue siendo necesaria una teoría general que explique el proceso salud / enfermedad en una persona, en un grupo y en la sociedad; la contribución de la Medicina Interna en este sentido debe ser decisiva, las herramientas que aporta la epidemiología clínica y mejor aún el modelo de decisión clínica que representa la Medicina Basada en Evidencia, utilizadas adecuadamente, potencian estos propósitos.

A pesar de reconocer el alcance del desafío que enfrentamos, como es mantener el tesoro de la esencia misma de la clínica en un ambiente inestable y cambiante, confiamos en el triunfo de lo mejor del ser humano para continuar avanzando en el nuevo siglo en este camino, por el bien de todos.

Juan José Daza R*



Síndrome de Peutz-Jeghers. Características lentiginos en los labios de un varón joven, que presentaba múltiples pólipos hamartomatosos en intestino delgado.



Uñas blancas. Desaparición de la lánula ungueal, signo observable en pacientes con cirrosis hepática.

* MASVMI, Hospital Militar

TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA*

María Gabriela Delgado Navas **, Eva Essensfeld de Sekler ***

RESUMEN

Durante la última década se ha desarrollado un creciente interés en estudiar el efecto de las citoquinas proinflamatorias en diferentes patologías. Asimismo, se ha comenzado a relacionar la insuficiencia cardíaca con la presencia de dichas citoquinas. **Objetivos:** Encontrar la relación entre los niveles de TNF- α e IL-6 y la función sistólica de pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional II y III, así como la influencia de una droga inmunomoduladora (inmunoglobulina humana) en ellos. **Métodos:** Se estudiaron 21 pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional II y III (NYHA) que recibían tratamiento convencional óptimo. Se dividieron en 2 grupos: 1) Grupo con inmunoglobulina humana (IgGIV) (n = 11) y 2) Grupo control (n = 10). A todos los sujetos se les realizó una evaluación clínica integral. Se midieron los niveles de IL-6 y TNF- α al inicio y 4 meses después. También se realizó ecocardiograma bidimensional para medir la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). **Resultados:** Los pacientes que recibieron IgGIV presentaron una disminución estadísticamente significativa de los niveles de IL-6 y TNF- α , así como una mejoría de la FEVI. **Conclusiones:** La IgGIV podría ser un arma terapéutica útil como tratamiento coadyuvante en pacientes con insuficiencia cardíaca que no responden a la terapia convencional.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca. Citoquinas proinflamatorias. Inmunoglobulina humana.

SUMMARY

In the last decade there has been a growing interest in studying the relationship between proinflammatory cytokines and different diseases, among them, heart failure. **Objectives:** To find the relationship between blood levels of TNF- α and interleukine 6, and systolic function of patients with heart failure class II and III (NYHA). The other objective was to find a possible therapeutic influence of human immunoglobulin (IVIG) in these patients. **Methods:** We studied 21 patients with heart failure class II and III who were already treated with conventional optimal medication. They were then randomly divided in two groups: 11 received IVIG and the control group had 10 patients. All were comprehensively assessed, and we measured the levels of TNF- α and interleukine 6. A bidimensional echocardiogram was performed in all 21 subjects. **Results:** There was statistically significant decrease of TNF- α and interleukine 6 as well as an improvement of left ventricular ejection fraction in those who received the drug. **Conclusion:** IVIG could be a useful therapeutic tool as adjuvant to the other conventional measures in patients with resistant heart failure.

Key words: Heart failure. Cytokines. Human immunoglobulin.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) constituye un problema de salud pública a nivel mundial; se estimó que para el año 2000, 4,6 millones de personas en EE.UU sufrían esta enfermedad y que igual número con disfunción ventricular izquierda se mantenían asintomáticas. Esta patología constituye el primer

* 1ª Mención Honorífica, Premio "Carlos A Moros Ghersi", noviembre 2002 Jornadas de Egresandos de la SVMI

** Cursante Postgrado de Medicina Interna, Hospital General del Oeste, Los Magallanes

*** Jefe de Servicio de Medicina II, Hospital General del Oeste, Los Magallanes

diagnóstico de egreso de los hospitales en EE.UU y se estiman 550 000 casos nuevos por año¹.

La sobrevida, después del diagnóstico es 1,7 años en hombres y 3,2 años en mujeres. La tasa anual de mortalidad es de 10 % a 15 % para pacientes con IC leve o moderada y de 50 % para pacientes con IC severa (clase funcional NYHA (IV) ¹. En Venezuela las enfermedades del corazón constituyeron en 1999 la primera causa de muerte, con una tasa de mortalidad de 20,97 %².

Las causas y consecuencias de la IC han sido objeto de numerosos estudios, encontrándose que los pacientes con esta enfermedad presentan una activación sostenida del sistema inmune, la cual se manifiesta por niveles circulatorios elevados de citoquinas proinflamatorias como las interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α); esta expresión resulta independiente de la causa de la IC ^{3-13,20}.

Hay que destacar que estos elementos no constituyen un hallazgo aislado, y deben considerarse como una alteración inmunológica implicada en la fisiopatología de la IC, cuya importancia radica en que podrían constituir factores pronósticos en los pacientes que la padecen.

Los mecanismos que relacionan las citoquinas proinflamatorias con la fisiopatología de la IC son:

- Remodelación del ventrículo izquierdo
- Anormalidades en el metabolismo del miocardio
- Anorexia y caquexia
- Desacoplamiento del receptor β a la adenilato-ciclasa
- Alteraciones en el funcionalismo de las mitocondrias
- Alteración en los canales de calcio de los miocitos
- Activación de la óxido nítrico sintetasa inducible
- Migración de neutrófilos y monocitos
- Producción de radicales libres

Todos estos cambios llevan a la hipertrofia y apoptosis de las células miocárdicas^{1,4,12,13}.

El sitio donde se sintetizan las citoquinas en la IC aún es desconocido. Hay al menos 3 hipótesis que explican su origen: 1. por activación del sistema inmune, presumiblemente en respuesta a daño del tejido; 2. el miocardio, bajo ciertas formas de estrés es capaz de sintetizar TNF- α , el cual estimula la producción de otras citoquinas; esto ha sido comprobado experimentalmente; y 3. el TNF- α es secretado cuando existe hipoperfusión de los tejidos⁴.

Históricamente la primera descripción sobre la relación de la IC y las citoquinas fue hecha por Levine y col. en 1990, cuando observaron que los pacientes con IC severa expresaban niveles altos de TNF- α , planteando la posibilidad de que esta citoquina proinflamatoria jugase un papel importante en la fisiopatología de la IC⁵.

Se ha identificado la presencia de dos receptores para TNF- α en el corazón humano, el TNRF1 y TNRF2, encontrándose un efecto inotrópico negativo cuando se estimula el primero⁷.

Quizás, más importante que este hallazgo, es que el TNF- α sólo se encuentra elevado en el corazón de pacientes con IC y ausente en individuos sin IC¹⁵.

Modelos experimentales han mostrado que el TNF- α y la IL-6 inhiben la contractilidad de los músculos papilares en concentraciones dependientes y de manera reversible⁸.

En 1998 Aukrust y col. presentaron un estudio realizado en 44 pacientes con IC crónica, clase funcional II a IV, donde midieron niveles de quimioquinas, las cuales son proteínas de bajo peso molecular que actúan como quimioatrayentes de monocitos a las áreas de inflamación, siendo estos una de las principales fuentes de citoquinas (TNF- α , IL-6, IL-1). Ellos descubrieron que los niveles de quimioquinas se encuentran elevados, independientemente de la causa de la IC y que guardan una relación proporcional con la severidad de los síntomas; además son capaces de inducir generación de ión superóxido por parte de los monocitos, lo que podría contribuir a la patogénesis de la IC¹⁶. Esta descripción relaciona variables clínicas medibles en la IC con alteraciones inmunológicas demostrables.

Aukrust y col. en 1999, reportaron un estudio donde se aprecia que los pacientes con IC presentan elevación de TNF- α e IL-6 y que su concentración es directamente proporcional a la clase funcional. Este estudio demostró, además, que los monocitos en pacientes con IC liberan mayores cantidades de citoquinas que dichas células en pacientes control¹¹.

Otro estudio que demostró la asociación entre la estimulación β -adrenérgica y las citoquinas, fue realizado por Murray y col. en el año 2000, y sus resultados demostraron que la estimulación con isoproterenol indujo la expresión genética y producción de proteínas TNF- α , IL-1b e IL-6 a nivel del miocardio¹⁷.

Actualmente se considera que el componente más importante del proceso de remodelación cardíaca del VI y del paso de la hipertrofia adaptativa a la IC, es la apoptosis del miocito; la cual, es estimulada por la activación de receptores β y α , la angiotensina II, la norepinefrina, las endotelinas y la producción de citoquinas^{1,19}.

Por lo anteriormente expuesto, el tratamiento actual de la IC se basa en la utilización de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), beta-bloqueantes, diuréticos, vasodilatadores y digoxina^{1,18-25}.

Basado en estas observaciones que relacionan de forma directa la acción de las citoquinas con la fisiopatología de la IC, es lógico pensar que la inmunomodulación de la respuesta inflamatoria podría mejorar algunos parámetros en la IC y revertir o retardar la progresión de dicha enfermedad.

La inmunoglobulina humana intravenosa (IgGIV), representa uno de los mayores avances en el tratamiento de enfermedades que cursan con alteraciones del sistema inmunológico, a través de la regulación de reacciones autoinmunes e inflamatorias²⁶.

La acción inmunomoduladora de la IgGIV se basa en: inhibición de la producción y liberación de citoquinas por macrófagos y linfocitos; aumento de la producción de IL-8 y del antagonista del receptor de la IL-1; presenta anticuerpos contra citoquinas (IL-1, TNF- α); disminuye la expresión del receptor de IL-2; disminuye la expresión de linfocitos T y B (disminuye la producción de inmunoglobulinas por

estos últimos); inhibe la activación de linfocitos T mediados por superantígenos; ejerce acciones reguladoras idiotipo/antiidiotipo; bloquea receptores de la Fc gamma presentes en linfocitos y macrófagos; neutraliza superantígenos y/o toxinas y previene la formación del complejo complemento- membrana²⁶⁻³⁰. Se podría decir, que en forma global inhibe de manera inespecífica el proceso inflamatorio independientemente del estímulo.

La IgGIV se ha utilizado como tratamiento no específico en la IC de cualquier etiología. En 1997 McNamara y col. realizaron un estudio donde demostraron una mejoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (VI) en pacientes con miocardiopatía dilatada de reciente diagnóstico, tratados con IgGIV a altas dosis³¹.

Gullestad y col. en el año 2001 demostraron una mejoría significativa de la fracción de eyección del VI (FEVI) en pacientes con IC crónica (más de 6 meses de evolución), posterior a tratamiento con IgGIV durante 26 semanas y encontraron, además, una relación directamente proporcional entre la disminución de las citoquinas proinflamatorias y la mejoría de la FEVI³².

Se han realizado estudios con otros inhibidores inespecíficos del TNF- α , como es la pentoxifilina³³; y con inhibidores selectivos anticitoquinas (Etanercept)³⁴, observándose resultados similares a los obtenidos con la IgGIV.

Por lo anteriormente expuesto, se puede afirmar que existen múltiples evidencias de que la activación del sistema inmune contribuye en gran medida a la progresión de la IC, por lo que la aplicación de tratamiento inmunomodulador en los pacientes que sufren esta enfermedad, puede traducirse en una mejor calidad de vida y una disminución de su mortalidad, constituyendo esta afirmación el motivo de este estudio.

Hipótesis

La elevación sostenida de los niveles de citoquinas proinflamatorias (TNF- α e IL-6) se asocia a disfunción sistólica miocárdica y ésta mejorará posterior a la administración de inmunoglobulina humana por reducción de los niveles de dichas citoquinas.

Objetivos generales

1. Evaluar los niveles de citoquinas proinflamatorias en los pacientes con IC de cualquier etiología.
2. Demostrar que el tratamiento con inmunoglobulina humana mejora la función miocárdica, expresada por la FEVI en pacientes con IC debido a que disminuye los niveles circulantes de citoquinas proinflamatorias.

Objetivos específicos

- 1.2 Evaluar la relación existente entre los niveles de citoquinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α) y la disfunción sistólica del VI en pacientes con insuficiencia cardíaca.
- 2.1 Demostrar que los niveles circulantes de citoquinas disminuyen posterior al tratamiento inmunomodulador.
- 2.2 Describir los cambios en la FEVI de los pacientes que recibieron inmunoglobulina humana y el grupo control.
- 2.3 Demostrar que la disminución de los niveles de citoquinas circulantes proinflamatorias coincide con el aumento de la FEVI.

MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, comparativo, abierto, caso control, no pareado, de pacientes de cualquier sexo, con edad comprendida entre 18 y 65 años, y que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: IC estable (de 6 meses o más de evolución) clase funcional II y III, según la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA); tener una fracción de eyección (FE) del VI menor de 50 % y recibir tratamiento óptimo para la IC, sin cambios en el mismo desde el último mes.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes mayores de 65 años; historia de infarto del miocardio o angina inestable en los últimos 6 meses; IC por causas agudas (sepsis, miocarditis aguda, miocardiopatía puerperal, etc.); enfermedades concomitantes, como infecciones, patologías inmunológicas e historia de hipersensibilidad a la inmunoglobulina humana.

Los pacientes que ingresaron al estudio firmaron el consentimiento escrito para su inclusión en la investigación.

Se realizó a cada paciente en el momento de su inclusión en el estudio los siguientes parámetros: historia clínica, hematología completa, pruebas de coagulación, química sanguínea, radiografía de tórax postero-anterior y electrocardiograma (ECG).

Se midieron los niveles de citoquinas (IL-6, TNF- α) en sangre, al inicio y al final del estudio. Las muestras fueron centrifugadas inmediatamente posteriores a la extracción y sometidas, durante 10 minutos, a centrifugación a 10 000 revoluciones por minuto; el suero se almacenó en microtubos plásticos a una temperatura de -70 °C hasta la realización del análisis. Las mediciones se realizaron a través de inmunoensayo enzimático (EASIA, Biosource Europe).

Se realizó ecocardiograma para la medición de la FEVI al inicio y al final del estudio. Éste fue practicado por el mismo observador quien desconocía a qué grupo pertenecía el paciente.

Inmunoglobulina humana

La inmunoglobulina humana G 5% intravenosa QUIBIOTEC se obtiene a partir de plasma humano de donantes voluntarios del país.

Todas las unidades de plasma son sometidas a despistaje serológico para hepatitis B (VHB), hepatitis C (VHC) y virus de la inmunodeficiencia adquirida tipos 1 y 2 (VIH 1 y 2). Se realiza un recontrol serológico al descongelar las muestras. La inmunoglobulina humana G se purifica por fraccionamiento alcohólico a través de los métodos 6 y 8 de Cohn y Oncley. Durante el proceso de producción se realizó una doble activación viral: a. pasteurización a 60 °C durante 10 horas, b. tratamiento a 37°C con pepsina a pH 4 durante 22 horas, lo que permite obtener una IgG intacta y monomérica. El producto final contiene más de 98 % de inmunoglobulina G.

Ecocardiograma

Se utilizó un aparato de alta resolución, digital, de última generación, marca Phillips, modelo Image Point, con función bidimensional, modo M, color,

INMUNOGLOBULINA EN IC

Doppler y angio; con transductor de 2,5-3,5 MHz. La FEVI se calculó por el método de TEICH.

Posteriormente los pacientes se dividieron en 2 grupos, se asignaron a cada grupo a través de azar sistematizado (uno a uno) y se procedió en cada uno de ellos de la siguiente forma:

Grupo de inmunoglobulina: Los pacientes recibieron tratamiento óptimo para la IC e inmunoglobulina humana, producida en el laboratorio Quimbiotec (ver anexo), calculada a 0,4 g/kg/día en infusión, durante 5 días y luego, la misma dosis, una vez al mes, durante los 3 meses siguientes.

Grupo control: Sólo recibió el tratamiento óptimo para la IC.

La causa de la IC fue clasificada en 3 grupos: cardiopatía mixta (hipertensiva e isquémica), cardiopatía hipertensiva, y otras; basados en la historia clínica, electrocardiograma y ecocardiograma.

El seguimiento de los pacientes fue realizado a

través de citas control, una vez al mes.

Análisis estadístico

Se realizó descripción estadística a través de medidas de tendencia central y proporciones. Para las comparaciones de las variables demográficas, etiología de la IC y tratamiento recibido, se procedió a aplicar método de Chi² modificado para el tamaño de la muestra. Para las comparaciones entre ambos grupos se utilizó el test de Wilcoxon. La significancia estadística fue hecha en base a un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

La muestra estuvo comprendida por 21 pacientes, 11 asignados al grupo inmunoglobulina y 10 al grupo control. Las características clínicas de ambos grupos se presentan en la Tabla 1. Las variables demográficas, la etiología de la IC y el tratamiento fueron comparadas con el método de Chi² modificado para el tamaño de la muestra; sin obtener diferencias estadísticamente significativas, lo que definió la muestra como homogénea.

Tabla 1
Características clínicas de los pacientes del estudio

Características	Grupo inmunoglobulina (n = 11)	Grupo control (n = 10)
Edad (años)	55,45 (39-62)	59,8 (54-63)
Sexo (M/H)	3 (27,2 %) / 8 (72,8 %)	2 (20 %) / 8 (80 %)
IMC:	29,09 (21,3-34)	26,49 (21-36,7)
Causa de la IC		
Cardiopatía mixta	7 (63,63 %)	8 (80 %)
HTA	3 (27,27 %) / 2 (20 %)	2 (20 %)
Otras causas	1 (1,9 %)	0
Duración de la IC	3,4 a (8 meses-10 a)	3,4 a (1-8 a)
Medicamentos		
IECA	9 (81,81 %)	9 (90 %)
Diuréticos	8 (72,72 %)	6 (60 %)
β-Bloqueantes	8 (72,72 %)	8 (80 %)
Digoxina	4 (36,36 %)	0
Nitratos	7 (63,63 %)	8 (80 %)
Fracción de eyección	31,3 % (19-45,7 %)	32,3 % (22,7-48 %)

Los valores están expresados en promedios y porcentajes

IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Parámetros inmunológicos

Interleuquina-6

Al inicio del estudio se compararon las concentraciones de IL-6 entre el grupo que recibió IgGIV y el grupo control, por el método de Wilcoxon para datos no pareados, y no hubo diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de esta citoquina ($P = 0,97$). En el grupo de IgGIV el promedio de las concentraciones (\pm DS) de IL-6 al inicio fue de $23,58 \pm 14,77$; 4 meses posterior a tratamiento, el promedio de las concentraciones fue de $16,39 \pm 11,09$; se observó un descenso estadísticamente significativo, con $p = 0,002$ (Tabla 2). En el grupo control el valor inicial de IL-6 fue $28,55 \pm 26,15$. A los 4 meses no se observaron cambios estadísticamente significativos en las concentraciones de esta citoquina ($P = 0,41$) (Tablas 2 y 3.).

Se realizó comparación entre las concentraciones de

IL-6 de ambos grupos al final del estudio, obteniendo diferencias estadísticamente significativas con valor de $P = 0,01$.

En las Figuras 1 y 2 se aprecian las concentraciones de IL-6, iniciales y a los 4 meses, de cada paciente en ambos grupos.

Factor de necrosis tumoral alfa

Las concentraciones iniciales de TNF- α en el grupo de IgGIV y el grupo control fueron comparadas a través del método de Wilcoxon para datos no pareados, y no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($P = 0,19$).

En el grupo de IgGIV el promedio (\pm DS) de las concentraciones iniciales de TNF- α fue de $77,89 \pm 35,32$ pg/mL. Después de 4 meses de tratamiento, la concentración promedio de esta citoquina fue de $18,29 \pm 6,07$ pg/mL, observándose una disminución estadísticamente significativa, con un valor de $P = 0,002$ (Tabla 2). En el grupo control la variación de

Tabla 2

Fración de eyección, IL-6 y TNF- α (pg/mL) en el grupo de inmunoglobulina humana al inicio y al final del estudio

	Inicio	EE	OS	4 meses	DS	EE	Variación	P
FE %	31,30	2,5	8,53	42,7	11,9	2,2	11,4	0,002
IL-6	23,58	4,4	14,77	16,39	11,09	3,3	7,19	0,002
TNF- α	77,89	10,6	35,32	18,39	6,07	1,8	59,5	0,002

Valores expresados en promedios. DS = Desviación estándar. EE = Error estándar.

Tabla 3

Fración de eyección, IL-6 y TNF- α (pg/mL) en el grupo control al inicio y al final del estudio

	Inicio	EE	DS	4 meses	DS	EE	Variación	P
FE %	32,28	2,02	6,39	32,33	7,14	2,2	-0,05	0,41
IL-6	28,55	8,2	26,15	29,39	24,99	7,9	-0,84	0,41
TNF- α	59,97	11,5	36,54	59,42	34,25	10,8	0,28	0,41

Valores expresados en promedios. DS = Desviación estándar. EE = Error estándar.

INMUNOGLOBULINA EN IC

las concentraciones de TNF- α no fue estadísticamente significativa ($P = 0,41$) (Tabla 3).

Al final del estudio se compararon las concentraciones de TNF- α entre ambos grupos, observando diferencias estadísticamente significativas con $P = 0,001$

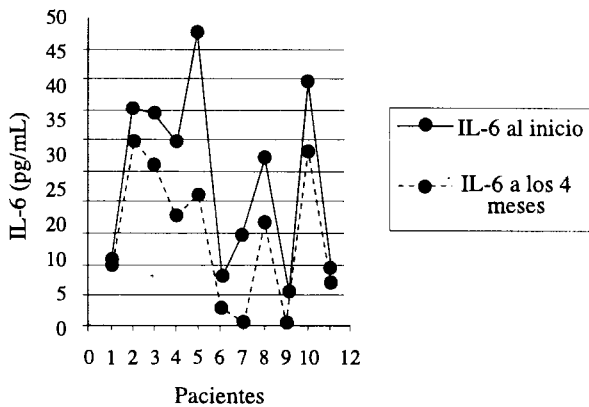


Figura 1. Concentración de IL-6 en el grupo de inmunoglobulina humana al inicio y a los 4 meses (pg/mL).

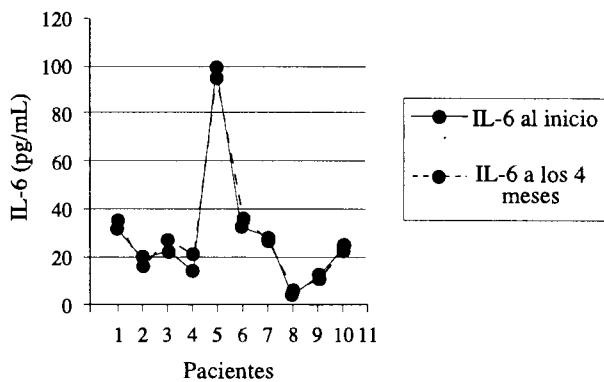


Figura 2. Concentración de IL-6 en el grupo control al inicio y a los 4 meses (pg/mL).

En las Figuras 3 y 4 se aprecian las concentraciones de TNF- α de los pacientes de ambos grupos.

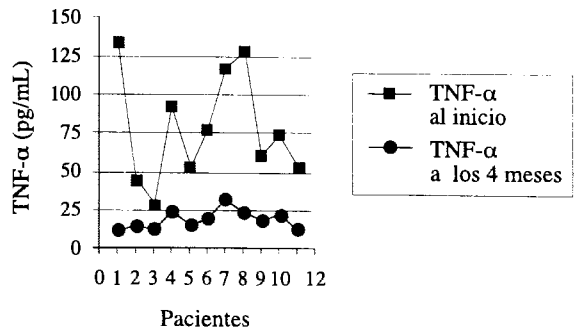


Figura 3. Concentración de TNF- α en el grupo de inmunoglobulina humana al inicio y a los 4 meses (pg/mL).

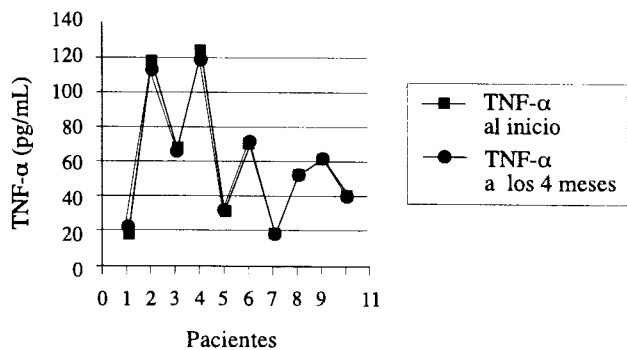


Figura 4. Concentración de TNF- α en el grupo control al inicio y a los 4 meses (pg/mL).

El descenso de los valores de las concentraciones séricas de las citoquinas estudiadas, refleja la acción antiinflamatoria de la inmunoglobulina humana en pacientes con IC; la cual no fue observada en los pacientes que sólo recibieron tratamiento convencional para esta patología.

Fración de eyección

La FEVI al inicio del estudio no presentaba diferencias significativas entre ambos grupos, $P = 0,97$ (Tablas 2 y 3). En el grupo de IgGIV el promedio (\pm DS) de la FEVI al inicio del tratamiento fue de $31,3 \pm 8,53$ %. Posterior a 4 meses de tratamiento con inmunoglobulina humana, se apreció un aumento estadísticamente significativo ($P = 0,002$) en el promedio de la FEVI de los pacientes,

teniendo un valor de $42,27 \pm 11,9 \%$ (Tabla 2). Hay que destacar que de los 11 pacientes tratados con IgGIV, 9 presentaron un aumento mayor de 5 unidades de la FE, y de estos, 6 tenían un aumento mayor de 10 unidades de FE (Figura 5).

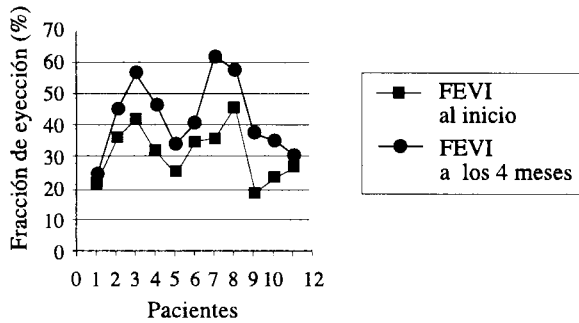


Figura 5. Fracción de eyección del grupo de inmunoglobulina humana al inicio y a los 4 meses (%).

En contraste, los pacientes del grupo control, a pesar de recibir tratamiento óptimo para la IC, no presentaron cambios significativos en la FEVI ($P = 0,41$), con una variación de los promedios al inicio y a los 4 meses de $-0,05$ (Tabla 3). La FEVI de los pacientes del grupo control se presenta en la Figura 6.

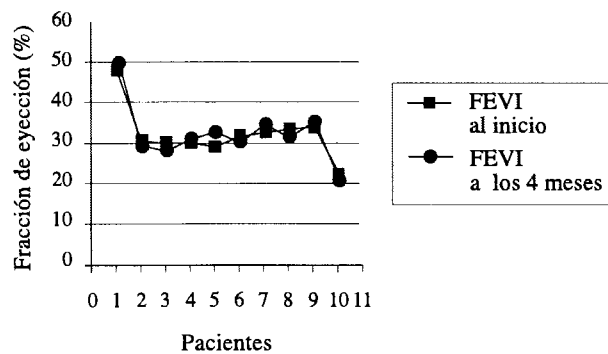


Figura 6. Fracción de eyección del grupo control al inicio y a los 4 meses (%).

La fracción de eyección del grupo con IgGIV y la del grupo control se compararon al final del estudio, obteniendo diferencias estadísticamente significativas ($P = 0,02$) entre ambos grupos, lo que demuestra una correlación directa entre los cambios de las concentraciones de las citoquinas proinflamatorias y la variación de la FEVI en pacientes con IC.

Efectos secundarios

Durante el estudio sólo un paciente presentó escalofríos durante la primera hora de infusión de la inmunoglobulina humana, cediendo este síntoma al disminuir la velocidad del goteo. No reapareció en las administraciones posteriores del medicamento. Ningún paciente presentó complicaciones por sobrecarga de volumen.

Se realizó hematología completa y química sanguínea cada mes durante los controles de los pacientes. No se observaron alteraciones en estos parámetros durante el estudio en ninguno de los grupos.

DISCUSIÓN

Existe actualmente un interés creciente por los mecanismos inmunológicos implicados en la patogénesis de la IC. Estudios previos sugieren que las citoquinas proinflamatorias juegan un papel importante en la fisiopatología de esta enfermedad^{1,3-13,20}. Se han relacionado los niveles circulantes de estas moléculas, con el grado de disfunción ventricular de los pacientes con IC, encontrando que los niveles de IL-6 son inversamente proporcionales a la FEVI y a la clase funcional según NYHA³⁵. En los pacientes con IC que participaron en el estudio PRAISE se observó mayor número de eventos adversos en aquellos sujetos con niveles altos de IL-6, relacionándose esto con una disminución en la supervivencia. Se ha comprobado que el TNF- α deprime la función miocárdica por un efecto inotrópico negativo directo³⁷.

Se han publicado diversos estudios que utilizan la IgGIV en el tratamiento de la IC, pero en pacientes con cardiopatía dilatada de reciente diagnóstico y miocarditis aguda, encontrando resultados contradictorios con respecto a la mejoría de la FEVI^{15,31}.

Los resultados de este estudio demuestran una relación estadísticamente significativa entre el aumento de la FEVI y la disminución de los niveles

séricos de IL-6 y TNF- α en los pacientes que fueron tratados con inmunoglobulina humana, lo que se tradujo en una mejoría de la función sistólica.

Hay que destacar que la mejoría en la FEVI fue independiente de la etiología de la IC y de la duración de la misma.

Existe sólo un estudio previo que coincide con nuestros resultados, en el que se aplicó terapia con IgGIV durante 6 meses, y se observó una mejoría en la FEVI (medida por ventriculografía), independientemente de la causa de la IC³². Éste difiere de la presente investigación, en la duración de la terapia y el método para la medición de la FEVI. Se escogió el ecocardiograma para medir la FEVI, debido a que posee una sensibilidad similar a la de los métodos invasivos, pero con la ventaja de que permite el seguimiento de este parámetro hemodinámico de manera sencilla, en evaluaciones posteriores.

No se observó una relación directa entre la magnitud del descenso de la concentración de IL-6 y TNF- α y el aumento de la fracción de eyección, pero debe realizarse un análisis estadístico con un número mayor de sujetos, para verificar esta observación.

Otras investigaciones también han demostrado la influencia del sistema inmunológico en la progresión de la IC, al utilizar inhibidores específicos del TNF- α , tipo Etanercept, e inhibidores inespecíficos de las citoquinas, como la pentoxifilina en pacientes con IC clase funcional II a IV³⁴, observando mejoría en la función sistólica en estos individuos.

Algunos estudios han relacionado el tratamiento actual para la IC con ciertos parámetros inmunológicos. Prabhu y col. reportaron una disminución de los niveles de citoquinas proinflamatorias en conjunto con un retardo en la aparición de hipertrofia del ventrículo izquierdo en animales de experimentación tratados durante 12 meses con metoprolol¹³. Estos hallazgos fueron confirmados por Gullestad y col., quienes apreciaron un descenso en los niveles de citoquinas en los pacientes con IC, posterior a la utilización de metoprolol³⁸. También se ha observado un descenso en la concentración de IL-6 con el uso de amlodipina y altas dosis de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)³⁸. A pesar de lo anteriormente mencionado, los pacientes del grupo control no presentaron cambios significativos en los niveles de IL-6, TNF- α , ni en la FEVI.

En resumen, el estudio presentado confirma que la modulación del sistema inmune, a través de la administración de IgGIV, sumada a la terapéutica convencional para la IC, constituye una herramienta eficaz para lograr una mejoría en la función sistólica del ventrículo izquierdo, siendo la meta del tratamiento para la IC, el retardar su progresión, mejorar la sobrevida y aumentar la calidad de vida de los pacientes.

Estas observaciones deben ser confirmadas a través de nuevos estudios de tipo longitudinal y con un mayor número de pacientes, para así verificar, si la mejoría obtenida se mantiene en el tiempo.

Conclusiones

1. Los niveles de TNF- α e IL-6 disminuyeron en todos los pacientes tratados con inmunoglobulina humana, independientemente de la etiología de su insuficiencia cardíaca.
2. La función sistólica, expresada por la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mejoró en forma significativa en pacientes con insuficiencia cardíaca clase II y III, posterior a la administración de inmunoglobulina humana mensual por 4 meses, después de una inducción de 5 días continuos.
3. Los pacientes que sólo recibían terapia convencional óptima para la insuficiencia cardíaca, no presentaron un descenso en los niveles de las citoquinas medidas en este estudio.

Recomendaciones

1. Realizar estudios longitudinales y con mayor número de sujetos, con el fin de evaluar la duración del efecto terapéutico de la inmunoglobulina humana en pacientes con insuficiencia cardíaca.
2. En pacientes con insuficiencia cardíaca clase II o III, que no responden al tratamiento convencional óptimo, la inmunoglobulina humana puede constituir un arma terapéutica adicional.
3. En el futuro se deberán explorar terapias con otros inmunomoduladores en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Braunwald E, Bristow M. Congestive heart failure: Fifty years of progress. *Circulation* 2000;102:IV-14-IV-23.
2. Anuario de Mortalidad 1999. Dirección General de Epidemiología y Análisis Estratégico. República Bolivariana de Venezuela. Agosto 2000.
3. Mann DL, Young JB. Basic mechanisms in congestive heart failure. Recognizing the role of proinflammatory cytokines. *Chest* 1994;105(3):897-904.
4. Kapadia S, Dibbs Z, Kurrelmeyer K, Kalra D, Seta Y, Wang F, et al. The role of cytokines in the failing human heart. *Cardiol Clin* 1998;16(4):645-56
5. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990;223:236-41.
6. Yokoyama T, Vaca L, Rossen RD, Durante W, Hasarika P, Mann DL. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor- α in the adult mammalian heart. *J Clin Invest* 1993;92:2303-12.
7. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand JB, Bies R, Young JB, Mann DL. Tumor necrosis factor α and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 1996;93:704-11.
8. Blum A, Miller H. Role of cytokines in heart failure. *Am Heart J* 1998;135:181-6.
9. Kelly R, Smith T. Cytokines and cardiac contractile function. *Circulation* 1997;95:778-81.
10. Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb FJ Jr, Michael LH, Didenko VV, Hornsby PJ, et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation* 1998;97(14):1382-91.
11. Aukrust P, Ueland T, Lien E, Bendtzen K, Muller F, Andreassen AK, et al. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999;83:376-82.
12. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102(25):3060-7.
13. Prabhu SD, Chandrasekar B, Murray DR, Freeman GL. beta-adrenergic blockade in developing heart failure: effects on myocardial inflammatory cytokines, nitric oxide, and remodeling. *Circulation* 2000;101(17):2103-9.
14. Ferrari R, Bachetti T, Confortini R, Opasich C, Febo O, Corti A, et al. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation*. 1995;92(6):1479-86.
15. Lisman K, Stetson S, Koerner M, Farmer J, Torre-Amione G. Managing heart failure with immunomodulatory agents. *Cardiology Clinics* 2001;19(4).
16. Aukrust P, Ueland T, Muller F, Andreassen AK, Nordoy I, Aas H, et al. Elevated circulating levels of C-C chemokines in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1998;97(12):1136-43.
17. Murray DR, Prabhu SD, Chandrasekar B. Chronic beta-adrenergic stimulation induces myocardial proinflammatory cytokine expression. *Circulation*. 2000;101(20):2338-41.
18. ACC/AHA Task Force Report: Guidelines for the evaluation and management of heart failure. *Circulation* 1995;92:2764-2148.
19. Francis GS. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med* 2001;110 Suppl 7A:37S-46S
20. Ward RP, Anderson AS. Slowing the progression of CHF. Drug therapy to correct neurohormonal abnormalities. *Postgrad Med* 2001;109(3):36-48, 41-45.
21. Garg RK, Sorrentino MJ. Beta blockers for CHF. Adrenergic blockade dramatically reduces morbidity and mortality. *Postgrad Med* 2001;109(3):49-56.
22. Abraham W, Wagoner L. Medical management of mild-to-moderate heart failure before advent of beta blockers. *Am J Med* 2001;110(7A):47S-67S.
23. Pina IL. Risks and benefits of a multidrug approach to mild-to-moderate heart failure. *Am J Med* 2001;110 Suppl 7A:63S-7S.
24. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344(22):1651-1658.
25. Opie LH, Gersh B. *Fármacos en cardiología. Medicamentos en insuficiencia cardíaca*". Quinta. Edición. McGraw Hill; 1999.p.105-290.
26. Dwyer JM. Manipulating the immune system with immune globulin. *N Engl J Med* 1992;326(2):107-16.
27. Kazatchkine M, Kaveri S. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory disease with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001;345(10):747-53.
28. Gelfand EW. Antibody-directed therapy: past, present, and future. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(4 Suppl):S111-6.
29. Latov N, Chaudhry V, Koski CL, Lisak RP, Apatoff BR, Hahn AF, et al. Use of intravenous gamma globulins in neuroimmunologic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(4 Suppl):S126-32.

INMUNOGLOBULINA EN IC

30. Sacher RA. Intravenous immunoglobulin consensus statement. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(4 Suppl):S139-46.
31. McNamara DM, Rosenblum WD, Janosko KM, Trost MK, Villaneuva FS, Demetris AJ, et al. Intravenous immune globulin in the therapy of myocarditis and acute cardiomyopathy. *Circulation*. 1997;95(11):2476-78.
32. Gullestad L, Aass H, Fjeld JG, Wikeby L, Andreassen AK, Ihlen H, et al. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2001;103(2):220-5.
33. Sliwa K, Skudicky D, Candy G, Wisenbaugh T, Sareli P. Randomised investigation of effects of pentoxifylline on left-ventricular performance in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1998;351(9109):1091-3.
34. Deswal A, Bozkurt B, Seta Y, Pariltili-Eiswirth S, Hayes FA, Blosch C, et al. Safety and efficacy of a soluble P75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel, etanercept) in patients with advanced heart failure. *Circulation* 1999;99(25):3224-6.
35. Petretta M, Condorelli GL, Spinelli L, Scopacasa F, De Caterina M, Leosco D, et al. Circulating levels of cytokines and their site of production in patients with mild to severe chronic heart failure. *Am Heart J* 2000;140(6):E28.
36. Mohler ER 3rd, Sorensen LC, Ghali JK, Schocken DD, Willis PW, Bowers JA, et al. Role of cytokines in the mechanism of action of amlodipine: the PRAISE Heart Failure Trial. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(1):35-41.
37. Cain BS, Meldrum DR, Dinarello CA, Meng X, Joo KS, Banerjee A, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta synergistically depress human myocardial function. *Crit Care Med* 1999;27(7):1309-18.
38. Gullestad L, Ueland T, Brunsvig A, Kjekshus J, Simonsen S, Froland SS, et al. Effect of metoprolol on cytokine levels in chronic heart failure—a substudy in the Metoprolol Controlled-Release Randomised Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). *Am Heart J* 2001;141(3):418-21.

ESTIMACIÓN DEL RIESGO QUIRÚRGICO MEDIANTE LA EVALUACIÓN MÉDICA PERIOPERATORIA*

Heydi M Lara**, Ana G Salaverría**, José A Parejo**, Adriana Salazar**

RESUMEN

Objetivos: Identificar factores de riesgo de complicación intra y postoperatoria a través de una evaluación preoperatoria y proponer un modelo de riesgo quirúrgico.

Métodos: Se realizó un estudio observacional de cohorte prospectivo, en todos los pacientes a quienes se les realizó evaluación preoperatoria, desde enero del año 2001 hasta julio 2002, en la consulta externa de Medicina Interna del Hospital "Dr. Domingo Luciani".

Resultados: La muestra estuvo constituida por 502 pacientes sometidos a cirugía. Las complicaciones y muertes en el postoperatorio se presentaron en un 30,7 % y 3,8 % respectivamente. Las principales complicaciones fueron cardíacas (25,6 %), infecciosas (24,2 %) y pulmonares (15,1 %).

Conclusiones: La edad, los antecedentes personales, hipertensión arterial, diabetes mellitus, neoplasias, radiología de tórax, electrocardiograma y tipo de cirugía resultaron como predictores fuertes de riesgo de complicación y muerte. Proponemos una escala que expresa la probabilidad de morbi-mortalidad durante el perioperatorio y estratifica al paciente según su riesgo quirúrgico.

Palabras clave: Riesgo. Complicaciones perioperatorias. Evaluación preoperatoria. Escala de riesgo quirúrgico.

ABSTRACT

Objectives: To identify perioperative risk factors after preoperative assessment and to present a new surgical risk scale. **Methods:** We performed a prospective observational study in all patients submitted to preoperative evaluation, since January 2001 to July 2002, in the outpatient clinic of Internal Medicine at the "Dr. Domingo Luciani" Hospital. **Results:** The sample was composed by 502 patients who underwent surgery. Complications and death in the postoperative period were present in 30,7 % and 3,8 % respectively. Main complications were cardiac (25.6 %), infectious (24.2 %) and pulmonary (15.1 %). **Conclusions:** Age, personal history, hypertension, diabetes mellitus, cancer, chest X-ray, and electrocardiogram were strong predictors of risk of complications and death. We propose a scale that expresses the probability of morbi-mortality during the perioperative period and stratify the patients according to the surgical risk.

Key words: Risk. Perioperative complications. Preoperative evaluation. Surgical risk scale.

INTRODUCCIÓN

La cirugía es actualmente un evento cotidiano, gracias al perfeccionamiento que ha alcanzado en su desarrollo histórico¹. En vista de los avances de la ciencia y de la medicina donde la expectativa de vida se ha incrementado progresivamente, los pacientes que llegan a cirugía tienen más probabilidades de tener patologías médicas concurrentes. Por esto se hace indispensable la realización de "valoración médica perioperatoria". Por ello los médicos, en especial los internistas debemos ser capaces de

* 2ª Mención Honorífica del Premio "Carlos Moros Gherzi", XX Jornadas de Egresandos del Postgrado de Medicina Interna. Sociedad Venezolana de Medicina Interna, noviembre 2002.

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

RIESGO QUIRÚRGICO

identificar el riesgo, tratar de eliminarlo o disminuirlo y evaluar al paciente en el período perioperatorio para evitar y tratar las posibles complicaciones.

El propósito de una evaluación perioperatoria no es descartar a los pacientes para la cirugía electiva, sino evaluar y, si es necesario, implementar medidas para preparar a los pacientes que van a cirugía de alto riesgo. La evaluación médica perioperatoria ambulatoria puede disminuir el tiempo de estancia en el hospital así como minimizar el costo. Para proporcionar este servicio consultivo eficaz el médico debe entender que los factores de riesgo se asocian con el tipo de cirugía y con los diferentes problemas médicos concomitantes en el paciente, ya sean agudos o crónicos. La consulta debe incluir las recomendaciones para la evaluación y tratamiento, incluso las terapias profilácticas para minimizar el riesgo durante el preoperatorio².

Dentro de los propósitos principales de la evaluación preoperatoria se encuentra el dirigir un conjunto de acciones destinadas a estimar o calcular el riesgo operatorio³.

El riesgo operatorio se define como la probabilidad que un resultado adverso o la muerte se produzca con la cirugía y la anestesia, algunos extienden este concepto no sólo a la cirugía sino al período perioperatorio^{3,4}.

Se han creado diversas escalas de riesgo, pero se han centrado en estimar en forma independiente el riesgo de complicaciones postoperatorias referidas a un determinado órgano o sistema, la mayoría enfocadas al riesgo cardíaco; sin embargo ninguna comprende de manera objetiva el análisis de factores de riesgo o predictores perioperatorios asociados a complicaciones médicas en el postoperatorio. Una de las pocas que hace una evaluación del estado de salud general previo a la cirugía es la escala de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA), de gran utilidad y que ha perdurado a través del tiempo.

En nuestro país se han realizado investigaciones al respecto. En 1993 Giannoni y col. publican un trabajo de investigación titulado: "Evaluación preoperatoria y riesgo de mortalidad postoperatoria en cirugía electiva. Experiencia en el Hospital Domingo Luciani", y encontraron como complicaciones principales las infecciosas y luego las

cardíacas. Propusieron realizar un estudio prospectivo y establecer nuevos criterios pre y postoperatorios⁵.

Posteriormente Oletta y López en 1995, publican una investigación denominada "Estudio del riesgo de complicaciones mediante la evaluación preoperatoria general en cirugía no cardíaca", la cual es la experiencia venezolana más numerosa, al evaluar un total de mil pacientes y seleccionaron diez variables independientes o factores de riesgo posible que incluyeron: sexo masculino, tabaquismo activo, antecedente de enfermedad cardiovascular, antecedentes de otras enfermedades sistémicas no cardiovasculares, obesidad y tipo de intervención y registraron las complicaciones graves de todo tipo⁶.

En ese estudio se concluyó que la edad mayor de 50 años fue un predictor independiente leve, el sexo masculino un factor de riesgo independiente fuerte, la enfermedad cardiovascular como antecedente asociada a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y el antecedente de otras enfermedades no cardíacas se presentó como un factor de riesgo entre 4 y 6,9 veces mayor para complicaciones cardiovasculares. El tabaquismo mostró asociación marcada con enfermedades respiratorias. La escala de ASA y el índice de riesgo multifactorial de Goldman fueron fuertes predictores del riesgo de complicaciones graves de todo tipo⁶.

Posteriormente en el año 1996, se publica el trabajo de la Dra. Essensfeld-Sekler titulado "La evaluación médica preoperatoria realizada por el médico internista. Instrumento de una evaluación integral", donde concluye que las complicaciones más frecuentes fueron las hemorrágicas e infecciosas, seguidas por las metabólicas y nutricionales. Dentro de los factores de riesgo asociados a complicaciones se encontraban: edad mayor de 55 años, patología médica previa, especialmente diabetes y desnutrición, medicación previa, anemia, hipoalbuminemia y cirugía abdominal. Demostraron que la escala de ASA, modificada previamente por la misma autora, clases II y III fue mejor para la predicción de riesgo que la misma escala de ASA original y la escala de Goldman⁷.

El propósito de la realización del presente estudio fue la identificación de condiciones clínicas y paraclínicas que nos permitan predecir el riesgo de complicaciones perioperatorias en los pacientes a

quienes se les realizó una evaluación médica preoperatoria en la consulta externa de Medicina Interna del Hospital "Dr. Domingo Luciani", entre enero del año 2001 hasta julio 2002. También de acuerdo a los resultados, proponer un modelo de riesgo perioperatorio, según estos resultados, que permita valorar en forma objetiva el riesgo de complicaciones en candidatos a cirugía electiva.

VARIABLES

- **Preoperatorias:** edad, género, tipo de cirugía, antecedentes personales, examen funcional, medicación, examen físico, electrocardiograma, Rx tórax, laboratorio, escalas de riesgo quirúrgico (ASA, Goldman, riesgo cardiovascular preoperatorio, riesgo según cirugía, riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP), riesgo pulmonar) eventos preoperatorios
- **Intraoperatorias:** Tipo de anestesia, eventos intraoperatorios, nivel de experiencia del cirujano
- **Postoperatorias:** Eventos postoperatorios, días de hospitalización.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte prospectivo, incluyendo todos los pacientes mayores de 18 años a quienes se les realizó evaluación médica preoperatoria (2 300 pacientes), para cirugía electiva no cardíaca. Fueron seguidos durante el perioperatorio hasta el momento del egreso. Del total, 502 pacientes fueron sometidos a cirugía durante el tiempo de estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

• Análisis descriptivo:

De las variables involucradas en el estudio para determinar la influencia de cada una sobre el desarrollo de complicaciones. Las variables continuas se expresaron en forma de medias \pm desviación estándar y las variables categóricas y ordinales como función de frecuencia.

• Análisis univariado

Se utilizó la prueba de Chi cuadrado para las variables

categóricas y ANOVA para las variables numéricas.

• Análisis de componentes principales:

Con el fin de seleccionar aquellas que presentaron alta interrelación en la matriz general de datos, resultando así, un número menor de variables.

• Regresión logística multivariada:

Se utilizó un modelo lineal generalizado donde se incluyeron las variables resultantes de la fase anterior; se definen así las variables con mayor valor predictivo, éstas fueron utilizadas posteriormente para la elaboración de un modelo multivariado de regresión logística que expresa la probabilidad de complicarse.

- **Realización de la escala:** con los B-coeficientes obtenidos en la fase anterior se obtienen los puntos que serán aplicados según la ecuación resultante del modelo previo.

- **Validación de la escala con curvas ROC (Receiver operator curves)**

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 18 años a quienes se les realizó evaluación médica preoperatoria durante el período enero del año 2001 hasta julio 2002, en la consulta externa de Medicina Interna del Hospital "Dr. Domingo Luciani".

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes a quienes se les realizó la evaluación médica preoperatoria en la consulta externa de Medicina Interna del Hospital Dr. Domingo Luciani y que serán operados en otro centro de salud.
- Pacientes menores de 18 años.

RESULTADOS

Análisis descriptivo

Edad media 52,4 años. Predominio del género femenino en 58,2 % (292 pacientes). Las cirugías más frecuentes fueron la abdominal 47,2% (237

RIESGO QUIRÚRGICO

pacientes), seguida de ginecológica 14,1 % (71 pacientes) y ortopédica 8,8 % (44 pacientes).

Presentaban patologías médicas previas 80,1 % (401 pacientes). Los antecedentes más frecuentes fueron patología gastrointestinal 41,4 % (208 pacientes), hábitos tabáquicos 39,4 % (198 pacientes), hipertensión arterial (HTA) 29,1 % (146 pacientes) y neoplasias 21,3 % (107 pacientes). Examen físico normal en 90,2 % (453 pacientes), y anormal cardíaco 2,2 % (11 pacientes), respiratorio 4 % (20 pacientes), otros 3,2 % (16 pacientes), anormal cardíaco y respiratorio 0,4 % (2 pacientes). Electrocardiograma anormal en 15,1 % (76 pacientes), bloqueos 6,57 % (33 pacientes), arritmias 5,98 % (30 pacientes), isquemia 2,59 % (13 pacientes). Rx tórax anormal: 33,9 % (170 pacientes). Laboratorio: la hemoglobina media fue 12,66 g/dL, glicemia: 96,51 mg /dL, creatinina: 1,02 mg/dL.

De los 502 pacientes, 328 (65,3 %) presentaron evolución satisfactoria y se complicaron, incluyendo las muertes, 174 pacientes (34,7 %). Los fallecidos correspondieron a 19 pacientes del total (3,8 %). (Figura 1). Las complicaciones más frecuentes fueron cardíacas 76 pacientes (15,1 %) e infecciosas 66 pacientes (13,1 %), anemia 47 pacientes (9,4 %), pulmonares 36 pacientes (7,2 %), hemorragias 35 pacientes (7 %), reintervención 24 pacientes (4,8 %), trastornos hidroelectrolíticos 20 pacientes (4 %), descompensación metabólica 19 pacientes (3,8 %), insuficiencia renal aguda 17 pacientes (3,4 %), trombóticas y necesidad de uso de dopamina en 8 pacientes cada una (1,6 %).

De acuerdo al momento de la complicación, se presentaron en el postoperatorio mediato 65 pacientes (12,9 %), inmediato 58 pacientes (11,6 %), intraoperatorio 45 pacientes (9 %), tardío 5 pacientes (1 %).

Análisis univariado

Se realizó análisis univariado con pruebas de Chi cuadrado (X^2) para las variables categóricas y ANOVA para las variables no categóricas, con el objeto de valorar las diferencias entre los grupos de cada variable independiente y su significancia estadística en relación con la evolución de los pacientes (satisfactoria, complicación o muerte).

Las variables epidemiológicas edad y género muestran una diferencia estadísticamente significativa al ser cruzadas con la evolución de los pacientes en el perioperatorio, con una $P < 0,001$ para la edad y $P < 0,03$ para el género.

Las variables clínicas analizadas como los antecedentes personales previos a la cirugía, hipertensión arterial, diabetes mellitus, neoplasias, insuficiencia cardíaca, enfermedades neurológicas, trastornos de coagulación, urológicos, arritmias, angina, edema, hepatopatía y número de paquetes año de cigarrillo, también mostraron diferencia con significancia estadística.

Los medicamentos recibidos por el paciente en el perioperatorio que resultaron con significancia estadística fueron: inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA), hipoglicemiantes orales, aspirina, anticoagulantes, insulina, nitratos, antibióticos, digoxina y vasodilatadores.

Los hallazgos patológicos al examen físico y las variables frecuencia respiratoria, peso e índice de masa corporal (IMC) fueron estadísticamente significativos. Todas las escalas de valoración de riesgo quirúrgico utilizadas en nuestro estudio (ASA, Goldman, riesgo cardiovascular perioperatorio, riesgo pulmonar postoperatorio, riesgo de TVP o TEP, riesgo según cirugía) resultaron estadísticamente significativas.

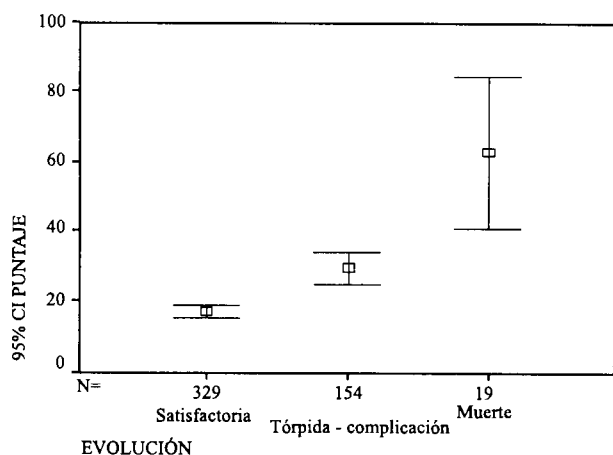


Figura 1. Distribución de los puntos según la evolución.

MODELO LINEAL GENERALIZADO MODELO MULTIVARIADO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

Las variables que resultaron con significancia estadística y mayor valor predictivo en relación con complicaciones de todo tipo y muerte en la matriz general fueron las siguientes: edad ($p < 0,001$), tipo de cirugía ($p < 0,05$), antecedentes personales: diabetes mellitus ($p < 0,05$), hipertensión arterial, neoplasias ($p < 0,001$), Rx de tórax ($p < 0,001$), electrocardiograma ($p < 0,05$)

En este estudio, se incluyeron las variables estadísticamente significativas en una matriz de correlación, obteniéndose según el peso de cada variable (mayor valor de los componentes) y su relación con el desenlace (evolución), las puntuaciones del factor, tomándose en consideración el grupo de pacientes complicados y fallecidos. Mediante este análisis se disminuye el número de variables a las siguientes: edad, escala de ASA, antecedentes personales, hipertensión arterial, Rx de tórax, diabetes mellitus, electrocardiograma, examen físico, neoplasia, uso de medicación, género, tipo de cirugía, hemoglobina y peso.

Mediante múltiples iteraciones, realizadas por el programa mencionado previamente, se obtienen los betacoeficientes (B_j) que representan la razón de los productos cruzados asociados con la exposición a un factor de riesgo, que multiplicados a la presencia de la variable predictora se obtiene como producto la probabilidad de que el evento adverso (π_i), es decir, la complicación, ocurra. (Ver fórmula anexa)

Así luego de probar varios modelos que incluyan estas variables, se escogió el modelo que resultó estadísticamente significativo, que a continuación se presenta con un valor de $p < 0,05$.

Se adjudica 1 punto a cada variable presente y se multiplica por el betacoeficiente correspondiente y se obtiene la probabilidad en un número menor a 1 de que el evento ocurra.

MODELO DE ESTIMACIÓN DE RIESGO QUIRÚRGICO

Probabilidad de complicación (π_i) = (edad + antecedentes personales (diabetes x hipertensión arterial x neoplasia) + alteraciones electrocardiográficas + alteraciones en la Rx de tórax + escala de ASA + tipo de cirugía).

CREACIÓN DE LA ESCALA

A partir del B-coeficiente obtenido para cada variable en la fase anterior se obtienen los puntos, en números enteros, que serán aplicados según la ecuación resultante del modelo previo (Tabla 1)

Tabla 1

Escala de predicción de riesgo perioperatorio

	PUNTOS
EDAD (mayor de 60 años)	12
Antecedentes personales	126
(Sólo si están presentes las 3 variables)	
Diabetes mellitus	
Neoplasia	
Hipertensión arterial	
Electrocardiograma:	
Bloqueos	17
Arritmias	13
Isquemia	9
Alteraciones en Rx tórax	14
ASA III	12
ASA IV	27
Cirugía	
Abdominal	10
Torácica	11
Vascular, neuroquirúrgica	12

La sumatoria de dichos datos sería el puntaje total obtenido por cada paciente. Mediante la validación cruzada de los puntajes obtenidos de cada uno de los pacientes de la muestra, se estimaron los intervalos de cada clase de riesgo, lo que permite estratificar a cada paciente en tres categorías (Tabla 2, Figura 1)

RIESGO QUIRÚRGICO

Tabla 2

Distribución de complicaciones y muertes según el riesgo

Riesgo	Puntos	Complicación (%)	Muerte (%)
Bajo	0-19	22,8	0,4
Moderado	20-39	35,1	3,5
Alto	≥ 40	50	17,6

VALIDACIÓN DE LA ESCALA MEDIANTE CURVAS R.O.C.

Para verificar la exactitud de la escala para predecir el riesgo de complicación y muerte se aplicó análisis de las curvas ROC, utilizando la validación cruzada de los puntajes obtenidos por cada uno de los pacientes de la muestra (Figuras 2 y 3).

El área bajo la curva en relación a complicaciones fue de 0,7 (IC 95 %: 0,65 – 0,75) lo que expresa que el modelo es bueno para predecir las complicaciones, sin embargo el área bajo la curva con respecto a la exactitud de predecir la muerte mediante la aplicación de la escala fue de 0,88 (IC 95 %: 0,81 – 0,94) que demuestra que la escala es excelente para predecir el riesgo de muerte.

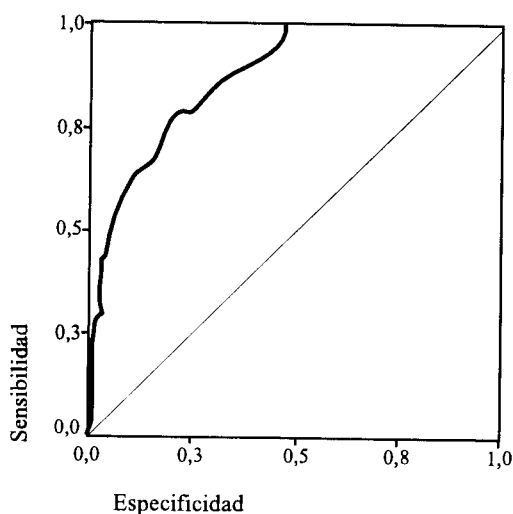


Figura 2. Curva ROC (predicción de riesgo de complicación)

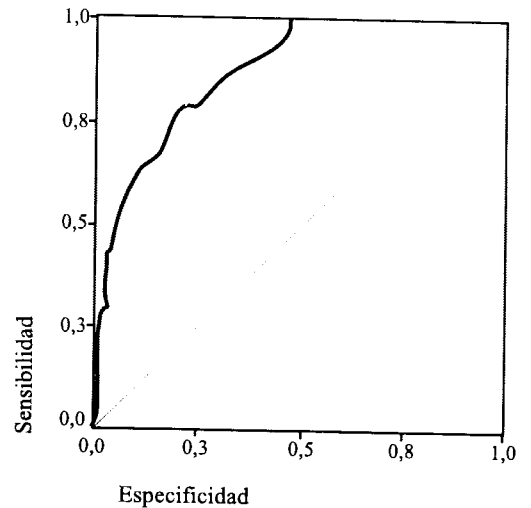


Figura 3. Curva ROC (predicción de riesgo de muerte)

DISCUSIÓN

Las variables independientes usadas en el modelo propuesto de predicción de riesgo, que resultaron más significativas debido a que su presencia aumenta el riesgo de complicación de forma general fueron: la edad, la presencia de antecedentes personales de cualquier tipo y dentro de este grupo la hipertensión arterial, diabetes mellitus y neoplasias, los hallazgos patológicos electrocardiográficos y en la Rx de tórax, el tipo de cirugía especialmente torácica y vascular, la escala de ASA, especialmente ASA II y, IV.

En pacientes en los cuales había hipertensión arterial, diabetes mellitus y neoplasias como condiciones comórbidas, se atribuyó directamente un alto riesgo de complicaciones y muerte.

En cuanto a las complicaciones evidenciadas en este estudio se presentaron en un 34,5 % de la población; las más frecuentes fueron las cardíacas e infecciosas, seguidas de las pulmonares, trastornos hidro-electrolíticos, hemorragias y anemia. Estos resultados no concuerdan con la experiencia previa en nuestro Centro, reflejada en el estudio del Giannoni y col., con respecto a la frecuencia según el tipo de complicación en el cual, prevaleció la infecciosa, la respiratoria y luego la cardíaca⁵.

La mortalidad en nuestro estudio fue de 3,4 %, siendo la primera causa sepsis, seguida de arritmias,

mayores a los observados en el trabajo de Essenfled-Sekler (28 %)⁷.

La escala de Goldman y la de riesgo cardiovascular perioperatorio, resultaron ser estadísticamente significativas en la prueba de Chi cuadrado; sin embargo no resultaron de la misma forma en el análisis multivariado por lo que no se incluyeron en el modelo siguiente.

Las cirugías que con más frecuencia se asocian a complicaciones son la torácica, vascular y urológica.

Se plantea un modelo de predicción de riesgo: el cual puede ser utilizado introduciendo los datos a través de un programa de cálculo (ej: Excel®), que de forma sencilla expresará la probabilidad de complicación perioperatoria, en un número menor de 1. De acuerdo a este modelo mientras más cercano a 1, mayor es la probabilidad de complicación. A partir del modelo anterior, se obtuvo una escala simplificada, con mayor facilidad de aplicación en la práctica clínica, de fácil uso en el consultorio, que permite estratificar el riesgo de complicación en bajo, intermedio y alto, con excelente exactitud para predecir el riesgo de muerte. Además se realiza una modificación de dicha escala, que difiere del anterior en que da peso individual a la presencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial y neoplasia en la estimación del riesgo, que prueba tener similar exactitud a la hora de predecir el riesgo de muerte.

En relación a estudios previos que incluyan análisis multivariados para la evaluación de riesgo perioperatorio, en nuestro país, dentro del marco referencial conocido por nosotros, el presente trabajo es el primero en su tipo, especialmente en proponer un modelo de predicción que exprese la probabilidad de riesgo y a partir de éste una escala de uso simple, aplicable en el consultorio o a la cabecera del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Halabe J, Lifshitz A. Introducción. En: Halabe J., Lifshitz A, editores. Valoración perioperatoria integral en el adulto. 3ra. Edición. México: Uteha Noriega Editores; 2000.p.19
2. King M. Problem – oriented diagnosis. Preoperative evaluation. Am Fam Physician 2000;62(2):387-96.
3. Oletta J, López L. Estimación de riesgo mediante la evaluación perioperatoria general. En: Oletta J, López L, editores. Medicina perioperatoria al cuidado del paciente quirúrgico. Venezuela: Editorial Mercadeo Global C.A; 2000.p.15-21.
4. Hirsh R. An approach to assessing perioperative risk. En: Goldman D, Brown F, Guarneri D, editores. Perioperative medicine. Second edition. United States of America: McGraw Hill; 1994.p.9 -13.
5. Giannoni M, Cortázar L, Vera J. Evaluación preoperatoria y riesgo de mortalidad postoperatoria en cirugía electiva. Experiencia en el Hospital Domingo Luciani. Med Interna (Caracas) 1993;9(2):67-95.
6. Oletta J, López L. Aplicación del estudio de la estimación del riesgo general en cirugía no cardíaca. En: Oletta J, López L, editores. Medicina perioperatoria al cuidado del paciente quirúrgico. Venezuela: Editorial Mercadeo Global C.A; 2000.p.23-33.
7. Essenfled-Sekler E. Evaluación médica preoperatoria. Med Interna (Caracas) 1999;15(2):55-72.

MARCADORES INFLAMATORIOS Y BIOQUÍMICOS DE LA EVOLUCIÓN DEL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO*

Patricia Elena Otero Baños**, Angela Mercedes Otero Villanueva**, María Wilson**, Ivette Montes de Oca**

RESUMEN

En las últimas décadas a pesar de los avances en el tratamiento del ictus isquémico, persiste un riesgo inherente de muerte o de nuevos eventos vasculares durante el primer año posterior al evento neurológico. La identificación de nuevos marcadores bioquímicos mejoraría la estratificación del riesgo. **Objetivos:** Determinar la asociación entre los marcadores inflamatorios y bioquímicos como la proteína C reactiva ultrasensible (PCR), hierro, ferritina, glicemia y contaje plaquetario con la evolución neurológica de los pacientes. **Métodos:** Se realizó un estudio prospectivo, en el Hospital "Dr. Domingo Luciani" durante el período abril- octubre de 2002, donde se estudiaron 53 pacientes, con diagnóstico de ictus isquémico agudo que no cumplieran con los criterios de exclusión. El análisis estadístico de los resultados fue realizado por un método univariado t de Student heterocedástica no pareada y Chi cuadrado. **Resultados:** Los valores de glicemia y PCR basales elevados tuvieron una asociación significativa al compararlos con la escala neurológica National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) al ingreso y egreso; para la ferritina fue significativa al egreso, igualmente tenían significancia estadística niveles elevados de PCR y glicemia con la presencia de lesiones encontradas en la TAC/RMN. La mortalidad del grupo tuvo asociación estadística con valores elevados de PCR. **Conclusión:** En los pacientes con niveles altos de proteína C reactiva, glucosa y ferritina, se observó una tendencia hacia mayor déficit neurológico.

Palabras clave: Ictus isquémico agudo. Marcadores bioquímicos. Predictores. Mecanismo inflamatorio.

ABSTRACT

Cerebrovascular disease is one of the most relevant diseases in adults. In the last decades we have witnessed a persistent risk of death and new vascular events in the first year after the neurological episode, in spite of advances in the treatment of ischemic stroke. The identification of new serological markers would be of help in risk estimation. **Objectives:** to determine if there is an association between inflammatory and biochemical serologic markers, such as C reactive protein, iron, creatinine, glucose and platelet counts, with the neurological evolution of these patients. **Methods:** Prospective study at the "Dr. Domingo Luciani" Hospital, Caracas, Venezuela, during a four month period in 53 patients that met the diagnostic criteria of ischemic cerebrovascular disease. Statistical analysis was performed by a univariate Student t and Chi square. The National Institute of Health Stroke Scale was applied. **Results:** Glucose and C reactive protein were elevated and a significant association with imagenologic lesions (CAT and NMR) and neurological deficit at admission and discharge. Mortality rate was higher in the patients with elevated C reactive protein. **Conclusion:** A trend towards more neurological deficit was found in patients with higher C reactive protein, glucose and ferritin.

Key words: Acute ischemic stroke. Biochemical markers. Predictors. Inflammatory mechanisms.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cerebrovascular es un conjunto heterogéneo de desórdenes de la función del sistema nervioso debido a una alteración en su circulación, caracterizado por signos y/o síntomas neurológicos que pueden ser focales o difusos¹⁻². Constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad

* 2ª Mención Honorífica del Premio "Carlos Moros Ghersi", Jornadas de Egresandos de la SVM. Noviembre 2002.

** Departamento de Medicina Interna, Hospital "Dr. Domingo Luciani", Caracas, Venezuela.

en todos los países. En Venezuela, según el anuario de morbilidad del Ministerio de Salud y Desarrollo Social, para el año 1998 se registró la enfermedad cerebrovascular en un total de 13 986 casos con una tasa de 60,2 %. Por otro lado los datos obtenidos del Anuario de Epidemiología y Estadística Vital del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, demuestran que la enfermedad cerebrovascular en Venezuela ocupaba la tercera causa de muerte, representando 7 618 casos, que equivale al 7,6 % de la mortalidad total de Venezuela para el año de 1996³.

La mejora en los programas de diagnóstico inicial que incluyan pronóstico ya sea por escalas clínicas y/o marcadores de laboratorio así como un tratamiento adecuado y rehabilitación en la fase aguda del ictus reducirán de forma notable la morbimortalidad de la enfermedad cerebrovascular^{1,4}.

El conocimiento de marcadores clínicos, bioquímicos e imagenológicos, asociados con deterioro neurológico son de vital importancia, porque ayudan al clínico a predecir la evolución del paciente con ictus, incluso tan pronto llegue a la emergencia⁵.

La edad es uno de los factores no modificables en el pronóstico del ictus, posiblemente a causa de la alta frecuencia de complicaciones e incidencia de enfermedades sistémicas asociadas a la vejez, considerando que por cada década después de los 55 años el riesgo de ictus se duplica asociado a un deterioro neurológico tardío^{2,5-7}.

La magnitud del déficit neurológico es otro factor pronóstico y predictor no modificable de la progresión del ictus isquémico, y en la actualidad su severidad e intensidad se cuantifican por diversas escalas neurológicas, tales como la *Scandinavian Neurological Stroke Scale*⁵. En pacientes mayores la Escala Neurológica Canadiense (*Canadian Stroke Scale*) menor de 4,5 puntos en el momento de la admisión, está asociada con un 90 % de riesgo de mortalidad e incapacidad severa.

Otra escala utilizada es la Escala del *National Institute of Health Stroke (NIHSS)* en la cual un puntaje por encima de 13 puntos es un factor indicativo de mal pronóstico y deterioro neurológico. Tiene una sensibilidad de 72 % y una especificidad de 89 %. Contiene 15 puntos que incluyen: nivel de conciencia, movimientos de los ojos, déficit del campo visual y alteraciones motoras y sensoriales.

Consta de un total de 42 puntos que corresponden a: 0 examen normal, 1-7 déficit neurológico leve, 8-14 déficit moderado y mayor de 15 déficit severo^{5,6,8-11}.

Otros factores predictores a tomar en cuenta, son los hallazgos en la tomografía axial computarizada (TAC). La presencia de hipodensidad temprana de la arteria cerebral media en TAC inicial es predictor de deterioro precoz, signo que anuncia infartos cerebrales grandes que pueden favorecer la aparición de efectos de masa. Mientras que los pacientes sin cambios precoces en la TAC tenían un 40 % - 50 % de probabilidad de recuperarse completamente del ictus^{5,6,12-14}.

El conteo plaquetario es útil para predecir posibles complicaciones, porque al momento del ingreso conteos menores de 150 000 estaban asociados en un 14 % con patología hemorrágica comparado con el 4 % en aquellos pacientes con valores plaquetarios mayores de 250 000 p/mm³⁶.

En el ictus isquémico agudo la presencia de hiperglicemia al momento de la admisión en pacientes con o sin diabetes está asociada con un resultado clínico pobre, comparados con aquellos pacientes que no padecen de hiperglicemia. Esta asociación es aún más consistente en el ictus no lacunar^{15,16}. Niveles de glucosa al ingreso entre 110 y 126 mg/dL (mayor 6,1 a 7,0 mmol/L) están asociados con un tiempo de hospitalización mayor y niveles de glicemia entre 122 a 144 mg/dL (sin antecedente de diabetes), tienen un riesgo mayor de presentar poca recuperación neurológica¹⁷. Por otro lado la mortalidad a los 30 días en pacientes con hiperglicemia es superior a la de los normoglicémicos¹⁸. La hiperglicemia acentúa la acidosis intracelular, la acumulación de glutamato extracelular, la formación de edema cerebral, alteración de la barrera hematoencefálica y la tendencia a transformación hemorrágica^{15,19,20}.

Niveles elevados de hierro y ferritina indican mal pronóstico en el ictus isquémico²¹⁻²⁵. El déficit de este metal o su quelación reduce el edema cerebral y la insuficiencia metabólica en los modelos experimentales de accidente cerebrovascular isquémico^{22,23}. La medida más fiable de los depósitos de hierro corporal se realiza a través de la determinación de ferritina plasmática^{26,27}.

Por todo esto nos planteamos determinar si niveles

ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

elevados en sangre de hierro, ferritina, PCR ultrasensible y/o glicemia, además de contajes plaquetarios bajos comparados con la escala NIHSS, utilizada para evaluar déficit neurológico, permiten pronosticar la evolución y la severidad clínica de los pacientes con ictus isquémico agudo, así como la asociación de estos marcadores con las características de la lesión isquémica en la TAC y/o resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral.

MÉTODOS

Se efectuó un estudio epidemiológico, descriptivo, longitudinal y prospectivo, de los pacientes que ingresaron al Hospital "Dr. Domingo Luciani" con el diagnóstico de ictus isquémico agudo que cumplían con los criterios de inclusión en el período comprendido entre abril-octubre de 2002, mediante un muestreo secuencial aleatorio en la población ya estimada. Se excluyeron los pacientes con ictus hemorrágico, diabetes mellitus, discrasias sanguíneas, infecciones recientes (menos de 1 mes), neoplasias, con enfermedades reumatológicas y colagenopatías, infarto del miocardio agudo (menos de 1 mes), insuficiencia hepática, insuficiencia renal crónica, traumatismos y cirugías previas en el último mes, rechazo de trasplante renal y médula ósea, quemaduras, enfermedad tiroidea y hemocromatosis.

Una vez obtenido el consentimiento informado por el paciente o familiar, se procedió a llenar una encuesta donde se incluyeron datos de identificación personal, inicio exacto de la enfermedad, fecha y hora, antecedentes personales, médicos, quirúrgicos y hábitos psicobiológicos. Se realizó una exploración clínica del paciente, se obtuvieron signos vitales y se aplicó la NIHSS para medir el deterioro neurológico en el momento del ingreso, al egreso y al mes del evento isquémico.

Se tomaron muestras para establecer los valores de PCR, ferritina, hierro, glicemia y hematología completa en la fase aguda del ictus isquémico, durante las primeras 72 horas de ocurrido el evento, bajo las técnicas de procesamiento estándar para estas muestras. Igualmente se realizaron TAC y/o RMN de cráneo en el mismo período para confirmar el diagnóstico clínico y determinar las características de la isquemia (ubicación y número de lesiones.) Además se reevaluaron los pacientes al momento del alta usando la escala neurológica NIHSS, así como un mes después de su egreso.

En el análisis estadístico las variables nominales y ordinales se expresaron con sus frecuencias absolutas y relativas. Los resultados se presentan como promedio \pm desviación estándar. Las variables continuas se analizaron aplicando la t de Student heterocedástica no pareada (para varianza distinta). Para comparar dos o más frecuencias o proporciones independientes se utilizó la prueba de Chi cuadrado. Se consideró un valor estadísticamente significativo si $P < 0,05$ y altamente significativo si $P < 0,01$.

Todos los cálculos fueron realizados con los programas estadísticos contenidos en la hoja de cálculo Excel 2000 "ML Microsoft Corporation", ambos con licencia de uso para fines académicos.

RESULTADOS

Entre abril y octubre de 2002 se estudiaron 53 pacientes que ingresaron al Servicio de Medicina Interna del Hospital "Dr. Domingo Luciani", con diagnóstico de ictus isquémico agudo. El promedio de edad fue de $65,15 \pm 13,73$ años, con un rango entre 39 y 92 años. La distribución por grupos de edad se presenta en la Figura 1. De los 53 pacientes 68 % pertenecían al género masculino y 32 % al femenino.

Como antecedentes patológicos la hipertensión arterial ocupaba el primer lugar en frecuencia representando el 77 %, seguido de antecedentes de ictus en un 35,8 %, cardiopatías 20,7 %, arritmias 13,2 %, ocupando estas últimas el tercer y cuarto lugar respectivamente. Dentro de los hábitos psicobiológicos, 62% de los pacientes fumaban y 53% ingerían alcohol.

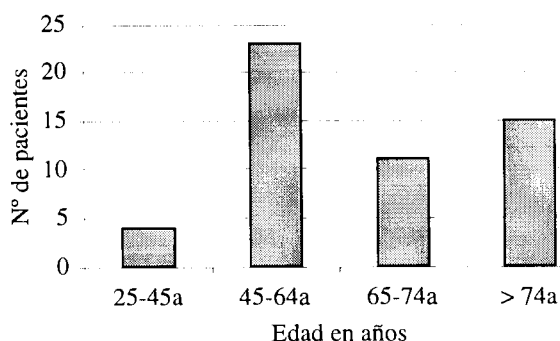


Figura 1. Distribución de pacientes con ictus isquémico agudo según grupos de edad.

El promedio de la frecuencia cardíaca fue de $77,30 \pm 13,08$ lpm, (máximo 116 y mínimo de 52 lpm. En cuanto a la tensión arterial sistólica la media fue $170,66 \pm 31,83$ mmHg y de $101,98 \pm 19,37$ mmHg para la diastólica, con un promedio de tensión arterial media de $123,94 \pm 22,21$ mmHg.

Según la escala NIHSS pudimos evidenciar que al momento del ingreso 51 % de los pacientes tenía un déficit neurológico leve (0-7), 24,5 % un déficit moderado (8-14) y 24,5 % un déficit severo (≥ 15). Al egresar se pudo constatar que de 44 pacientes, 66 % tenía déficit neurológico leve, 23 % moderado y un 11,3 % un déficit severo. Finalmente al mes del egreso de un total de 31 pacientes, 83 % tenía un déficit neurológico leve, 13 % moderado y 3,2 % un déficit severo (Figura 2).

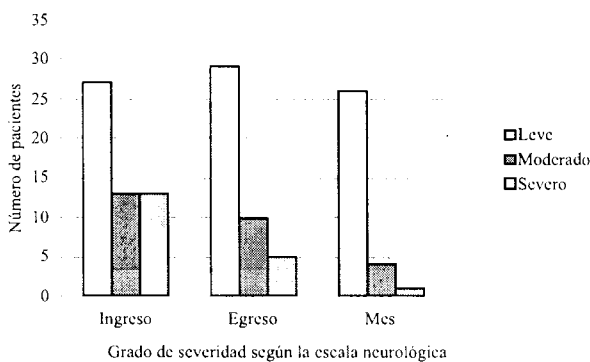


Figura 2. Casos de ictus isquémico agudo según la escala NIHSS al ingreso, egreso y al mes.

Las características tomográficas revelaron que 19 pacientes (35,8 %) no tenían lesión con déficit, 21 (39,6 %) tenían una lesión, 9 (16,9 %) enfermedad multinfarto y 4 (7,5 %) lesión nueva más enfermedad multinfarto.

Todos los pacientes del estudio fueron divididos en dos grupos llamados normal y alto sobre la base de las concentraciones séricas de PCR ultrasensible, ferritina y glicemia y se compararon con la escala de déficit neurológico NIHSS al momento del ingreso, egreso y al mes. Sin embargo los valores séricos de hierro y contaje plaquetario no pudieron agruparse debido a que todos tenían valores dentro del rango normal.

La concentración de la PCR ultrasensible clasificada

como normal ($0 - \leq 0,9$ mg/dL) obtuvo un valor promedio de 0,00 y los valores altos ($> 0,9$ mg/dL) un promedio de $4,14 \pm 4,18$ mg/dL. Los niveles séricos de ferritina para el grupo dentro del rango normal fue de $101,21 \pm 53,97$ ng/mL, mientras que para el grupo catalogado como alto se obtuvo un valor de $274,37 \pm 105,20$ ng/mL. La media de los valores de glicemia considerados como normales fue de $97,09 \pm 8,88$ mg/dL (SD) y $129,93 \pm 21,38$ mg/dL para aquellas cifras por encima del rango normal.

Al comparar los niveles de ferritina al ingreso con la escala NIHSS aplicada al ingreso, egreso y al mes se observó que valores de ferritina sérica fuera del rango normal se corresponden con una tendencia en la escala de severidad clínica de mayor puntaje, que aquellos cuyos valores se mantenían dentro de la normalidad; se evidenció una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre los niveles de ferritina y la severidad del ictus al egreso (Tabla 1 y Figura 3).

Tabla 1

Niveles de ferritina sérica basal comparados con la escala neurológica NIHSS al ingreso, egreso, y al mes del evento en los pacientes con ictus isquémico agudo.

	Ferritina* normal (101,21)	Ferritina* alta (274,37)	P
NIHSS ingreso	$9 \pm 7,74$	$13 \pm 7,17$	0,06 (NS)
NIHSS egreso	$6 \pm 6,60$	$9 \pm 3,93$	0,05**
NIHSS al mes	$3 \pm 5,87$	$6 \pm 3,39$	0,11(NS)

* ng/mL

** resultados significativos ($P < 0,05$) por t de Student.
NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale.

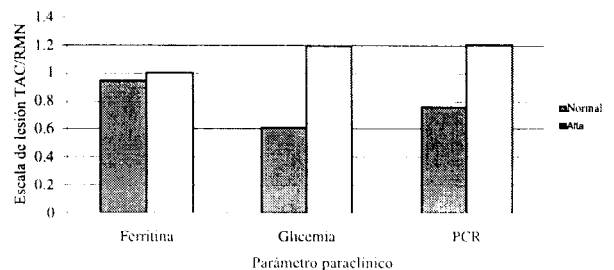


Figura 3. Comparación de niveles de ferritina, glicemia y PCR con la lesión evidenciada en TAC/RMN.

ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

El comportamiento de la glicemia y la PCR ultrasensible fue similar, al compararlos con la escala neurológica tanto al ingreso como al egreso, existiendo una relación estadísticamente significativa entre la severidad del ictus y la presencia de valores elevados de PCR y glicemia (Tablas 2 y 3).

Tabla 2

Niveles de glicemia sérica basal comparados con la escala neurológica NIHSS al ingreso, egreso, y al mes del evento en los pacientes con ictus isquémico agudo.

	Glicemia* normal (97,09)	Glicemia* alta (129,93)	P
NIHSS al ingreso	7 ± 6,32	11 ± 8,37	0,004**
NIHSS al egreso	4 ± 4,22	8 ± 7,02	0,01**
NIHSS al mes	2 ± 2,86	5 ± 6,79	0,07 (NS)

* mg/dL

** resultados significativos (P<0,05) por t de Student.
NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*.

Tabla 3

Niveles de PCR sérica basal comparados con la escala neurológica NIHSS al ingreso, egreso, y al mes del evento en los pacientes con ictus isquémico agudo.

	PCR* normal (0,00)	PCR* alta (4,14)	P
NIHSS al ingreso	7 ± 5,73	13 ± 8,71	0,003**
NIHSS al egreso	5 ± 6,17	9 ± 7,63	0,002**
NIHSS al mes	3 ± 3,66	6 ± 8,19	0,10 (NS)

* mg/dL

** resultados significativos (P<0,05) por t de Student.
NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*.

Con fines estadísticos la TAC/RMN fue evaluada asignándole un valor numérico: 0: sin lesión; 1: con lesión; 2: multinfarto; 3: con lesión más multinfarto. Se observó que los pacientes con PCR y glicemia altas tenían lesiones evidentes en los estudios por imágenes con una P = 0,008 para la glicemia y de P = 0,03 para PCR, lo cual tiene significancia estadística (Figura 3).

De los 53 pacientes que se estudiaron, ocho fallecieron (15 %), de los cuales, cinco (62,5 %) murieron durante su hospitalización y tres (37,7 %) al mes de egreso. Estos pacientes tenían al momento del ingreso, según la escala NIHSS, un déficit neurológico considerado de moderado a severo, con un puntaje promedio de 22,8 (rango 14-29).

Dentro de las causas de muerte, cuatro casos fallecieron (50 %) como consecuencia del evento cerebrovascular, tres (37,5 %) por infección respiratoria baja y uno (12,5 %) por hemorragia digestiva superior. Al aplicar Chi² para comparar los niveles de PCR altos con la mortalidad del grupo, se observó un valor de P = 0,009 lo cual es estadísticamente significativo (Tabla 4). Para los valores de ferritina y glicemia no se obtuvo relación estadística significativa.

Tabla 4

PCR ultrasensible y mortalidad del grupo en estudio.

	PCR alta (0,00)	PCR normal (4,14)	Total
Muertos	7	1	8
Vivos	17	28	45
Total	24	29	53

P = 0,009

DISCUSIÓN

Nuestro estudio buscó determinar la asociación entre algunos marcadores bioquímicos e inflamatorios con la evolución neurológica de los pacientes medida por una escala clínica. Se incluyó un pequeño número de pacientes y se aplicaron estrictos criterios de exclusión con el fin de evitar en lo posible todos aquellos factores distractores que pudieran alterar los valores de PCR, ferritina, glicemia, hierro y conteo plaquetario.

Al analizar uno de los marcadores inflamatorios como lo es la PCR ultrasensible medida en las primeras 72 horas de admisión, ésta demostró tener asociación estadísticamente significativa con la escala NIHSS de severidad neurológica al ingreso y

egreso, no así al mes del egreso, probablemente debido a la poca homogeneidad en este grupo de pacientes, porque no se logró evaluar a todos los sujetos que iniciaron el estudio, bien fuese por muerte o por no ser localizables. Basándose en estos datos se pudiera deducir que niveles elevados de PCR reflejan un déficit neurológico mayor asociado a un peor pronóstico, existiendo cada vez más evidencia con respecto a este hecho, y que reflejaría la severidad de la apoplejía, lo cual se correlacionaría con el grado de inflamación, consecuencia del infarto cerebral, o que exprese una enfermedad aterosclerótica inestable subyacente. Nuestros resultados coinciden con el estudio de Muir y col., quienes encontraron una relación entre un precario estado neurológico y los niveles de PCR, aunque ellos no fueron exhaustivos en descartar infecciones como en nuestro caso. Se plantearía una respuesta inflamatoria vigorosa de fase aguda en contraposición a un proceso inflamatorio crónico en el grupo de pacientes con mayor deterioro neurológico y niveles altos de PCR, los cuales eran inclusive mayores que aquellos considerados como elevados en estudios epidemiológicos para predicción de enfermedad cardiovascular³⁰.

Di Napoli y col. hallaron que valores $\geq 1,5$ mg/dL al momento del egreso representaban un factor de mal pronóstico. Además encontraron que niveles de PCR en la admisión y al alta predecían el resultado combinado de nuevos eventos vasculares o de muerte al año²⁸. Sin embargo en nuestro estudio el 54 % de los pacientes tenía niveles normales de PCR ultrasensible en el momento de ocurrido el ictus, y es relevante destacar que el 69% de estos pacientes tenía un menor grado de deterioro neurológico, por lo que puede plantearse que el ictus en sí mismo no induce una respuesta inflamatoria completa en la fase aguda, pero altos niveles de PCR sí podrían reflejar la extensión o necrosis del área isquémica^{28,31,32}.

Al asociar los niveles de PCR ultrasensible con las características de las imágenes por TAC/RMN se encontraron diferencias significativas, lo que implica que aquellos pacientes con PCR alto al ingreso tenían lesiones tomográficas visibles, coincidiendo con algunos autores quienes evidencian en sus estudios que concentraciones elevadas de PCR estaban presentes en pacientes con infarto extenso pero no en aquellos con ictus lacunar, expresando así la extensión del infarto cerebral^{28,30}.

Relacionando los niveles elevados de PCR ultrasensible con la mortalidad en nuestro estudio se obtuvo una $P = 0,009$ lo cual refleja una asociación significativa, de mal pronóstico, porque aumenta el riesgo de muerte.

Además del aumento de PCR otros marcadores inflamatorios como la ferritina han sido asociados al ictus isquémico. En un estudio realizado por Dávalos y col. que incluyó 67 pacientes con infarto cerebral de menos de 24 horas de evolución, se observó que las concentraciones de ferritina sérica determinadas al momento del ingreso eran superiores en los pacientes con mala evolución²⁴.

En nuestra investigación el marcador inflamatorio ferritina sólo obtuvo significancia estadística al comparar sus niveles con la escala NIHSS al egreso, debido probablemente a la disparidad de las muestras. Sin embargo, sí se encontró una tendencia de niveles de ferritina altos asociados con déficit neurológico mayor.

Cuando comparamos los valores de ferritina sérica con la lesión tomográfica no se pudo establecer una asociación entre la extensión del ictus y los niveles de ferritina sérica.

Al analizar los niveles de glicemia en nuestro estudio hallamos asociación significativa con los niveles elevados de la misma y un déficit neurológico mayor al ingreso y egreso, por lo que puede ser un marcador pronóstico de severidad, y sugiere que la hiperglicemia no es solamente una respuesta al estrés del daño neurológico, y en la mayoría de los estudios es un predictor independiente para la morbilidad y mortalidad después de un ictus agudo³⁴⁻³⁶.

La presencia de lesión por TAC/RMN tuvo significancia estadística al compararla con la hiperglicemia, por lo que niveles elevados de la misma están asociados con la presencia de lesión observada en los estudios imagenológicos.

En algunos estudios se ha relacionado un conteo plaquetario bajo con transformación hemorrágica en pacientes con ictus isquémico agudo, y se comporta como predictor de complicación. No obstante, nosotros no pudimos afirmar este hecho en nuestra serie, porque la mayoría tenía conteo plaquetario normal. En nuestro estudio no se evidenció relación entre el hierro y el déficit

ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

neurológico, debido a que los valores de hierro nunca estuvieron por encima del valor normal.

CONCLUSIONES

Valores altos de PCR ultrasensible y glicemia demostraron tener asociación estadísticamente significativa con un mayor déficit neurológico medido por la escala NIHSS, lo que puede reflejar la severidad del ictus asociado a un peor pronóstico. Niveles elevados de PCR y glicemia se asociaron con lesiones en TAC/RMN, y expresan así la extensión del ictus. En cuanto a la mortalidad del grupo se observó asociación estadística con los niveles altos de PCR ultrasensible. No hubo asociación entre los niveles de hierro y conteaje plaquetario y el deterioro neurológico. Se observó una tendencia hacia un mayor déficit neurológico al tener valores elevados de ferritina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Troccoli M. Enfermedad cerebrovascular isquémica. Prevención y clasificación. *Med Interna (Caracas)* 2001;17 (1):11-22.
2. Easton J, Hauser S, Martin J, editores. *Harrison's. Principios de Medicina Interna*. 14ª Edición, Madrid; Mc Graw Hill Interamericana, 1998.p.2644-6.
3. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Dirección de Vigilancia Epidemiológica. Situación de morbilidad en Venezuela 1998.
4. Gallego J, Martínez E, Zubira F. La enfermedad vascular cerebral en el año 2000. Unidad de ictus. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 2000;23(3):11-8.
5. Castillo J, Leira R. Predictors of deteriorating cerebral infarct: Role of inflammatory mechanisms. Would its early treatment be useful? *Cerebrovas Dis* 2001; 11(1):40-8.
6. Andrew M, Alastair M. Predictors of stroke outcome. *Stroke* 2001;18 (2):
7. Rodríguez J. Aproximación del paciente con ACV en la sala de emergencia. *Seminarios de Cardiología*. 2000;3(1):137-49.
8. Bermejo F, Díaz J, Porta-Etessam J. Cien escalas de interés en neurología clínica. *Prous Science* 2001;177-95.
9. Muir KW, Weir CJ, Murray GD, Povey C, Lees KR. Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis. *Stroke* 1996;27(10):1817-20.
10. Williams L, Yilmaz Y, Lopez-Yunez A. Retrospective assessment of initial stroke severity with the NIH stroke scale. *Stroke* 2000;31:858-62.
11. Lyden P, Lu M, Jackson C, Marler J, Kothari R, Brott T, et al. Underlying structure of the National Institutes of Health Stroke Scale: results of a factor analysis. *NINDS tPA Stroke Trial Investigators*. *Stroke* 1999 Nov;30(11):2347-54.
12. Davalos A, Toni D, Iweins F, Lesaffre E, Bastianello S, Castillo J. Neurological deterioration in acute ischemic stroke: potential predictors and associated factors in the European cooperative acute stroke study (ECASS) I. *Stroke* 1999;30(12):2631-6.
13. Moulin T, Cattin F, Crepin-Leblond T, Tatu L, Chavot D, Piotin M, et al. Early CT signs in acute middle cerebral artery infarction: predictive value for subsequent infarct locations and outcome. *Neurology* 1996;47(2):366-75.
14. Krieger DW, Demchuk AM, Kasner SE, Jauss M, Hantson L. Early clinical and radiological predictors of fatal brain swelling in ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30(2):287-92
15. Kagansky N, Levy S, Knobler H. The role of hyperglycemia in acute stroke. *Arch Neurol* 2001;58(8):1209-12.
16. Bruno A, Biller J, Adams HP Jr, Clarke WR, Woolson RF, Williams LS, et al. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. *Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators*. *Neurology* 1999;52(2):280-4.
17. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;32(10):2426-32.
18. Szczudlik A, Slowik A, Turaj W, Wyrwicz-Petkow U, Pera J, Dziedzic T, et al. Transient hyperglycemia in ischemic stroke patients. *J Neurol Sci* 2001;189(1-2):105-11.
19. Dietrich W, Alonso O, Busto R. Moderate hyperglycemia worsens acute blood-brain barrier injury after forebrain ischemia in rats. *Stroke* 1993;24:111-6.
20. Berger L, Hakim A. The association of hyperglycemia with cerebral edema in stroke. *Stroke* 1986;17:865-71.
21. Gracia-Naya M, Uson-Martin M, Serrano-Gonzalez C, Sanz-Paris A. Predictive value of serum ferritin in the prognosis of acute cerebrovascular accident. *Rev Neurol* 1997;25(148):1892-6.
22. Davalos A, Castillo J, Marrugat J, Fernandez-Real JM, Armengou A, Cacabelos P, et al. Body iron stores and

- early neurologic deterioration in acute cerebral infarction. *Neurology* 2000;54(8):1568-74
23. Meyer D. The iron hypothesis – Does iron cause atherosclerosis? *Clin Cardiol* 1996;19:925-9.
 24. Davalos A, Fernandez-Real JM, Ricart W, Soler S, Molins A, Planas E, et al. Iron-related damage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1994;25(8):1543-6.
 25. Armengou A, Davalos A. Serum ferritin concentrations are not modified in the acute phase of ischemic stroke. *Stroke* 1998;29:258-60.
 26. Armengou A, Dávalos A. Hierro e infarto cerebral. *Neurología* 2000;15:379-81.
 27. Franco Y, Molina M, Prieto M. Ferritina como factor pronóstico en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Med Interna* 2000;16(1):57-67.
 28. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. C-reactive protein in ischemic stroke. An independent prognostic factor. *Stroke* 2001;32:917-24.
 29. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998;97(5):425-8.
 30. Muir KW, Weir CJ, Alwan W, Squire IB, Lees KR. C-reactive protein and outcome after ischemic stroke. *Stroke* 1999;30(5):981-5.
 31. Di Napoli M, Di Gianfilippo G, Bocola V. C-Reactive protein, serum amyloid A protein, and coronary events. *Circulation* 1999;100(15):e66.
 32. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke. *Stroke* 2001;32(1):133-8.
 33. Davalos A, Castillo J, Marrugat J, Fernandez-Real JM, Armengou A, Cacabelos P, et al. Body iron stores and early neurologic deterioration in acute cerebral infarction. *Neurology* 2000;54(8):1568-74.
 34. Kwai N, Keep R, Betz. Hyperglycemia and the vascular effect of cerebral ischemia. *Stroke* 1997;28:149-154.
 35. Yip PK, He YY, Hsu CY, Garg N, Marangos P, Hogan EL. Effect of plasma glucose on infarct size in focal cerebral ischemia-reperfusion. *Neurology* 1991;41(6):899-905.
 36. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. *BMJ* 1997;314(7090):1303-6.

PARÁLISIS HIPOKALÉMICA DEBIDA A ACIDOSIS TUBULAR RENAL TIPO I . CASO CLÍNICO

Asdrúbal Fajardo, Ytzel Pérez, María Colombet, Zaida Miranda, Julio Chirinos, Rosana Dallacia, Gregorio Riera *

RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente masculino de 28 años quien presentó cuadriplejía aguda con insuficiencia respiratoria que ingresó a cuidados intensivos ameritando ventilación mecánica y con un diagnóstico presuntivo de síndrome de Guillian-Barré. Esto coincidió con severas alteraciones electrolíticas (hipokalemia e hipofosfatemia) y con persistencia de acidosis metabólica hiperclorémica por lo que se procedió a realizar pruebas diagnósticas que revelaron la presencia de una acidosis tubular renal distal. Su evolución fue satisfactoria. El caso constituye un ejemplo de una rara causa de parálisis aguda que debe ser tomado en cuenta en los diagnósticos diferenciales de pacientes que presenten esta sintomatología.

Palabras clave: Acidosis metabólica hiperclorémica. Acidosis tubular renal. Parálisis hipokalémica.

ABSTRACT

In this paper we present the case of a 28 years old male patient with quadriplegia and respiratory arrest who required assisted mechanic ventilation in the intensive care unit. The patient was initially diagnosed as Guillian-Barre syndrome but the persistent electrolyte abnormalities (hypokalemia and hypophosphatemia) and metabolic hyperchloremic acidosis led to the practice of special tests and the definite diagnosis of distal renal tubular acidosis. The evolution of the patient was completely satisfactory. This case constitutes an example of a strange cause of acute paralysis that should be taken into account in the differential diagnoses in patients that present this symptomatology.

Key words: Hyperchloremic metabolic acidosis. Hypokalemic paralysis. Renal tubular acidosis.

INTRODUCCIÓN

Ante una parálisis aguda con insuficiencia respiratoria son múltiples las consideraciones diagnósticas a las que el médico se debe enfrentar. Trastornos tan variados como polirradiculoneuropatías, miopatías, intoxicaciones, alteraciones electrolíticas y miastenia gravis deben ser considerados.

La alteración electrolítica más frecuentemente asociada a parálisis es la hipokalemia y otras manifestaciones de esta alteración incluyen ileo y manifestaciones eléctricas cardíacas.

Cuando se detectan alteraciones electrolíticas también debe investigarse la causa porque son

* Servicio de Medicina Interna y Unidad de Terapia Intensiva. Hospital "Ángel Larralde" del IVSS. Valencia, Estado Carabobo. Venezuela.

variadas las posibilidades a considerar en el diagnóstico diferencial.

El caso presentado ilustra un ejemplo de hipokalemia severa que ocasionó alteraciones electrocardiográficas y parálisis motora flácida con insuficiencia ventilatoria a un paciente con un problema tubular renal primario que ingresó a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Universitario "Ángel Llaralde" de la ciudad de Valencia.

CASO CLÍNICO

El paciente acudió a la emergencia luego de haber presentado cinco días antes malestar general, tos con expectoración blanquecina, anorexia y evacuaciones diarreicas líquidas con una frecuencia aproximada de 4 por día.

Un día antes de su ingreso notó debilidad de miembros inferiores que le ocasionaba dificultad en la marcha. El día de su ingreso la debilidad había progresado rápidamente encontrándose cuadruplégico, incapaz de incorporarse y con solo posibilidad de realizar lateralización de miembros superiores y movilización del cuello. Además se observó disnea al hablar, tos con escasa expectoración blanquecina y ante el inminente fallo respiratorio fue trasladado a UCI y conectado a ventilación mecánica bajo impresión diagnóstica de síndrome de Guillian-Barré.

Sus antecedentes revelaron hábitos tabáquicos de una cajetilla por día desde los 15 años y un episodio similar de parálisis motora hacía tres años con recuperación total que ameritó hospitalización por tres días pero sin necesidad de ventilación mecánica y que fue concluido como de causa "psicógena".

Asimismo manifestó haber estado depresivo en los últimos dos meses por haber sido despedido de una empresa de aluminio donde laboraba como obrero desde hacía 3 años. Antes había trabajado en una fábrica de calzado por cinco años.

Sus antecedentes familiares sólo revelaron que su padre se encuentra en plan de hemodiálisis por insuficiencia renal crónica de causa no precisada.

Examen físico al ingreso:

T.A: 130/84 mmHg F.C: 96 x' F.R: 32 x' Peso: 65 kg Talla: 167 cm.

Piel morena, tiraje intercostal, mucosa oral seca, roncus diseminados en la auscultación. ápex en cuarto espacio intercostal izquierdo con línea media clavicular. Ruidos cardíacos rítmicos normofonéticos sin soplo. Abdomen blando depresible, discretamente distendido con escasos ruidos hidroaéreos. Pulsos simétricos. Consciente, Glasgow 15 puntos, sensibilidad profunda y superficial conservada, arreflexia rotuliana y aquileana, cuadriplejia. Fuerza muscular en miembros superiores II/V y en miembros inferiores I/V. Controla esfínteres.

Tabla 1

Exámenes complementarios

Fecha	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4	DIA 5
Hb (mg/dL)	15,3	13,6	13,8	13,4	13,9
HTO (%)	50,7	44	45,9	44,8	44,8
G.B. (mm ³)	12100	18300	19800	13000	9500
SEG (%)	88,1	88,2	86,5	77,8	76,9
LINF (%)	6,7	6,2	6,4	14,1	10,3
PLAQ (mm ³)	225 000	154 000	188 000	203 000	226 000
P.T (seg)		10/10		10/10	10/10
P.T.T. (seg)		27/29		36/30	36/30
GLIC (mg/dL)	114	105	108	95	134
CREAT(mg/dL)	1,56	1,2	1,5	1,16	0,82
Na (mmol/L)	147,2	156	154	148	141,8
K (mmol/L)	2,65	3,4	5,45	5,2	4,6
Cl (mmol/L)	114	123,8	123	118	111,2
Mg (mmol/L)	2,4	2,7	3,7	2,4	1,8
Ca (mmol/L)		7,5	7,0	7,8	7,6
P (mmol/L)		0,6	3,8	2,9	
TGO/TGP (u/L)	54/20				
Proteínas totales (g/dL)		5,7			
Albúmina (g/dL)		3,7			
Globulina (g/dL)		2,02			
pH	7,24	7,39	7,38	7,32	7,37
PCO ₂	25	33	31	23	27
PO ₂	89	85	125	179	90
HCO ₃	10	19	18	11	16
E.B.	- 16	- 4	-6	-13	-8
Sat. de O ₂	96	96	99	99	97

PARÁLISIS HIPOKALÉMICA

Tabla 2

Estudio de orina de 24 horas realizado 12 días después de su ingreso al hospital.

	3300 mL	Valores normales
Calcio sérico	8,90	8,5 – 10,5 mg/dL
Calcio urinario	264,0	50 – 150 mg/24 h
Relación Ca/kg	4,06	< 4 mg/dL
Creatinina sérica	0,77	0,4 – 1,3 mg/dL
Creatinina urinaria	48,04	
Relación creatinina/kg	24,39	20-25 mg/kg
Relación Ca/creatinina	166,5	<150 mg/dL
Depuración de creatinina	141	80 – 130 mL/min
Fósforo sérico	3,40	2,5 – 4,8 mg/dL
Fósforo urinario	1848,0	340 – 2000 mg/dL
Reab. tubular de fosfato	73,65	>85 mg/dL
Sodio sérico	141	135 – 145 meq/L
Sodio urinario	168,3	
Potasio sérico	3,9	3,5 – 5,0 meq/L
Potasio urinario	39,27	
Citrato	227,86	>500 mg/dL
pH	6,89	
Cistina	Neg	

Tabla 3

Prueba diagnóstica de cloruro de amonio. Se realizan determinaciones seriadas de gases arteriales y pH urinario luego de la sobrecarga ácida con cloruro de amonio. Un paciente con acidosis tubular renal distal no acidificará su orina por la incapacidad para excretar los hidrogeniones.

	O	30'	h1	h2	h3	h4
pH	7,35	7,29	7,29	7,30	7,32	7,33
PCO ₂	42	28	30	31	27	31
PO ₂	92	96	102	97	102	103
HCO ₃	22	13	14	15	14	16
E.B	-3	-12	-12	-10	-11	-8
SAT O ₂	97	97	97	97	97	97
pH urinario	6,78	6,70	6,50	6,67	6,70	6,71

' minutos; h: hora

En UCI presentó como complicación infección respiratoria por *Klebsiella pneumoniae* siendo tratado con cefuroxima a dosis de 750 mg EV cada 8 horas. Su evolución luego fue satisfactoria. Al segundo día, luego de recibir tratamiento en base a reposición hidroelectrolítica, movilizaba los 4 miembros venciendo la gravedad y al quinto día fue extubado y trasladado al Servicio de Medicina Interna para continuar su estudio, posteriormente egresó, encontrándose seis meses después en buenas condiciones generales.

ECG: mostró bloqueo AV de primer y segundo grado en forma intermitente en la fase aguda con normalización después del tercer día luego de corregida la hipokalemia

Ecografía abdominal: litiasis renal bilateral. Signos importantes de nefrocalcinosis y calcinosis medular bilateral. Leve esplenomegalia.

Densimetría ósea: normal

DISCUSIÓN

En este paciente con parálisis flácida aguda el diagnóstico inicial fue síndrome de Guillian Barré, para lo cual la evolución clínica rápidamente obligó a replantear el caso al mejorar el paciente con la reposición de las alteraciones electrolíticas encontradas. La hipokalemia y la acidosis metabólica hiperclorémica inicialmente encontrada fueron atribuidas al síndrome diarreico pero luego de presentar deposiciones normales el problema persistió. Una hipercloremia con brecha de aniones (*anion gap*) normal en esta acidosis metabólica sugirió el diagnóstico de acidosis tubular renal distal.

La acidosis tubular renal es la denominación aplicada a un grupo de trastornos tubulares que poseen como característica común la incapacidad de acidificación normal de la orina con una función glomerular normal.

Estos defectos en el transporte tubular son aplicados para la reabsorción de bicarbonato, en la excreción de hidrogenión o en ambos lo cual puede resultar de un gran número de causas.

La acidosis tubular renal (ATR) ha sido tradicionalmente dividida en ATR proximal (tipo II), ATR distal o clásica (tipo I) y ATR asociada a hipoaldoste-

ronismo (tipo IV). El término ATR tipo III se ha abandonado y se refería a una forma presente en niños y con características de ATR distal y proximal, pues coexisten una pérdida renal marcada de bicarbonato y una incapacidad de disminuir el pH urinario. Algunos estudios de seguimiento de estos casos han indicado que probablemente representen una variante de ATR distal en niños.

ATR proximal (tipo II): Asociada con pérdida de bicarbonato por defectos en la reabsorción de éste en el túbulo proximal raramente tiene lugar como fenómeno aislado y usualmente se asocia con otros trastornos del transporte tubular (síndrome de Fanconi) asociándose a la pérdida urinaria de aminoácidos, ácido úrico, glucosa y fosfato. La enfermedad ósea es mucho menos frecuente debido a que la pérdida urinaria de calcio es un rasgo menos constante por lo que es raro encontrar hipercalciuria, nefrocalcinosis, nefrolitiasis.

ATR tipo IV: Esta forma puede resultar de numerosas causas por disminución de la aldosterona, incremento de la resistencia renal a la aldosterona o la presencia de un antagonista como la espirinolactona. Se asocia con hipokalemia. Estos pacientes son capaces de elaborar una orina con una acidez máxima en presencia de cualquier nivel de acidemia sistémica, sin embargo, en ausencia de una adecuada función de la aldosterona estos pacientes no logran secretar una cantidad suficiente de hidrogeniones para mantener un equilibrio ácido básico normal.

ATR tipo I: Está caracterizada por una disminución de la secreción neta de hidrogeniones en los túbulos colectores de tal forma que el pH urinario no puede ser disminuido por debajo de 5,3, lo cual quedó evidenciado en este paciente al realizarle la prueba diagnóstica de sobrecarga ácida que consiste en darle al paciente por vía oral 0,1 g/kg de cloruro de amonio para lograr una acidosis metabólica en el paciente pero manteniendo un pH urinario inadecuadamente alto para un grado dado de acidosis metabólica¹.

En presencia de acidosis metabólica con bicarbonato plasmático < 20 meq/L el pH urinario debe ser inferior a 5,3. El hallazgo contrario, como en este caso donde el menor pH urinario fue 6,5, es diagnóstico de un trastorno en la acidificación renal (ATR distal).

La ATR distal puede tener lugar con enfermedades asociadas o sin ellas²⁻⁵. Cuando ocurre en ausencia de cualquier otro estado patológico se denomina primaria y si tiene lugar en presencia de otra enfermedad se denomina secundaria. En este paciente no se encontró otra enfermedad asociada.

Es consecuencia del trastorno en la secreción distal de hidrogeniones la reabsorción incompleta del anión bicarbonato filtrado, lo que debería acompañarse de la secreción de cationes (principalmente Na y K). La pérdida de Na conduciría a la contracción de volumen lo que ocasionaría un hiperaldosteronismo secundario con mayor pérdida de K. Esto explica la hipokalemia observada en estos pacientes.

Si la hipokalemia es lo suficientemente severa, como en este caso, puede desarrollar parálisis flácida con insuficiencia respiratoria lo cual ha sido reportado ocasionalmente en la literatura mundial⁶⁻¹¹.

Es característica de estos pacientes la formación de cálculos y nefrocalcinosis (observado en este paciente), que ocurre en aproximadamente las tres cuartas partes de estos pacientes y casi nunca presente en la ATR proximal, explicado por una excreción aumentada de calcio en una orina relativamente alcalina que favorece el depósito de calcio.

La acidemia también ejerce un efecto directo sobre los túbulos renales e inhibe tanto la reabsorción de fosfato y calcio, y eventualmente se desarrolla hipofosfatemia e hipocalcemia. Aunque en este caso la hipofosfatemia fue notoria acompañada de una disminución de la reabsorción tubular de fosfato, no se encontró hipocalcemia pero sí aumentó en la excreción de calcio.

La base del tratamiento consiste en la administración de álcali para controlar la acidosis en forma sostenida.

En resumen la ATR tipo I usualmente se asocia con hipokalemia, hipercalciuria, hiperfosfatemia, nefrolitiasis y nefrocalcinosis y debería sospecharse en cualquier paciente con acidosis metabólica con *anion gap* normal y pH urinario mayor de 5,3.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Caruana RJ, Buckalew VM Jr. The syndrome of distal (type 1) renal tubular acidosis. Clinical and laboratory findings in 58 cases. *Medicine (Baltimore)* 1988;67 (2):84-99.
2. Christensen KS. Hypokalemic paralysis in Sjögren's syndrome secondary to renal tubular acidosis. *Scand J Rheumatol* 1985;14:58-60.
3. Severe hypokalaemia and respiratory arrest due to renal tubular acidosis in a patient with Sjögren syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(9):2201-3.
4. Poux JM, Peyronnet P, Le Meur Y, Favereau JP, Charnes JP, Leroux-Robert C. Hypokalemic quadriplegia and respiratory arrest revealing primary Sjögren's syndrome. *Clin Nephrol* 1992;37(4):189-91.
5. Pun KK, Wong CK, Tsui EY, Tam SC, Kung AW, Wang CC. Hypokalemic periodic paralysis due to the Sjögren syndrome in Chinese patients. *Ann Intern Med* 1989;110(5):405-6.
6. Chang YC, Huang CC, Chiou YY, Yu CY. Renal tubular acidosis complicated with hypokalemic periodic paralysis. *Pediatr Neurol* 1995;13:52-4.
7. Deda G, Ekim M, Guven A, Karagol U, Tumer N. Hypopotassemic paralysis: a rare presentation of proximal renal tubular acidosis. *J Child Neurol* 2001;16 (10): 770-1
8. Goransson LG, Apeland T, Omdal R. Hypokalemic pereses secondary to renal tubular acidosis. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000; 120 (3): 324-5
9. Hattori N, Hino M, Ishihara T, Moridera K, Ikekubo K, Kurahachi H. Hypokalemic paralysis associated with distal renal tubular acidosis. *Intern Med* 1992;31(5):662-5
10. Raynal C, Durupt S, Durieu I, Boudray C, Bouhour F, Levrat R, et al. Hypokalemic quadriplegia with distal tubular acidosis revealing a case of primary Gougerot-Sjogren syndrome. *Presse Med* 1999;28(35):1935-7.
11. Tsuboi Y, Nijjima K, Jyoshita Y, Yoshida M, et al. A case of renal tubular acidosis type I RTA with Sjögren's syndrome, hypokalemic periodic paralysis, and selective hypoaldosteronism. *Saishin Igaku* 1990;45:610-7.