

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

ESTIMULACIÓN MULTISITIO EN PACIENTES CON DISFUNCIÓN VENTRICULAR SEVERA Y TRASTORNOS DE CONDUCCIÓN

Dr. Roberto Zayas Molina,¹ Dra. Amalia Peix González,¹ Dr. Jesús Castro Hevia,² Dr. Miguel A. Quiñones Pérez,³ Dra. Yanela Fayat Rodríguez,³ Dra. Margarita Dorantes Sánchez,⁴ Dr. Francisco Dorticós Balea⁵

RESUMEN

La estimulación multisitio constituye una alternativa terapéutica para pacientes con disfunción ventricular severa. Esta técnica fue utilizada en 6 pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria, clase funcional III-IV y bloqueo de rama izquierda, para evaluar su eficacia. Se programaron intervalos PR variables para estimulación: Biventricular: entre el seno coronario o el ventrículo izquierdo y la punta del ventrículo derecho; y Bifocal: entre el tracto de salida y la punta del ventrículo derecho. Se realizó una ventriculografía nuclear en estado basal, a los 7 días y a los 6 meses posimplantación, para medir las fracciones de eyección, el sincronismo ventricular y el índice de regurgitación mitral. Durante el seguimiento, 2 pacientes hicieron insuficiencia cardíaca refractaria y uno de ellos falleció (estimulación bifocal). La mejoría de la fracción de eyección y de la capacidad funcional fueron evidentes con la estimulación biventricular. Esta técnica resultó eficaz en el tratamiento de la disfunción ventricular severa.

DeCS: ESTIMULACION CARDIACA ARTIFICIAL/métodos; MIOCARDIOPATIA CONGESTIVA/terapia; DISFUNCION VENTRICULAR/terapia; MARCAPASO ARTIFICIAL; INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA/terapia.

La estimulación doble cámara con intervalo PR corto fue utilizada durante el inicio de la década del 90, como una alternativa en el tratamiento de pacientes con miocardiopatía dilatada y disfunción ventricular. Sin embargo, los resultados obtenidos con la aplicación de la técnica han sido muy controvertidos.¹⁻³

En los últimos años, se han ensayado variantes de estimulación multisitio, para tratar a pacientes con disfunción ventricular severa y trastornos de conducción intraventricular. El fundamento teórico que sustenta esta modalidad está determinado por los efectos negativos que producen el bloqueo de rama izquierda (BRI) y la estimulación eléctrica en la punta

del ventrículo derecho (VD) sobre la hemodinamia cardíaca.^{4,7} En ambos casos, se origina un retraso eléctrico y mecánico de la sístole ventricular izquierda, asociado a una secuencia anormal de activación eléctrica. El asincronismo resultante en la actividad de los ventrículos y probablemente, entre la aurícula y ventrículo izquierdos, condicionan un mayor deterioro de la función cardíaca,^{4,5} ya comprometida por la cardiopatía de base. El BRI se asocia además, a dilatación progresiva del ventrículo izquierdo (VI) y a regurgitación mitral.⁸

La mejoría clínica de estos pacientes es multifactorial y está determinada, entre varios elementos, por la resincronización de la actividad eléc-

¹ Investigador Auxiliar.

² Especialista II Grado.

³ Especialista I Grado.

⁴ Investigador Titular.

⁵ Investigador Titular. Jefe Servicio Arritmias y Estimulación Cardíaca del ICCCV.

trica y contráctil del corazón y por la mejoría de la insuficiencia mitral.

En distintos centros se han aplicado diversas técnicas de estimulación:⁹⁻¹⁴

1. Biventricular: a través del seno coronario o directamente en el ventrículo izquierdo.
2. Bifocal: a través del ventrículo derecho.

Los objetivos fundamentales de este estudio fueron:

- a) Evaluar los resultados iniciales obtenidos con la estimulación multisitio, en 6 pacientes con miocardiopatía dilatada, disfunción ventricular severa (grado III-IV de la NYHA) y BRI.
- b) Evaluar de forma comparativa, los resultados obtenidos con las diferentes modalidades de estimulación multisitio (biventricular y bifocal), en los pacientes estudiados.

MÉTODOS

Entre marzo de 1999 y junio de 2000, se implantaron marcapasos doble cámara para estimulación multisitio (biventricular o bifocal) a 6 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica severa, refractaria al tratamiento farmacológico (capacidad funcional III-IV de la NYHA), miocardiopatía dilatada (4 primarias y 2 isquémicas) y BRI (QRS mayor de 140 ms).

El promedio de edad en estos enfermos fue de 57 años; 4 del sexo masculino y 2 del femenino.

La estimulación biventricular se realizó del tipo DDD o VDD, para lo cual se implantó un catéter bipolar en la aurícula derecha alta (ADA) del tipo Y 53-BP que se conectó al canal auricular del marcapaso. En la punta del VD se situó un catéter unipolar convencional TIR 60-UP y la estimulación del VI se hizo epicárdica en 2 pacientes, con un catéter ELC 54-UP implantado mediante una toracotomía lateral izquierda. En otro enfermo se utilizó un catéter unipolar convencional TIR 60-UP introducido en el seno coronario. En ambas circunstancias, los electrodos ventriculares fueron conectados al canal ventricular del marcapaso

doble cámara, mediante un adaptador externo en forma de Y para cables bipolares y un terminal en línea. El cátodo se situó en el ventrículo izquierdo.

La estimulación bifocal se realizó también DDD o VDD, con un catéter (cátodo) de fijación activa YP 60-UP situado en la región septal del tracto de salida del ventrículo derecho (TSVD) y otro TIR 60-UP en la punta; ambos se conectaron al canal ventricular del marcapaso, mediante el adaptador externo referido. Para la ADA se utilizó un catéter similar al señalado anteriormente.

Los marcapasos doble cámara DROMOS DR, PHYSIOS y los cables utilizados corresponden a la firma Biotronik.

La función ventricular fue evaluada antes de la implantación, a los 7 días y a los 6 meses posimplantación, mediante una ventriculografía nuclear realizada en el Departamento de Medicina nuclear del Instituto, con una cámara gamma digital TOSHIBA GCA-501 S, en proyecciones oblicua anterior izquierda a 35 ° (con 10 ° de desviación caudal) y lateral izquierda de 70 °.¹⁵

Como radiofármacos se utilizaron eritrocitos marcados *in vivo* con 17 MBq de tecnecio-99m (Tc-99m) por kg de peso corporal y se realizaron los cálculos para obtener la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI),¹⁶ el índice de regurgitación mitral (IRM)¹⁷ y la actividad sincrónica de los ventrículos (T p-p, tiempo que media entre las contracciones máximas de ambos ventrículos).¹⁸ Estas mediciones fueron realizadas con los intervalos PR programados a 50, 75, 100 y 120 ms con modos de estimulación uni y bipolar.

Se consideraron como cifras normales los valores siguientes:

FEVI: 55 %, T p-p: 20 +/-18, IRM: 1.2.

En todos los casos se hicieron mediciones de los intervalos PR y la anchura del QRS, en los ECG previos y posestimulación.

La programación permanente del marcapaso dependió de los resultados obtenidos con la ventriculografía radioisotópica.

RESULTADOS

La mejoría clínica fue evidente durante los 6 meses posteriores a la implantación del sistema de estimulación. La capacidad funcional se modificó de un grado III-IV a I-II en todos los casos.

La FEVI se modificó de 18 % a 27 % (tabla 1). Hubo una mejoría en la sincronización eléctrica de los ventrículos, sin modificación importante del IRM

TABLA 1. Variables analizadas con la estimulación multisitio

	FEVI (%)	Tp-p	IRM
Basal	18	148	3
Postestimulación	27	60	1

FEVI: fracción de eyección del VI, Tp-p: tiempo entre contracción de ambos ventrículos. IRM: índice de regurgitación mitral.

Como se observa en la figura 1, los pacientes con estimulación biventricular tuvieron un incremento notable de la FEVI, superior al observado con la estimulación bifocal (fig. 2). En ambos grupos, se obtuvo mejoría en la sincronización de los ventrículos, aunque con la estimulación bifocal las cifras quedaron por encima de los valores normales (fig. 1).

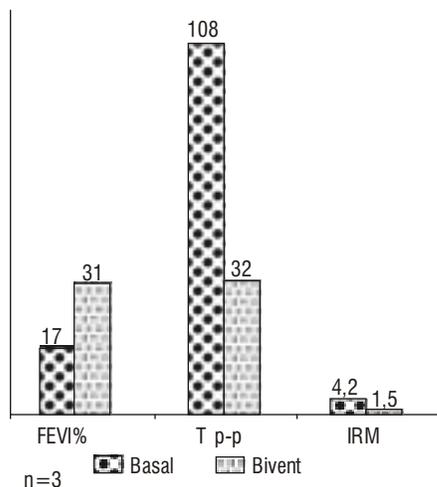


FIG. 1 Variables analizadas con la estimulación biventricular.

En la tabla 2, se pueden observar las modificaciones de la FEVI y el sincronismo de los ventrículos en cada uno de los casos con estimulación

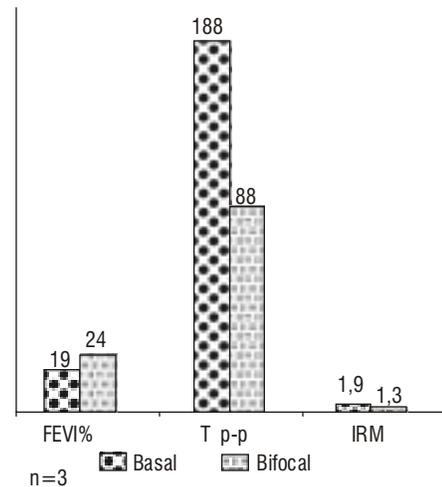


FIG. 2. Variables analizadas con la estimulación bifocal

biventricular. Aunque en el paciente 1, el Tp-p no alcanzó cifras normales, la FEVI aumentó más del doble (10 a 25 %) del valor basal. En el 2do. paciente, la FEVI se incrementó poco, pero los ventrículos se resincronizaron y la mejoría clínica fue importante. Este caso tuvo un fallo de estimulación del marcapaso, por aumento de umbral del electrodo ubicado en el seno coronario (VI), a los 2 meses de la implantación. Esto provocó la descompensación de su insuficiencia cardíaca, con un grado de severidad tal, que necesitó ingreso y el uso de medidas terapéuticas de urgencia (incluido el apoyo adrenérgico con dopamina y dobutamina a dosis elevadas), hasta que se restableció la estimulación adecuada. La evolución posterior fue favorable, similar a la del resto de los pacientes con estimulación biventricular.

La estimulación biventricular fue utilizada en un paciente (caso 3) que tenía implantado un marcapaso bicámara por un bloqueo auriculoventricular y presentaba una disfunción ventricular severa grado III-

TABLA 2. FEVI, IRM y Tp-p en los pacientes con estimulación biventricular

	Basal			Postestimulación		
	FEVI	Tp-p	IRM	FEVI	Tp-p	IRM
Caso 1	10	133	5,3	25	68	1,8
Caso 2	22	84	2,3	28	21	1,2
Caso 3	18	107	5	39	8	1,5

FEVI: fracción de eyección del VI, Tp-p: tiempo entre la contracción de ambos ventrículos, IRM: índice de regurgitación mitral.

IV, así que el BRI era inducido por la estimulación desde la punta del VD.

En el grupo de estimulación bifocal (tabla 3), 2 de los pacientes mejoraron el sincronismo eléctrico de los ventrículos, aunque las cifras quedaron lejos de la normalidad. El caso restante tuvo una resincronización óptima, con mejoría de la FEVI (20 al 28 %).

TABLA 3. FEVI, IRM y Tp-p en los pacientes con estimulación bifocal

	Basal		Posestimulación			
	FEVI	Tp-p	IRM	FEVI	Tp-p	IRM
Caso 1	12	384	2,2	16	182	1,2
Caso 2	21	70	1,6	28	65	1,2
Caso 3	25	110	1,9	28	16	1,6

FEVI: fracción de eyección del VI, FEVD: fracción de eyección del VD, Tp-p: tiempo entre contracción de ambos ventrículos, IRM: índice de regurgitación mitral.

En el ECG basal se observó un intervalo PR promedio de 192 ms, que quedó programado a 75 ms en 5 de los 6 enfermos posestimulación, de acuerdo con los resultados del estudio con radioisótopos. El QRS se estrechó de 178 a 141 ms con la estimulación (tabla 4).

TABLA 4. ECG basal y posestimulación

	Intervalo PR		Duración QRS	
	Basal	Posest	Basal	Posest
Caso 1B	200	75	150	135
Caso 2B	240	75	160	130
Caso 3B	200	100	200	150
Caso 1BV	180	75	180	144
Caso 2BV	170	75	200	146
Caso 3BV	160	75	180	142
Promedio	192	79	178	141

El IRM fue mayor en el grupo de estimulación biventricular (valor de 4) y la reducción fue importante (fig. 1). En los casos con estimulación bifocal, esta variable se modifica poco (1,9 a 1,3).

Entre los 6 y 12 meses de seguimiento 2 de los pacientes con estimulación bifocal (casos 1 y 2) comenzaron a presentar cuadros de insuficiencia cardíaca que precisaron ingreso. Uno de ellos falleció posteriormente (caso 2). Los enfermos con estimulación biventricular, mantuvieron una evolución favorable en el mismo tiempo de seguimiento, con incremento de la tolerancia al esfuerzo.

DISCUSIÓN

A pesar de que hubo una mejoría clínica en todos los pacientes en el primer semestre de seguimiento, la estimulación biventricular resultó más efectiva que la bifocal. El comportamiento de la FEVI, la mejoría de la capacidad funcional y la reducción del IRM, expresan claramente la superioridad de la primera. No obstante, son muy pocos casos para hacer conclusiones.

En el grupo de estimulación bifocal, no se logró una mejoría sustancial de la FEVI, ni una resincronización óptima de los ventrículos.

Es importante destacar la evolución tórpida de los enfermos con estimulación bifocal a partir de los 6 primeros meses de evolución; 2 de los 3 casos comenzaron a presentar cuadros de insuficiencia cardíaca a repetición, a pesar del funcionamiento del sistema de estimulación y 1 de ellos falleció. La explicación para este fenómeno pudiera estar relacionada con el agravamiento de la enfermedad cardíaca de base, la ineffectividad de la estimulación, las indisciplinas en el seguimiento de la terapéutica, la gravedad de los pacientes en este grupo o un híbrido entre estos factores. Sin embargo, en ambos enfermos, el QRS espontáneo no fue muy ancho (150 y 160 ms), no se obtuvo una resincronización óptima de los ventrículos y la insuficiencia mitral no fue importante. Este último factor, parece ser uno de los determinantes en la mejoría clínica de los enfermos.^{19,20}

Existen reportes que señalan la efectividad de la estimulación en el TSVD para mejorar la función del VI,^{9,10} pero los resultados en nuestros primeros casos no han sido satisfactorios hasta el momento.

La anchura del QRS y el asincronismo de los ventrículos, pudieran ser elementos definitorios a la hora de seleccionar los enfermos para este proceder. La mejoría de la función contráctil se produce a partir de la corrección del trastorno eléctrico de la conducción, por tanto, es lógico suponer que a mayor anchura del QRS y asincronismo, mayores sean las posibilidades de mejoría. De igual forma, la presencia de insuficiencia mitral es un elemento a tener en cuenta. El acortamiento del intervalo PR con la estimulación también parece guardar relación con una

evolución favorable, sobre todo, en los enfermos que tienen un bloqueo auriculoventricular de primer grado e insuficiencia mitral diastólica.^{14,19,20}

La modificación de la secuencia de la activación ventricular, junto a la resincronización de los ventrículos y la reducción de la regurgitación mitral, parecen determinantes en la mejoría de los pacientes con disfunción ventricular severa y BRI.^{11-14,19-21}

El aumento de la capacidad funcional con mejor tolerancia al esfuerzo físico y el aumento de la FEVI, son la mejor expresión de la efectividad de la técnica.

Por todo lo anterior concluimos que la estimulación multisitio (biventricular) resultó una opción efectiva en el tratamiento de la disfunción ventricular severa y que la modalidad biventricular fue más eficaz que la bifocal.

SUMMARY

The multisite pacing is a therapeutic alternative for patients with severe ventricular dysfunction. This technique was used in 6 patients with functional class III-IV refractory heart failure and left bundle branch block to evaluate its efficiency. Variable PR intervals were programmed for biventricular pacing between the output tract and the apex of the right ventricle. A nuclear ventriculography in basal state was performed on the 7th day and on the 6th month after the implantation to measure the ejection fractions, the ventricular synchronism and the mitral regurgitation index. During the follow-up, 2 patients had refractory heart failure and one of them died (bifocal pacing). The improvement of the ejection fraction and of the functional capacity were evident with the biventricular pacing. This technique proved to be efficient in the treatment of severe ventricular dysfunction.

Subject headings: CARDIAC PACING, ARTIFICIAL/methods; CARDIOMYOPATHY, CONGESTIVE/therapy; VENTRICULAR DYSFUNCTION/therapy; PACEMAKER, ARTIFICIAL; HEART FAILURE, CONGESTIVE/therapy.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hochleitner M, Hortnagl H, Ng CK, Hortnagl H, Gschnitzner F, Zechmann W. Usefulness of physiologic dual-chamber pacing in drug-resistant idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 90;66:198-202.
2. Brecker SJ, Xiao HB, Sparrow J, Gibson DJ. Effects of dual chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1992;340:308-1312.
3. Glikson M, Espinosa RE, Hayes DL. Expanding indications for permanent pacemakers. *Ann Intern Med* 1995; 123:443-451.
4. Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, Gras D, Backdach H, Mundler O et al: Multisite pacing for end-stage heart failure. *Pace* 1996;19:1748-1757.
5. Blanc J-J, Etienne Y, Gilard M, Mansourati J, Munier S, Bosch J et al. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure. Results of an acute hemodynamic study. *Circulation* 1997;96:3273-3277.
6. Chirife R. Left ventricular function during right heart pacing. Guest editorial. *Pace* 1994;17:1451-1455.
7. Chirife R, Ortega DE, Barja L, Salazar A. Effect of right ventricular pacing on left heart atrioventricular interval. Definition of interventricular conduction time. *Cardiostim* 94. *Eur JCPE* 1994;4:41.
8. Littman L, Simanki JD. Hemodynamic implication of left bundle branch block. *J Electrocardiol* 2000;33 Suppl:115-21.
9. Pachón Mateos JC, Albornoz RN, Pachón Mateos EI, Gimenez M, Pachón MZ, Santos Filho ER et al. Right ventricular bifocal stimulation in treatment of the dilated cardiomyopathy with heart failure. *Arq Bras Cardiol* 1999;73:485-98.
10. Pachón Mateo JC, Pachón Mateo JC, Albornoz RN, Pachón Mateo EI, Gimenez M. Estimulacao elétrica na insuficiencia cardiaca. Marcapasso ventricular direito bifocal. *Reblampa* 2000;13:211-217.
11. Daubert Jc, Ritter P, Le Breton H, Gras D, Leclercq C, Lazarus A et al. Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary sinus. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:239-241.
12. Aurichio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P et al. The pacing therapies for congestive heart failure (PATH-CHF) study: design and endpoints of a prospective randomized multicenter study. *Am J Cardiol* 1999;83(5B):130D.
13. Kass DA, Chen Ch, Curry C, Talbot M, Berger R, Fetich B et al.: Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 1999;99:1567-1573.
14. Lima de Brito H, Nero F, Pittella LE, Maroco R Marques M. Estimulacao cardiaca artificial como tratamento dos pacientes com miocardiopatia dilatada e insuficiencia cardiaca. Novos conceitos, novas técnicas e necessidade de atualizacao. *Reblampa* 2000;13(4):185-193.
15. Lakner K, Klotz E, Kalender W. Evaluación asistida por ordenadores de imágenes cardiológicas de tecnecio sincronizadas por ECG. *Rev Electromédica* 1986;2:113-118.
16. Maddox DE, Wynne J, Vren R. Regional ejection fraction: a quantitative radionuclide index of regional left ventricular performance. *Circulation* 1979;59:1001-1007.
17. Peix A, Ponce F, López A, Prohías J, Abreu J, Barrera JD et al. Comparación entre el grado de regurgitación mitral detectada por ventriculografía nuclear y por ecocardiograma Doppler. Evaluación de la respuesta hemodinámica a la Nisoldipina. *Rev Cubana Cardiol* 1999;13(1):122-29.

18. Toussaint JF, Peix A, Lavergne T, Kolar P, Alonso C, Le Heuzey JY, et al: Reproducibility of the ventricular synchronization parameters assessed by multiharmonic phase analysis of radionuclide angiography in the normal heart. *Int Journal of Cardiac imaging* (in press).
19. Andrade AA, Martinellifilho M, Costa R. Estimulacao cardiaca artificial na terapeutica da insuficiencia cardiaca. *Reblampa* 2000;13(4):195-202.
20. Ansalone G, Trambaiolo P, Giorda GP, Giannantoni P, Ricci R, Santini M. Multisite stimulation in refractory heart failure. *G Ital Cardiol* 1999;29:451-459.
21. Prinzen FW, Van Oosterhout MF, Vanagt WY, Storm C, Reneman RS. Optimization of ventricular function by improving the activation sequence during ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1998;11:2256-2260

Recibido: 23 de noviembre de 2001. Aprobado: 7 de diciembre de 2001.

Dr. *Roberto Zayas Molina*. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Ciudad de La Habana, Cuba.

Hospital Clínicoquirúrgico "General Calixto García"
Servicio de Dermatología

LIQUEN ESCLEROSO Y ATRÓFICO EXTRAGENITAL

Dra. Marisela Moreira Preciado,¹ Dr. José G. Díaz Almeida² y Edilisa Moredo Romo³

RESUMEN

Se actualizaron algunos aspectos del liquen escleroso y atrófico (LEA) y se presentaron los resultados del estudio clínico-epidemiológico de 12 pacientes con LEA extragenital. Todos los casos revisados pertenecían a la raza blanca y la mayor incidencia se encontró en mujeres mayores de 40 años. La localización de las lesiones fue más frecuente en el tórax.

DeCS: LIQUEN ESCLEROSO Y ATRÓFICO/epidemiología; LIQUEN ESCLEROSO Y ATRÓFICO/quimioterapia; ESTUDIOS RETROSPECTIVOS; GENITALES/lesiones.

El LEA es una dermatosis de evolución crónica que se caracteriza por manchas, pápulas y placas blancas y brillantes y tapones córneos foliculares. Las lesiones forman grupos, pero sin unirse. En su etapa inicial suelen ser esclerosas después se produce una atrofia apergaminada de las mismas. Ocasionalmente, sobre estas lesiones aparecen ampollas que pueden ser hemorrágicas.

Las lesiones del LEA extragenital pueden ser asintomáticas o producir prurito, ardor y tensión local. La afección es más frecuente en mujeres que en hombres y también puede verse en la infancia.¹

El LEA es una afección poco frecuente, pero se desconoce su prevalencia real. La localización más frecuente es la genital¹⁻² y en su forma extragenital se observa principalmente en el tronco.

La etiología del LEA es desconocida. Se plantea la existencia de una susceptibilidad genética y asociación con mecanismos de autoinmunidad.

También se ha sugerido infección por virus de las verrugas y por *Borrelia burgdorferi*³ y la posible

patogénesis hormonal por un clon epidérmico con sensibilidad androgénica alterada.⁴ Clifton y otros en un estudio inmunohistoquímico de receptores de andrógeno en LEA evidenciaron pérdida de estos receptores en la piel afectada.⁵

Las características histopatológicas del LEA en lesiones tempranas son: engrosamiento de la epidermis con tapones hiperqueratósicos foliculares y más tardíamente atrofia. Puede encontrarse vacuolización de las células de la membrana basal y bulas en la unión dermo-epidérmica. En la dermis se observa homogenización del tejido colágeno y pérdida de las fibras elásticas y un infiltrado de células mononucleares perivascular o en bandas.

MÉTODOS

Realizamos un estudio retrospectivo de 5 años de las características clínico epidemiológicas en pacien-

¹ Especialista de II Grado en Dermatología. Profesora Asistente.

² Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular.

³ Especialista de I Grado en Dermatología.

tes adultos con diagnóstico confirmado con examen histopatológico, de liquen escleroso y atrófico, en el Departamento de Dermatología del Hospital Clínicoquirúrgico “General Calixto García”.

RESULTADOS

Todos los pacientes del estudio pertenecían a la raza blanca. De ellos 9 correspondieron al sexo femenino y sólo 3 al masculino. Se ha reportado mayor incidencia del sexo femenino de 10:1 respecto a los hombres.⁶

Todas las mujeres, excepto una, tenían más de 40 años, o sea, se encontraban en edad menopáusica o posmenopáusica. La paciente de menos de 40 años comenzó sus lesiones durante un embarazo.

La localización de las lesiones fue más frecuentemente encontrada en el tronco, como lesiones únicas, de diferentes tamaños (fig. 1) con 10 pacientes y en miembros superiores (fig. 2) y miembros inferiores (fig. 3) en 1 paciente respectivamente. Esto concuerda con lo reportado en la literatura en cuanto a localización en la forma de LEA extragenital.



FIG. 1. *Liquen escleroso atrófico.*

De los 12 pacientes, 11 tenían una larga evolución de sus lesiones. Los síntomas referidos fueron prurito y tirantez de la región afectada.



FIG. 2. *Liquen escleroso atrófico en miembro superior izquierdo.*



FIG. 3. *Liquen escleroso atrófico en miembro inferior derecho.*

Un caso presentaba antecedentes familiares de padre con vitiligo. No encontramos otras afecciones de interés asociados al LEA. Se ha reportado asociación con esclerodermia y se ha planteado la posible etiología común de ambos procesos.⁸

El resultado del estudio histopatológico de las lesiones fue concluyente de LEA en todos los casos.

Los pacientes fueron tratados con cremas de corticosteroides y se observó ligera mejoría de los síntomas y la fibrosis.

DISCUSIÓN

Consideramos que el hecho de que nuestros casos sean sólo de la forma extragenital es por que los pacientes con lesiones genitales de este tipo no han concurrido al Servicio de Dermatología sino que han sido vistos en Servicios de Ginecología o Urología.

Nuestros resultados con respecto al sexo coinciden con los de la literatura revisada donde se reporta una mayor incidencia del sexo femenino con una proporción de 10: 1 respecto al masculino.⁶

El LEA se presenta con más frecuencia en la mujer en los años perimenopáusicos y posmenopáusicos.⁷ Estos hallazgos parecen corresponder a la influencia de factores hormonales en la afección. En nuestro estudio, las mujeres de más de 40 años representan el 88,8 % de todas las mujeres y en uno de los casos la afección comenzó durante el embarazo.

El LEA puede tener localización genital o extragenital. Se ha reportado la ocurrencia del LEA

como fenómeno de Kobner en regiones de trauma y abuso sexual.¹ También se ha descrito su desarrollo en un patrón correspondiente a las líneas de Blaschko.⁴ En nuestros pacientes la localización más frecuente fue en tronco, lo cual coincide con lo reportado por los autores.

Se ha reportado asociación del LEA con la esclerodermia, y se ha planteado la posible etiología común de ambos procesos.⁸ Nosotros no encontramos ningún caso con esta asociación, pero sí un caso presentó antecedentes familiares de vitiligo, lo cual puede representar relación con enfermedades autoinmunes.

Hasta el momento, el tratamiento más usado en el LEA son los corticoides de alta potencia¹⁻⁹ y ungüentos de testosterona,⁵ *Wakelin* y *James*¹⁰ reportan un caso con mejoría evidente con el uso de hidroxiclороquina. *Greve* y *otros*¹¹ reportan un caso con extirpación completa de lesiones sin secuelas, con láser pulsado, mientras que *Kartamaa* y *Reitamo*,¹² en un estudio con tratamiento de láser de dióxido de carbono reportan buenos resultados.

Nuestros casos todos fueron tratados con corticoides de alta potencia y se obtuvo ligera mejoría, también uno de los casos, que está recibiendo tratamiento con láser continuo de helio neón, ha evidenciado mejoría.

SUMMARY

Some aspects on lichen sclerosus et atrophicus (LSA) were updated and the results of the clinicoepidemiological study conducted among 12 patients with extragenital lichen sclerosus et atrophicus were presented. All the reviewed cases corresponded to white individuals and the highest incidence was observed in women over 40. The most frequent localization of the injuries was the thorax.

Subject Headings: LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS/epidemiology; LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS/drug therapy; RETROSPECTIVE STUDIES; GENITALIA/injuries.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Lancet* 1999;353(9166):1777-83.
2. Lipscombe TK, Wayte J, Wojnarowska F, Marren P, Lazzi G. A study of clinical and aetiological factors and possible associations of lichen sclerosus in males. *Austr J Dermatol* 1997;38(3):132-6.
3. De Vito JR, Merogi AJ, VoT, Boh EE, Fung HK, Freeman SM, et al. Role of *Borrelia Burgdorferi* in the pathogenesis of morphea/scleroderma and lichen sclerosus et atrophicus: a P C R study of thirty cases. *J Cutan Pathol* 1996;23(4):350-8.
4. Libow LF, Coots NV. Lichen sclerosus following the lines of Blaschko. *J Am Acad Dermatol* 1998;38(5 Pt 2):831-3.

5. Clifton MM, Garner IB, Kohler S, Smoller BR. Immunohistochemical evaluation of androgen receptors in genital and extragenital lichen sclerosis: evidence for loss of androgen receptors lesional epidermis. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(1):43-6.
6. Wallace HJ. Lichen sclerosis et atrophicus. *Traus St Johns Hosp Dermatol Soc* 1971;57:9.
7. Hall D. Lichen sclerosis: early diagnosis is the key to treatment. *Nurse Pract* 1996;21 (12 Pt 1):578, 61-2.
8. Lampert A, Fortier-Beaulieve M, Thomine E, Young P, Laurent P. Association of lichen sclerosis and monomelic scleroderma. *Ann Dermatol Venerol* 1995;122(3):102-4.
9. Dahlman-Ghozlan K, Hedblad MA, Krogh G von. Penile lichen sclerosis et atrophicus with clobetasol dipropionato 0.05 % cream: a retrospective clinical and histopathological study. *J Am Dermatol* 1999;40(3):451-7.
10. Wakelin SH, James MP. Extensive lichen sclerosis et atrophicus with bullae and ulceration –improvement with hydroxychloroquine. *Clin Exp Dermatol* 1994;19(4):332-4.
11. Greve B, Harlschuh W, Raulin C. Extragenital lichen sclerosis et atrophicus- Treatment with pulsed dye laser. *Hautarzt* 1999;50(11):805-8.
12. Katarmaa M, Reitamo S. Treatment of lichen sclerosis with carbon dioxide laser vaporization. *Br J Dermatol* 1997;136(3):356-9.

Recibido: 9 de abril de 2002. Aprobado: 4 de septiembre de 2002.

Dra. *Marisela Moreira Preciado*. Hospital Clínicoquirúrgico “General Calixto García”. Universidad y Calle J, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba.

Hospital Clínicoquirúrgico "General Calixto García"

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN SU FASE AGUDA

Dr. Antonio J. Ruibal León,¹ Dr. Gilberto Durán Torres² y Dra. Verónica M. González García¹

RESUMEN

Se realizó una revisión bibliográfica de la conducta a seguir frente a la enfermedad cerebrovascular isquémica desde el momento de admisión en los servicios de urgencia. Se tuvo en cuenta el tratamiento general y el específico. Se aportaron datos de los diferentes estudios llevados a cabo al respecto. Se incluyeron los últimos avances en cuanto al tratamiento trombolítico y se ofrecieron escalas clínicas que permiten una valoración orientadora del paciente afecto. Se concluyó que el tratamiento con medicamentos antiagregantes y el tratamiento trombolítico son eficaces en la atención de dicha entidad.

DeCS: TRASTORNOS CEREBROVASCULARES; TERAPIA TROMBOLITICA; TOMOGRAFIA; UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA.

El ictus isquémico comprende la trombosis cerebral y la embolia cerebral. Excepcionalmente, ambas enfermedades causan la muerte en las primeras horas, los pacientes llegan en estado de coma a los servicios de urgencias en una proporción pequeña, 5 % en la trombosis cerebral y 1 % en la embolia cerebral. La mortalidad de ambas durante la fase aguda (primeros 7d) está relacionada con las complicaciones neurológicas y extraneurológicas.

El principal mensaje de este capítulo es la necesidad de mantener la audacia y la eficacia y de abandonar el nihilismo terapéutico.

INFARTO CEREBRAL

En línea general, el tratamiento va dirigido a 3 aspectos básicos: neuroprotección, trombolisis y evitar o tratar las complicaciones. La neuroprotección,

en su concepción más abarcadora, incluye todas aquellas medidas farmacológicas y no farmacológicas encaminadas a la protección neuronal ante la isquemia.

La trombolisis (en fase II, de estudio en Cuba) aprobada en EE.UU. está dirigida a recanalizar la arteria ocluida y así limitar el daño, en un intento por tratar la causa básica.

Un aspecto básico durante la fase aguda es, sin duda, evitar las complicaciones, tratarlas si existen y lograr el inicio precoz de la rehabilitación.

SERVICIO DE URGENCIA

Cuando se recibe un paciente con ictus isquémico en el servicio de urgencia, las primeras medidas van encaminadas al soporte vital (si es necesario), a la evaluación general y a definir la causa del ictus.

¹ Especialista de II Grado en Medicina Interna. Verticalizado en Cuidados Intensivos. Profesor Asistente.

² Especialista de I Grado en Medicina Interna. Verticalizado en Cuidados Intensivos. Profesor Asistente.

SOPORTE VITAL

1. Se debe garantizar la vía aérea expedita (extracción de prótesis dentarias), efectuar intubación orotraqueal de ser necesaria y acoplar a un equipo de respiración artificial.
2. Canalizar vena periférica preferentemente (evitar cateterización del sistema venoso profundo pues contraindicaría una posible trombólisis) Obtener muestra de sangre para realizar hemoquímica hemátrimería y estudio de coagulación y de inmediato inyectar por esa vía dextrosa 50g más tiamina 50mg.
3. Evaluación inicial que incluye examen general y neurológico para precisar:
 - a) Puntaje de Glasgow del coma (anexo).
 - b) Escala de NIH (anexo).
 - c) Evitar que la TAM (tensión arterial media) > 140 mmHg la fórmula es : $(TAM = TAS + 2TAD / 3)$.
 - d) Realización de electrocardiograma (ECG).
4. Realizar tomografía axial computadorizada (TAC) lo más rápido posible.
5. Si en el paciente se cumplen los criterios establecidos, iniciar el tratamiento trombolítico en los hospitales aprobados para la ejecución de la Fase II del estudio.

II ETAPA DEL TRATAMIENTO

El paciente debe ser ingresado en una Unidad de Cerebrovascular o Unidad de Cuidados Intermedios, donde exista un equipo médico adiestrado y acreditado para el tratamiento de estos pacientes, donde se efectuará la atención médica progresiva: Continuar las medidas de soporte vital iniciadas en el servicio de urgencia y reconsiderar el tratamiento en dependencia de la magnitud de la lesión una vez evaluados los aspectos clínicos, hematológicos, electrocardiográficos y tomográficos.

Si el paciente estuviera en coma:

1. Colocar el tubo endotraqueal y aspirar con frecuencia las secreciones según necesidad.

2. Acoplar al respirador si es necesario.
3. Colocar sonda nasogástrica y abrirla a bolsa colectora las primeras horas para evitar la broncoaspiración. Vigilar el sangrado digestivo.
4. Cateterización vesical con medida horaria de la diuresis.
5. Evaluar cada 4 – 6 h el nivel de coma (aplicar la escala de Glasgow. Ver anexo 1).
6. Realizar hemogasometría según necesidad.
7. Tomar los signos vitales cada 1h.

Si el paciente estuviera consciente no aplique las medidas anteriores. Las acciones terapéuticas y de vigilancia que continúan son aplicables a todos los pacientes.

Recordemos que sólo el 5% llega en estado inconsciente.

1. La comunicación con el paciente, si es posible, es un elemento importante para darle seguridad y optimismo realista.
2. Suspender la vía oral durante las primeras 12 h.
3. Colocar o continuar una vía venosa periférica evitando las soluciones glucosadas, preferimos 2 000 mL/24 h de solución salina al 0,9 %, y vigilando las funciones cardíaca y renal.
4. Vigilancia de la tensión arterial. Si la TAM es menor de 140 mmHg sólo recomendamos vigilancia pues estos pacientes habitualmente por su edad tienen deteriorada la capacidad autorreguladora del flujo sanguíneo cerebral y en las condiciones de isquemia es importante mantener ese flujo a expensas de moderados aumentos de la presión de perfusión cerebral. Si la TAM > 140mmHg se recomienda.^{1,2}

- Captopril 25 mg/oral.
- Propanolol 1 mg EV y repetir según necesidad.
- Labetalol 1 – 5 mg /h EV.

La TA desciende a los 7d, sin ningún tratamiento del ictus, en aproximadamente el 40 % de los pacientes.

5. Lograr un adecuado balance hidromineral.
6. Mantener las cifras de glucemias dentro del rango normal, tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia son peligrosas para el cerebro. Si

sospecha que existe infección se debe tomar muestra para cultivo y comenzar el tratamiento con :

- Ciprofloxacina 500 mg c/12 h (vía oral).
- Cotrimoxazol 480 mg 2 tab c/12h (vía oral).
- Gentamicina 160 mg-240 mg vía IM - EV.
- Amikacina 500 mg - 1 000 mg IM- EV.

8. Realizar radiografía de tórax. Estar atentos a infección o broncoaspiración.
9. La alimentación del paciente se debe iniciar después de las primeras 12 h con alimentos líquidos, y en dependencia de la cooperación del paciente pasar a dietas blandas. Si el paciente no traga, la alimentación será por sondas nasogástricas.

Las necesidades calóricas son alrededor de 25 kcal/kg de peso /día. La alimentación parenteral sería la última alternativa, cuando no sea posible la alimentación enteral en cualquiera de sus tipos.

1. Realizar cambios posturales frecuentes para evitar úlceras por decúbito.
2. Rehabilitación precoz pasiva de las extremidades afectadas, y en dependencia del estado del paciente, sentarlo, así se evita una complicación temible como es la tromboflebitis de miembros inferiores y sus consecuencias. Si están afectados el lenguaje y las incontinencias fecal y urinaria se debe rehabilitar.
3. Evitar el uso de diuréticos, si existiera edema cerebral e hipertensión endocraneana documentadas por TAC recomendamos:
 - a) Elevar la cabecera de la cama 30 (no demostrada su eficacia).
 - b) Manitol 20 %, dosis inicial 1 - 2g/kg en 20 min y continuar 0,25 - 0,50 g /kg de peso c/4 - 6 h. La retirada no debe ser brusca.
 - c) Si hay necesidad, monitorizar la presión intracraneal (PIC) y ajustar la ventilación mecánica a los resultados de la PIC. No recomendamos la hiperventilación rutinaria para lograr PaCO₂ entre 25-28 mmHg a menos que los resultados del neuromonitoreo de la PIC así lo aconsejen.

Si el paciente presenta convulsiones aconsejamos.

1. Protección de la vía aérea.
2. Oxigenoterapia por máscara.

3. Normotermia.
4. Diazepam 10 mg en 2 min vía EV.
5. Fenitoína 16-18 mg/kg seguido de 125 mg EV c/8h (vigilancia electrocardiográfica).

Si no cesan las convulsiones, aplicar anestesia general con tiopental sódico.

1. Profilaxis de tromboflebitis recomendamos el uso de heparina sódica 5 000 U c/12 h s-c o heparina de bajo peso molecular (cálcica) 5 000-10 000 U s-c c/24 h.
2. Repetir tomografía al 3er día que es cuando se hacen habitualmente hipodensas las lesiones.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO

Los impresionantes avances en la fisiopatología y la imagenología de la ECV no se han correspondido con los modestos avances terapéuticos. Durante los últimos 30 años se han ensayado las más variadas drogas sin que la eficacia, la confiabilidad y, lo que es más importante, el descenso en la mortalidad y la discapacidad, se correspondan con ello. Recomendaremos las drogas cuya modesta utilidad han demostrado de forma convincente, en la actualidad, los estudios con buen diseño y abordaremos de manera especial el tratamiento trombolítico^{3,4} (Guidelines for the Management of patients with acute ischemic Stroke. American Heart Association 1999 Sitio Web) (Kasner S, Saver J, Levine S. Update from the 26th Annual International Stroke Conference Medscape, Neurology 2001).

I. TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE

La aspirina, la ticlopidina y el clopidogrel han mostrado su eficacia en el tratamiento preventivo primario y secundario. Recientes trabajos avalan la eficacia de estos productos en la fase aguda.

La aspirina debe usarse en dosis de 81 - 1 000 mg o 3 - 5 mg/kg/d. Dos estudios publicados en 1997, CAST ⁵ e IST, ⁶ con 40 000 pacientes en total demuestran que la aspirina salva o evita la recurrencia del proceso isquémico en 10 pacientes por cada 1 000 tratados.

La ticlopidina y el clopidogrel actúan, mediante la 5 ADP, ⁷ sobre el receptor purinérgico tipo II de baja afinidad, produce movilizaciones de calcio dentro de la plaqueta lo cual impide que el receptor glicoproteico IIb-IIIa se una al fibrinógeno y forme puentes interplaquetarios que facilitan la agregación plaquetaria. Son más costosos y los efectos desagradables de la ticlopidina son importantes sobre todo la hepatotoxicidad y la mayor frecuencia de agranulocitosis. Las dosis habituales de la ticlopidina son 250 mg c/12h y el clopidogrel 75 mg en dosis única.

Tres estudios multicéntricos se han llevado a cabo para evaluar la eficacia antiagregante de la ticlopidina, que fue la primera en comercializarse.

El *Canadian American Ticlopidine Study (CATS)* ⁸ comparó en 1 072 pacientes la ticlopidina a dosis 500 mg/d con el placebo y demostró una reducción al año del 12 % de ictus, infarto del miocardio o muerte vascular.

El *Ticlopidine Indobufén Stroke Study (TISS)* ⁹ comparó productos en 1 632 pacientes con reciente ataque isquémico transitorio. La reducción de AVE o infarto del miocardio fue del 50 % para el grupo ticlopidina.

El *Ticlopidine Aspirin Stroke Study (TASS)* ¹⁰ comparó el efecto de la ticlopidina a la dosis de 250 mg c/12 h o la aspirina a la dosis de 625 mg c/12 h en 3 069 pacientes con ataque isquémico reciente o ictus. A los 3 años se evaluaron los resultados y se observó una reducción del 12 % de ictus fatal o muerte en el grupo que recibió ticlopidina.

En conclusión, recomendamos para el tratamiento antiagregante en la fase aguda de la trombosis cerebral.

- Aspirina : Dosis: 3 – 5 mg/kg.
- Ticlopidina : Dosis: 250 mg/12h.
- Clopidogrel : Dosis: 75 mg /d.

La selección del medicamento estará en dependencia de la tolerancia del paciente, del costo y de la disponibilidad.

En el infarto cerebral se han ensayado en los últimos 50 años las más variadas drogas entre ellas revisten particular importancia los bloqueadores de los canales del calcio, y en especial la nimodipina.

Aunque convincentes y de incuestionable coherencia, las explicaciones fisiopatológicas del papel

del calcio en la neurotoxicidad no han demostrado la eficacia de los bloqueadores de los canales del calcio en la neuroprotección en la enfermedad cerebrovascular isquémica. La fisiología es sólida a la hora de mostrar las desgracias de un calcio intracelular descontrolado y disrregulado, en cambio la farmacología va a la zaga en su empeño de encontrar la forma de que mediante ese bloqueo se obtengan los resultados que el médico espera para sus pacientes. Quizá la respuesta no esté en bloquear el calcio sino en su modulación ¹¹⁻¹³

Se vislumbran esperanzas en la capacidad de control de la respuesta inflamatoria neuronal ante la injuria así como en la capacidad de influir en la supresión o regulación de ciertos estímulos apoptóticos.

La heparina sólo la recomendamos en dosis mínimas para prevenir las complicaciones derivadas de la postración, no para la enfermedad trombótica en sí.

No recomendamos otras drogas como dipiridamol, cinarizina, pentoxifilina ni piracetam.

TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO

Aún no se ha aprobado en Cuba. La aplicación de la estreptoquinasa recombinante en el tratamiento del infarto cerebral isquémico está en fase II. Los resultados hasta ahora son halagüeños y esperanzadores. En junio de 1996, la FDA aprobó el uso del activador hístico del plasminógeno para el infarto cerebral isquémico en los Estados Unidos de América basado en los resultados del *National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)* ¹⁴ que utilizó un estricto protocolo y fijó en 3 h el período de ventana terapéutica.

En Europa se realizó paralelamente el *European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)*, ¹⁵ con un período de ventana terapéutica mayor (6 h), los resultados no fueron tan buenos como los del NINDS; sin embargo cuando se analizaron los que fueron tratados antes de las 3 h, se observó que era recomendable su uso. Posteriormente, se realizó el *ECASS-II*, ¹⁶ que se publicó en octubre de 1998. Este estudio utilizó un protocolo semejante al usado en el NINDS y concluyó que la trombólisis aplicada dentro de las 3 primeras horas puede ser beneficiosa en el tratamiento del infarto cerebral isquémico.

Se han efectuado estudios con estreptoquinasa en Europa ¹⁷ y Australia ^{18,19} con resultados desfavorables, pero se utilizó un período de ventana de 6 h.

Analizando de manera global los resultados de los principales trabajos sobre trombólisis podemos sugerir algunas conclusiones que lejos de constituir una verdad absoluta, estarán sometidas a variaciones de acuerdo con el resultado de nuevos estudios.

1. El período de ventana terapéutica no debe ser superior a las 3 h.
2. Las drogas trombolíticas, tanto el activador hístico del plasminógeno como la estreptoquinasa parecen tener resultados similares si se cumple el período de ventana de 3 h.
3. Sólo se benefician con este tratamiento la minoría de los pacientes pues la llegada al hospital después de las 2h es el principal criterio de exclusión.
4. Es un proceder sencillo, pero su aplicación depende de la disponibilidad de un tomógrafo.
5. No es costoso el tratamiento.
6. Aunque los resultados son beneficiosos, aún es controversial su aplicación, sólo está aprobada para usar en los Estados Unidos.
7. Los estudios usan muestras pequeñas si se comparan con los estudios de trombólisis del infarto del miocardio y ello es resultado de los actuales criterios de exclusión, y en especial el período de ventana más que la disponibilidad del tomógrafo.

En nuestro país se está efectuando un estudio que está en fase II para aplicar la trombólisis con estreptoquinasa recombinante a la dosis de 1 millón de unidades por vena periférica con un período de ventana de 3 h.

En el protocolo de ensayo clínico, fase II multicéntrico de aplicación de la estreptoquinasa recombinante en el tratamiento del infarto cerebral isquémico, dirigido por el profesor *Jaime Parellada*, los resultados son hasta ahora esperanzadores, aunque hay que esperar alcanzar un número suficiente de pacientes que permita llegar a conclusiones definitivas (Aplicación de la estreptoquinasa recombinante en el tratamiento del infarto cerebral isquémico. Protocolo de ensayo clínico: Fase II multicéntrico. Código: IG/SKI/IR/9801. Versión Octubre 1998).

Los criterios utilizados son similares a los usados por estudios europeos y norteamericanos.

- Criterios de diagnóstico

Se considerará que un paciente tiene un infarto cerebral isquémico en fase aguda, cuando presente un defecto neurológico focal como consecuencia de la alteración cualitativa o cuantitativa del aporte circulatorio a un determinado territorio encefálico.

- Criterios de inclusión

- . Pacientes de cualquier sexo y raza.
- . Pacientes entre 18 y 80 años, incluyendo ambas.
- . Pacientes con infarto cerebral isquémico (ICI) que se realicen la TAC antes de las 3 primeras horas de evolución del infarto y que la TAC muestre ausencia de zonas hipodensas, efecto de masa, edema cerebral o lesiones hemorrágicas.
- . Consentimiento informado del familiar.

- Criterios de exclusión

1. Estado grave de coma (escala de Glasgow menor de 8).
2. Cuando el defecto neurológico se pueda explicar por otra entidad diferente al infarto cerebral isquémico.
3. Antecedentes de enfermedad cerebrovascular hemorrágica o trauma de cráneo.
4. Antecedentes de enfermedad cerebrovascular hemorrágica.
5. Defectos neurológicos aislados como: ataxia, pérdida de la sensibilidad, disartria o debilidad muscular mínima.
6. Pacientes con síntomas o signos neurológicos que regresen a la normalidad antes del comienzo del tratamiento.
7. Sospechas de enfermedades inflamatorias vasculares como causa del ICI actual (lupus y otras enfermedades del colágeno).
8. Presencia de signos neurológicos que empeoran con rapidez.

9. Cirugía reciente (menos de 14 d) excepto en los pacientes de cirugía intracraneal, espinal u oftálmica en los que el plazo será de 3 meses.
10. Antecedentes de sangrado o trastornos de la coagulación.
11. Tratamiento previo con estreptoquinasa en los 6 meses anteriores o antecedentes de alergia conocida.
12. Sangrado digestivo o urinario en las 4 semanas anteriores.
13. Tratamiento con drogas anticoagulantes orales o un tiempo de protrombina > 15 s.
14. Uso de heparina en las 48 h previas o un tiempo parcial de tromboplastina prolongado.
15. Punción de arterias carótida, subclavia o femoral o abordaje venoso profundo en los últimos 7d.
16. Hipertensión arterial grave y no controlada (sistólica > 185 mmHg o diastólica > 110) que no desciende después del tratamiento.
17. Hipotensión arterial (sistólica < 95 mm Hg) que no responda al tratamiento habitual.
18. Infarto miocárdico reciente (no más de 14 d).
19. Forma de instalación del cuadro con convulsiones.
20. Embarazo, lactancia, puerperio.

- Criterios de interrupción del tratamiento después de la admisión

- . Abandono voluntario del estudio.
- . Aparición de reacciones adversas severas o graves.
- . Aparición de cualquiera de los criterios de exclusión(CRD) antes considerados.
 - Dosis: estreptoquinasa recombinante 1 000 000 U por vena periférica en un lapso de 60 min.

EMBOLISMO CEREBRAL

Los ictus de causa isquémica son los más frecuentes (90%), los embólicos constituyen el 30% del total del ictus. Su diagnóstico clínico se basa en la aparición súbita, un perfil temporal asociado con las horas de mayor actividad física y la concurrencia de

una fuente embolígena que la más frecuente es la fibrilación auricular no valvular (45%) seguida por el infarto agudo del miocardio (15%), la disfunción ventricular izquierda (10%), la valvulopatía reumática (10%), la prótesis valvular (10%) y otras causas (10%).

TRATAMIENTO DE LA FASE AGUDA

SERVICIO DE URGENCIA

La llegada del paciente con embolismo cerebral en coma es excepcional (1%). Si ello sucediera se deben aplicar las medidas generales ya enunciadas en la trombosis cerebral.

La realización de la TAC debe ser lo más rápido posible, lo habitual es que no se observe la zona hipodensa característica de los procesos isquémicos, pero la ausencia de sangre demostrada en la tomografía es la que permite usar el tratamiento anticoagulante.

El diagnóstico de embolismo cerebral basado en los hallazgos clínicos y la demostración de la fuente embolígena puede tener un 10 % de error y sería catastrófico para el paciente el uso de tratamiento anticoagulante si fuera una hemorragia cerebral por lo que sólo aconsejamos este tratamiento previa TAC craneal que muestre que no hay sangrado intracraneal.

Después de estas definiciones, el paciente debe ser ingresado en Unidades Cerebrovasculares o Unidades de Cuidados Intermedios donde se continuarán las medidas terapéuticas de soporte vital (si fueran necesarias) y se iniciaría el tratamiento específico y la atención progresiva.

II FASE

1. Tratamiento anticoagulante, si no existieran contraindicaciones, administrar 50 mg de heparina (5 000 U) en bolo, continuar con una infusión que aporte 1 000 U/h que permita lograr un tiempo parcial de tromboplastina (PTT) de 1 ½ veces el normal (rango normal: 35-55 s).

Se aconseja que la infusión se haga con bomba infusora o perfusor para garantizar el ritmo apropiado.

Forma de presentación de la heparina: bulbo de 5 mL.

Concentración : 1mL = 50mg = 5 000 U.

1 mg = 100 U.

2. Conjuntamente con la heparina inicial, indicar la autocoagulación oral con la warfarina a la dosis de 5 mg si el paciente pesa menos de 70 kg y 10 mg si pesa más de 70 kg.
3. Realizar PTT y conteo de plaquetas cada 12 h mientras dure la infusión de heparina.
4. A partir del tercer o cuarto día realizar a tiempo de protombina (TP) y comenzar a ajustar la dosis de warfarina hasta lograr el TP deseado que debe ser el doble o el triple del control según la causa del embolismo.^{20,21}

5. Una vez que se ha alcanzado la prolongación del TP al nivel deseado, se debe retirar la infusión de heparina.

6. Si la causa fuera una fibrilación auricular de reciente comienzo (menos de 3 meses) se debe intentar convertir a ritmo sinusal después de 3 sem con autocoagulación oral.²²

Si la fibrilación auricular implicara compromiso hemodinámico se debe hacer cardioversión eléctrica 200 W/s, previo bolo de 50 mg de heparina por vía endovenosa y sedación con midazolam o anestesia con propofol, y como es lógico, garantizada la vía aérea.

7. Realizar TAC craneal al tercero y séptimo días.

8. La estadía, si no hay complicación, en este tipo de unidad es habitualmente, 7 d.

ANEXO 1. Escala de Glasgow para coma

APERTURA OCULAR

4. Abre los ojos espontáneamente.
3. Abre los ojos al estímulo.
2. Abre los ojos al estímulo doloroso.
1. No abre los ojos.

RESPUESTA VERBAL

5. Orientado y conversa.
4. Desorientado y conversa.
3. Palabras inapropiadas.
2. Sonidos incomprensibles.
1. No hay respuesta verbal.

RESPUESTA MOTORA

6. Obedece órdenes.
5. Localiza el dolor.
4. Retirada en flexión.
3. Flexión anormal (rigidez de decorticación).
2. Extensión anormal (rigidez de descerebración).
1. No hay respuesta.

Los números indican el puntaje

ANEXO 2. Escala de NIH

I. Evaluación del nivel de conciencia.

1a. Nivel de conciencia.

0- alerta 1- somnoliento 2- estuporoso 3- comatoso.
1er 2do 3er 4to 5to 6to 7mo
Puntaje : _____

1b. Nivel de conciencia para responder 2 preguntas (mes y edad).

0- dos respuestas correctas 1- una sola correcta 2- ninguna correcta
1er 2do 3er 4to 5to 6to 7mo
Puntaje : _____

1c. Nivel de conciencia para obedecer órdenes (mandar a cerrar y abrir ojos, mover las manos)

0- las dos correctas 1- una sola correcta 2- ninguna correcta

	1er	2do	3er	4to	5to	6to	7mo
Puntaje :	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

2. Lenguaje.

0- normal	1-afasia ligera o moderada	2- afasia severa	3- no comunicación
1er	2do	3er	4to
5to	6to	7mo	

Puntaje : _____

3. Nivel de atención.

0- normal	1- pérdida parcial de la atención	2- pérdida total de la atención
1er	2do	3er
4to	5to	6to
7mo		

Puntaje : _____

II. Exploración de pares craneales.

1. Campos visuales.

0- no pérdida de la visión	1-hemianopsia parcial	2- hemianopsia completa	3-hemianopsia bilateral
1er	2do	3er	4to
5to	6to	7mo	

Puntaje : _____

2. Posibilidad de mantener fija la mirada.

0- normal	1- desviación momentánea de la mirada	2- imposibilidad de mantenerla fija
1er	2do	3er
4to	5to	6to
7mo		

Puntaje : _____

3. Movimientos de la cara.

0- normal	1-paresia menor	2- paresia total	3- completa
1er	2do	3er	4to
5to	6to	7mo	

Puntaje : _____

4. Articulación (disartria)

0- normal	1- pérdida ligera o moderada	2- no reconocible o peor
1er	2do	3er
4to	5to	6to
7mo		

Puntaje : _____

III. Exploración de los brazos (se realiza de forma individual a cada uno).

1. Brazo izquierdo y brazo derecho

0- normal	1- algunos trastornos de movimiento	2- poco esfuerzo contra la gravedad
3- ningún esfuerzo contra la gravedad	4- sin movimiento	X- no estable
1er	2do	3er
4to	5to	6to
7mo		

Puntaje : _____

	1er	2do	3er	4to	5to	6to	7mo
Puntaje total	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

(0- 42)

SUMMARY

A bibliographic review was made on the behavior to be followed with ischaemic stroke, starting from the patients' admission at the emergency services. The general and specific treatments were taken into account. Data taken from the different studies carried out on this topic were provided. The latest advances in relation to the thrombolytic therapy were included and clinical scales allowing to have a guiding assessment of the affected patient were shown. It was concluded that the treatment with antiaggregant drugs and the thrombolytic therapy are efficient to treat such entity.

Subject Headings: CEREBROVASCULAR DISORDERS; THROMBOLYTIC THERAPY; TOMOGRAPHY; INTENSIVE CARE UNITS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dávalos A, Suñer R. Monitoring and the management of Strokes in the acute phase. Rev Neurol 1999; 29 (7) : 622-7 .
- Aichner F T. Hypervolemic hemodilution in acute ischaemic stroke. The Multicenter Austrian Hemodilution Stroke Trial (MAHST). Stroke 1998;29:743-9.
- Fisher M. El objetivo del tratamiento en la enfermedad cerebro vascular aguda y los enfoques terapéuticos neuroprotectores. Rev Neurol 1999; 29(6): 53c-544
- Brott T, Bogousslavsky J. Treatment of acute ischemic Stroke. N Eng JMed 2000;343:710-22.
- CAST: randomised placebo controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke. Lancet 1997;349:1641-9.
- The International Stroke Trial (IST) : a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin both or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. Lancet 1997;349:1569-81
- Sharis Peter J, Cannon Christopher P, Loscalzo J. The antiplatelet effects of ticlopidine and clopidogrel. Ann Intern Med 1998;129: 394-405.
- Gent M.,Blakely JA , Easton JD ,Ellis DJ ,Hachinsky VC, Harbinson JW et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. Lancet 1989;1:1215-20.

9. Bergamasco B, Benna P, Carolei A, Rasura M, Rudelli G, Fieschi C. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with indobufen for the prevention of stroke in high-risk patients (TISS study). *Ticlopidine Indobufen Stroke Study. Funct Neurol* 1997;12:33-43.
10. Hass Wk, Easton D, Adam Jr HP, PrysePhillips W, Molonz BA, Anderson S. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Group. *N Eng J Med* 1989;321:501-7.
11. Mohr JP, Orgozozo JM, Harrison MJG, Hennerici M, Wahlgren NG, Gelmers JH et al. Metanalysis of oral nimodipine trials in acute ischaemic stroke. *Cerebrovascular Dis* 1994;4:197-203.
12. Wahlgren NG, Macmahon DG, Dekeeper J, Indredaviik B, Ryman T. Intravenous Nimodipine West European Stroke Trial (INWEST) of nimodipine in the treatment of acute ischaemic stroke. *Cerebrovascular Dis* 1994;4:204-10.
13. The American Nimodipine Study Group: Clinical trial of nimodipine in acute ischaemic stroke. *Stroke*.1992; 23:3-9.
14. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-7.
15. European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. *JAMA* 1995;274:1017-25.
16. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Kummer R, Davalos A, Meier D et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic Therapy with intravenous alteplase in acute isquemic stroke. *Lancet*,1995;346:1509-14.
17. Muir K. Multicenter Acute Stroke Trial : Italy (MAST-I) Group. Randomised contolled trial of streptokinase, aspirin and com bination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet* 1995;346:1509-14
18. Donan G, Davis S. Chambers B for the Australian Streptokinasse (ASK) Trial Study Group. *JAMA* 1996;276:961-6.
19. Wardlaw J M, Warlow CP, Counsell C. Systematic review of evidence on thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;350:607-14.
20. Halperin J L, Rothlauf E B. Stroke prevention in actual fibrillation. *Mount Sinai J Med* 1993;60:289-294.
21. Petty W, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JRD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Frecuency of major complications of aspirin warfarin, and intravenous heparin for secondary stroke prevention. *Ann Intern Med* 1999;130:14-22.
22. Catherwood E, Fitzpatrick D, Greenberg ML, Holzberger PT, Malenka DS, Gerling BR et al. Cost-effectiveness of cardioversion and antiarrhythmic therapy in nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Int Med* 1999 ;130:625-36.

Recibido: 5 de marzo de 2002. Aprobado: 20 de mayo de 2002.

Dr. *Antonio J. Ruibal León*. Hospital Clínicoquirúrgico "General Calixto García" Universidad y calle J, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba.

Hospital Clínicoquirúrgico " Hermanos Ameijeiras "

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3: PESCADOS DE CARNE AZUL Y CONCENTRADOS DE ACEITES DE PESCADO. LO BUENO Y LO MALO

Dr. Alfredo Nasiff-Hadad¹ y Dr. Erardo Meriño-Ibarra²

RESUMEN

Se hizo una revisión del efecto beneficioso y perjudicial de los ácidos grasos omega-3 en sujetos que padecen de diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipidemias y sus efectos sobre la hemostasia y otros órganos y sistemas. Se concluyó que la ingestión de pescados de carne azul 2 o 3 veces por semana, es una recomendación dietética para toda la población y que el consumo de aceites de pescado en dosis moderadas (hasta 3 g al día), es beneficioso para los diabéticos, hipertensos e hipertriglicéridémicos como tratamiento coadyuvante, que además disminuye la agregación plaquetaria y reduce la síntesis de mediadores químicos de la inflamación. Dosis elevadas de aceites de pescado pueden resultar perjudiciales sobre el control glucémico, la hipertensión arterial en personas susceptibles y los niveles séricos de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL).

DeCS: ACIDOS GRASOS OMEGA-3; DIABETES MELLITUS; HIPERTENSION; HIPERLIPIDEMIA; ACEITES DE PESCADO; DIETETICA.

Las grasas constituyen uno de los componentes más importantes del reino animal y vegetal. Dentro del reino animal se les encuentra formando grandes vacuolas en el citoplasma de las células adiposas localizadas en el tejido subcutáneo y visceral, y en el reino vegetal, en las semillas y flores de numerosas plantas.

En el hombre sirven como fuentes de energía y se distribuyen en 3 regiones del cuerpo; la gluteofemoral, la subcutánea y la intrabdominal, esta última caracteriza a la obesidad como factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares.¹⁻³

Las grasas están compuestas por monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos y estos a su vez están constituidos por una molécula de glicerol a la que se unen 1, 2 o 3 ácidos grasos (AG). Los fosfolípidos y los ésteres del colesterol también contienen AG.

Los AG son un grupo de compuestos orgánicos formados por una cadena hidrocarbonada y un grupo carboxílico que son los que les confieren las propiedades físico-químicas a las grasas.

Los AG presentes en los seres vivos poseen en su mayoría un número par de átomos de carbono y se clasifican en: saturados, cuando no tienen dobles enlaces e insaturados, cuando tienen dobles enlaces, estos últimos pueden ser monoinsaturados o poliinsaturados, según presenten uno o varios dobles enlaces.

Clasificación de los AG saturados, según el número de átomos de carbono⁴

Ácidos grasos	Número de átomos de carbono
· De cadena corta	Entre 4 y 6
· De cadena media	Entre 8 y 10

¹ Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar.

² Especialista del Grado en Medicina Interna.

- De cadena larga Entre 12 y 18
- De cadena muy larga Entre 20 y 24

ÁCIDOS GRASOS INSATURADOS

Los AG insaturados pueden ser clasificados de varias maneras. La de mayor utilidad por su significación patogénica en la aterosclerosis es aquella que los agrupa por el número del carbono donde se ubica el primer doble enlace, antecedido por la letra griega omega (ω). Así se identifican los AG omega-9 ($\omega 9$) como el oleico presente en grasas vegetales y animales, los omega-6 ($\omega 6$), cuyo principal representante es el linoleico presente en los aceites vegetales, y los omega-3 ($\omega 3$) cuyo AG principal es el α -linolénico presente en los aceites marinos y en algunos aceites vegetales.⁵

Los AG insaturados pueden ser *cis* o *trans*, en dependencia de la configuración espacial que adoptan. La forma *cis* se produce cuando los 2 carbonos del doble enlace se sitúan espacialmente del mismo lado y los *trans* cuando los carbonos están situados en dirección opuesta.⁶

Los AG *trans* se conforman como consecuencia del calentamiento o la hidrogenación de los AG y ostentan el mismo poder aterogénico que los AG saturados. Las margarinas obtenidas por hidrogenación de aceites vegetales o marinos pueden contener AG *trans*, condición que debe aparecer en las etiquetas de los envases de estos productos. Los AG *cis* no son aterogénicos.⁷

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

El ácido α -linolénico ($\omega 3$) no puede obtenerse de la dieta, pero de él derivan los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) que se encuentran en los pescados de aguas profundas llamados pescados de carne azul.⁸ Las especies más ricas en AG $\omega 3$ (EPA/DHA) por cada 100 g de pescado crudo son:⁹ sardina - 3,3 g; macarela -2,5; arenque- 1,7; anchoa- 1,4; salmón- 1,4 y sable -1,4.

Los concentrados de aceites de pescado con mayor contenido en EPA/DHA por cada 100g de aceite

son: promega- 44,2 g; MaxEPA-29,4; aceite de salmón -19,9; aceite de hígado de bacalao - 18,5 y aceite de arenque -11,4.⁹

El consumo de pescados de carne azul disminuye la incidencia de cardiopatía isquémica.¹⁰ *Dyerberg* fue el primero en reportar esta asociación tras sus observaciones de los esquimales, quienes ingieren en promedio 7 g/d de EPA, mientras los daneses consumen menos de 0,1 g/d. La prevalencia de cardiopatía isquémica en los esquimales es la quinta parte de la de los daneses.^{8,11}

Desde entonces se ha recomendado incrementar el uso de pescado en la dieta en sustitución de las carnes rojas. Sin embargo, la multiplicidad de cambios producidos por los AG $\omega 3$ en el metabolismo lipídico y glucídico, en las funciones de las membranas celulares, en los mecanismos trombogénicos y en la respuesta inmune e inflamatoria¹² han hecho necesario revisar el balance beneficio-perjuicio que estas sustancias pudieran provocar y establecer recomendaciones dentro de las estrategias propuestas para reducir la morbilidad y la mortalidad por enfermedades cardiovasculares.

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 EN LA DIABETES

La relación entre diabetes mellitus y aceites de pescado fue señalada por *Sagild* y otros¹³ y por *Kromann* y otros,¹⁴ quienes observaron en los esquimales una menor incidencia de cardiopatía isquémica y diabetes que en la población danesa. Por otra parte, han suscitado gran interés los efectos de los AG $\omega 3$ en los diabéticos porque esta enfermedad se asocia frecuentemente a dislipidemias y a un mayor riesgo de aterosclerosis, con frecuencia se prescriben los ácidos grasos $\omega 3$ en la diabetes y las dislipidemias.

Se han reportado múltiples investigaciones en diabéticos y no diabéticos, en las cuales se ha evaluado el efecto que los AG $\omega 3$ producen sobre la glucemia. Aunque no todos los resultados concuerdan, existe en la actualidad suficiente información para hacer algunas consideraciones.

Glauber y otros¹⁵ reportan en 6 hombres de edad media con diabetes tipo 2, efectos deletéreos sobre el control glucémico después de 1 mes de la adminis-

tración suplementaria de 5,5g de AG ω -3 en forma de aceite de pescado concentrado (MaxEpa). Resultados similares han sido reportados por *Friday* y otros.¹⁶ En un estudio comparativo con gliburide en diabéticos tipo 2, los 8g diarios de AG ω -3 durante 4sem incrementaron significativamente la glucemia en ayunas.¹⁷ En un interesante meta-análisis de 26 estudios publicados entre los años 1984 y 1993, *Friedberg* y otros,¹⁸ encuentran en diabéticos tipo 1 disminución significativa de la glucemia en ayunas, mientras en diabéticos tipo 2, una ligera elevación estadísticamente no significativa. Estos autores estiman que en las revisiones del tema se tiende a exagerar los efectos adversos de la administración de aceites de pescado sobre el control glucémico. En este meta-análisis se recogen ensayos muy variables en número de pacientes, duración del tratamiento y dosis diaria de EPA/DHA. Estos resultados han sido confirmados en 2 recientes ensayos aleatorizados, a doble ciegas y controlado con grupo placebo.^{19,20}

Eslandrit y otros reportan en 28 individuos hipertriglicéridémicos no diabéticos sometidos a *by-pass* coronario, menor reducción de la glucemia en ayunas en el grupo tratado con 3,4 g/d de AG ω -3 durante 6 meses, que en el grupo control.²¹ En otro ensayo efectuado en sujetos no diabéticos con hiperlipidemia combinada, tratados con 3,4 g/d no se afectó la glucemia, la insulinemia ni la proinsulinemia en ayunas en relación con los valores basales.²²

El efecto de los AG ω -3 en la insulinorresistencia fue evaluado por *Rivellese* y otros,²³ quienes reportan no deterioro del control glucémico ni mejoría de la resistencia a la insulina en diabéticos tipo 2 que recibieron 2,7 g/d de EPA/DHA; *Berry*²⁴ concuerda con eso y añade que neutraliza la hipertriglicéridemia, la hipertensión y la ganancia de peso asociadas a este síndrome. Resultados similares obtienen *Fasching* y otros con la administración diaria de 3,8/2,5 g de EPA/DHA.²⁵ Dos estudios recientes corroboran estos resultados.^{26,27} Los AG ω -3 no modifican la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina, pero inhiben la gluotroxisis^{15,28} y la secreción de insulina¹⁰ y aumentan la producción hepática de glucosa.^{15,28} También se ha señalado que los aceites de pescado pueden aliviar los efectos negativos que producen los productos finales de la glucosilación avanzada sobre

la relajación del endotelio, mediada por el óxido nítrico.²¹

La administración de concentrados de aceites de pescado (EPA/DHA) como suplemento dietético en los diabéticos dependerá de la dosis diaria del mismo,^{5,29} se ha señalado que dosis elevadas (7,5 g/d) elevan la glucosa en ayunas mientras dosis bajas (4g/d) no la modifican,^{5,29} mientras hay quienes proponen su uso sólo en diabéticos con hipertriglicéridemia.²⁴ La Asociación Americana de Diabetes³⁰ recomienda que el concentrado de aceite de pescado en la dieta de los pacientes diabéticos con severa hipertriglicéridemia debe hacerse con supervisión médica y dietética y no debe establecerse como una recomendación a diabéticos en general.

En resumen, el consumo de pescado fresco se recomienda en la preparación de una dieta antiaterogénica, tanto en diabéticos como en no diabéticos y no deben extrapolarse sus beneficios a la administración de concentrados de EPA/DHA, estos estarán indicados preferiblemente en diabéticos hipertriglicéridémicos, sin estar formalmente excluidos de sus beneficios los diabéticos no hipertriglicéridémicos, en dosis no mayores de 3 g diarios¹⁸ y bajo control de la glucemia en ayunas.^{31,32}

ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 Y LÍPIDOS PLASMÁTICOS

Desde los estudios de *Kinsell* y otros, *Keys* y otros y *Ahrens* y otros³³ se conoce la influencia que el tipo de grasa de la dieta produce sobre el otrosesterol plasmático, no así sobre las lipoproteínas. Sin embargo, el efecto de los AG ω -3 sobre los lípidos y lipoproteínas plasmáticas adquirió relevancia a partir de los trabajos de *Dyerberg* en los esquimales a quienes encontró niveles de otrosesterol y triglicéridos del 20 y 60%, respectivamente menores que en los daneses, y lo relacionó con la marcada diferencia en el consumo dietético de pescado.^{8,11}

Los AG ω -3 disminuyen las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLc) y los triglicéridos del plasma^{21,34} tanto en sujetos normales³⁵ como en los hipertriglicéridémicos^{21,34} y suprimen la lipemia posprandial representada por los quilomicrones remanentes,³⁴ tanto para las dietas ricas en grasa como

para las ricas en carbohidratos,³⁶ consideradas aterogénicas. Los efectos sobre las lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y las lipoproteínas de alta densidad (HDLc) son variables. La HDLc generalmente no cambia.³⁴ Este efecto es dosis dependiente en relación con los TG y con las VLDLc.⁵ Se han reportado incrementos de la HDL a expensas de la fracción HDL₂.³⁷

La reducción de la hipertrigliceridemia será mayor, cuanto mayor sea el nivel basal de triglicéridos,^{34,38} tanto cuando se administran dosis bajas de AG ω -3 durante largo tiempo como cuando se ofrece una dosis única muy alta.³⁸ Por otra parte se ha reportado reducción de lipoproteína(a) [Lp(a)] en pacientes sometidos a dieta rica en AG ω -3 durante 6 meses.^{39,40}

El mecanismo por el cual los AG ω -3 reducen la hipertrigliceridemia es múltiple: la reducción de la síntesis hepática de TG,^{34,41} incremento de su aclaramiento plasmático³⁴ y a través de los receptores activadores de la proliferación de peroxisomas (PPAR).^{42,43} La ligera elevación de las LDL con AG ω -3 parece estar relacionado con la más rápida convertibilidad de las VLDLc a LDLc, lo que ha sido probado en cerdos pequeños, pero no en seres humanos.³⁴ Aparentemente, los AG ω -3 producen una partícula de VLDL más pequeña que es más susceptible de convertirse en LDLc.³⁴ No se conoce el mecanismo por el cual ocurre la reducción o no modificación de las HDLc³⁸ y se sugiere que en parte depende de la dosis, la reducción es mayor a dosis mayores.⁴⁴

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Los efectos de los AG ω -3 en pacientes hipertensos han sido estudiados en varios ensayos clínicos⁴⁵⁻⁴⁹ en los que se han observado reducciones de la presión arterial, tanto la sistólica^{45,47,48} como la diastólica^{47,48} y la presión arterial media,⁴⁹ se han utilizado tanto concentrados de EPA/DHA⁴⁵⁻⁴⁸ en dosis entre 3 y 4g diarios como con raciones de pescado,⁴⁹ en períodos que oscilaron entre 4 sem y 1 año. Se han administrado dosis más altas (6,6g/d) sin observarse efectos sobre el diámetro luminal y el porcentaje de estenosis medido por angiografía coronaria.³²

Aunque los AG ω -3 reducen la presión arterial moderada, en ocasiones sólo asociados a cambios en el estilo de vida,⁵⁰ se ha señalado que en algunos individuos aumenta el riesgo de apoplejía por hipertensión arterial por el consumo de aceites de pescado concentrados, provocado por una respuesta vasopresora exagerada mediada por catecolaminas.⁵¹

En los meta-análisis de *Apple* y otros⁵² y *Morris* y otros,⁵³ en los que se agruparon 17 y 31 ensayos, respectivamente, estos autores concluyeron que el suplemento dietético con AG ω -3 tiene un efecto hipotensor en pacientes hipertensos. Ellos encontraron que la reducción de la tensión arterial puede ser en el orden de -3/-1,5 (TAS/TAD), en uno de ellos observaron un efecto dosis-respuesta con reducciones de -1,3/-0,7 con dosis < 3g/d, -2,9/-1,6 con dosis de 3,3-7g/d y -8,1/-5,8 con dosis de 15g/d.⁵³

Se ha sugerido que el aceite de pescado produce incremento de la *compliance* arterial y de la respuesta de los barorreceptores, además de una mayor producción de eicosanoides vasodilatadores y antiagregantes.⁵⁴

Los AG ω -3, contenidos en los concentrados de aceites de pescado, pueden usarse en dosis menores de 3g diarios como terapéutica coadyuvante a los fármacos hipotensores para reducir los niveles de presión arterial en personas hipertensas. Aunque el incremento dietético del pescado de carne azul supera estos beneficios.

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 EN LA HEMOSTASIA

Un estudio que involucró más de 15 000 participantes, evaluó el efecto de los ω 3 sobre varios factores hemostáticos y encontró una relación inversa entre el consumo y el fibrinógeno, factor VIII y factor de Von Willebrand y asociación positiva con la proteína C reactiva,⁵⁵ sin embargo, en otro estudio de 120 pacientes con claudicación intermitente seguidos por 2 años no se encontró diferencia entre los grupos que usaron ω 3 y placebo con respecto a la viscosidad plasmática, hematócrito, fibrinógeno, dímero D y factor de Von Willebrand.⁵⁶ El efecto mejor demostrado de los ω 3 en la hemostasia, es como

ta rica en ω 3 modula la respuesta vascular y plaquetaria ante daños bioquímicos o físicos y disminuye la agregación de estas últimas por varios mecanismos: modulación de la síntesis de prostaglandina plaquetaria, inhibición de la respuesta proliferativa vascular mediada por macrófagos o citoquinas e incrementa la actividad del factor relajante del endotelio, todo esto básicamente por la sustitución de ácido araquidónico por EPA y DHA en los fosfolípidos de membrana.⁵⁷

No hubo diferencias en la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) entre individuos que consumieron ω 3 y los que consumieron placebo, en un estudio realizado con 224 hombres de edad media no fumadores y saludables. En una revisión de 17 estudios que incluyeron 935 participantes, sólo en 2 de ellos se demostró aumento de la actividad del PAI-1 atribuible al suplemento de ω 3, por lo que no hay evidencias concluyentes de un efecto desfavorable al respecto.⁵⁸

Por tanto, con el suplemento parece haber una reducción de algunos factores hemostáticos y de la actividad protrombótica del plasma; sin embargo, se ha detectado un incremento de la actividad proinflamatoria expresada por aumento de las moléculas de adhesión e-selectina y la molécula de adhesión celular vascular-1, resultado del incremento de la peroxidación lipídica, así como también se ha comprobado incremento de la IL6 y TNF-alfa, lo cual aumenta la actividad proinflamatoria.⁵⁹ No se han encontrado efectos diferentes de los ω -3 sobre el factor VII⁶⁰ y la homocisteína⁶¹ entre grupos con ω -3 y placebo.

OTROS EFECTOS DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

A los ácidos grasos ω -3 se les han atribuido efectos antiarrítmicos⁶² porque indicados a cardiópatas se

reduce el riesgo de paro cardíaco.⁸ Por otra parte, su consumo disminuye el riesgo de cáncer de mama y colon.⁶³ Se ha observado un incremento de la actividad de aminotransferasa sérica durante el suplemento de aceites de pescado⁶³ así como efecto antiinflamatorio de las vías aéreas.⁶⁴ Se relacionan con la aterosclerosis no sólo por las modificaciones que producen sobre las lipoproteínas del plasma, sino que lo hacen además mediante otros factores que intervienen en los cambios estructurales que ocurren en la pared arterial como en las citoquinas, los leucotrienos, los factores activadores y los relajantes, radicales libres y otros.⁶⁵

En conclusión, la ingestión de pescados de carne azul constituye una recomendación dietética tanto para la población general como para quienes padecen de hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemias. El consumo de concentrados de aceites de pescado que contienen hasta 3g diarios EPA/DHA, mejora la hipertrigliceridemia de los diabéticos y la de los no diabéticos y reduce la hipertensión arterial sistólica y diastólica en hipertensos. El consumo de altas concentraciones de EPA/DHA por un largo período puede conducir a hipervitaminosis A o D, así como elevar la glucemia en diabéticos, la presión arterial en hipertensos susceptibles y las LDLc. Adicionalmente, los AG ω -3 disminuyen la agregación plaquetaria y reducen la síntesis de mediadores químicos de la inflamación que intervienen en la formación de la placa de ateroma. Por tanto se recomienda primero, el consumo de pescados de carne azul 2 o 3 veces por semana en sustitución de alimentos que contienen grasas saturadas y la administración de concentrados de aceites de pescado pueden indicarse sólo a dosis bajas.

SUMMARY

A review was made on the beneficial and detrimental effect of omega-3 fatty acids in subjects with diabetes mellitus, arterial hypertension and dislipidaemias, as well as on their effects on homeostasis and other organs and systems. It was concluded that the intake of blue meat fish 2 or 3 times a week is a dietary recommendation for the whole population and that the consumption of fish oil at moderate doses (up to 3g a day) is beneficial for patients suffering from diabetes, arterial hypertension and hypertriglyceridemia as a coadjuvant treatment. It also

reduces platelet aggregation and the synthesis of the chemical mediators of inflammation. Elevated doses of fish oil may be harmful for glucemic control and arterial hypertension in sensitive persons and for the serum levels of low density lipoproteins (LDL) and high level lipoproteins (HDL).

Subject headings: FATTY ACIDS, OMEGA-3; DIABETES MELLITUS; HYPERTENSION; HYPERLIPIDEMIA; FISH OILS; DIETETICS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Azevedo A, Ramos E, von Hafe P, Barros H. Upper-body adiposity and risk of myocardial infarction. *J Cardio Risk* 1999;6(5):321-5.
2. Fujimoto WY, Bergstrom RW, Boyko EJ, Chen KW, Leonetti DL, Newell-Morris L et al. Visceral adiposity and incident coronary heart disease in Japanese-American men. The 10-year follow-up results of the Seattle Japanese-American Community Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22:1808-12.
3. Morricono L, Ferrari M, Enrini R, Inglese L, Giardini D, Garancini P et al. The role of central fat distribution in coronary artery disease in obesity: comparison of non diabetic obese, diabetic obese, and normal weight subjects. *Int J Obesity* 1999;23:1129-35.
4. Cater NB, Heller HJ, Denke MA. Comparison of the effects of medium-chain triacylglycerols, palm oil, and high oleic acid sunflower oil on plasma triacylglycerol fatty acids and lipid and lipoprotein concentrations in humans. *Am J Clin Nutr* 1997;65:41-5.
5. Norday A. Fish consumption and cardiovascular disease: A reappraisal. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 1996;6:103-9.
6. Katan MB, Mensink RP. Isomeric fatty acids and serum lipoproteins. *Scand J Nutr* 1992;26(Suppl):46-8.
7. Miller M. Current perspectives on the management of hypertriglyceridemia. *Am Heart J* 2000; 140: 232-40.
8. Dyerberg J, Bjerregaard P. Mortality from ischaemic heart disease and cerebrovascular disease in Greenland. Cited by: Nestel PJ: Effects of N-3 fatty acids on lipid metabolism. *Annu Rev Nutr* 1990;10:149-67.
9. Connor WE. N-3 fatty acids: Effects on the plasma lipids and lipoproteins and on Neural Development. *Atherosclerosis Reviews* 1991;23:191-220.
10. Von Schacky C. N-3 fatty acids and the prevention of coronary atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl):224S-227S.
11. Dyerberg J. Linolenate-derived polyunsaturated fatty acids and prevention of atherosclerosis. *Nutr Rev* 1986;44:125-34.
12. Nestel PJ. Effects of N-3 fatty acids on lipid metabolism. *Annu Rev Nutr* 1990;10:149-67.
13. Sagild U, Littauer J, Sand Jespersen C, Anderson S: Epidemiological studies in Greenland 1962-1964. I. Diabetes Mellitus in Eskimos. *Acta Med Scand* 1966;179:29-39.
14. Kromann N, Green A. Epidemiological studies in the Upernavik District. Greenland. Incidence of some chronic diseases 1950-1974. *Acta Med Scand* 1980;208:401-6.
15. Glauber H, Wallace P, Griver K, Brechtel G. Adverse metabolic effect of omega-3 fatty acids in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Int Med* 1988;108:663-8.
16. Friday KE, Childs MT, Tsunehara CH, Fujimoto WY, Bierman EL, Ensinnck JW. Elevated plasma glucose and lowered triglyceride levels from omega-3 fatty acid supplementation in type II diabetes. *Diabetes Care* 1989;12:276-81.
17. Zambón S, Friday LE, Childs MT, Fujimoto WY, Bierman EL, Ensinnck JW. Effect of glyburide and ÷ 3 fatty acid dietary supplements on glucose and lipid metabolism in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1992;56:447-54.
18. Friedberg CE, Janssen MJFM, Heine RJ, Grobbee DE. Fish oil and glycemic control in Diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care* 1998;21(4):494-500.
19. Luo J, Rizkalla SW, Vidal H, Oppert JM, Oteros C, Boussairi A et al. Moderate intake of n-3 fatty acids for 2 months has no detrimental effect on glucose metabolism and could ameliorate the lipid profile in type 2 diabetic men. Results of a controlled study. *Diabetes Care* 1998;21:717-24.
20. Sirtori CR, Crepaldi G, Manzato E, Mancini M, Rivellese A, Paoletti R et al. One year treatment with ethyl esters of n-3 fatty acids in patients with hypertriglyceridemia and glucose intolerance: reduced triglyceridemia, total cholesterol and increased HDLc without glycemic alterations. *Atherosclerosis* 1998;137:419-27.
21. Eritsland S, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H. Long-term effects of n-e fatty acids on serum lipids and glycaemic control. *Scand J Clin Lab Invest* 1994;54:273-80.
22. Grundt H, Nilsen DWT, Hetland O, Aarsland T, Baksaas I, Grande T et al. Improvement of serum lipids and blood pressure during intervention with n-3 fatty acids was not associated with changes in insulin levels in subjects with combined hyperlipidaemia. *J Intern Med* 1995;237:249-59.
23. Rivellese AA, Maffettone A, Iovine C, Di Marino L, Annuzzi G, Mancini M et al. Long-term effects of fish oil on insulin resistance and plasma lipoproteins in NIDDM patients with hypertriglyceridemia. *Diabetes Care* 1996;19(11):1207-13.
24. Berry EM. Dietary fatty acids in the management of diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1997;66(suppl):991S-997S.
25. Fasching P, Rotheris K, Waldhausl W, Rohac M, Osterrode W, Nowotny P et al. Metabolic effects of fish-oil supplementation in patients with impaired glucose tolerance. *Diabetes* 1991;40:583-9.
26. Vessby B. Dietary fat and insulin action in humans. *Br J Nutr* 2000;83 (suppl 1):91-6.
27. Vessby B, Unsitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWV Study. *Diabetologia* 2001;44(3):312-9.
28. Borkman M, Chisholm DJ, Furler SM, Storlien LH, Kraegen EW, Simons LA et al. Effects of fish oil supplementation on glucose and lipid metabolism in NIDDM. *Diabetes* 1989;38:1314-9.
29. Malasanos TH, Stacpoole PW. Biological effects of w-3 fatty acids in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991;14(12):1160-79.
30. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1994;17:519-22.
31. Eritsland J. Safety considerations of polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2000;71(suppl):197S-201S.
32. Angerer P, von Schacky C. n-3 polyunsaturated fatty acids and the cardiovascular system. *Current Opinion in Lipidology* 2000;11:57-63.
33. Norum KR. Dietary fat and blood lipids. *Scand J Nutr* 1992 (Suppl 26):30-7.

34. Connor SL, Connor WE. Are fish oils beneficial in the prevention and treatment of coronary artery disease? *Am J Clin Nutr* 1997;66(Suppl): 1020S-1031S.
35. Harris WS. Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: a critical review. *J Lipid Res* 1989;30:785-807.
36. Harris WS, Connor WE, Inkeles SB, Illingworth DR. Dietary omega-3 fatty acids prevent carbohydrate-induced hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1984; 33:1016-9.
37. Nasiff-Hadad A, Pérez Caballero MD, Alvarez Batard G, Jiménez Paneque R, Pau Hidalgo X, de Pablo ME. Efecto de una dieta rica en jurel sobre los lípidos plasmáticos. *Rev Cubana Med* 1990; 29(1):12-20.
38. Svaneborg N, Moller JM, Schmidt EB, Varming K, Lervang HH, Dyerberg J. The acute effects of a single very high dose of n-3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in Healthy subjects. *Lipids* 1994;29:145-7.
39. Marcovina SM, Kennedy H, Bittolo Bon G, Cazzolato G, Calli C, Casiglia E et al. Fish intake, independent of apo(a) size, accounts for lower plasma lipoprotein(a) levels in Bantu fishermen of Tanzania: The Lugalawa Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1250-6.
40. Haglund O, Mehta JL, Saldeen T. Effects of fish oil on some parameters of fibrinolysis and lipoprotein(a) in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1994;74:189-92.
41. Surette ME, Whelan J, Broughton KS, Kinsella JE. Evidence for mechanisms of the hypotriglyceridemic effect of n-3 polyunsaturated fatty acids. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1126:199-205.
42. Watanabe T, Okawa S, Itoga H, Imanaka T, Suga T. Involvement of calmodulin- and protein kinase C-related mechanism in an induction process of peroxisomal fatty acid oxidation-related enzymes by hypolipidemic peroxisome proliferators. *Biochim Biophys Acta* 1992;1135:84-90.
43. Kaikaus RM, Chan WK, Lysenico N. Induction of peroxisomal fatty acid β -oxidation and liver fatty acid-binding protein by peroxisome proliferates. *J Biol Chem* 1993;268:9593-9603.
44. Illingworth DR, Harris WS, Connor, WE. Inhibition of low density lipoprotein synthesis by dietary omega-3 fatty acids in man. *Arteriosclerosis* 1984;4:270-5.
45. Toft I, Bonna KH, Ingebretsen OC, Nordoy A, Jenssen T. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on glucose homeostasis and blood pressure in essential hypertension. *Ann Intern Med* 1995;123(12):911-8.
46. Russo C, Olivieri O, Girelli D, Azzini M, Stanzial AM, Guarini P et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements and ambulatory blood pressure monitoring parameters in patient with mild essential hypertension. *J hypertens* 1995;13(12 Pt 2):1823-6.
47. Kriketos AD, Robertson RM, Sharp TA, Drougas H, Reed GW, Storlien LH et al. Role of weight loss and polyunsaturated fatty acids in improving metabolic fitness in moderately obese, moderately hypertensive subjects. *J Hypertens* 2001;19(10):1745-54.
48. Holm T, Andreassen AK, Aukrust P, Andersen K, Geiran OR, Kjekshus J et al. Omega-3 fatty acids improve blood pressure control and preserve renal function in hypertensive heart transplant recipients. *Eur Heart J* 2001;22(5):428-36.
49. Pérez Caballero MD, Álvarez Batard G, Nasiff-Hadad A, Pau Hidalgo X, Jiménez Paneque R, Moraleza Castellanos N. Efecto de una dieta rica en jurel sobre la tensión arterial media. *Rev Cubana Med* 1989; 28(6): 632-47.
50. Bao DQ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Beilin IJ. Effects of dietary fish and weight reduction on ambulatory blood pressure in overweight hypertensives. *Hypertension* 1998;32:710-7.
51. Kenny D. The paradoxical effects of dietary fish oil on blood pressure. *Medical Hypotheses* 1992;37:97-9.
52. Appel LJ, Milke ER, Seidler AJ. Does supplementation with "fish oil" reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trial. *Arch Intern Med* 1993;153:1429-38.
53. Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A metaanalysis of controlled trials. *Circulation* 1993;88:523-33.
54. Singh RB, Niaz MA. Genetic variation and nutrition in relation to coronary artery disease. *Eur Heart J* 2001;22(5):428-36.
55. Carlson SE. Functional effects of increasing omega-3 fatty acid intake. *J Pediatr* 1997;131:173-5.
56. Leng GC, Lee AJ, Fowkes FGR, Jepson RG, Lowe GDO, Skinner ER et al. Randomized Controlled trial of gamma-linolenic acid and eicosapentaenoic acid in peripheral artery disease. *Clin Nutr* 1998;17(6):265-71.
57. Johansen O, Seljeflot I, Hostmark AT, Arnesen H. The effect of supplementation with omega-3 fatty acids on soluble markers of endothelial function in patients with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(7):1681-6.
58. Hansen J, Grimsgaard S, Nordoy A, Bonna KH. Dietary supplementation with highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid does not influence PAI-1 activity. *Thromb Res* 2000;98 (2):123-32.
59. Archer SL, Green D, Chamberlain M, Dyer AR, Liu K. Association of dietary fish and n-3 fatty acids intake in the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(7):1119-23.
60. Renaud SC. What is the epidemiologic evidence for the thrombogenic potential of dietary long-chain fatty acids? *Am J Clin Nutr* 1992;56(4)(Suppl):23-5.
61. Grundt H, Nilsen DW, Hetland O, Mansoor MA, Aarsland T, Woie L. Atherothrombogenic risk modulation by n-3 fatty acids was not associated with changes in homocysteine in subjects with combined hyperlipidaemia. *Thromb Haemost* 1999;81(4):561-5.
62. Kang JX, Leaf A. Prevention of fatal cardiac arrhythmias by polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl):202S-207S.
63. Galli C, Butrum R. Dietary w3 fatty acids and cancer: An overview. *World Rev Nutr Diet Basel Karger* 1991;66:446-61.
64. Sharp DS, Rodríguez BL, Shahar E, Hwang LJ, Burchfiel CM. Fish consumption may limit the damage of smoking on the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(4): 983-7.
65. Drevon CA. Marine oils and their effects. *Scand J Nutr* 1992;26(Suppl):38-45.

Recibido: 18 de julio de 2002. Aprobado: 11 de octubre de 2002.

Dr. *Alfredo Nasiff-Hadad*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras" San Lázaro No. 701, entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: nasiff@infomed.sld.cu

PRESENTACIÓN DE CASOS

Rev Cubana Med 2003;42(2):

Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Miguel Enríquez"

TUBERCULOSIS Y SIDA. A PROPÓSITO DE 2 CASOS

Dr. Rafael Arocha Rodríguez,¹ Dra. Carmen Martha Vázquez Cruz,² Dra. Marila González Gorrín³ y Dr. Armando Leal Musulí⁴

RESUMEN

Se conoce que el resurgir de la tuberculosis a escala mundial constituye un serio problema para la salud pública, no solo de los países subdesarrollados, sino también para aquellos con gran desarrollo, que cuentan con suficientes recursos para combatir esta enfermedad. Se han asociado el VIH y el M. tuberculosis, lo que ha provocado una coinfección VIH-TB de resultados inesperados, para la vida del paciente. En el presente trabajo, se revisó una muestra de 60 necropsias de pacientes infectados por el VIH; se tomaron los datos de las historias clínicas y los resúmenes anatomopatológicos, de los pacientes investigados, 2 eran portadores de tuberculosis pulmonar o sistémica. Se comprobó que el diagnóstico clínico realizado no incluía la sospecha de tuberculosis. Se mostraron los signos clínicos de la enfermedad en estos pacientes seropositivos y se estableció una correlación clínico-patológica en cada caso.

DeCS: TUBERCULOSIS PULMONAR/patología; TUBERCULOSIS/patología; SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA/patología; INFECCIONES POR VIH/patología; AUTOPSIA.

Al iniciarse el siglo XX, la tuberculosis era la causa más frecuente de muerte de todos los países de las zonas templadas y probablemente la segunda, solamente después de la mortalidad por paludismo, en regiones tropicales.¹ La tuberculosis es una enfermedad endémica en todo el mundo, pero el nivel de afectación de los diversos países es extremadamente diferente.²

En la actualidad, el resurgir de esta enfermedad representa una amenaza para la salud mundial.³ Desde 1980, en las Américas se reportan entre 200 000 y 250 000 casos de tuberculosis cada año. La epidemia VIH-SIDA, la fármacorresistencia, el incremento de poblaciones marginales y la negligencia de las infraestructuras de salud pública, específicamente las relacionadas con el control de la tuberculosis, han provocado la reemergencia de esta enfermedad.^{4,5} A

escala mundial, el número de personas infectadas por VIH y TB está aumentando y para el nuevo milenio alcanzará, según estimación de la OMS, los 4 000 000 de casos.⁶⁻⁸

A propósito del tema, nuestro trabajo presenta 2 casos de infección tuberculosa en enfermos con SIDA.

PRESENTACIÓN DE CASOS

CASO NO. 1

Paciente de 26 años de edad, del sexo masculino, con antecedentes de HTA, padece de SIDA, grupo VIH-1, hace 9 meses. Desde el comienzo de su enfermedad se le ha diagnosticado neurotoxoplasmosis, bronconeumonía a *pneumocisty carinii*, infección

¹ Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente. Vicedecano Docente de la Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Miguel Enríquez".

² Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesora Asistente. Jefa del Departamento de Posgrado de la Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Miguel Enríquez".

³ Residente de 3er Año en Dermatología.

⁴ Especialista de II Grado en Cirugía. Profesor Auxiliar. Vicedecano de Investigaciones de la Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Miguel Enríquez".

digestiva por citomegalovirus, criptosporidiasis, anemia crónica e insuficiencia renal. En esta ocasión, ingresa por un síndrome febril prolongado con picos de 38 °C. Se encuentra anoréxico, asténico y ha tenido una pérdida del 15 % de su peso corporal. Se establece un cuadro convulsivo con cianosis generalizada y cefalea frontooccipital mantenida e intensa, que apenas se alivia con analgésicos, sin irradiación a otras zonas. Se establece un íleo paralítico y un cuadro respiratorio bajo con disnea, aleteo nasal, cae en letargo y fallece.

EXAMEN FÍSICO (DATOS POSITIVOS)

Murmullo vesicular disminuido, no estertores.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS REALIZADOS

Hemograma: Hb: 72 g/L; Hto: 0,24 f/vol; eritrosedimentación: 100 mm/h; leucocitos: 9×10^9 / L; linfocitos: 0,5 neutrófilos: 0,66; eosinófilos: 0,03 y basófilos: 0,01.

Rayos X simple de tórax: Se observa una opacidad difusa en ambos campos pulmonares y opacidad en parches en vértice y lóbulo inferior izquierdo.

- . Diagnóstico clínico: SIDA a HIV-1, neurotoxoplasmosis.
- . Diagnóstico histológico: Granuloma tuberculoso; tuberculosis pulmonar.

CASO NO.2

Paciente de 44 años, del sexo femenino, con antecedentes de asma bronquial y reacción psicótica aguda. Contrajo SIDA hace 7 meses. Ingresó por un síndrome febril prolongado de un mes de evolución. Presenta astenia, anorexia, pérdida de peso (20 % de su peso corporal), epigastralgia intensa, náuseas y vómitos.

Comienza con convulsiones y horas más tarde pasa a un estado de estupor en el que fallece. En el examen físico se recoge polipnea, taquicardia y ascitis moderada.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS REALIZADOS:

Hemograma: Hb: 71 g/L; eritrosedimentación: 106 mm/h; hematocrito: 0,24 f/vol; leucocitos: 1×10^9 g/L; linfocitos: 0,45; neutrófilos: 0,64; eosinófilos: 0,03 y basófilos: 0,01.

Tomografía axial computadorizada de abdomen: Negativa.

Globulinas: elevadas; aminotransferasas: Elevadas.

Rayos X de tórax: Se observan lesiones inflamatorias diseminadas, en parches, en las bases pulmonares.

Biopsia de estómago: Gastritis por virus de Herpes simple.

Laparoscopia: Hígado infiltrado.

- . Diagnóstico clínico: SIDA-HIV-1-linfoma abdominal.
- . Diagnóstico histológico: Tuberculosis generalizada.

DISCUSIÓN

La infección por *Mycobacterium tuberculosis* es un cuadro común por gérmenes oportunistas que coexisten en el SIDA.^{5,9,10} Los pacientes HIV sufren reactivaciones de la infección pulmonar primaria, así como infecciones primarias de nueva adquisición. Como sucede con la tuberculosis en otras situaciones, la infección puede quedar confinada a los pulmones o extenderse a otros órganos.¹⁰

En los pacientes estudiados, la primoinfección pasó inadvertida y se reactivó la tuberculosis al quedar el organismo inmunodeprimido por la infección por el VIH. También tiene importancia la acción oportunista del M. tuberculoso para haber producido en estos pacientes una primoinfección TB.

La forma de presentación de la tuberculosis en estos pacientes es atípica, no predomina la afectación de los vértices pulmonares, pero sí de otras zonas como las bases. También la baciloscopia de estos pacientes se presenta como pauci bacilar, por lo cual en el esputo BAAR directo habitualmente se obtienen resultados negativos, sólo son positivos en el cultivo. En ninguno de los 2 casos estudiados, se planteó la tuberculosis en vida del paciente.

En conclusión, del 30 al 60 % de los pacientes infectados por el HIV-1 presentan alguna forma de tuberculosis en algún momento de su evolución. En el 3-10 % de los casos hay afección del sistema nervioso central en forma de meningitis aguda o subaguda o, más raramente, tuberculoma. Las infecciones por

Mycobacterium tuberculosis son frecuentes en pacientes con inmunidad preservada y por *Mycobacterium avium complex*, en pacientes con deterioro importante de su inmunidad (linfocitos CD4 menor de 50/ μ L). Casi siempre existe bacteriemia que complica el cuadro clínico final y ocasiona la muerte por shock séptico.

SUMMARY

It is known that the reappearance of tuberculosis in the world is a serious problem for public health, not only for the underdeveloped countries, but also for the highly developed countries that have sufficient resources to fight this disease. The association of the HIV with M. Tuberculosis has produced a HIV-TB coinfection of unexpected results for the patient's life. In the present paper, a sample of 60 necropsies of HIV infected patients was reviewed, data and the anatomopathological summaries were taken from the medical histories of the studied patients. 2 of them were carriers of pulmonary or systemic tuberculosis. It was proved that the clinical diagnosis made did not include tuberculosis suspicion. The clinical signs of the disease in these seropositive patients were shown and a clinicopathological correlation was established in each case.

Subject headings: TUBERCULOSIS, PULMONARY/pathology; TUBERCULOSIS/pathology; ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME/pathology; AUTOPSY.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OPS. Asociación de VIH y tuberculosis: Guía técnica Bol Ofic. Sanit Panam 1993;115(4).
2. USPHS/IDSA. Prevention of opportunistic infections working group virus. Ann Intern Med 1997;127:922-46.
3. Adler JJ, Rose DN. Transmission and pathogenesis of tuberculosis. En: Rom WN, Garay S, eds. Boston: Little Brown and Co; 1996. P. 141-8.
4. American Thoracic Society. The tuberculin skin test. Am Rev Respir Dis 1981;124:356-64.
5. Caylà JA, Jansá JM, Sida y tuberculosis: confluencia de una nueva epidemia y una vieja endemia. Arch Bronconeumol 1992;28:21-6.
6. Enarson DA. Global epidemiology of tuberculosis. En: Rom WN, Garay S, eds. Tuberculosis. Boston: Little, Brown and Co. 1996 .P. 57-76.
7. Enarson P. Principles of IUATLD collaborative tuberculosis programmes. Bull Int Union Tuberc Lung Dis 1991;66:195-200.
8. Orme I. Immunity to mycobacteria. Medical intelligence unit Texas, Texas: R.G. Landes Company; 1995.
9. Small P, Schecter. Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1991;324:289-94.
10. Verger G. Tuberculosis. En: Verger G, ed. Enfermedades infecciosas. Barcelona: Doyma; 1989 .P. 192-212.

Recibido: 11 de diciembre de 2001. Aprobado: 6 de marzo de 2002.

Dr. *Rafael Arocha Rodríguez*. Calle 19 No. 14121 entre B y C, Barrio Obrero, San Miguel del Padrón, Ciudad de La Habana, Cuba.

PRESENTACIÓN DE CASOS

Hospital Clínicoquirúrgico "Arnaldo Milián Castro" Servicio de Medicina Interna
Villa Clara

ROTURA RENAL BILATERAL ESPONTÁNEA EN LA POLIARTERITIS NODOSA*

Dr. Gerardo Álvarez Álvarez,¹ Dr. Lázaro Jacomino Santana,² Dr. Lázaro Leiva García,² Dr. Luis Martín García,³ Dr. Félix Becerra Cabanes,⁴ Dr. Alejandro Ruiz Méndez⁵ y Dr. Boris L. García Rodríguez⁶

RESUMEN

Se presentó un enfermo con poliarteritis nodosa cuyo diagnóstico se sustentó en aspectos clínicos, histológicos y arteriográficos. Se observó, evolutivamente, una inusual y repetida complicación: rotura renal espontánea con hematoma retroperitoneal, inicialmente en el riñón derecho y 8 d después, en el izquierdo. Quedó anéfrico y se sostuvo durante 3 meses con tratamiento hemodialítico hasta su fallecimiento. Se trató de una verdadera rareza dentro de las complicaciones de la poliarteritis nodosa y la presentación bilateral constituyó un hecho excepcional. Se hallaron muy escasos reportes en la literatura médica mundial.

DeCS. POLIARTERITIS NODOSA/complicaciones; POLIARTERITIS NODOSA/quimioterapia; NEFRECTOMIA/métodos; ROTURA ESPONTANEA/complicaciones.

La poliarteritis nodosa (PAN) es una vasculitis sistémica de pequeñas y medianas arterias musculares, carente de síntomas o signos patognomónicos, aunque con posibilidad potencial de afectación de todos los órganos parenquimatosos.^{1,2} Describimos un paciente con fiebre de origen desconocido y ulterior diagnóstico de PAN, que presentó, como complicación, un hematoma retroperitoneal espontáneo y bi-

lateral por rotura renal. Se trata del primer caso reportado en el país.

REPORTE DEL CASO

Era un agricultor de 38 años de edad, gran fumador y donante de sangre, regularmente. Fue un hom-

* Este artículo fue aceptado para publicar, inicialmente, en la Rev Cub Med 2002;41(1).

¹ Especialista de II Grado en Medicina Interna. Máster en Psicología Médica. Profesor Auxiliar.

² Especialista de I Grado en Medicina Interna.

³ Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Titular.

⁴ Especialista de II Grado en Cirugía General. Profesor Asistente.

⁵ Especialista de II Grado en Anatomía Patológica. Profesor Asistente.

⁶ Especialista de I Grado en Nefrología.

bre saludable hasta un mes antes de su ingreso, en que presentó dolor en la rodilla izquierda y ambos tobillos que le imposibilitaban la marcha, no relacionado con trauma y acompañado de fiebre continua que tomó un curso prolongado y oscuro. Le fue aplicado un ciclo de penicilina por la posibilidad de leptospirosis.

Al ser admitido en este hospital, se registró pérdida de peso corporal importante (50 lib en 3 meses), aspecto séptico, persistencia de la fiebre de más de 4 sem y hepatomegalia, lisa y dolorosa, de 2 cm.

- Hb 110 g/L leucocitosis ligera, VSG 105 mm/h.
- Lámina periférica: hipocromía, anisocitosis, neutrofilia ligera con plaquetas normales. Hierro sérico 15,5.
- Reticulocitos 5×10^{-3} . Prueba de Coombs directa e indirecta, negativas. Siete hemocultivos y 4 cultivos de orina, negativos. Test de Brucela y de leptospira, negativos; 2 coprocultivos, negativos; glucemia y creatinina sérica, normales.
- TGP 30,9 unidades; 2 Ag HBs, positivos y 2 anti-HVC, negativos. Radiografía de tórax, normal.
- Dos ultrasonidos abdominorrenales, sin alteraciones, solo aumento del grosor de la pared de la vesícula biliar.
- Electrocardiograma y ecocardiograma, normales.
- Fondo de ojo sin alteraciones.
- Laparoscopia: Bazo aumentado de tamaño, vesícula con paredes engrosadas, el resto fue normal. Se realizó punción hepática para estudio histológico.
- Drenaje biliar no tolerado por el paciente.

Se inicia serie con fosfocina por presunta sepsis biliar y a los 2 d, aparece dolor intenso en cuadrante superior derecho del abdomen asociado a hipotensión arterial importante. Es valorado por cirugía y se le realiza paracentesis abdominal con lo cual se obtiene sangre. Es llevado urgentemente al quirófano, en el acto quirúrgico se comprueba gran hematoma retroperitoneal por rotura renal y se sospecha la existencia de riñón tumoral, se realiza nefrectomía derecha.

Al tercer día del posoperatorio le comienza dolor intenso en miembros inferiores con sensación que- mante biplantar y disminución de la reflectividad

rotuliana. *A posteriori* se presenta dolor espontáneo y a la palpación de ambos testículos. Se diagnostica poliarteritis nodosa y se inicia tratamiento con prednisona 1 mg/kg y ciclofosfamida 0,5 mg/kg.

Experimenta una aparente mejoría clínica y al octavo día se instala dolor súbito e intenso en flanco izquierdo acompañado de estado de *shock*. Es llevado al salón de operaciones: se encuentra hematoma retroperitoneal por sangrado masivo y espontáneo del riñón izquierdo que requiere practicar nefrectomía. Al riñón extraído se le practica una arteriografía renal extracorpórea y se demuestra la presencia de múltiples microaneurismas en la circulación renal.

Se mantuvo con tratamiento hemodialítico en la unidad de nefrología, hasta 3 meses posteriores en que fallece.

RESULTADO ANÁTOMO-PATOLÓGICO

RIÑÓN DERECHO

Pieza correspondiente al riñón derecho que mide 12 x 7 x 5 cm. Posee una cápsula muy delgada que se desprende con dificultad, debajo de la cual encontramos material hemático y una superficie lisa y lobulada, de color amarillento, con muchas zonas de color pardo oscuro. Al efectuar un corte se encuentra una corteza de aproximadamente 8 mm, con buena relación córtico-medular, en el parénquima renal se observan múltiples lesiones hemorrágicas, la mayor de ellas de 1,5 cm con solución de continuidad, localizadas tanto en médula como en corteza, que impresiona tener una pared que los delimita. Existen también trombosis y zonas irregulares, la mayor de ellas de 6 mm, de color amarillento con otras zonas jaspeadas de color pardo. Hay aumento de la grasa peripelélica.

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

Se encuentran múltiples dilataciones aneurismáticas de los vasos arteriales de calibre mediano y fino del riñón, los cuales forman pequeños hematomas, uno de los cuales comunicó y penetró la

cápsula renal y originó la hemorragia retroperitoneal. Estos aneurismas guardan relación con un proceso inflamatorio destructivo de la pared de los vasos arteriales, que es segmentario y donde se destaca la necrosis fibrinoide de la capa interna vascular. Existe oclusión trombótica e infartos segmentarios del parenquima renal, así como lesiones trombo-capilares en algunos glomérulos.

Se concluyó el caso como una poliarteritis nodosa clásica o macroscópica en la fase aguda.

DISCUSIÓN

La hemorragia retroperitoneal más común resulta de la rotura de aneurismas aórticos abdominales y en la mayoría de los otros casos, por tumores renales, especialmente carcinoma de células renales y el angioliipoma.³ Las vasculitis constituyen la causa más frecuente de sangrado retroperitoneal no tumoral en pacientes no anticoagulados.^{4,5}

La poliarteritis nodosa, descrita en 1886 por *Kussmaul* y *Maier*, se caracteriza por un cuadro clínico inespecífico. En nuestro paciente predominó un cuadro febril que reunió los criterios para considerarlo fiebre de origen desconocido^{6,7} y artromialgias al inicio, a lo que se añade progresivamente

polineuropatía y afección testicular. La presentación de hematoma retroperitoneal por sangrado espontáneo del riñón derecho motivó que se efectuara la nefrectomía. A *posteriori*, con terapia inmunosupresora enérgica y con evolución clínica favorable se instala un cuadro abdominal agudo con *shock* hipovolémico, originado por la rotura renal izquierda espontánea que obliga a la nefrectomía, el paciente queda anéfrico y con tratamiento dialítico de sostén.

El sangrado renal secundario a PAN es raro,^{4,8,9} pero es más excepcional el sangrado bilateral renal por esa causa.

La primera descripción de hematoma perirrenal por PAN fue realizada por *Schmidt*.^{10,11} Hasta 1992 habían sido reportados 60 casos y se había señalado la rareza de tal complicación y la excepción del sangrado o rotura bilateral.

Turquía es un país con relativa incidencia elevada de PAN,¹⁰ que al margen de otras consideraciones genéticas y virológicas se vincula con un elevado número de portadores del virus B de la hepatitis.

Nuestro paciente presentaba antigenemia de superficie del VBH positiva.

Por la inusual evolución y complicación de este paciente, su reporte cobra valor al no encontrar en la literatura médica nacional revisada ningún informe previo al respecto.

SUMMARY

A patient with polyarteritis nodosa whose diagnosis was based on clinical, histological and arteriographic aspects was presented. It was observed, evolutively, an unusual and repeated complication: spontaneous renal rupture with retroperitoneal hematoma, at first in the right kidney and 8 days later, in the left. He lost his kidneys and he was under hemodialytic treatment during 3 months until he died. It was really rare within the complications of polyarteritis nodosa and the bilateral presentation was an exceptional event. Just a few reports were found in world medical literature.

Subject headings: POLYARTERITIS NODOSA/complications; POLYARTERITIS NODOSA/ drug therapy; NEPHRECTOMY/methods; RUPTURE, SPONTANEOUS/complications.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Latorre Ruez E, Latorre Villalonga J. Vasculitis. En: Microcirculación y acrosíndromes. Barcelona: Edika-Med; 1990.
2. Barnes Verdain H. Polyarteritis nodosa. En: Manual of clinical problems in internal medicine. Washington: Editorial Spiral, 1990:144.
3. Nguyen Hiep T. Acute retroperitoneal hemorrhage due to transitional cell carcinoma of the renal pelvis. J Urol 1995;153(1):140.
4. Lledo García E, Moncada Iribaren I, Verdu Tartajo F, Sánchez-Carreras Aladren F, Escribano Patiño G, Martín Martínez JC, et al. Vasculitis necrotizante de exclusiva localización vesical: presentación de un caso. Actas Urol Esp 1994;18(1):47.

5. Kaskarelis IS, Zarifi M, Dantis P, Vrachiolitis G. Bilateral ureteral involvement polyarteritis nodosa. *Scan J Urol Nephrol* 1995;29(3):323-6.
6. Peterdorf RG, Besson PB, Fever of unexplained origin report of 100 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1961;40(1):30.
7. Case 18-1987 of de Massachusetts General Hospital (polyarteritis nodosa). *N Engl J Med* 1987;316:1139-47.
8. Singh S, Singh G, Kumari S. Polyarteritis nodosa presenting as perirenal hemorrhage. *Urol Int* 1995;55(2):105-7.
9. Siebels M, Nöldge G, Sanwald R. Panarteritis nodosa with kidney and spleen rupture: Diagnostic and therapeutic. *Inmun Infekt* 1995;23(2):60-1.
10. Özküzoglu C, Özküzoglu E, Tosun E, Perirenal haematoma as the presenting feature of polyarteritis nodosa: Is it more common in Turkey? *Nephrol Dial Transplant* 1997;12(2):582-4.
11. Rosenwasser LJ. Polyarteritis nodosa group. En: *Textbook of Medicine*. Philadelphia: Saunders Company, 1996;Vol 2:1492-5.

Recibido: 29 de noviembre de 1999. Aprobado: 15 de marzo de 2000.

Dr. *Gerardo Álvarez Álvarez*. Hospital Clínicoquirúrgico "Arnaldo Milián Castro", Calle Hospital Nuevo entre Doble Vía y Circunvalación, Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

LA ONCOLOGÍA EN CUBA

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

ENSAYO CLÍNICO FASE I DEL ANTICUERPO MONOCLONAL IOR-T1 EN LINFOMA T: FARMACOCINÉTICA Y RESPUESTA INMUNE

Dra. María E. Faxas García,¹ Lic. Marta E. Guerra Yi,² Dr. Alejandro Álvarez³ y Lic. Carlos Calderón⁴

RESUMEN

Como parte del ensayo clínico fase I con el anticuerpo monoclonal murino IOR-T1 (AcM IOR-T1) con dosis repetidas (200-800 mg) en pacientes portadores del linfoma T cutáneo, se estudió la farmacocinética y la respuesta contra la proteína del ratón (HAMA) en los 10 pacientes tratados. Se observó una gran variación individual en la concentración máxima en suero estimada a las 2 horas. El tiempo de vida media del AcM fue entre 13,93 y 19,6 horas. La mayoría de los pacientes desarrolló anticuerpos contra el AcM IOR-T1. La presencia de este segundo anticuerpo no alteró significativamente la farmacocinética del AcM administrado.

DeCS: ENSAYOS CLINICOS FASE I/métodos; LINFOMA DE CELULA T CUTANEO/quimioterapia; ANTICUERPOS MONOCLONALES/farmacocinética.

Además de los tratamientos clásicos en Oncología, nuevas modalidades, donde se incluyen los anticuerpos monoclonales (AcMs), se evalúan en los pacientes con linfoma T cutáneo (LTC).¹ Sin embargo, los ensayos clínicos con AcMs murinos han tenido diferentes obstáculos, como la imposibilidad de que el Ac alcance las células neoplásicas, la heterogeneidad antigénica, la aparición de células tumorales que no expresan el antígeno previamente identificado y la posible modificación de la farmacocinética del anticuerpo en circulación producto de la respuesta contra la proteína murina.²

El AcM murino IOR-T1³ se generó en 1982, en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) y es producido a gran escala en el Centro de

Inmunología Molecular (CIM). Luego de un reporte previo que mostró el efecto terapéutico con su uso tópico se realizó un ensayo clínico fase I en pacientes con linfoma T cutáneo utilizando 3 niveles de dosis, por vía endovenosa.⁴

En el presente trabajo se caracteriza la farmacocinética y la respuesta inmune en los pacientes estudiados.

MÉTODOS

En este ensayo se incluyeron 10 pacientes, 8 de ellos con LTC, variedad micosis fungoides y 2 con linfomas T con manifestaciones cutáneas que no ha-

¹ Especialista de II Grado en Inmunología. Investigador Titular.

² Licenciada en Matemática. Investigadora Agregada.

³ Especialista de I Grado en Inmunología.

⁴ Licenciado en Física. Investigador Agregado.

bían respondido a los tratamientos habituales y que ha sido reportado anteriormente.⁴

Se planificaron tres niveles de dosis total de 200 mg (2 pacientes), 400 mg (4 pacientes) y 800 mg (4 pacientes) repartidas en 4 infusiones, 2 veces por semana durante 2 semanas. Los pacientes incluidos en el último nivel de dosis no recibieron la cantidad propuesta por toxicidad.

Las determinaciones del AcM IOR-T1 en suero se realizaron antes de cada infusión, en la primera hora, al completarse la misma y después de 6, 12, 24 y 48 h. Se utilizó un ensayo inmunoenzimático indirecto específico para IgG de ratón (ELISA).⁴ El rango de detección fue entre 5-1 200 ng/mL y la precisión en términos de coeficiente de variación fue del 6 % para la repetibilidad y de 9,4 % para la reproducibilidad.

ANÁLISIS DE LA FARMACOCINÉTICA

Se consideró una cinética mono exponencial $C(t) = A \exp(-at)$. Se ajustó un modelo de regresión lineal por individuo en cada infusión para los niveles de dosis totales de 200 mg y 400 mg. A partir de esos resultados se calcularon los parámetros farmacocinéticos tiempo de vida media ($t_{1/2}$), área bajo la curva (AUC), volumen de distribución (Vd) y aclaramiento plasmático (Clp) de acuerdo con las expresiones $t_{1/2} = 1.44/a$, $AUC = A/a$, $Vd = Q/AUC \cdot k$ y $Clp = Q/AUC$; donde Q se refiere a la dosis y k a la constante de distribución.

Se realizaron análisis de varianza no paramétricos para determinar si existían diferencias significativas entre las cuatro infusiones en cuanto a los parámetros farmacocinéticos.

DETERMINACIÓN DE LA RESPUESTA CONTRA LA PROTEÍNA DEL RATÓN (HAMA)

Se realizó mediante un ensayo inmunoenzimático indirecto y se tomaron muestras antes, durante y al finalizar el tratamiento. Se detectaron anticuerpos de los isotipos IgM, IgG e IgA.

Los valores considerados como negativos se obtuvieron de 23 sueros de personas aparentemente sa-

nas. Su absorbancia para las diferentes inmunoglobulinas fue la siguiente: IgG = 0,38 +/- 0,21; IgM = 0,1 +/- 0,08; IgA = 0,07 +/- 0,06.

Se consideraron como positivos los valores por encima de las medias de las cifras de los controles con 2 desviaciones estándares. El coeficiente de variación para la repetibilidad fue menor del 10 % y para la reproducibilidad menor de 15 %.

RESULTADOS

FARMACOCINÉTICA

En la dosis de 200 mg las cifras máximas del AcM IOR-T1 en suero se alcanzaron a las 2 h después de la administración de los primeros 50 mg (782 ng/mL en promedio) y decrecieron a partir de las 24 h. A las 72 h de concluir el tratamiento, el AcM no se detecta en suero. El mismo patrón se observa en la dosis de 400 mg, con variabilidades individuales entre los 4 pacientes.

En los 2 grupos, el AUC decrece con el tiempo hasta ser mínima en la cuarta infusión. En el primer nivel de dosis el Clp ascendió en el transcurso de las infusiones, mientras en el segundo decrece. El Vd crece según las infusiones en ambos grupos. El $t_{1/2}$ estuvo entre 13,93 y 19,67 h, no se observaron diferencias significativas entre las 4 infusiones ni entre los 6 pacientes evaluados. En la tabla se muestran estos resultados.

La farmacocinética en el tercer nivel de dosis fue diferente. En un paciente los títulos de AcM fueron siempre bajos, con máximo de 100 ng/mL; en los 3 restantes existió un aumento a partir de la primera administración y no disminuyeron las cifras de inmunoglobulina como en los pacientes de los 2 niveles inferiores. Se detectó presencia del AcM hasta una semana después de concluido el tratamiento.

RESPUESTA DE ANTICUERPOS CONTRA LA INMUNOGLOBULINA DE RATÓN

La misma fue a predominio de IgG y se incrementó en 6 de los 8 pacientes evaluados, no se

TABLA. Farmacocinética en la dosis de 200 mg y 400 mg

Inf.	Dosis 200 mg				Dosis 400 mg			
	AUC (h/ug/mL)	Vd (mL/kg)	C1p (mL/kg/h)	t½ (horas)	AUC (h/ug/mL)	Vd (mL/kg)	C1p (mL/kg/h)	t½ (horas)
1	10,35	64,05	5,45	18,51	6,05	159,4	62,33	16,79
2	3,76	88,46	15,69	13,93	7,33	326,02	13,27	15,73
3	3,85	175,74	12,95	19,35	4,77	395,50	22,57	19,09
4	2,51	307,11	22,12	19,67	1,59	1 878,0	105,01	15,78

pudo realizar en los pacientes 3 y 4. La IgM y la IgA aumentaron en 4 y 3 pacientes, respectivamente.

El ascenso de los títulos de IgG se detectó alrededor de los días 12 y 13, con excepción del paciente 1 (200 mg) en el que se produce un primer aumento a la semana de haber comenzado el tratamiento, este disminuye a las 48 h y reaparece el día 12, cuando también se detectaron títulos altos de IgM y de IgA.

En el nivel de dosis 800 mg, no se detectan Ac en el paciente 10 mientras que en los pacientes 7 y 8 hubo respuesta de IgM, con títulos discretos en el paciente 8 y predominio de respuesta IgA en el paciente 7.

En las figuras 1 y 2 aparecen los resultados de la respuesta a la IgG.

DISCUSIÓN

Los estudios con diversos AcM murinos muestran que el t½ varía entre 11 y 35 h⁵, por lo que los resultados obtenidos con el t½ del AcM IOR-T1, entre 13,23 y 19,09 h forman parte del rango mencionado. Dado que no se encontraron diferencias significativas ni entre las infusiones ni entre los 2 niveles de dosis, se puede concluir que es posible mantener un nivel del AcM IOR-T1 relativamente constante de inmunoglobulinas hasta la dosis de 400 mg totales.

Al comparar los 3 niveles de dosis, se aprecian diferencias en las concentraciones del Ac, fundamentalmente en los niveles 2 y 3. Los pacientes incluidos en el estudio se encontraban en diferentes estadios de

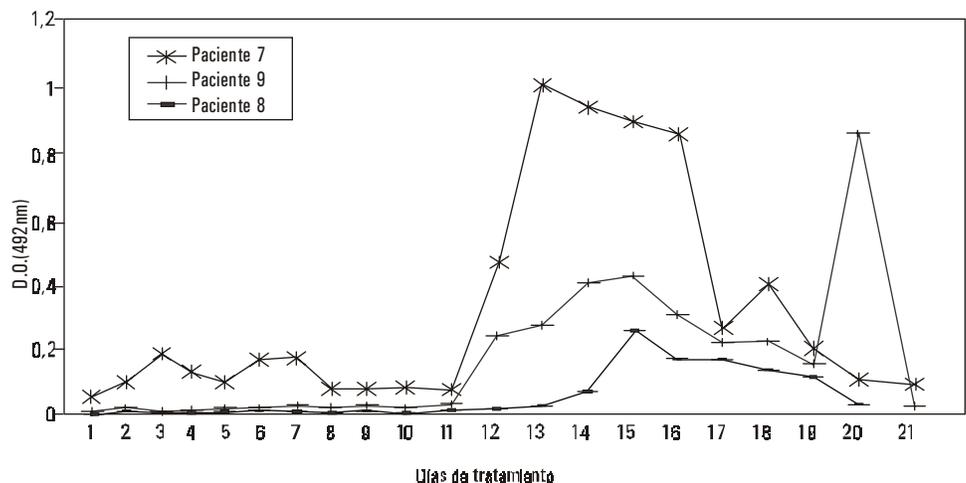


FIG.1. Respuesta HAMA (IgG) en los pacientes 1, 2, 5 y 6.

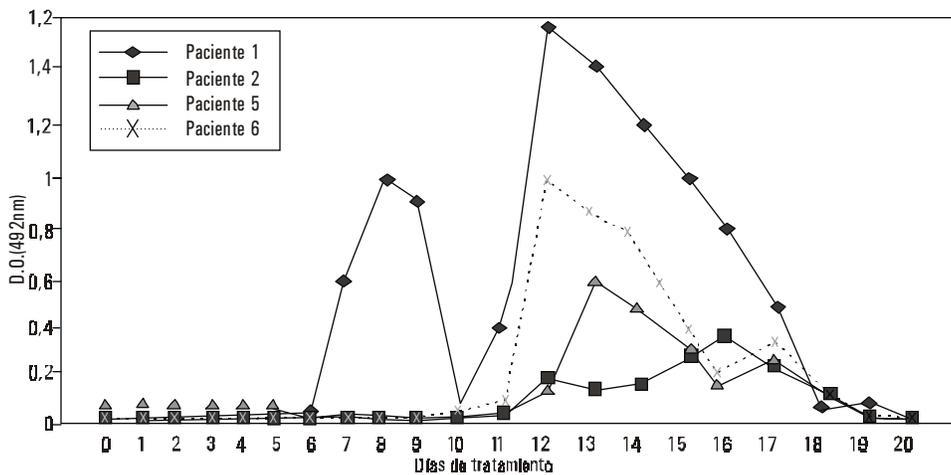


FIG. 2. Respuesta HAMA (IgG) en los pacien-

su enfermedad y habían sido tratados previamente. Esta condición propicia que existan diferencias en la expresión de la molécula CD6 en las células tumorales de los pacientes y en el volumen tumoral; así, aunque se administren dosis similares de un anticuerpo la relación inmunoglobulina-CD6 no siempre es equivalente. Otro elemento a considerar, es que a pesar de que en un presente y es posible que se adhieran a estas células.

En general, la respuesta HAMA se detectó en 7 de los 8 pacientes evaluados, sin relación con la dosis recibida. El desarrollo de esta respuesta fue fundamentalmente a partir del día 13, lo que coincide con lo reportado por otros autores que indican que la respuesta HAMA aparece entre los días 12 y 22.

Resultados previos sugieren que si las dosis están comprendidas entre 200 y 600 mg, el grado de respuesta contra la proteína murina es similar, independientemente de si se realiza una administración única o múltiple, conclusión que concuerda con los resultados de este estudio.⁵ En particular el paciente

1 desarrolló anticuerpos contra la proteína del ratón rápidamente, pero éste, a diferencia del resto, fue tratado previamente utilizando el AcM IOR-T1 por vía tópica y la aparición de los anticuerpos se relaciona con una respuesta inmune secundaria más temprana e intensa. Diversos autores reportan que los pacientes tratados con dosis repetidas de AcM murinos desarrollan respuesta HAMA y dicha respuesta se asocia con disminución de la eficacia terapéutica.⁵⁻⁶ Por otra parte, no faltan asociaciones entre respuesta idiotípica y buena respuesta clínica en los pacientes tratados con el AcM 17-1A.⁷ La importancia de la red de anticuerpos en este sistema en particular no se puede precisar por no haberse realizado una evaluación completa y aunque no todos los enfermos pudieron estudiarse con la frecuencia deseada, la aparición de este segundo anticuerpo no parece limitar en términos absolutos la respuesta antitumoral que se alcanza con el AcM IOR-T1 con resultados similares a otros anticuerpos que actualmente se ensayan en la práctica médica oncológica.

SUMMARY

As part of the stage I clinical trial with the murine monoclonal antibody IOR-T1 at repeated doses (200-800 mg) in patients carriers of cutaneous T-cell lymphoma, the pharmacokinetics and the response against the mouse protein (HAMA) were studied in the 10 patients under treatment. It was observed a great individual variation in the maximum concentration in serum, which was estimated at 2 hours. The mean life time of the monoclonal antibody was between 13.93 and 19.6 hours. Most of the patients developed antibodies against the monoclonal antibody IOR-T1. The presence of this second antibody did not alter significantly the pharmacokinetics of the administered monoclonal antibody.

Subject headings: CLINICAL TRIALS, PHASE I/methods; LYMPHOMA, T-CELL, CUTANEOUS/drug therapy; ANTIBODIES, MONOCLONAL/pharmacokinetics.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jahn S, Asadullah K, Walden P, Sterry W. Cutaneous malignant lymphomas. *Immunol Today* 1998;19(3):70-3.
2. Foss FM, Kuzeln TM. Novel treatment approaches for cutaneous T cell lymphoma. En: MS Tallman, LI Gordon, eds. *Diagnostic and therapeutic advances in hematologic malignancies*. Philadelphia:WB Saunders; 1999:227-40.
3. García CA, Gavilondo J, Vázquez AM, Amador JF, Tormo B, Fernández A. Obtención de hibridomas de ratón productores de anticuerpos monoclonales que reconocen células T humanas. II Caracterización de los anticuerpos monoclonales IOR-T1 e IOR-T2. *Interferón y Biotec* 1984;1:29-39.
4. Faxas ME, Barroso MC, Ortiz AR, García CA. Observaciones clínicas de la fase I con el anticuerpo monoclonal IOR-T1 en pacientes con linfoma T cutáneo. *Rev Cubana Oncol* 1999;15(1):36-42.
5. Khazaeli MB, Saleh MN, Wheeler RH, Huster WJ, Holden H, Carrano R, et al. Phase I trial of multiple large doses of murine monoclonal antibody CO17-1A. II Pharmacokinetics and Immune response. *Cancer Inst* 1988;80:937-42.
6. Blanco I, Kawatsu R, Harrison K, Lechner P, Augustine S, Baranowska-Kortylewicz J, et al. Antiidiotypic response against murine monoclonal antibodies reactive with tumor-associated antigen TAG-72. *J Clin Immunol* 1997;17:96-106.
7. Frodin JE, Faxas ME, Hagstrom B, Lefvert AK, Masucci G, Nilsson B, et al. Induction of anti-idiotypic (ab2) and anti-anti-idiotypic (Ab3) antibodies in patients treated with the mouse monoclonal antibody 17-1A (ab1). Relation to the clinical outcome. An important effector function? *Hybridoma* 1991;10(4):412-31.

Recibido: 15 de febrero del 2002. Aprobado: 26 de febrero del 2002.

Dra. *María E. Faxas García*. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Calle 29 esquina a E, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba. mefaxas@infomed.sld.cu