

EFFECTO PROTECTOR DE LOS INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA SOBRE EL RIÑÓN



Columnista Experto de SIIC
Dr. David Wayne Johnson

Profesor Asociado, Director Adjunto de Medicina Renal, Departamento de Medicina Renal, University of Queensland at «Princess Alexandra» Hospital, Brisbane, Queensland, Australia

en colaboración con el doctor: David Alan Vessey, Investigador Senior del Departamento de Medicina Renal, University of Queensland at «Princess Alexandra» Hospital

Otro trabajo publicado: Johnson DW: «Growth factors in progressive renal disease» *Nephrology* 5:251- 261, 2001.

Recepción del artículo: 02 Abril 2002

Aprobación: 14 Mayo 2002

Brisbane, Australia. (**especial para SIIC**)

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina reducen el nivel local de angiotensina II y evitan la acción fibrogénica de la ciclosporina en este modelo de nefrotoxicidad.

RESUMEN

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y, más recientemente, los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) han demostrado evitar la progresión de la nefropatía en múltiples formas de enfermedad renal clínica y experimental. El efecto protector renal no pudo ser enteramente explicado por la mejoría hemodinámica en la presión arterial sistémica o glomerular. Con la finalidad de evaluar la posibilidad de que los IECA directamente atenúan la injuria renal a través del antagonismo del sistema renina-angiotensina intrarrenal, evaluamos el efecto del enalaprilato en un modelo in vitro de nefropatía -nefrotoxicidad por ciclosporina. Mediante la determinación de los parámetros de toxicidad por ciclosporina (CyA) en cultivos primarios de células humanas de túbulo proximal (PTC) y fibroblastos de la corteza renal (CF) y de la intervención con IECA pudimos separar las acciones directas del fármaco del potencial efecto secundario hormonal y neural como así también de las influencias hemodinámicas que participan in vivo. Mostramos que los IECA reducen el nivel intersticial de angiotensina II en nuestro modelo y que evitan la acción fibrogénica de la CyA. Los hallazgos brindan evidencia categórica de que las propiedades no hemodinámicas y los mecanismos dependientes de la angiotensina contribuyen con la fibrosis intersticial que caracteriza a la nefropatía por CyA, bloqueada directamente por los IECA, independientemente de su efecto sobre la presión arterial.

Palabras clave: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, angiotensina II, antagonistas del receptor de angiotensina, insuficiencia renal crónica, ciclosporina, factor transformante de crecimiento beta.

ABSTRACT

Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) and, more recently, angiotensin receptor antagonists (ARA), have been shown to prevent progressive renal scarring and failure in numerous clinical and experimental forms of renal disease. The renoprotective effect of these agents has not been fully explained by haemodynamic improvements in systemic arterial or glomerular pressures. To examine the possibility that ACEi directly ameliorated renal injury via antagonism of the intra-renal renin-angiotensin system (RAS), we examined the effects of the ACEi, enalaprilat, in a well-validated in vitro model of nephropathy (cyclosporin nephrotoxicity).

By measuring parameters of cyclosporin A (CyA) toxicity in primary cultures of human proximal tubule cells (PTC) and renal cortical fibroblasts (CF) and then assessing the effects of intervention with ACEi on this toxicity, we were able to separate the direct actions of these drugs from the potentially confounding secondary hormonal, neural and haemodynamic influences operational in vivo. We showed that ACEi reduced interstitial angiotensin II levels in our cell culture model and significantly prevented the fibrogenic action of CyA. These findings provide convincing evidence that non-haemodynamic, angiotensin-dependent mechanisms contribute to the interstitial fibrosis characteristic of CyA nephropathy and are directly blocked by ACEi independent of their effects on blood pressure.

Key words: angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II, angiotensin receptor antagonists, chronic kidney failure, cyclosporin, transforming growth factor beta.

El bloqueo farmacológico de la angiotensina II por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) categóricamente atenúa la disfuncionalidad renal y las lesiones tubulointersticiales en un amplio grupo de modelos experimentales de enfermedad renal, como nefrectomía subtotal, diabetes inducida por estreptozotocina, obstrucción ureteral unilateral crónica, nefrosis por el aminoglucósido puromicina y nefrotoxicidad por ciclosporina A (CyA).¹ La eficacia clínica para retardar la progresión del daño renal también ha sido demostrada en pacientes con diabetes tipos 1 y 2, nefropatía por CyA y otras formas de enfermedad renal crónica no diabética.²⁻⁵ Inicialmente, los efectos beneficiosos de los IECA y los ARA se atribuyeron a la reducción de la presión arterial sistémica o glomerular. Sin embargo, también se sugirió la participación de mecanismos no hemodinámicos por la demostración del efecto favorable del bloqueo de la angiotensina II en ausencia de descenso de la presión arterial^{6,7} así como también por el aparente mayor beneficio de los IECA en comparación con otros esquemas antihipertensivos, a pesar de reducciones equivalentes de la presión arterial.⁴ Otros estudios revelaron un efecto renoprotector de los IECA aun después del ajuste estadístico según la disminución de la presión arterial.^{5,8} En modelos experimentales de lesión renal crónica tales como la nefropatía por CyA, numerosos estudios demostraron una clara disociación entre los parámetros hemodinámicos intrarrenales y el efecto protector del bloqueo de la angiotensina II sobre la fibrosis intersticial.^{9,10} Estas acciones directas, no hemodinámicas, probablemente estén relacionadas con la inhibición de la generación local de angiotensina II porque los ARA se acompañan de beneficio equivalente o casi equivalente en la nefropatía por CyA y otros modelos experimentales de nefropatía. El tubulointersticio cortical renal es el sitio más probable del efecto directo ya que la patología de esta región es el factor predictivo más fuerte de progresión renal.¹¹ Además, se ha visto que las células de los túbulos proximales (PTC) y los fibroblastos de la corteza renal (CF) expresan todos los componentes del sistema renina-angiotensina.¹² Más aún, cuando se midieron los niveles de angiotensina II en la luz de los túbulos, se encontró que eran 1 000 veces más altos que los niveles en plasma.¹² Las observaciones sugieren la existencia de un sistema activo de renina-angiotensina que actúa en túbulos e intersticio, el cual parece estar regulado en forma independiente del eje sistémico y que potencialmente podría contribuir en la fisiopatología de la enfermedad renal crónica.

Recientemente realizamos una serie de experimentos de laboratorio usando un modelo in vitro de nefrotoxicidad por CyA que brindó la primera evidencia clara de que el efecto renoprotector de los IECA se debe, en parte, a la modulación directa del sistema renina-angiotensina local tubulointersticial.¹³ Los cultivos primarios de PTC y CF se obtuvieron de corteza renal normal y se incubaron durante 24 a 48 horas con concentraciones farmacológicamente relevantes de CyA (0 a 1 000 ng/ml) en presencia o ausencia de enalaprilato en concentración de 1 μ mol/l. Este modelo de cultivo replicó los hallazgos clínicos y patológicos de la nefrotoxicidad por CyA, ya que hubo evidencia clara de vacuolización celular, alteración de la viabilidad, atrofia tubular, reducción del intercambio apical de sodio e hidrógeno y aumento de la matriz extracelular por depósito de colágeno y fibronectina^{14,15} La ventaja diferencial de este sistema sobre los modelos in vivo es que permite valorar el impacto de la intervención farmacológica en ausencia de otros factores de confusión existentes en el modelo animal, como modificaciones secundarias hemodinámicas, neurales y hormonales. Además, los modelos animales disponibles de nefrotoxicidad por CyA no son enteramente satisfactorios ya que se requiere la combinación de dosis muy altas de CyA (10 a 20 mg/kg/día) y, concomitantemente, la depleción intensa de sales para la inducción de la lesión.¹⁶ En nuestros experimentos iniciales in vitro encontramos que las PTC y las CF producían cantidades apreciables de angiotensina II en condiciones iniciales y que la CyA aumentaba aún más su nivel. La observación de que la CyA activa el sistema local de renina-angiotensina está avalada por un estudio previo en 17 individuos que recibieron trasplante de riñón; en estos pacientes se constató una reducción sustancial en el número de células con expresión de renina en las biopsias que siguieron al reemplazo de CyA por azatioprina.¹⁰ Más aún, cuando agregamos enalaprilato a nuestro sistema in vitro no sólo constatamos que el IECA suprime la producción de angiotensina II sino que también inhibe marcadamente los efectos estimulatorios de la CyA sobre la secreción de colágeno y fibronectina por las CF, lo cual sugiere un efecto directo antifibrótico sobre las células intersticiales.

Como ya habíamos observado que la CyA promueve el depósito de matriz extracelular a través de la inducción de la liberación paracrina de factor estimulante de crecimiento beta (TGF β) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) a partir de las PTC cercanas,¹⁷ evaluamos la posibilidad de que los IECA pudieran directamente antagonizar la fibrosis intersticial mediante la modulación de la red paracrina de citoquinas inductoras de fibrosis en la corteza renal. Cuando se incorporó enalaprilato al modelo de cultivo, observamos una marcada supresión de la secreción de TGF β (inicial e inducida por CyA) por parte de las PTC. El IECA también tendió a reducir la secreción de PDGF inducida por CyA, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Los resultados sugirieron que el enalaprilato reduce la fibrogénesis tubulointersticial por acción directa sobre los CF y por la reducción en la liberación paracrina de TGF β a partir de las células tubulares circundantes.

Estudios posteriores en obstrucción ureteral unilateral, enfermedad renal hipertensiva y nefropatía diabética confirmaron los hallazgos al demostrar que la propiedad renoprotectora de los IECA está mediada por efecto directo, no hemodinámico, que incluye la liberación de TGF β (18). Más aún, otros

estudios in vitro revelaron que la administración de angiotensina II estimulaba directamente la proliferación intersticial de fibroblastos y la síntesis de colágeno así como la secreción de TGF β en túbulos proximales.¹⁹ La evidencia en conjunto indica que, además del descenso de la presión arterial sistémica y glomerular, los IECA y ARA retardan la progresión de la lesión renal actuando directamente sobre el sistema local de renina-angiotensina con lo cual se revierte la fibrosis intersticial. La idea de un papel más amplio de la angiotensina II -como factor fibrogénico y péptido vasoactivo- también ha sido avalada por otros estudios realizados en corazón y lecho vascular, los cuales involucraron el efecto no hemodinámico de los IECA sobre el sistema tisular de renina-angiotensina como un factor fundamental en la prevención de la fibrosis orgánica y de la alteración funcional.²⁰ La comprensión de los mecanismos por los cuales los IECA y los ARA atenúan la progresión de la nefropatía a través de la regulación directa de la red de citoquinas y factores de crecimiento permitirá el desarrollo de drogas más específicas que tengan como blanco la actividad fibrogénica y, por lo tanto, con posibilidad de aumentar el efecto protector renal, en patologías crónicas del riñón.

RECONOCIMIENTO

Este trabajo fue financiado por la Fundación para la Investigación y Desarrollo del Hospital «Princess Alexandra» y el Consejo de Investigación Médica y Salud Nacional.

BIBLIOGRAFIA

1. Johnson DW (2001). Growth factors in progressive renal disease. *Nephrology* 5: 251-261.
2. Harris DCH, Johnson DW, Nankivell B, Gillin A, Mathew T, Nicholls K (2002). Prevention of progressive renal disease. In: *CARI Guidelines*. Excerpta Medica Publications, Sydney.
3. Giatras I, Lau J, Levey AS (1997). Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. *Ann. Intern. Med.* 127: 337-345.
4. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I (2001). Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 345: 851-860.
5. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S (2001). Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 345: 861-869.
6. Ishidoya S, Morrissey J, McCracken R, Reyes A, Klahr S (1995). Angiotensin II receptor antagonist ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis caused by unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int.* 47: 1285-1294.
7. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P (2001). The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 345: 870-878.
8. Kasiske BL, Kalil RS, Ma JZ, Liao M, Keane WF (1993). Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Ann. Intern. Med.* 118: 129-138.
9. Burdmann EA, Andoh TF, Nast CC, Evan A, Connors BA, Coffman TM, Lindsley J, Bennett WM (1995). Prevention of experimental cyclosporin-induced interstitial fibrosis by losartan and enalapril. *Am. J. Physiol.* 269: F491-9.
10. Hannedouche TP, Natov S, Boitard C, Lacour B, Grunfeld JP (1996). Angiotensin converting enzyme inhibition and chronic cyclosporine-induced renal dysfunction in type 1 diabetes. *Nephrol. Dial. Transplant.* 11: 673-678.
11. Bohle A, Mackensen Haen S, von Gise H (1987). Significance of tubulointerstitial changes in the renal cortex for the excretory function and concentration ability of the kidney: a morphometric contribution. *Am. J. Nephrol.* 7: 421-433.
12. Burns KD, Homma T, Harris RC (1993). The intra-renal renin-angiotensin system. *Semin. Nephrol.* 13: 13-30.
13. Johnson DW, Saunders HJ, Vesey DA, Qi W, Field MJ, Pollock CA (2000). Enalaprilat directly ameliorates in vitro cyclosporin nephrotoxicity in human tubulointerstitial cells. *Nephron* 86: 473-481.
14. Johnson DW, Saunders HJ, Field MJ, Pollock CA (1999). Fibrogenic effects of cyclosporin A on the tubulointerstitium: role of cytokines and growth factors. *Exp. Nephrol.* 7: 470-478.
15. Johnson DW, Saunders HJ, Johnson FJ, Huq SO, Field MJ, Pollock CA (1998). Cyclosporin exerts a direct fibrogenic effect on human tubulointerstitial cells: roles of IGF-I, TGF β 1 and PDGF. *J. Pharm. Exp. Ther.* 289: 535-542.
16. Pichler RH, Franceschini N, Young BA, Hugo C, Andoh TF, Burdmann EA, Shankland SJ, Alpers CE, Bennett WM, Couser WG, et al (1995). Pathogenesis of cyclosporine nephropathy: roles of angiotensin II and osteopontin. *J. Am. Soc. Nephrol.* 6: 1186-1196.
17. Johnson DW, Saunders HJ, Baxter RC, Field MJ, Pollock CA (1998). Paracrine stimulation of human renal fibroblasts by proximal tubule cells. *Kidney Int.* 54: 747-757.
18. Wolf G (1998). Link between angiotensin II and TGF-beta in the kidney. *Miner. Electrolyte Metab* 24: 174-180.
19. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Egido J (2000). ACE inhibitors and AT(1) receptor

- antagonists-beyond the haemodynamic effect. *Nephrol. Dial. Transplant.* 15: 561-565.
20. Johnston CI (1992). Renin-angiotensin system: a dual tissue and hormonal system for cardiovascular control. *J. Hypertens.* 10: S13-S26.

COMPROMISO CARDIOVASCULAR EN LA ENFERMEDAD HIV/SIDA

Columnista Experto de SIIC
Dr. Marcelo E. Corti



Jefe Unidad 10, Hospital de Infecciosas «F. J. Mu11iz». Director Cient3fico, Sociedad Iberoamericana de Informaci3n Cient3fica. Buenos Aires, Argentina
en colaboraci3n con la doctora

Mar3a Florencia Villafa1e Fioti (Unidad 10, Hospital de Infecciosas «F. J. Mu11iz»)

Otro trabajo publicado: Corti ME, Cendoya CA, Soto I, Esquivel P, Trione N, Villafa1e MF, Corbera KM, Helou S, Negroni R: «Disseminated histoplasmosis and AIDS: clinical aspects and diagnostic methods for early detection», AIDS patient care and STDs 14(3):149-54, Mar 2000

Recepci3n del art3culo: 05 Julio 2002

Aprobaci3n: 26 Julio 2002

Buenos Aires, Argentina (**especial para SIIC**)

El compromiso card3aco en el sida es frecuente aunque puede pasar inadvertido desde el punto de vista cl3nico. Las lesiones m3s comunes son la miocardiopat3a dilatada o miocarditis infecciosa o tumoral, pericarditis con o sin derrame, endocarditis valvular o parietal e hipertensi3n pulmonar con insuficiencia card3aca derecha.

INTRODUCCION

Las manifestaciones cl3nicas ligadas a la infecci3n por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo-1 (HIV-1) y su consecuencia, el s3ndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), est3n relacionadas con la propia acci3n del retrovirus sobre 3rganos y tejidos, con las infecciones oportunistas ligadas a la inmunodepresi3n celular y a los tumores que se asocian con esta inmunodeficiencia.

Si bien el compromiso del aparato respiratorio, del sistema nervioso central y perif3rico, de la piel y del tubo digestivo es bien conocido y muy frecuente, la afectaci3n cardiovascular es mucho menos reconocida y citada en la literatura m3dica. Sin embargo, la participaci3n card3aca en el sida es un hecho bien demostrado por estudios cl3nicos, ecogr3ficos y de necropsias¹ que, mediante t3cnicas de hibridaci3n *in situ* y reacci3n en cadena de la polimerasa (PCR), han mostrado la secuencia del genoma del ADN del HIV-1 en miocitos card3acos y en c3lulas intersticiales.²⁻⁵ La afectaci3n card3aca con significaci3n cl3nica es poco frecuente; sin embargo, la disfunci3n cardiovascular es una complicaci3n grave que puede comprometer la vida del paciente. La exacta prevalencia de esta complicaci3n en personas con sida es desconocida; distintos autores se1alan porcentajes que var3an entre el 28% y el 75%.^{6,7} Estudios de necropsia demuestran que el compromiso card3aco es frecuente aunque puede pasar inadvertido desde el punto de vista cl3nico. La primera descripci3n pertenece a Antran et al,⁸ que en el a1o 1983 se1alaron el compromiso del miocardio por sarcoma de Kaposi (SK) en una autopsia. Las lesiones card3acas m3s comunes incluyen la miocardiopat3a dilatada (MD) o miocarditis de causa infecciosa o por infiltraci3n tumoral, la enfermedad del pericardio en forma de pericarditis con o sin derrame, la endocarditis valvular o parietal y la hipertensi3n pulmonar con insuficiencia card3aca derecha.

PREVALENCIA

Los estudios ecocardiogr3ficos efectuados en estos pacientes pueden detectar anomal3as en el 25% a 75% de los casos.⁹⁻¹¹ Ewig et al,⁴ en una serie de 32 pacientes con sida demuestran escasa frecuencia de manifestaciones cl3nicas pero alta tasa de hallazgos ecocardiogr3ficos (casi del 50%) a lo largo de 30 meses de seguimiento. Cardozo et al,⁵ en un estudio cl3nico y ecocardiogr3fico m3s amplio, que incluy3 a 137 pacientes en distintos estadios de la enfermedad, alcanzaron conclusiones muy similares; es decir, baja incidencia de manifestaciones cl3nicas con alta frecuencia de hallazgos subcl3nicos. Los autores introducen un elemento importante se1alando la mayor frecuencia de compromiso card3aco en aquellos pacientes m3s inmunosuprimidos. Del mismo modo, estudios electrofisiol3gicos, si bien escasos, muestran conclusiones interesantes. Coudray et al¹² observan alteraciones en el comportamiento diast3lico al comparar sujetos HIV positivos y controles. Los autores concluyen se1alando un compromiso mioc3rdico precoz en la infecci3n por el retrovirus. Blanchard et al¹³ evaluaron 50 pacientes HIV positivos sintom3ticos y 20 asintom3ticos. En el primer grupo observaron un 52% de alteraciones ecocardiogr3ficas frente a 40% del segundo grupo; un 14% de los pacientes incluidos en el primer grupo ten3an funci3n ventricular izquierda deteriorada en comparaci3n con el 5% del segundo grupo. En cambio, la incidencia de hipertensi3n pulmonar fue de un 20% en los sintom3ticos y de un 40% en los asintom3ticos. Herberg et al¹⁴ evaluaron a 56 pacientes HIV positivos en los que efectuaron un promedio de 3.6 ecocardiogramas por paciente durante un tiempo promedio de observaci3n de 2.6 a1os y los compararon con un grupo control de 50 sujetos sanos. Los autores comprobaron signos de disfunci3n del ventr3culo izquierdo en 38% de los seropositivos frente a 3% del grupo control ($p < 0.001$). Adem3s,

en un 15% de los pacientes infectados por el retrovirus se observó derrame pericárdico en comparación con ninguno del grupo control. Lewis W,¹ en 115 autopsias de pacientes con sida, demostró la existencia de patología cardíaca en más del 50% de los casos. Finalmente, puede decirse que la afectación miocárdica se correlaciona de manera significativa con el estadio de la enfermedad y con los niveles de linfocitos T CD4+.¹⁴

MANIFESTACIONES CLINICAS

1. Compromiso del pericardio

La pericarditis y el derrame pericárdico son las formas más comunes de la afectación cardiovascular en los pacientes con sida. Su prevalencia en autopsias varía entre el 3% y 37%.^{15,16} Generalmente resultan asintomáticos pero, en ocasiones, el derrame pericárdico puede conducir al taponamiento cardíaco. Esta evolución suele asociarse con la infección por *Mycobacterium tuberculosis* y, en ocasiones, requiere de pericardiocentesis (figura 1).¹⁷⁻¹⁹



Figura 1. Radiografía de tórax donde se observa derrame pericárdico con taponamiento cardíaco por *Mycobacterium tuberculosis*, que obligó a pericardiocentesis (diagnóstica y terapéutica).

Las otras etiologías de la pericarditis con derrame son variadas: otras infecciones (micosis, gérmenes comunes y nocardiosis), tumores (sarcoma de Kaposi y linfomas no Hodgkin), la hipertensión pulmonar relacionada con las infecciones pulmonares recurrentes. El propio retrovirus HIV puede ser causa de pericarditis fibrinosa con mínimo derrame. El tratamiento, cuando no hay compromiso hemodinámico, es sintomático. En pacientes con grandes derrames, la pericardiocentesis tiene dos objetivos, diagnóstico y terapéutico a través de los cultivos y el estudio histopatológico. En los derrames grandes con síntomas persistentes y antecedentes epidemiológicos compatibles, debe considerarse la posibilidad de instaurar un tratamiento empírico antituberculoso.^{20,21} Finalmente, algunos derrames asintomáticos pueden responder a causas virales tales como citomegalovirus (CMV), herpesvirus o el propio HIV, o acompañar a la miocardiopatía causada por el retrovirus⁷. El ecocardiograma es el mejor método para el diagnóstico y seguimiento de los derrames pericárdicos (figura 2).

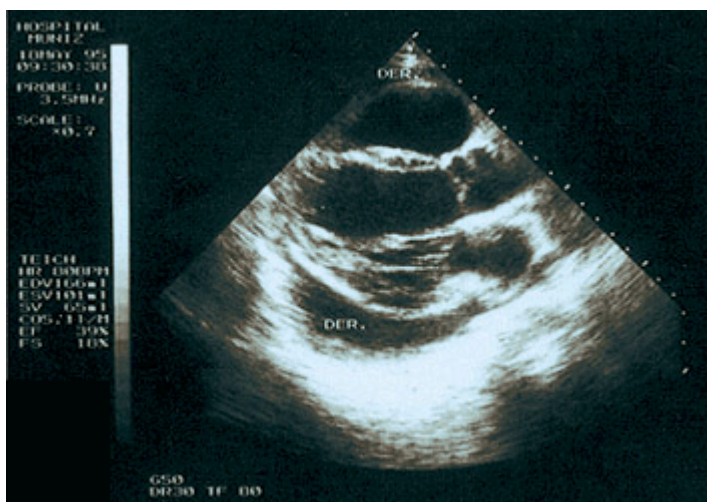


Figura 2. Ecocardiograma que revela derrame pericárdico de 1 300 cc con VI dilatado y deterioro de la función sistólica, pero sin taponamiento cardíaco.

Distintas series demuestran la existencia de líquido pericárdico en 30% de los niños²² y 23% de los adultos^{6,23} infectados por HIV- 1, con incidencia de taponamiento del 8% (figura 3). La existencia de pericarditis debe hacer sospechar el compromiso concomitante del miocardio.



Figura 3. Ecocardiograma que muestra derrame pericárdico de aproximadamente 3 000 cc con signos de taponamiento e hipoquinesia del VI, correspondiente al paciente de la figura 1.

2. Compromiso del miocardio

i. *Miocardiopatía dilatada*

La infección por HIV-1 es reconocida como una causa importante de MD. La patogenia de este trastorno no ha sido bien aclarada aún, pero algunos autores sugieren la hipótesis de que el propio HIV puede comportarse como un virus cardiopatogénico²⁴⁻²⁶. Cohen et al,²⁶ en un estudio clinicopatológico, señalan la asociación entre MD y sida. Del mismo modo, Humelman et al²⁷ comprueban elevada incidencia de MD en un estudio ecocardiográfico en el que evaluaron a 70 pacientes con sida. Ocho presentaron dilatación ventricular izquierda con reducción de la contractilidad miocárdica en comparación con ninguno de los pacientes del grupo control. En esta serie, el signo ecocardiográfico más común de disfunción ventricular izquierda fue el acortamiento de la fracción de eyección en relación con la reducción de la contractilidad del miocardio y la dilatación de la pared ventricular izquierda. Fink et al⁶ comprueban anomalías ecocardiográficas en 15 pacientes con sida con un 20% de hipoquinesia del ventrículo izquierdo. Finalmente, Rafanti et al²⁸ describen alteraciones ecocardiográficas y electrocardiográficas en 9 de 12 pacientes evaluados, 5 de los cuales presentaron disfunción ventricular significativa. Barbaro et al.²⁹ en un estudio que incluyó a 952 pacientes seguidos durante un tiempo promedio de 60 ± 5.3 meses, comprueban MD en un 8% de los sujetos evaluados. Los investigadores señalan que, si bien se ha descrito una asociación entre el uso de zidovudina y el desarrollo de MD, el grado de inmunodeficiencia parece tener un papel central en la

patogenia de esta cardiopatía. De hecho, los autores destacan que la incidencia de MD fue menor en aquellos sujetos con recuentos de linfocitos T CD4+ inferiores a 300 cél/μl. En esta serie se detectó el genoma del HIV en el 76% de los pacientes con MD y en el 57% de aquellos con miocarditis, lo cual lleva a los autores a postular una acción patogénica directa del retrovirus y una relación entre el proceso inflamatorio y la MD. El hecho de que no se halla detectado el genoma viral en el 43% de los pacientes con miocarditis hace pensar en que podrían tener un rol patogénico otros virus cardiotropos, particularmente Coxsackie grupo B, que los autores detectaron en el 36.5% de los pacientes con miocarditis.

ii. **Miocarditis**

Es una causa importante de disfunción ventricular en pacientes con sida. Su prevalencia en estudios de autopsias fue de un 46%^{23,25} y en más del 80% de los casos no pudo encontrarse una etiología específica. En el 20% restante los estudios han demostrado el compromiso miocárdico por patógenos oportunistas (virus, protozoarios, bacterias y hongos). El cuadro histológico predominante muestra la existencia de infiltrados inflamatorios inespecíficos sin necrosis ni daño de los miocitos.^{7,30,31} La observación de infiltrados inflamatorios mononucleares sugiere una etiología viral para la miocarditis asociada con el sida, pero también puede ser el reflejo de un proceso autoinmune.

En este sentido se ha comprobado la existencia de inclusiones intranucleares características de virus herpes en algunos pacientes;^{32,33} y la infección por CMV también se ha relacionado con el desarrollo de necrosis sin inflamación.³⁴ Baroldi et al³⁵ describen una forma de miocarditis con infiltrados linfocitarios focales que atribuyen a una complicación por acción directa del HIV.

Okoshi et al³⁶ comprueban una incidencia de infiltrado inflamatorio miocárdico sin etiología definida en un 34% de 73 autopsias. Los autores también señalan la existencia de una marcada atrofia de las fibras miocárdicas con o sin lipomatosis. En un estudio que incluyó 50 autopsias, Hadad Herdy et al³⁷ comprueban 33 casos de miocarditis cuyos agentes etiológicos pudieron detectarse en 21: 11 casos fueron provocados por *Toxoplasma gondii*, 7 por *Cryptococcus neoformans* y 3 por CMV. En 12 casos los autores no pudieron identificar el agente causal. Lewis W,¹ en un estudio de 115 autopsias comprueba miocarditis intersticial en 32% de los casos y SK con invasión del miocardio en 4 sujetos.

Con frecuencia, la miocarditis puede preceder a la aparición de MD.³⁸ Anderson y Virmani³⁹ señalan la naturaleza multifactorial de la miocarditis asociada con el sida. Según los autores, la base fisiopatogénica de este trastorno sería la destrucción de miocitos cardíacos consecutiva al espasmo microvascular con posterior necrosis, o mecanismos mediados por la inmunidad humoral o fenómenos autoinmunes. La prevalencia de miocarditis en pacientes con sida es muy variable. Un estudio escandinavo que incluyó 60 autopsias mostró miocarditis en 42%, fibrosis miocárdica difusa en 60% y dilatación y/o hipertrofia del ventrículo izquierdo en un 38%.⁴⁰ Más recientemente, un estudio de 100 autopsias efectuado en Puerto Rico mostró cambios histopatológicos cardiovasculares en el 32% de los pacientes. Todos ellos eran adictos a drogas endovenosas (ADEV) y la miocarditis intersticial con infiltrados mononucleares asociados a necrosis miocárdica fueron los hallazgos predominantes.⁴¹ La ADEV, especialmente a cocaína, parece ser el factor de riesgo predominante para el desarrollo de miocarditis. Los estudios histopatológicos demuestran la influencia de esta conducta de riesgo en la aparición de esta complicación.^{1,42,43} De hecho, existe una elevada prevalencia de miocarditis idiopática y MD en pacientes ADEV no infectados por el retrovirus.⁴⁴⁻⁴⁶ En otras series de autopsias, la prevalencia de miocarditis fue de 52%.⁴⁷ Roldán et al⁴⁸ comprueban miocarditis con necrosis e infiltrados linfocitarios en 17 de 54 autopsias. Finalmente, en un estudio retrospectivo que incluyó más de 500 biopsias de miocardio, el hallazgo más frecuente fueron los infiltrados mononucleares intersticiales en un 16% de las muestras.

iii. **El HIV como causa de MD y miocarditis**

El HIV-1 no ha sido aceptado universalmente como agente etiológico de MD en pacientes con sida. Sin embargo, estudios clínicos y de laboratorio permiten suponer que el retrovirus tiene un papel importante en el desarrollo de estas complicaciones. Grody W et al⁴⁹ demuestran la existencia de partículas de HIV por hibridización *in situ* en 24% de las muestras de miocardio analizadas. Otros autores^{50,51} también comprueban la presencia del HIV-1 en el miocardio. En otros estudios en cambio, no se pudo demostrar señales del HIV por hibridización *in situ* en el miocardio de estos pacientes⁵². Diversos trabajos sugieren importantes alteraciones en la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo en pacientes infectados por el retrovirus. Foug et al⁵³ señalan que, a pesar de que las anomalías cardíacas tienen elevada prevalencia en el sida, no existe una correlación clínica concomitante con ellas. Finalmente, Calabrese et al⁵⁴ ponen en

evidencia la infección por HIV-1 del miocardio en pacientes con sida y MD por PCR y cultivo del HIV-1 del material obtenido por biopsia endocárdica.

3. Compromiso del endocardio

Se presenta bajo 2 formas clínicas principales: la endocarditis infecciosa (EI) y la endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB). La ETNB, también conocida como endocarditis marántica, es poco frecuente. Afecta a individuos con enfermedad HIV/sida avanzada y se asocia con 2 complicaciones: la embolización de fragmentos de la vegetación y la infección secundaria de éstas.⁵⁵ El síndrome constitucional asociado con el sida constituye un factor de riesgo para esta complicación.⁷ Desde el punto de vista histopatológico, la ETNB se caracteriza por vegetaciones friables compuestas por paquetas, fibrina y células inflamatorias que pueden comprometer cualquiera de las 4 válvulas cardíacas pero son más comunes en el corazón izquierdo. Los émbolos cerebrales, pulmonares o que obstruyen las arterias coronarias originados a partir de una ETNB pueden causar muerte súbita o accidente cerebrovascular. El diagnóstico de esta complicación es poco frecuente durante la vida de los pacientes, pero su incidencia es mayor en estudios de autopsia. Los hallazgos ecocardiográficos consisten en muy pequeñas vegetaciones valvulares.⁷ La forma más común del compromiso del endocardio es la EI, cuya presencia se relaciona con la ADEV y no con la infección por el retrovirus. El consumo de cocaína constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de EI y más importante que con el consumo de otras drogas de uso ilícito. Este hecho se explicaría por la capacidad de la cocaína para inducir lesiones vasculares y valvulares que predisponen a la infección bacteriana. La localización predominante es la válvula tricúspide (90% de los casos aproximadamente) (figura 4), con un 5% de compromiso del corazón izquierdo y un 5% de lesiones mixtas. El compromiso de la válvula pulmonar es muy raro (figura 4).

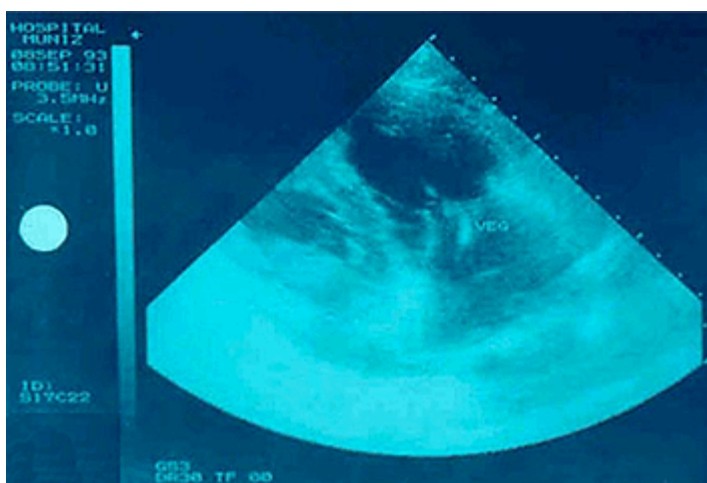


Figura 4. Ecocardiograma correspondiente a un paciente adicto a drogas endovenosas, HIV positivo, con endocarditis bivalvular derecha (tricúspide y pulmonar) por *Staphylococcus aureus*.

Staphylococcus aureus y *Staphylococcus epidermidis* (figura 5) son los agentes etiológicos en más del 80% de los casos,⁵⁶⁻⁵⁹ seguidos por *Streptococcus* sp., bacilos gramnegativos y hongos de género *Candida*.



Figura 5. Tromboembolismo pulmonar séptico en un paciente con endocarditis tricuspídea por *Staphylococcus aureus*.

Corti et al analizaron 52 episodios de EI en ADEV, HIV-1 seropositivos. Los autores obtuvieron desarrollo de *S. aureus* y *S. epidermidis* en 75% de los casos.⁵⁹ El pronóstico de esta endocarditis derecha es en general bueno, y la mortalidad no llega al 10%. En la serie evaluada por Corti et al, la mortalidad fue del 13% durante el periodo agudo de la enfermedad.⁵⁹

4. Hipertensión pulmonar

En la mayoría de los casos, la hipertensión pulmonar que se observa en estos pacientes es secundaria a las múltiples infecciones oportunistas que comprometen el parénquima pulmonar, principalmente la neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP). El primer caso de hipertensión pulmonar y «cor pulmonale» en un paciente con sida fue descrito por Himelman et al.⁶⁰ Posteriormente Anderson et al,⁴⁷ en un estudio de necropsias, señalan la existencia de dilatación del ventrículo derecho en pacientes con PCP y CMV. Lewis W¹ encuentra un 15% de pacientes con dilatación ventricular derecha en estudios necrópsicos. En algunos casos, la hipertensión pulmonar resulta idiopática y puede responder al daño endotelial secundario a sustancias vasoactivas y citoquinas que condicionan un incremento de la resistencia vascular pulmonar.⁶¹ El pronóstico de estos pacientes es pobre y la mortalidad resulta elevada a corto plazo.⁶²

5. Neoplasias

El compromiso cardíaco por el SK es relativamente frecuente; se lo detecta en autopsias con una prevalencia de entre el 20% y el 25%. Esta neoplasia muestra una especial predilección por el epicardio y la grasa subepicárdica, y con menor frecuencia compromete el endocardio.^{43,63} Generalmente cursa en forma asintomática desde el punto de vista clínico y el diagnóstico se hace posmortem.

Lewis W,¹ en un análisis de los hallazgos cardíacos en 115 autopsias, comprueba 7 casos de SK, en 3 de ellos había comprometido el epicardio y en 4 la neoplasia se había extendido al endocardio. El autor también pudo advertir la invasión de las arterias coronarias en sus capas media y adventicia por la neoplasia.

En cambio el compromiso cardíaco por los linfomas es poco frecuente y suele observarse en el contexto de la diseminación de linfomas sistémicos, siendo raros los tumores cardíacos primarios.^{64,65} Se trata, en general, de linfomas no Hodgkin (LNH), de fenotipo B, de alto grado, que afectan predominantemente el pericardio con variable infiltración del miocardio. Suelen evolucionar en forma silente desde el punto de vista cardiológico aunque, en ocasiones, se han descrito casos de insuficiencia cardíaca y taponamiento cardíaco.

6. Complicaciones asociadas con el uso de cocaína

i. **Infarto agudo de miocardio y fenómenos isquémicos**

En 1982 Coleman et al⁶⁶ publican por primera vez la relación existente entre el uso de cocaína y la aparición de isquemia e infarto agudo de miocardio (IAM). Posteriormente, numerosas publicaciones confirman esta asociación. La aparición de estas complicaciones es independiente de la dosis, la vía de administración y la frecuencia del consumo. Las complicaciones cardiovasculares en adictos a la cocaína han sido descritas con el consumo de dosis muy variables que oscilan entre los 200 mg y 2000 mg, e incluso en aquellos que consumen por primera vez. El riesgo de padecer IAM se

incrementa en 24 veces durante los 60 minutos posteriores al consumo en personas sin otros factores de riesgo asociados.^{67,68} El dolor torácico es el motivo de consulta más frecuente entre los cocainómanos que padecen complicaciones cardiovasculares. Se trata en la mayoría de los casos de personas jóvenes sin factores de riesgo para arteriosclerosis y sin evidencias de enfermedad coronaria en la angiografía. El electrocardiograma (ECG) presenta anormalidades en el 56% al 84% de los consumidores de cocaína que consultan por dolor torácico.⁶⁹ Sin embargo, el diagnóstico de IAM asociado con el uso de cocaína no siempre resulta sencillo ya que la elevación de los niveles plasmáticos de creatinfosfoquinasa (CPK) se comprueba en el 50% de los adictos a cocaína sin IAM. Esta elevación de la CPK sería consecuencia de fenómenos de rbdomiólisis.^{70,71} En estos casos, el dosaje de la concentración de troponina resulta más sensible y específico. La patogenia del IAM en relación con el consumo de cocaína es multifactorial e incluye la vasoconstricción de las arterias coronarias que acompaña al consumo, el incremento en la demanda de oxígeno por el miocardio y finalmente mayor agregación plaquetaria con formación de trombos. De esta forma, la cocaína aumenta el consumo de oxígeno del miocardio fundamentalmente por 3 mecanismos: aumento de la frecuencia cardíaca, hipertensión arterial e incremento de la contractilidad del ventrículo izquierdo. Por este motivo, aquellos cocainómanos con enfermedad arterial coronaria previa presentan mayor riesgo de padecer eventos isquémicos en comparación con quienes no padecen coronariopatía. La baja incidencia de complicaciones cardiovasculares se debe, en parte, a que la mayoría de los pacientes son jóvenes. Sin embargo, se comprueban arritmias ventriculares en un 4% a 16% de los IAM en adictos a cocaína, un 5% a 7% de insuficiencia cardíaca congestiva y un 2% de mortalidad.

La mayor parte de estas complicaciones ocurren dentro de las 12 horas de la consulta. La vasoconstricción de las arterias coronarias es uno de los fenómenos más importantes asociados con el uso de cocaína; esta respuesta es el resultado de la estimulación de los receptores α adrenérgicos y, por lo tanto, puede revertirse con la administración de antagonistas α adrenérgicos como fentolamina y se exacerba con la administración de β bloqueantes como el propranolol. El otro mecanismo involucrado en este proceso es el incremento en la síntesis de endotelina (potente vasoconstrictor) y la disminución en la producción de óxido nítrico (potente vasodilatador) inducidos por la cocaína⁷²⁻⁷⁴.

Además de su efecto vasoconstrictor, la cocaína puede provocar la formación de trombos en las arterias coronarias; la alteración se vincula con un incremento en la agregación plaquetaria y un aumento en la concentración del factor inhibidor de la activación del plasminógeno. La nitroglicerina y el verapamilo son los agentes de elección para utilizar en pacientes con dolor torácico en quienes se sospecha hipertensión arterial y vasoconstricción de arterias coronarias. La aspirina puede administrarse para inhibir la agregación plaquetaria. Finalmente, las benzodiazepinas pueden indicarse para reducir la presión arterial y la frecuencia cardíaca. En relación con la terapia trombolítica, existe poca experiencia en pacientes con IAM asociado al uso de cocaína;⁷⁵ por esta razón, se la debe indicar con precaución y sólo después que han fracasado otras alternativas terapéuticas.^{70,76} De acuerdo con las recomendaciones de la Asociación Americana de Cardiología, los agentes de primera línea para el IAM relacionado con el consumo de cocaína son la aspirina, la nitroglicerina y las benzodiazepinas. Las alternativas terapéuticas de segunda línea son el verapamilo y la fentolamina. Los agentes trombolíticos o la angioplastia sólo se recomiendan cuando la oclusión arterial coronaria se demuestre por arteriografía.

En esos casos el propranolol está contraindicado.⁶⁸

ii. **Disfunción miocárdica**

El consumo de cocaína durante un tiempo prolongado se asocia con aparición de hipertrofia del ventrículo izquierdo y disfunción sistólica. En este sentido, numerosas publicaciones describen la aparición de MD en cocainómanos, fenómeno que podría ser reversible, al menos en parte, cuando cesa el consumo.^{77,78} Bertolet et al,⁷⁹ al efectuar ventriculografía con radioisótopos, comprueban un 77% de incidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo en consumidores de cocaína asintomáticos. Los mecanismos por los que la cocaína compromete la función ventricular izquierda comprenden los fenómenos isquémicos, la estimulación simpática y la producción de citoquinas por las células endoteliales y los leucocitos circulantes que pueden inducir la apoptosis de miocitos.⁸⁰⁻⁸⁴

iii. **Arritmias**

La cocaína puede inducir o exacerbar la aparición de arritmias cardíacas, especialmente cuando existen otras condiciones patológicas. En general, se trata de arritmias ventriculares que se presentan en individuos con consumo prolongado. La aparición de arritmias fatales se relaciona con la existencia de enfermedad miocárdica, hipotensión, hipoxia o IAM.

7. **Compromiso cardíaco relacionado con los fármacos que se utilizan en el tratamiento de la**

infección por HIV y sus complicaciones

i. **Arritmias**

En pacientes tratados con antibióticos o antiparasitarios se ha descrito la aparición de *torsades de pointes*. La pentamidina utilizada por vía endovenosa para el tratamiento de las infecciones por PCP puede asociarse con este trastorno y, además, prolongar el intervalo QT y generar hipokalemia. Estos trastornos suelen ocurrir luego del quinto día de administración y justifican la realización del ECG de control en el tratamiento.⁸⁵ Un efecto similar puede surgir tras la administración de cotrimoxazol por vía endovenosa.⁸⁶ Las quinolonas de última generación (sparfloxacin y levofloxacin) pueden provocar trastornos de la repolarización y del intervalo QT.⁸⁷ También pueden aparecer arritmias cardíacas durante la administración endovenosa de anfotericina B.⁸⁸⁻⁹⁰ Las más comunes son la bradicardia sinusal y, con menor frecuencia pero más gravedad, la taquicardia y fibrilación ventricular. Estas complicaciones son más comunes cuando existe compromiso cardíaco previo. Los antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol y fluconazol) también pueden producir prolongación del intervalo QT y trastornos en la repolarización.⁹¹

ii. **Miocardiopatías y miocarditis**

Se ha descrito la aparición de miocardiopatía en asociación con el uso de dideoxinnucleósidos, pero su frecuencia es relativamente baja (1/1 000 pacientes tratados). El trastorno suele retrogradar al suspender la medicación.⁹² La zidovudina y la didanosina son los fármacos que se asocian con mayor frecuencia a este trastorno. El mecanismo fisiopatogénico sería la toxicidad mitocondrial de estos fármacos en relación con la inhibición de la γ polimerasa mitocondrial. Histológicamente se observan infiltrados de células mononucleares con destrucción de miocitos. El foscarnet, la anfotericina B, los antimoniales y el interferón α pueden inducir la aparición de miocarditis aguda.^{93,94}

iii. **Coronariopatías**

A partir de 1996, con el incremento en el uso de inhibidores de la proteasa (IP) del HIV-1, comienza a publicarse la aparición de IAM en pacientes tratados con estos fármacos antirretrovirales. En un estudio sobre un total de 700 pacientes que recibían IP, 9 (1.3%) presentaron enfermedad coronaria durante el seguimiento de 3 años. Se trataba de pacientes jóvenes, fumadores y con un marcado incremento en los niveles de colesterol y triglicéridos, que al momento del episodio agudo se encontraban asintomáticos desde el punto de vista de su infección por HIV, con una media de linfocitos T CD4+ de $200 \leq 104$ cél/ μ l y niveles de viremia $\leq 1.3 \log_{10}$ ⁹⁵⁻⁹⁷.

Las medidas higiénico-dietéticas asociadas con el tratamiento hipolipemiante suelen revertir los desórdenes metabólicos relacionados con el uso de fármacos antirretrovirales. En caso necesario deberá readaptarse el esquema terapéutico.

iv. **Síndrome metabólico y lipodistrofia**

Los múltiples disturbios metabólicos que pueden comprobarse en los enfermos bajo tratamiento antirretroviral de alta eficacia (HAART, por sus siglas en inglés) deben ser individualizados y eventualmente tratados, incluso con la interrupción o modificación del esquema terapéutico. El síndrome metabólico incluye aparición de hiperlipidemia, especialmente hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, aumento de la resistencia periférica a la insulina con hiperglucemia y diabetes y, con menor frecuencia, hiperuricemia. La dislipidemia puede favorecer la aparición prematura de manifestaciones de enfermedad cardiovascular y ataques cardíacos.

En este sentido, Pierard et al,⁹⁸ en un seguimiento de pacientes tratados con IP durante más de un año, comprobaron que los niveles de triglicéridos se duplicaron y el colesterol total y el asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) aumentaron en un 50%. Una de las alteraciones comprobada por estos autores fue el incremento de lipoproteína A (LpA). Los autores también observaron que esos trastornos se asociaron con mayor frecuencia al uso de ritonavir en comparación con indinavir o nelfinavir. En cambio, Walli et al,⁹⁹ en un estudio que incluyó 67 pacientes, señalan que el aumento de la resistencia periférica a la insulina y la diabetes se asocian con mayor frecuencia con el uso de indinavir. Una conclusión importante del estudio de Walli et al es que la hipertrigliceridemia inducida por IP resultó mucho más marcada en aquellos sujetos en los que estos fármacos indujeron intolerancia a la glucosa. Martínez et al¹⁰⁰ señalan que la hiperinsulinemia es una consecuencia del incremento en la producción de esta hormona en relación con los niveles de péptido C circulante, pero también de una disminución del *clearance*, lo que origina una alteración del índice de insulinoresistencia. El último elemento de este síndrome metabólico está constituido por la lipodistrofia periférica, caracterizada por pérdida de grasa subcutánea en la cara (especialmente pómulos), piernas, glúteos y parte superior del tronco. Estas manifestaciones se acompañan de venas prominentes en brazos y piernas, aumento de la circunferencia abdominal, depósito de grasa en la región dorsocervical posterior («espalda de búfalo»), incremento del volumen mamario en las mujeres, ginecomastia en los hombres y acúmulos de grasa en la cadena ganglionar abdominal y alrededor de las vísceras.

Este síndrome de lipodistrofia periférica, así como las alteraciones metabólicas, se asocian con el uso tanto de IP como de ITRN; su mecanismo patogénico, aún en

discusi3n, se explicar3a a trav3s de fen3menos de toxicidad mitocondrial.¹⁰¹⁻¹⁰³

BIBLIOGRAFIA

1. Lewis W. AIDS: cardiac findings from 115 autopsies. *Progress in Cardiovasc Diseases* 1989;32:207-15.
2. Mercarini A, Ortona L. Determination of HIV-RNA using in situ hybridization on myocardial tissue. Role of HIV in cardiomyopathy in AIDS. *Boll 1st Sieroter Milan* 1991;70:457-65.
3. Rodr3guez ER, Nasim S, Hsia J, Sandin, Ferreira A, Hilliard BA, et al. Cardiac myocytes and dendritic cells harbor human immunodeficiency virus in infected patients with and without cardiac dysfunction: detection by multiplex nested, polymerase chain reaction in individually microdissected cells from right ventricular endomyocardial biopsy tissue. *Am J Cardiol* 1991;68:1511-20.
4. Ewig S, Feshke W, Omran H, Rockstroh JK, Luderitz B. Cardiac manifestation in advanced HIV infection. *Dtsch Med Wochenschr* 1994;119:683-9.
5. Cardoso JS, Miranda AM, Moura B, Gomes MH, Oliveira P, Conde C, et al. Cardiac morbidity in the human immunodeficiency virus infection. *Rev Port Cardiol* 1994;13:901-11.
6. Fink L, Reichel N, Sutton M. Cardiac abnormalities in acquired immune deficiency syndrome. *Am J Cardiol* 1984;54:1161-3.
7. Kaul S, Fishbein MC, Siegel RJ. Cardiac manifestations of acquired immune deficiency syndrome: A 1991 update. *Am Heart Jour* 1991;122:535-43.
8. Autran BR, Gorin I, Lerbowitz M. AIDS in a Haitian woman with cardiac Kaposi's sarcoma and Whipple's disease. *Lancet* 1983;1:767-8.
9. Steffen HM, Muller R, Schrappe-Bacher M, Fatkenheuer G, Salzberger B, Degenhart S, et al. The heart in HIV-1 infection: preliminary results of a prospective echocardiographic investigation. *Acta Cardiol* 1990;45:529-35.
10. Mirri A, Rapezzi C, Iacopi F, Ortolani P, Binetti G, Fabbri M, et al. Cardiac involvement in HIV infection: a prospective, multicenter, clinical and echocardiographic study. *Cardiologia* 1990;35:203-9.
11. Hecht SR, Berger M, Van Tosh A, Croxson S. Unsuspected cardiac abnormalities in the acquired immunodeficiency syndrome: an echocardiographic study. *Chest* 1989;96:805-8.
12. Coudray N, de Zuttere D, Force G, Champetier de Ribes D, Pourny JC, Antony I, et al. Left ventricular diastolic function in asymptomatic and symptomatic human immune deficiency virus carrier: an echocardiographic study. *Eur Heart J* 1995;16:61-7.
13. Blanchard DG, Hagenhoff C, Chow LC, McCann HA, Dittrich HC. Reversibility of cardiac abnormalities in human immunodeficiency virus (HIV) infected individuals: a serial echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1270-6.
14. Herberg H, Ulrike I, Lehn M, Bialek R, Redel DA. Cardiac disease in HIV- infected children and adolescents need for early diagnosis and treatment. XI International Conference on AIDS, 1996, Abs (Mo B 1320).
15. Wilkes MS, Fortin AH, Felix JC, Godwin TA, Thompson WG. Value of necropsy in acquired immunodeficiency syndrome. *Lancet* 1988;2:85-8.
16. Marche C, Trophime D, Mayorga R, et al. Cardiac involvement in aids: a pathological study. International Conference on AIDS, Stockholm 1988;4:403 Abs (7103).
17. Galli FC, Cheitlin MD. Pericardial disease in AIDS: frequency of tamponade and therapeutic use of pericardiocentesis. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:226.
18. Dalli E, Quesadad A, Juan G, Navarro R, Paye R, Torma V. Tuberculous pericarditis as the first manifestation of acquired immunodeficiency syndrome. *Am Heart J* 1987;114:905-6
19. D'Cruz IA, Semgputa EE, Abrahams C, Reddy HK, Turiapati RV. Cardiac involvement including tuberculous pericardial effusion complicating acquired immune deficiency syndrome. *Am Heart J* 1986;5:1100-2.
20. Reynolds MM, Hecht SR, Berger M, Kolokathis A, Horowitz SF. Large pericardial effusions in the acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1992;102:1746-47.
21. Cegielsky JP, Ramaiya K, Lallinger GJ, Mtulia IA, Mbagu IM. Pericardial disease and human immunodeficiency virus in Dar es Salaam, Tanzania. *Lancet* 1990;335:209-12.
22. Steinerherz LJ, Broschtein JA, Robins J. Cardiac involvement in congenital acquired immune deficiency syndrome. *Am J Dis Child* 1986;140:1241-4.
23. Reilly JM, Cunnion RE, Anderson DW. Frequency of myocarditis in left ventricular dysfunction and ventricular tachycardia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Cardiol* 1988;62:789-93.
24. Levy WS, Simon GL, Rios JC, Ross AM. Prevalence of cardiac abnormalities in human immunodeficiency virus infection. *Am J Cardiol* 1989;63:86-9.
25. Cohen IS, Anderson DW, Virmani R, Reen BM, Macher AM, Sennesh J. Congestive cardiomyopathy in association with the acquired immune deficiency syndrome. *N Engl J Med* 1986;325:628-30.
26. Cohen IS. Myocardial dysfunction in the acquired immunodeficiency syndrome. *Prog Cardiol* 1989;2:169-77.
27. Himelman R, Chung W, Chernoff D, Schiller N, Hollander H. Cardiac manifestations of human immunodeficiency virus infection: a two-dimensional echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988;13:1030-6.

28. Raffanti S, Chiaramida H, Sen P, Wright P, Middleton J, Chiaramida S. Assessment of cardiac function in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1988;93:592-4.
29. Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B, Barabarini G. Incidence of dilated cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV-positive patients. *Gruppo Italiano per lo studio cardiologico dei pazienti affetti da AIDS. New Engl J Med* 1998;339:1093-9.
30. Klatt EC, Meyer PR. Pathology of the heart in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Arch Pathol Lab Med* 1988;112-114.
31. Acierno LJ. Cardiac complications in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): a review. *J Am Coll Radiol* 1989;13:1114-54.
32. Wink KI, Schmitz H. Cytomegalovirus myocarditis. *Am Heart J* 1980;100:667-72.
33. Wilson R, Morris T, Rossel Jr R. Cytomegalovirus myocarditis. *Br Heart J* 1982;34:856-8.
34. Myerson D, Hackman RC, Nelson JA, Ward DC, McDougall JK. Widespread presence of histologically occult cytomegalovirus. *Hum Pathol* 1984;15:430-9.
35. Hecht SR, Berger M, Tosh AV, Croxson S. Unsuspected cardiac abnormalities in the acquired immune deficiency syndrome. *Anechocardiographic study. Chest* 1989;96:805-8.
36. Okoshi MP, Rubens Montenegro M, Botucatu SP. Patologia do coração na aids. *Estudio de 73 necropsias consecutivas. Arq Bras Cardiol* 1996;66:129- 133.
37. Haddad Herdy GV, Ramos R, Bazin AR, Haddad Herdy A, Sávio Almeida P, Grandeli Ramos AR, et al. Correlação clinicopatológica de 50 casos de síndrome de imunodeficiência adquirida. *Estudio retrospectivo. Arq Bras Cardiol* 1994;62:95-8.
38. Levy WS, Varghese PJ, Anderson DW, Leiboff RH, Orenstein JM, Virmani R, et al. Myocardial diagnosed by endomyocardial biopsy in human immunodeficiency virus infection with cardiac dysfunction. *Am J Cardiol* 1988;62:658-9.
39. Anderson DW, Virmani R. Emerging patterns of heart disease in human immunodeficiency virus infection. *Human Pathol* 1990;21:253-9.
40. Hansen BF. Pathology of the heart in AIDS. A study of 60 consecutive autopsies. *APMIS* 1992;100:273-9.
41. Altieri PI, Climent C, Lazala G, Velez R, Torres JV. Opportunistic invasion of the heart in Hispanic patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Trop Med Hyg* 1994;51:56-9.
42. Lewis W, Grody WW. AIDS and the heart: Review and consideration of pathogenetic mechanisms. *Cardiovasc Pathol* 1992;1:53-64.
43. Cammarosano C, Lewis W. Cardiac lesions in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *J Am Coll Cardiol* 1985;5:703-6.
44. van Hoeven KH, Segal B, Factor SM. AIDS cardiomyopathy: First rule out other myocardial risks factors. *Int J Cardiol* 1990;29:35-7.
45. Factor SM. Acquired immune deficiency syndrome: the heart of the matter. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1037-8.
46. Segal BH, Factor SM. Myocardial risks factors other than human immunodeficiency virus infection may contribute to histological cardiomyopathic changes in acquired immune deficiency syndrome. *Mod Pathol* 1993;6:560-4.
47. Anderson DW, Virmani R, Reilly JM, O'Leary T, Cunnion RE, Robinowitz M, et al. Prevalent myocarditis at necropsy in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:792-9.
48. Roldan EO, Moskowitz L, Hensley GT. Pathology of the heart in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1987;11:943-6.
49. Grody WW, Cheng L, Lewis W. Infection of the heart by the human immunodeficiency virus. *Am J Cardiol* 1990;66:203-6.
50. Lipshultz SE, Fox CH, Perez-Atayde AR, Sanders SP, Colan SD, McIntosh K, et al. Identification of human immunodeficiency virus-1 RNA and DNA in the heart of a child with cardiovascular abnormalities and congenital acquired immune deficiency syndrome. *Am J Cardiol* 1990;66:246-50.
51. Wu AY, Forouhar F, Cartun RW, Berman MM, Shiue ST, Louie AT, et al. Identification of human immunodeficiency virus in the heart of a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Mod Pathol* 1990;3:625-30.
52. Beschoner WE, Baughman K, Turnicky RP, Hutchins GM, Rowe SA, Kavanaugh-McHugh AL, et al. HIV-associated myocarditis. Pathology and immunopathology. *Am J Pathol* 1990;137:1365-71.
53. Fong IW, Howard R, Elzawi A, Simbul M, Chiasson D. Cardiac involvement in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Acquire Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1993;6:380-5.
54. Calabrese LH, Proffitt MR, Yen-Lieberman B, Hobbs RE, Ratliff NB. Congestive cardiomyopathy and illness related to the acquired immunodeficiency syndrome (aids) associated with isolation of retrovirus from myocardium. *Ann Intern Med* 1987;107:691-2.
55. Sobrino Márquez JM, Martínez García T. Afectación cardiovascular en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Aproximación diagnóstica. *Rev Lat Cardiol* 1997;18:155-7.
56. Small PM, Chambers HF. Vancomycin for Staphylococcus aureus endocarditis in intravenous drug abusers. *Antimicrob Agents Chemoter* 1990;34:1227-31.
57. Fortun J, Pérez-Molina JA, Anon MT, Martínez-Beltrán J, Loza E, Guerrero A. Right-sided endocarditis caused by Staphylococcus aureus in drug abusers. *Antimicrob Agents Chemoter* 1995;39:525-8.
58. Chambers HF, Miller T, Newman MD. Right sided Staphylococcus aureus endocarditis in intravenous drug abusers: two-week combination therapy. *Ann Intern Med* 1988;109:619-24.

59. Corti ME, Marino R, Soto I, Esquivel P, Villafañe F, Couto E, et al. Análisis de 52 episodios de endocarditis infecciosa en pacientes ADEV con enfermedad debida al HIV-1. *Rev Panam Infectol* 1998;2:21-5.
60. Himelman RB, Dohrman M, Goodman P, Schiller NB, Strarksen NF, Warnock M, et al. Severe pulmonary hypertension and cor pulmonale in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Cardiol* 1989;64:1396-9.
61. Merino Muñoz D. Tratamiento de la cardiopatía en el paciente VIH. *Rev Lat Cardiol* 1997;18:158-61.
62. Cheitlin MD. Cardiovascular complications of HIV infection. En: Sande MA, Volberding PA, eds. *The medical management of AIDS*. Philadelphia: WB Saunders 1990;332-4.
63. Silver MA, Martcher AM, Reitchert CM. Cardiac involvement by Kaposi's sarcoma in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am J Cardiol* 1984;53:983-5.
64. Constantino A, West ET, Gupta M, Longhmanee F. Primary cardiac lymphoma in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Cancer* 1987;60:2801-5.
65. Goldfarb A, King C, Rosenzweig BP, Feit F, Kamat BR, Rumanick WM, et al. Cardiac lymphoma in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Heart* 1989;118:1340-4.
66. Coleman DL, Ross TF, Naughton JL. Myocardial ischemia and infarction related to recreational cocaine use. *West J Med* 1982;136:444-6.
67. Mittleman MA, Mintzer D, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Muller JE. Triggering of myocardial infarction by cocaine. *Circulation* 1999;99:2737-41.
68. Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med* 2001;345:351-8.
69. Hollander JE, Hoffman RS, Gennis P, Fairweather P, Feldman JA, Fish SS, et al. Prospective multicenter evaluation of cocaine-associated chest pain. *Acad Emerg Med* 1994;1:330-9.
70. Gitter MJ, Goldsmith SR, Dunbar DN, Sharkey SW. Cocaine and chest pain: clinical features and outcome of patients hospitalized to rule out myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1991;115:277-82.
71. Hollander JE, Levitt MA, Young GP, Briglia E, Wetli CV, Gaward Y. Effect of recent cocaine use in the specificity of cardiac markers for diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998;135:245-52.
72. Lange RA, Cigarroa RG, Yancy CW Jr, Willard JE, Popma JJ, Sills MN, et al. Cocaine-induced coronary-artery vasoconstriction. *N Engl J Med* 1989;321:1557-62.
73. Lange RA, Cigarroa RG, Flores ED, McBride W, Kim AS, Wells PJ, et al. Ostentation of cocaine-induced coronary vasoconstriction by beta-adrenergic blockade. *Ann Intern Med* 1990;112:897-903.
74. Wilbert-Lampen U, Selloinger C, Zilkwer T, Arendt RM. Cocaine increases the endothelial release of immunoreactive endothelin and its concentration in human plasma and urine: reversal by incubation with sigma-receptor antagonists. *Circulation* 1998;98:385-90.
75. Hollander JE, Burstein JL, Hoffman RS, Shih RD, Wilson LD. Cocaine-associated myocardial infarction: clinical safety of thrombolytic therapy. *Chest* 1995;107:1237-41.
76. Hoffman RS, Hollander JE. Thrombolytic therapy and cocaine induced myocardial infarction. *Am J Emerg Med* 1996;14:693-5.
77. Wiener RE, Lockhart JT, Schwartz RG. Dilated cardiomyopathy and cocaine abuse: report of two cases. *Am J Med* 1986;81:699-701.
78. Chokshi SK, Moore R, Pandian NG, Isner JM. Reversible cardiomyopathy associated with cocaine intoxication. *Ann Intern Med* 1989;111:1039-40.
79. Bertolet BD, Freund G, Martin CA, Perchalsky DL, Williams CM, Pepine CJ. Unrecognized left ventricular dysfunction in an apparently healthy cocaine abuse population. *Clin Cardiol* 1990;13:323-8.
80. Tazelaar HD, Karch SB, Stephens BG, Billingham ME. Cocaine and the heart. *Hum Pathol* 1987;18:195-9.
81. Virmani R, Robinowitz M, Smialek JE, Smyth DF. Cardiovascular effects of cocaine: an autopsy of 40 patients. *Am Heart J* 1988;115:1068-76.
82. Mao JT, Zhu LX, Sharama S, Chen K, Huang M, Santiago SJ, et al. Cocaine inhibits human endothelial cell IL-8 production: the role of transforming growth factor-beta. *Cell Immunol* 1997;181:38-43.
83. Besse S, Assayag P, Latour C, Janmot C, Robert V, Delcayre C, et al. Molecular characteristics of cocaine induced cardiomyopathy in rats. *Eur J Pharmacol* 1997;338:123-9.
84. Xiao Y, He J, Gilbert RD, Zhang L. Cocaine induces apoptosis in fetal myocardial cells through a mitochondria-dependent pathway. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;292:8-14.
85. González AH, Sager PT, Akil B, Rahgimtoola SH, Bhan Dari AK. Pentamidine-induced "torsades de pointes". *Am Heart J* 1991;122:1489-92.
86. Lopez JA, Harold JG, Rosenthal MC, Osevan DS, Schapira JN, Peter T. QT-prolongation and "torsades de pointes" after administration of trimethoprim- sulfamethoxazole. *Am J Cardiol* 1986;59:376-7.
87. Samaha FF. QTc interval prolongation and polymorphic ventricular tachycardia in association with levofloxacin. *Am J Med* 1999;107:528:9.
88. Bowler WA, Weiss PJ, Hill HE. Risks of ventricular dysrhythmia during 1- hour infusions of Amphotericin B in patients with preserved ventricular function. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2542-3.
89. Solar JA, Ibáñez L, Zuazu J, Julia A. Bradycardia after rapid intravenous infusion of amphotericin B. *Lancet* 1993;431:372-3.

90. Walker R, Milford D, Derbyshire P. Bradycardia after amphotericin B, irradiation and anthracycline. *Lancet* 1992;2:380.
91. Gregg CR. Drug interactions and anti-infective therapies. *Am J Med* 1999;106:227-37.
92. Monsuez JJ, Gallet B, Escaut L, Vayre F, Pulik M, Charniot JC. Complications cardiaques des médicaments au cours de l'infection par le VIH. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux* 2000;93:835-40.
93. Brown DL, Sather S, Cheitlin MD. Reversible cardiac dysfunction associated with foscarnet therapy for cytomegalovirus esophagitis in an AIDS patient. *Am Heart J* 1993;125:1439-41.
94. Dayton LR, Walker RE, Kovacs JA, Herpin B, Parker M, Masur H. Reversible cardiac dysfunction associated with interferon alpha therapy in AIDS patients with Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 1989;321:1246-9.
95. Gallet B, Chedin P, Pulik M. Complications cardiovasculaires chez les patients infectés par le VIH: les antiprotéases sont-elles en cause?. *STV* 1999;11;:511-6.
96. Monsuez JJ, Gallet B, Escaut L, Vayre F, Charniot JC, Pulik M et al. Clinical outcome after acute coronary events in patients treated with HIV- protease inhibitors. *Eur Heart J* 2000;21:2079-2080.
97. Flynn T, Bricker LA. Myocardial infarction in HIV-infected men receiving protease inhibitors. *Ann Intern Med* 1999;131:548.
98. Périard D, Telenti A, Sudre P, Cheseaux JJ, Halfon P, Reymond M, et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. *Circulation* 1999;100:700-5.
99. Walli R, Herfort O, Michl GM, Demant T, Jager H, Dieterle C, et al. Treatment with protease inhibitor associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-infected patients. *AIDS* 1998;12:167-73.
100. Martinez E, Casamitjana R, Conget I, Gatell JM. Protease inhibitor- associated hyperinsulinemia. *AIDS* 1998;12:2077-8.
101. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prevalence and natural course of HIV-1 protease inhibitor- associated lipodystrophy, hyperlipidemia and diabetes mellitus. A cohort study. *Lancet* 1999;353:2039-9.
102. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1 protease inhibitor associated lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance. *Lancet* 1998;353:2039-9.
103. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999;354:1112-5.

EL NIVEL DE CONTAMINACION AMBIENTAL SE ASOCIA CON LA MORTALIDAD

Dr. Ferran Ballester Díez

Investigador y Profesor. Unidad de Epidemiología y Estadística. Escuela Valenciana de Estudios para la Salud - EVES. Consejería de Sanidad de la Generalidad Valenciana.

Ultimo trabajo publicado: *The EMECAM project: a multicentre study on air pollution and mortality in Spain: combined results for particulates and for sulfur dioxide*, Occupational and Environmental Medicine 59:300-308, 2002.

Valencia, España (**especial para SIIC**)

La contaminación ambiental, especialmente la representada por las partículas respirables, se asocia significativamente con la mortalidad en las ciudades españolas, explicó el **doctor Ferran Ballester Díez** en un diálogo con **SIIC**. De acuerdo con el investigador, **"a pesar de que los riesgos observados son pequeños, las consecuencias para la salud pública son importantes, debido a que la exposición afecta a toda la población"**.

El **doctor Ballester Díez** ha publicado numerosos trabajos científicos sobre los efectos nocivos de la contaminación ambiental para la salud, en revistas como American Journal of Epidemiology, Journal of Epidemiology and Community Health y Environmental Health Perspectives, entre otras. Actualmente, conduce el estudio EMECAM, cuyo objetivo es determinar los efectos a corto plazo de los contaminantes en la mortalidad.

A partir de datos obtenidos en el período de 1990 a 1996, el equipo encabezado por este experto relacionó la mortalidad diaria por todas las causas y por causas específicas, con las concentraciones de partículas respirables y dióxido de azufre en el aire, en 13 ciudades españolas.

Los resultados del análisis mostraron que un aumento de 10 µg/m³ de partículas en el aire se asocia con un incremento de la mortalidad por todas las causas del 0.8%. De la misma forma, un aumento similar en las concentraciones de dióxido de azufre se relaciona con un aumento del 0.5% en el número de muertes. Los resultados fueron significativos al analizar por separado las distintas causas de muerte, en especial a las atribuidas a enfermedades respiratorias.

El **doctor Ballester Díez** explicó estas conclusiones a **SIIC**, destacando la importancia del control de la contaminación atmosférica para la salud pública.

SIIC: Doctor Ballester Díez, ¿qué es y cómo se caracteriza el estudio EMECAM?

Dr. Ferran Ballester Díez: El proyecto EMECAM es un estudio epidemiológico multicéntrico sobre el efecto a corto plazo de la contaminación atmosférica en la mortalidad en 14 ciudades españolas, que empezó en 1997. Entre dichas ciudades se incluyen las de mayor población, así como aquellas que tuvieron un pasado reciente de alta contaminación de origen industrial.

El diseño del proyecto y los resultados de la fase de análisis local se publicaron en un número monográfico de la Revista Española de Salud Pública(1). Los resultados indican que existe una relación de la contaminación con la mortalidad en varias de las ciudades participantes.

El proyecto EMECAS (Estudio Multicéntrico sobre los Efectos de la Contaminación Atmosférica en la Salud) es la continuación del proyecto EMECAM. Al estudio del impacto a corto plazo en la mortalidad de la contaminación atmosférica en las ciudades españolas se une ahora la valoración de los posibles efectos que pueda tener sobre la morbilidad (medida como el número diario de ingresos hospitalarios urgentes) por enfermedades respiratorias, y por enfermedades cardiovasculares.

El proyecto EMECAS incluye quince ciudades españolas (A Coruña, Barcelona, Gran Bilbao, Cartagena, Castellón, Granada, Gijón, Huelva, Madrid, Oviedo, Pamplona, Sevilla, Valencia, Vigo y Zaragoza), que representan diferentes situaciones sociodemográficas, climáticas y ambientales, sumando entre todas un total de cerca de 10 millones de habitantes.

Ambos proyectos han recibido ayudas del Fondo de Investigaciones Sanitarias del Ministerio de Sanidad y Consumo de España.

SIIC: ¿Cuáles son las principales fuentes de partículas y de dióxido de azufre como contaminantes ambientales, y qué importancia toxicológica tienen?

F.B.D.: El término 'partículas en suspensión' se refiere a partículas no específicas finamente divididas, en

forma líquida o sólida, que son bastante pequeñas como para permanecer en suspensión durante horas y días, pueden ser transportadas a distancias considerables.

Representan una mezcla compleja de sustancias orgánicas e inorgánicas que proceden de diferentes fuentes, como las chimeneas de las fábricas e incineradoras, los tubos de escape de los vehículos a motor, la quema de madera, la minería, la construcción y la agricultura.

Por otro lado, los principales compuestos de azufre en el aire son el dióxido de azufre producido por la combustión en fuentes fijas (calefacción, industrias) y los sulfatos, a partir de la oxidación atmosférica del dióxido de azufre. Las concentraciones más altas de dióxido de azufre se registran en la proximidad de áreas industriales importantes.

Existen estudios toxicológicos que demuestran la capacidad del dióxido de azufre para provocar respuestas agudas en la función respiratoria de voluntarios expuestos a altas concentraciones. La exposición a largo plazo se ha visto asociada con un empeoramiento de la función pulmonar, e incluso con un aumento de la mortalidad por cáncer de pulmón. Sin embargo, es difícil separar estos últimos efectos de los de las partículas. En los últimos años existe una preocupación especial con respecto a los efectos de las partículas, que han sido asociadas con incrementos en la mortalidad y aumento en el número de urgencias y hospitalizaciones por enfermedades cardiovasculares y respiratorias.

A pesar de la coincidencia de los resultados de los estudios epidemiológicos, la falta de una explicación del mecanismo fisiopatológico ha hecho que se cuestionara dicha asociación como causal, generando un interesante debate entre unos autores que consideraban la evidencia suficiente y abogaban por una intervención más decidida, por un lado, y otros autores que cuestionaban que el impacto en salud estuviera causado por las partículas. Todo esto ha constituido un impulso para la investigación toxicológica y para más estudios epidemiológicos, que han aportado evidencias más firmes acerca de la coherencia biológica y la robustez de los resultados.

Dada la vía de entrada de las partículas, existen menos dudas acerca de los mecanismos que podían causar problemas respiratorios, causando daño oxidativo o inflamación pulmonar. Sin embargo, la plausibilidad biológica de la asociación de la contaminación atmosférica por partículas con el sistema cardiovascular era cuestionada.

En los últimos años se han propuesto varios mecanismos fisiopatológicos. Una de las principales hipótesis es que las partículas inducen una activación de algunos mediadores que provocan un incremento de la capacidad de coagulación sanguínea. Otros mecanismos estudiados están relacionados con el control autonómico cardíaco; entre ellos se ha demostrado una asociación significativa de las partículas con un aumento de la frecuencia cardíaca y con la disminución de la variabilidad de la misma. Recientemente también se ha encontrado una asociación de las partículas con la hipertensión arterial. Por último, en estudios experimentales en seres humanos, se han encontrado cambios inflamatorios a nivel alveolar, e incremento de las concentraciones de fibrinógeno, leucocitos y plaquetas en los alvéolos, asociados con las partículas.

SIIC: ¿De qué forma se evaluaron las concentraciones de estos contaminantes en el aire para este análisis? ¿Cómo se comparan los niveles medios hallados con los observados en estudios previos en otras ciudades europeas y americanas?

F.B.D.: Los niveles de contaminación atmosférica se recogieron de la red de vigilancia de cada ciudad. Se dispuso de información sobre los principales contaminantes contemplados en los planes de vigilancia y control de la calidad del aire, es decir, humos negros, como indicador de la contaminación por partículas, dióxido de nitrógeno, dióxido de azufre, monóxido de carbono y ozono. Las variables de contaminación se construyeron como el promedio de 24 horas, excepto para el ozono en que se utilizó la máxima de las medias móviles de 8 horas. Las estaciones de medición seleccionadas para el estudio cumplieron los criterios siguientes: estar orientadas a monitorizar los niveles de inmisión de la población, no haber sido sometidas a cambios de emplazamiento y presentar datos válidos en más del 75% de los días de estudio.

En América el indicador de partículas más estudiado son los niveles de PM₁₀, partículas con diámetro inferior a 10 µm, especialmente en las ciudades norteamericanas. En muchas ciudades de Europa se continúan midiendo los humos negros (indicador que suele representar la concentración de partículas carbonadas de hasta aproximadamente 4 µm de diámetro). En algunos casos, se ha analizado el papel de las partículas de menos de 2.5 µm o partículas finas consideradas como con mayor capacidad tóxica.

Un aspecto importante a destacar son las diferencias entre estudios en la calidad de la monitorización de la contaminación atmosférica, principalmente el número de estaciones captadoras y la frecuencia de las mediciones. En algunas ciudades de los Estados Unidos existen dificultades para reconstruir una serie temporal diaria debido, sobre todo, a que los monitores que registran los niveles de partículas operan de forma discontinua, habitualmente cada seis días. Estas discontinuidades no suelen producirse en las

ciudades europeas, donde la monitorización es, al menos, diaria.

SIIC: ¿Para qué enfermedades se demostró una asociación con la concentración de partículas y la de dióxido de azufre?

F.B.D.: Ya hemos comentado algunos de los resultados encontrados en otros trabajos. En el metaanálisis del proyecto EMECAM se ha encontrado que existe una asociación, a corto plazo, entre los incrementos en la concentración de los contaminantes en las ciudades y el número diario de defunciones. Esta asociación se ha mostrado más clara para las partículas, el monóxido de carbono y el dióxido de nitrógeno, que la asociación de la mortalidad con dióxido de azufre y con ozono. Como idea de la magnitud de dicha asociación podemos citar que un aumento en la concentración de 10 µg/m³ de partículas (medidas como humos negros) se asocia con un incremento del 0.8% en el número de defunciones diarias.

SIIC: ¿Cuál es la importancia real del riesgo asociado con estos contaminantes, desde el punto de vista de la salud pública?

F.B.D.: A pesar de que los riesgos observados son pequeños, las consecuencias para la salud pública son importantes debido a que la exposición afecta a toda la población. En un estudio reciente publicado en la revista *The Lancet* por el doctor Kúnzli y sus colaboradores, llevado a cabo en tres países europeos (Francia, Suiza y Austria), se encontró que el 6% de las defunciones podía ser atribuido a la contaminación atmosférica, y la mitad de estas muertes se debería a la contaminación generada por el tráfico motorizado. En términos económicos, ello representa el 1.5% del Producto Interior Bruto de dichos países.

SIIC: En los últimos años se ha intentado reducir los riesgos asociados con la contaminación ambiental, con medidas tales como el uso de combustibles más adecuados, o el control de los efluentes industriales. ¿Qué incidencia cree que tendrán estas medidas en la salud pública?

F.B.D.: En algunas ciudades se han establecido programas para reducir las emisiones de contaminantes de los automóviles. Por ejemplo, en México D.F. y en Atenas se prohíbe circular a los coches en días alternos, según la matrícula sea par o impar. Esta medida no está exenta de inconvenientes, ya que puede llevar a que los ciudadanos no se deshagan de los coches viejos (en general más contaminantes) para disponer de dos vehículos con matrículas terminadas en diferente número (par, impar).

Otras ciudades, como es el caso de Cartagena en España, han elaborado planes operativos integrales de control de la contaminación atmosférica. En la redacción de dichos planes participan todas las partes implicadas (industrias, ayuntamiento, medio ambiente, meteorología) y se definen unas pautas de vigilancia y control de la contaminación para evitar que se alcancen niveles peligrosos para la salud.

París es una de las ciudades que más se ha empeñado en los últimos tiempos en la lucha contra la contaminación atmosférica. En la capital francesa se ha mejorado sensiblemente el uso del transporte público procurando que sea la manera más fácil, rápida y económica de desplazarse por la ciudad y su área metropolitana. Al mismo tiempo se está potenciando el uso de la bicicleta y de ir caminando como medio de transporte. Además el diseño y la planificación urbanística se han orientado hacia la mejora de la calidad del medio ambiente urbano.

La industria de generación de energía y procesos de combustión, y la de producción de automóviles, están desarrollando nuevas tecnologías que permitan mantener el aire en mejores condiciones. Cada vez más la calidad ambiental es un valor considerado prioritario en las actividades humanas. A pesar de ello, el control ambiental sigue siendo necesario para mantener el derecho de las personas a respirar un aire en condiciones saludables.

Paralelamente a las medidas reglamentarias y a las actividades de planificación urbana y del transporte y al desarrollo de tecnologías, los comportamientos individuales pueden contribuir a disminuir los niveles de contaminación. Por ejemplo, podemos preferir utilizar un vehículo menos contaminante, mantenerlo en buen estado para reducir las emisiones, evitar dejar el motor en marcha mientras no se circula y conducir sin aceleraciones bruscas ni a golpes.

Podemos viajar varias personas en un coche, utilizar más a menudo los transportes colectivos, circular en bicicleta o desplazarnos a pie.

Pero quizás lo más recomendable sea el planteamiento de una estrategia integrada de Transporte y Salud Pública, tal como se está promoviendo desde agencias internacionales como la Organización Mundial de la Salud. Desde esta perspectiva se consideran todas las consecuencias e interrelaciones de las políticas de transporte y la salud, incluyendo los accidentes de tránsito, el ruido, la contaminación atmosférica, el cambio climático, las dificultades para ir caminando o en bicicleta junto con las ventajas y

beneficios que se obtienen del transporte motorizado. Un aspecto importante a destacar es que los efectos en salud pueden afectar a todas las personas, no solo a las que utilizan los medios de transporte. Por último, como profesionales de la salud, deberíamos tener en cuenta que nuestro papel es clave en la información y valoración del impacto en salud, más que las políticas y uso de los medios de transporte.

Los resultados del estudio EMECAM, informados por el doctor Ballester Díez, confirman que la contaminación ambiental incrementa las tasas de mortalidad. Las consecuencias de este fenómeno son destacables, principalmente desde el punto de vista de la Salud Pública.

Referencias:

- 1- Revista Española de Salud Pública, 1999;2:105-314.