

Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad
Venezolana de Medicina Interna

Sociedad
Venezolana de Medicina Interna

Junta Directiva Nacional
2011 - 2013

Presidente
JOSE A. PAREJO ADRIAN

Vicepresidente
MARÍA INÉS MARULANDA

Secretaria General
MARITZA DURÁN

Tesorera
VIRGINIA SALAZAR

Secretaria de Actas
MARÍA EVELYN MONSALVE

Bibliotecaria
LUIS SOSA SANCHEZ.

Vocales
IVAN MARTIN VENEGAS
JOSE AYALA HERNANDEZ
ENRIQUE VERA LEON
FELIX AMARISTA ALVAREZ
LUIS A. AÑEZ GUTIERREZ

REVISTA ÓRGANO OFICIAL

EDITORA
EVA ESSENFELD DE SEKLER

Comité Editorial
TRINA NAVAS BLANCO
VIRGINIA SALAZAR
MARÍA EVELYN MONSALVE
CARLOS A. MOROS GHERSI
RAMÓN CASTRO
HÉCTOR MARCANO
JORGE ROCAFULL
LUIS SOSA
MARIO PATIÑO
JOSÉ A. PAREJO A.

Consejo consultivo permanente
Presidentes de los capítulos

Sociedad Venezolana de Medicina Interna
Av. Francisco de Miranda, Edificio Mene
Grande, Piso 6 - Oficina 6-4
Teléfonos: 285.0237 y 285.4026 (telefax)
Caracas 1010 - Venezuela
e-mail: medicinainterna@cantv.net
www.svmi.web.ve

Administración y Edición
FACUNDIA EDITORES C.A.
Teléfonos: 0212-484.09.09 / 482-26.72
Fax: 0212-987.41.21

Revista indizada en la Base de Datos
LILACS
Miembro de ASEREME
Depósito legal: pp198502DF405
ISSN: 0798-0418

Volumen 27

Nº 2

2011

C O N T E N I D O

EDITORIAL

¿Qué camino tomar?.

José Antonio Parejo 79

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Cólera:

Una amenaza para la región

Ana C. Carvajal, José Félix Oletta López 81

MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD

Un currículo integrado basado en la competencia

Juan Pérez González , Mario J. Patiño Torres 96

Análisis del Club de Medicina Interna 2010-2011

Carlos Moros Ghersi 105

GALERÍA DE IMÁGENES

Carcinoma de mama metastásico

Ana Carolina Moreno, Loicel Agüero, Víctor Balducci,
Eva Essensfeld de Sekler 109

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

**Colonización del Pneumocistis jirovecii en contactos de pacientes con
neumocistosis: identificación por técnicas moleculares**

María Mercedes Panizo, Vera Reviakina, Nataly García,
Víctor Alarcón, Trina Navas, Arabia Marelli, Ena Carrillo 110

**Influencia de la Aterosclerosis carotídea en la variabilidad
de la respuesta autonómica cardiovascular en pacientes con
Diabetes Mellitus tipo 2**

Leopoldo Córdova, Violeta Paz Gil 119

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MEDICINA INTERNA

**Epidemiología de la infección por HIV / SIDA en el Servicio de
Medicina Interna III del Hospital Vargas de Caracas**

Eukaris D. Maurera Peña, Yajaira Reyes Herrera, Juan M. Guerrero
Guerrero, José D. Herde Rodríguez, Andrés E. Capriles Wehrmann,
Melanie S. Díaz Solano, Débora Echerman Pimentel,
Wilmary Quijada Lazo 137

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Paracoccidiodomicosis – Dos casos

Juan Manuel Guerrero, José Daniel Herdé, Eukaris Maurera, Carlos
Boccardo, Enrique Vera, Carlos Moros Ghersi 144

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES II

Medicina Interna

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

1. Política Editorial

La Revista Medicina Interna (Caracas) es el órgano oficial de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, depósito legal pp. 198502DF405, ISSN 0798-0418. Está indexada en el Index Medicus Latinoamericano (IMLA) y registrada en la Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas (ASEREME), en la Biblioteca Regional de Medicina (BIREME, Brasil) y en la Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud (LILACS, Brasil).

Es una publicación biomédica periódica que edita cuatro números al año y publica manuscritos de gran interés en el área de la Medicina Interna.

El Comité Editorial está constituido por el editor y un número de miembros seleccionados por la Junta Directiva Nacional de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Tiene un Consejo Consultivo Permanente integrado por los Presidentes de los Capítulos y un Comité asesor integrado por personalidades que fungen de árbitros que son seleccionados por el Comité de Editorial.

Los trabajos que publica pueden ser de autores nacionales o extranjeros, residentes o no en Venezuela, escritos en castellano o en inglés, que pueden ser remitidos, pero de preferencia entregados al Comité Editorial de la revista.

Deben ser trabajos inéditos; esto es que no han sido publicados, ni se encuentran en proceso de selección o publicación por otra revista médica, bien sea en forma parcial o total. Los autores solicitarán la publicación por medio de una carta dirigida al Comité Editorial de la revista Medicina Interna, firmada por el autor principal y el resto de los autores responsables de la investigación, acompañada del trabajo impreso. En dicha carta el solicitante ha entregado una carta-acuerdo donde reconoce el carácter inédito del manuscrito y acepta las condiciones de publicación de la revista Medicina Interna; y la misma debe ser firmada por un representante del Comité Editorial de la Revista Medicina Interna, donde este comité se compromete a responder en un plazo no mayor de 60 días hábiles a partir de esa fecha, sobre la aceptación o rechazo del documento sometido a consideración. En caso de ser aceptado, en la carta-respuesta se le especificará al autor, el volumen y el número donde el artículo será publicado. El Comité Editorial al aceptar el trabajo, no se hace responsable del contenido expresado en el mismo.

Aquellos manuscritos que no se acojan a las consideraciones indicadas y que sean rechazados por alguna de las siguientes instancias o razones: el Comité Editorial, dos árbitros que dictaminen sobre su calidad y/o contenido, no cumplimiento de los requisitos y/o las instrucciones que se mencionan a continuación, no se publicarán y en consecuencia serán devueltos a los autores en conjunto con una comunicación por escrito.

2. Manuscritos para la publicación

2.1. Tipo de artículo: La revista MEDICINA INTERNA publica editoriales, artículos de revisión, trabajos de investigación o experiencias personales, artículos sobre Medicina Interna, Salud Pública y Comunidad, reuniones anatomoclínicas, imágenes clínicas, reportes de casos clínicos, noticias de la sociedad, cartas al editor, etc.. Todo ello sin el compromiso de que en cada número han de cubrirse todas y cada una de las secciones rígidamente.

El Comité Editorial, una vez recibido el trabajo, tiene la potestad y la responsabilidad de editarlo para adecuarlo a aquellas normas de la Revista que no se hayan cumplido a cabalidad, sin cambiar el contenido esencial del mismo.

2.2. Instrucciones a los autores

2.2.1. Artículos originales o experiencias personales (5000 palabras o menos): Trabajos de investigación clínica o experimental donde se describe un aporte relevante que puede ser total o parcial, original en su concepción o contribuir con nuevas experiencias.

Este tipo de artículo debe tener el siguiente formato: en papel tipo bond 20, tamaño carta, a doble espacio y con márgenes de 25 m.m.. Debe enviarse por triplicado en impreso con un máximo de 15 páginas, en formato word acompañado de la versión electrónica del Artículo en un CD para todos los artículos. Todas las tablas y figuras deben ser reportadas en el texto y organizadas en números arábigos consecutivos.

Se aconseja el siguiente orden:

Título: Conciso pero informativo. Seguidamente los autores (aquellos que han participado activamente en la ejecución del trabajo, tanto en lo intelectual como en lo material): nombre, inicial del segundo nombre y apellidos. Nombres de los servicios, cátedras, departamentos e instituciones que participaron en la realización del estudio. Especificar jornada o congreso, nacional o internacional, donde el trabajo haya sido presentado.

Resumen y palabras clave: El resumen no debe tener más de 250 palabras. Debe sintetizar el tipo y propósitos del estudio, métodos, resultados y conclusiones. Se deben incluir entre tres y diez palabras claves, utilizando para ello los términos de Medical Subject Headings (MeSH) o encabezamiento de materia médica del Index Medicus Internacional.

Abstract: Debe de ir precedido del título en inglés y nombre de los autores. El resumen en inglés debe tener el mismo contenido que el resumen en español. Al final del abstract deben colocarse las key words (palabras clave en inglés).

Introducción: Sin largos recuentos históricos ni bibliográficos, debe contener el fundamento lógico del estudio u observación y mencionar las referencias estrictamente pertinentes.

Métodos: Debe describir claramente los criterios de selección de los pacientes objeto del estudio. Identificar los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otro investigador pueda reproducir los resultados. Se deben identificar los medicamentos y productos químicos utilizados. No usar nombres, iniciales o números de historia de los pacientes. Describir los métodos estadísticos con detalles suficientes, para que el lector pueda verificar los datos informados.

Resultados: Deben presentarse siguiendo una secuencia lógica y deben describirse los datos los más relevantes, detallados en las tablas o las ilustraciones. Las tablas deben ser impresas en el texto, y deben ir, siempre que sea posible, a continuación del texto al cual hacen referencia, identificadas con números arábigos. Esto es válido también para los Gráficos, los cuales no deben repetir resultados de las Tablas ni viceversa.

Las ilustraciones deben estar dibujadas o fotografiadas en forma profesional e identificadas con números arábigos, bien contrastadas y con un tamaño que no exceda los 203 x 254 mm; las microfotografías deben señalar el aumento en que han sido tomadas.

Las fotografías deben ser enviadas en blanco y negro y en colores. La decisión de cuál versión se imprimirá queda a discreción del Comité Editorial.

Las medidas de longitud, talla, peso y volumen deben expresarse en unidades del sistema métrico decimal; la temperatura en grados Celsius; los valores de presión arterial en mm Hg; los valores hematológicos y bioquímicos, según el sistema internacional de unidades (SI). No utilizar más de 8 tablas, ilustraciones o fotografías.

Discusión: Haga énfasis en los aspectos nuevos e importantes del estudio y en las conclusiones que se deriven de él. Relacione las observaciones con las de otros estudios pertinentes. Establezca el nexo de las conclusiones con otros objetivos del estudio. No haga afirmaciones generales, ni conclusiones o recomendaciones, que no sean respaldadas por los resultados del estudio.

La cita del contenido original de otras investigaciones, artículos o autores, cuyo contenido exacto es importante para la investigación, debe ir estrictamente entre comillas (""), nunca deben copiarse total o parcialmente otros contenidos para ser incluidos en la investigación de forma diferente a la especificada.

Agradecimiento: A personas o instituciones por su colaboración en la realización del estudio.

Dirección: Para solicitud de separatas y envío de correspondencia.

Referencias: Deben numerarse en forma consecutiva según el orden de aparición y reportarse como números arábigos entre paréntesis en el texto, según las normas de Vancouver. Para estilo de la cita ver ms adelante.

2.2.2. La presentación de casos clínicos (2000 palabras o menos)

Debe ser breve y organizada de la manera siguiente: introducción, caso(s), comentarios, conclusiones y referencias bibliográficas. No se debe incluir en ese tipo de Artículo una extensa revisión bibliográfica sobre el tema en cuestión.

2.2.3. Los artículos de revisión (6 000 palabras o menos):

Los trabajos podrán ser sometidos a revisión de árbitros cuando el Comité Editorial lo estime pertinente. A petición del autor, éste podrá corregir las pruebas de pági-

nas. Las separatas deberán solicitarse previamente a la impresión y ser sufragadas por el (los) autor(es).

3. Estilo de las citas

Las citas bibliográficas deben hacerse siguiendo las normativas internacionales publicadas:

3.1. International Committee of Medical Journals Editors:

Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. *Ann inter Med* 1997; 126:36-47 y REQUISITOS DE UNIFORMIDAD PARA MANUSCRITOS PRESENTADOS A REVISTAS BIOMÉDICAS. Normas de Vancouver, en <http://www.terra.es/personal/duenas/vanco.htm>

3.2. Patrias K. National Library of Medicine y

<http://www.terra.es/personal/duenas/vanco.htm>
Recommended formats for bibliographic citation. Supplement: Internet Formats (2001 July). Bethesda (MD), The Library.

3.3. Cómo citar recursos electrónicos: (Consulta 30 de mayo de 1997). <http://www.ub.es/biblio/citae-ctm>
A. Estival iEstivill(g).fbid.ub.es) y C. Urbano (urbano@fbid.ub.es) Ecola Universitaria Ajordi Rubio i Balaguer de biblioteconomia i documentació.

4. Ejemplos de citas usadas con mayor frecuencia:

4.1. Artículos de revistas periódicas:

- Con menos de seis autores: Bell-Smythe S AM, Goatache LG, Vargas-Arenas RE, Borges R, Celis de Celis S, Bracho G. Glomerulonefritis lúpica: Relación entre severidad de la neuropatía y variables funcionales renales. *Med Interna (Caracas)* 2002; 18(1):23-34.
- Con más de seis autores: Coppo R, Poircellini MG, Gianoglio B, Alessi D, Pefuzzi I, Amore A, et al. Glomerular permselectivity to macromolecules in reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1993;40(6):299-307.

4.2. Referencias de libros

- Con autor (es) de libros: Wallace DJ, Dubois ELO. *Dubois Lupus Erythematosus*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1987.
- Con editores recopiladores: Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.
- Autores de capítulos: Christian CL. Etiologic hypotheses for systemic lupus erythematosus. En: Lahita RG, editor. *Systemic Lupus Erythematosus*. New York: Willey; 1987. p.65-79.

4.3. Referencias electrónicas

- Artículo de revista en formato electrónico: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis (serial online)* 1995Jan-Mar (cited 1996 Jun 5); 1(1) 24 (screens). Available from; URL:<http://www.edc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.
- Citas tales como "observaciones no publicadas", "comunicación personal", "trabajo en prensa", no deben ser incluidas en la lista de referencias.

Dirección para recepción de los artículos:

Dra. Eva Essensfeld de Sekler (Editora). Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Avenida Francisco de Miranda. Edificio Mene Grande. Piso 6, Oficina 6. Teléfono: 2854026. email: medicinainterna@cantv.net - socvmi@cantv.net



Medicina Interna

DECLARACIÓN DE PRINCIPIOS DE LA JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA, A LA COMUNIDAD NACIONAL, CON EL OBJETIVO DE DECLARAR EL DÍA 18 DE ABRIL, COMO DÍA NACIONAL DEL MÉDICO INTERNISTA

Los antecedentes y hechos históricos que precedieron a la fundación de la SVMI, se caracterizaron por difundir y hacer conocer la esencia holística de la especialidad y la inestimable importancia de su práctica para la solución de los problemas de salud del adulto. El análisis profundo de la integralidad, fue lo que llevó a una excepcional pléyade de médicos, a la necesidad de promover la doctrina de la Medicina Interna, para conocerla ampliamente y consolidarla tanto en el gremio médico como en la comunidad.

Las ideas se concretan el 18 de abril de 1956, efeméride trascendente en la historia de la Medicina Nacional, por ser la fecha y día de la fundación de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna (SVMI). Desde ese momento y hasta la actualidad, las diferentes Juntas Directivas de la Sociedad, han aportado contribuciones de alta significación, para su desarrollo convirtiéndola en lo que es hoy, en una de las Sociedades Científicas de más prestigio en el país, en su papel esencial de formación de su representante natural, el Médico Internista. Es justo en esta oportunidad reconocer la contribución que han hecho las diferentes Facultades de Medicina en esa formación y consolidar aun más los objetivos de la SVMI.

Una de las razones por las cuales dichas Juntas Directivas produjeron siempre gestiones fructíferas, lo constituyó el interés permanente de aceptar los cambios que ocurren en la Medicina actual y que se ha plasmado en las modificaciones Estatutarias para proyectar de esa forma la dimensión de la Medicina Interna y además definir el perfil de su ejecutor, el Médico Internista. No se puede separar la doctrina de la Medicina Interna de la definición de Internista: en efecto al hacer referencia a este, es hacerla con la especialidad y donde sus propiedades intrínsecas están plasmadas en el artículo 2 de los Estatutos, cuyo contenido expresa:

“La Medicina Interna, es una especialidad dedicada con visión holística, al cuidado integral de la salud de adolescentes y adultos, fundamentada en una sólida formación científica y humanística. Su interés es la persona, como entidad psicosocial a través de una óptima relación médico-paciente, incrementar la calidad y efectividad del cuidado de salud, fomentando la excelencia y el profesionalismo en la práctica de la Medicina y contribuir a consolidar un Sistema Nacional de Salud, constituido sobre los principios fundamentales del profesionalismo y en democracia, el pluralismo y la justicia social que responde a las necesidades de nuestra población”.

Con estas premisas, la presente Junta Directiva Nacional (2009-2011), considerando que nuestro representante genuino, el Médico Internista, por su inconmensurable labor doctrinaria y enaltecimiento en defensa de los principios y preceptos de la especialidad desde la fundación de la Sociedad, desea hacerle con inmenso orgullo un noble y permanente reconocimiento, declarando el 18 de Abril, como **“DÍA NACIONAL DEL MÉDICO INTERNISTA”**.

Junta Directiva Nacional 2009/2011
HACIA LA INTEGRACIÓN NACIONAL DE LA GESTIÓN DE LA
SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA

¿Qué camino tomar?

*José Antonio Parejo**

Una vez finalizado el último congreso realizado en la ciudad de Caracas, con extraordinario éxito organizativo, de asistencia y académico, comienza una nueva etapa en la historia de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Digo nueva, porque inicia en sus funciones una Junta Directiva Nacional, que por un período de dos años llevará los destinos de esta cimentada y altamente desarrollada institución académica.

Cuando uno se plantea los caminos a seguir, vienen a la mente diferentes opciones, tales como romper con lo realizado en el pasado, hacer que este tiempo se distinga o sobresalga de las anteriores, desarrollando nuevos y originales objetivos; o por el contrario, continuar con lo que se está haciendo, y hacer los ajustes para optimizar los procesos y obtener los mejores resultados.

He formado parte de las últimas juntas directivas desde el año 1998, observando su crecimiento, desarrollo y expansión, que han colocado a la Sociedad Venezolana de Medicina Interna como una de las más acreditadas agrupaciones científicas, tanto dentro como fuera del país.

A finales de los años noventa, en la antigua sede ubicada en el Colegio Médico del Distrito Capital, se discuten las tribulaciones suscitadas por los trámites legales que impiden la instalación de una nueva junta directiva. Entre tantos contratiempos, las siguientes juntas directivas implementan planes

de acción para lograr una sociedad científica moderna, acorde al ritmo de crecimiento del conocimiento mundial de una inusitada y acelerada evolución.

Avanza el tiempo implacablemente, se consolida nuestro crecimiento, asociado a mayores ingresos por eventos nacionales e internacionales, permitiendo finalmente, que durante la gestión presidida por el Dr. Héctor Marcano, se logre la adquisición de la largamente anhelada sede, ubicada en el edificio Mene Grande en Los Palos Grandes.

Esta sociedad adulta y sabia es dirigida con un esquema de trabajo bien definido, hacia el objetivo primordial de establecerse como una institución académica de ámbito nacional, tratando de lograr una mayor participación de todas las regiones, estimulando el trabajo y el aporte de ideas para así afianzar el concepto de una sociedad nacional, y no simplemente un conjunto de capítulos dispares con planes de trabajo distintos. Un camino difícil pero con un largo recorrido realizado.

Culmina su trabajo la anterior junta directiva con la puesta en marcha de varios proyectos. Se inicia el proceso de recertificación, logrando una participación de médicos interesados en tener un mecanismo de diagnóstico, actualización y validación pública de los conocimientos y prácticas, de modo que podamos ajustar nuestras conductas al estado del arte en la materia, minimizando incurrir en errores u omisiones con impacto sobre la calidad en el ejercicio de nuestra profesión, y así fortalecer el prestigio social de la Medicina Interna.

* Presidente de la Junta Directiva de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna

¿QUÉ CAMINO TOMAR?

Se avanza progresivamente en la puesta en marcha, por parte de la Universidad, de un nuevo currículo de estudios para los postgrados de Medicina Interna, promovido desde la sociedad.

Se desarrollan fondos de apoyo en diferentes aspectos, desde aportes en equipos y publicaciones a los diferentes postgrados del país, así como la implementación de becas para cursos nacionales e internacionales.

Luego de varias reuniones en el Ministerio de Salud, se pone en funcionamiento la Coordinación Nacional de Medicina Interna, que tiene entre sus objetivos la tarea de actualizar el reglamento de los servicios y unidades a ser aplicados en las diversas instituciones nacionales de salud, así como el petitorio de medicamentos, entre otros.

Finalmente se sientan las bases para el arranque de un plan de previsión social, expresado en el Fondo de Previsión Social de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, con un éxito asegurado para beneficio de todos los miembros que deseen formar parte.

Entonces, ¿Qué camino tomar?. Si nos ubicamos en la realidad actual de nuestro país, nos daremos cuenta de que nada llega a desarrollarse adecuadamente, si no se siguen planes que quizás requieran más tiempo del dispuesto para nuestra labor. Existen obstáculos y posibles limitaciones, ajenas a nuestro control, pero es en estos tiempos que podemos valorar lo que tenemos. En momentos de crisis, donde la medicina nacional ha sido escogida como un campo de batalla política, expresada en un continuo descrédito de los médicos venezolanos y propiciando la huida de los jóvenes

profesionales, nuestra especialidad ha sido una de las más golpeadas por la reducción progresiva de aspirantes a sus cursos de postgrado. Todo esto nos lleva a situaciones de desesperanza y apatía, que sólo con el trabajo continuo, la actividad académica, y el contacto con la comunidad, nos permitirán demostrar el valor primordial que nuestra especialidad tiene para la sociedad en general, y el papel que representa la Medicina Interna en los diferentes aspectos de la salud pública venezolana.

La Sociedad Venezolana de Medicina Interna tiene en sí misma un valor inconmensurable de seriedad, respeto y calidad académica de los que nos podemos sentir orgullosos. Es así mismo, un deber apremiante el trabajo colectivo, sin ansiedades de protagonismo individual, para llevarla todavía más alto, y de esta forma seguir honrando a los que nos precedieron.

Esta nueva junta directiva, presidida por mi persona, conformada por un grupo de excelentes profesionales, de amplia experiencia, tendrá la misión de mantener ejecutando los programas de gestión que han demostrado ser aplicables a nivel nacional. Desarrollará los mecanismos necesarios para lograr unificar la labor de todos los capítulos, destacando sus fortalezas, y se traza el objetivo esperanzador de entregar su gestión con una sociedad unida, fuerte y puntal en el desarrollo de una medicina venezolana capaz de cumplir con los requerimientos de salud preventiva y curativa de nuestra población.

¿Qué camino seguir? Siempre ha sido y será el sendero que nos lleve a la excelencia académica, y capaz de cumplir con los compromisos nacionales que requiere nuestra querida Venezuela.

Cólera: Una amenaza para la región *

Ana C. Carvajal **, José Félix Oletta López**

Resumen

El cólera es considerado una enfermedad re-emergente. La OMS estima que cada año se producen entre 3 millones y 5 millones de casos, y entre 100.000 y 120.000 defunciones. Actualmente, la enfermedad se encuentra activa en tres continentes: África, Asia y América. Es una enfermedad infecciosa, aguda, de tipo intestinal, causada por la toxina de la bacteria: *Vibrio cholerae*, transmitida por la ingestión de alimentos y agua contaminados por la bacteria. La enfermedad se caracteriza por diarrea acuosa y vómitos, que puede causar deshidratación grave en un 15 a 20 % de los casos y conducir a la muerte en pocas horas al paciente, si éste no recibe hidratación endovenosa en forma rápida para reponer los líquidos perdidos. Se presenta una actualización sobre el cólera, enfatizando aspectos epidemiológicos y clínicos, las medidas de prevención y las recomendaciones de la Red de Sociedades Científicas Médicas de Venezuela.

Palabras clave: Cólera, América, Venezuela.

Abstract:

*Cholera is considered a reemerging disease. WHO estimates that every year there are between 3 million and 5 million cases and between 100,000 and 120,000 deaths. Currently, the disease is active in three continents: Africa, Asia and America. It is an acute infectious, intestinal disease caused by the toxin of the bacteria *Vibrio cholerae*, transmitted*

by ingestion of food and water contaminated with the bacteria. The disease is characterized by watery diarrhea and vomiting, which can cause severe dehydration in a 15 to 20% of cases and lead to death within hours, if the patients do not receive intravenous hydration quickly to replenish lost fluids. The following review provides an update on cholera, emphasizing clinical and epidemiological aspects, prevention measures and the recommendations of the Venezuelan Net of Scientific Medical Societies.

Key words: Cholera, America, Venezuela.

Introducción

El cólera es considerada una enfermedad re-emergente. La OMS estima que cada año se producen entre 3 millones y 5 millones de casos, y entre 100.000 y 120.000 defunciones. Actualmente, la enfermedad se encuentra activa en tres continentes: África, Asia y América⁽¹⁾. Es una enfermedad infecciosa, aguda, de tipo intestinal, causada por la toxina de la bacteria: *Vibrio cholerae*, transmitida por la ingestión de alimentos y agua contaminados por la bacteria. La enfermedad se caracteriza por diarrea acuosa y vómitos, que puede causar deshidratación grave en un 15 a 20 % de los casos y conducir a la muerte en pocas horas al paciente, si éste no recibe hidratación endovenosa en forma rápida para reponer los líquidos perdidos⁽²⁾.

Luego del terrible terremoto que azotó Haití en enero de este año, el saneamiento ambiental y la infraestructura sanitaria de ese país fueron seriamente afectados⁽³⁾, propiciando las condiciones para la aparición de enfermedades infecciosas, entre ellas las enfermedades diarreicas. Actualmente, una nueva calamidad amenaza a

* Médico Infectólogo

** Médico Internista

CÓLERA: UNA AMENAZA PARA LA REGIÓN *

Haití, esta vez se trata del cólera; para la semana 40 se notificaron los primeros casos. Inicialmente la enfermedad afectó las localidades de Saint-Marc, Grande-Saline y Mirebalais, aunque ya se está extendiendo al resto del país, y para la semana 44 del año 2010 la enfermedad había afectado 8.138 personas y ocasionado 544 fallecidos^(4,5,6).

Es la primera vez que ocurre en Haití, en más de 100 años y se suma a los graves problemas que presenta esa nación; de nuevo se hace necesaria la colaboración y solidaridad de los países y agencias internacionales con el hermano país de Haití. Los países de América Latina y El Caribe han activado sus sistemas de vigilancia y de alerta sanitaria siguiendo el Reglamento Sanitario Internacional, para evitar que la enfermedad se propague. Se desconoce cómo llegó la enfermedad a Haití, pero los estudios realizados por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos, han determinado que la cepa es similar a la cepa O1 Asiática. Sin embargo, la misma pudo proceder de otros sitios geográficos donde está presente este serotipo, aunque la OMS estima que probablemente nunca se sabrá cómo llegó el cólera a Haití⁽⁷⁾.

El último brote importante de cólera en las Américas se presentó en la década de los 90 y se inició en Perú el año 1991, registrándose en ese país 322.562 casos en dicho año; la enfermedad se diseminó en forma rápida a 20 países de la región, incluyendo a Venezuela, que para el año 1991 registró 13 casos y para el año 1992 ya daba cuenta de 2.848 casos⁽⁸⁾.

En los siguientes apartes presentamos una actualización sobre el cólera, enfatizando aspectos epidemiológicos y clínicos, las medidas de prevención y las recomendaciones de la RSCMV, entre otras.

Epidemiología del cólera a nivel mundial

En el siglo XIX, el cólera se propagó en todo el mundo, desde su reservorio original en el delta del Ganges en la India. Seis pandemias posteriores cobraron la vida de millones de personas en todos los continentes⁽⁹⁾.

Para el año 1961 se originó la séptima pandemia de cólera en Indonesia, se extendió a gran parte de Asia, Europa Oriental y el Continente

africano, expandiéndose a América el año 1991, cuando llegó a Perú, y desde allí se difundió rápidamente a la mayoría de los países de América⁽⁸⁾. Las condiciones socioeconómicas y sanitarias son factores fundamentales en la propagación de las epidemias de cólera.

Según la OMS, para el año 2008 se registraron 200.000 casos de cólera en todo el mundo, con más de 4.000 fallecidos. La mayoría de los casos se presentan en África y en Asia, menos frecuentemente en las Américas. Actualmente se están presentando epidemias en África Central, en Asia, y más recientemente en Haití.

La actual oleada de brotes de cólera que afectan a África Central comenzó hace unos meses. A partir del 3 de octubre de 2010, 40.468 casos y 1.879 muertes se han registrado en cuatro países (Camerún, Chad, Níger y Nigeria). La OMS señala que *“factores estacionales, como la temporada de lluvias con inundaciones, así como las malas condiciones de higiene y los movimientos de población en el área contribuyen a esta incidencia inusualmente elevada de cólera”*⁽¹⁰⁾.

En Pakistán, Asia, el 12 de octubre de 2010, el Ministerio de Salud de Pakistán informó la confirmación de laboratorio de 99 casos de *Vibrio cholerae* O1 en el país, los cuales fueron confirmados por el Instituto Nacional de Salud desde el comienzo de la inundación hasta el 30 de septiembre de 2010. Los casos se han reportado de manera esporádica en una amplia zona geográfica de las provincias afectadas por las inundaciones de Sindh, Punjab y Pakhtunkhwa Khyber⁽¹¹⁾.

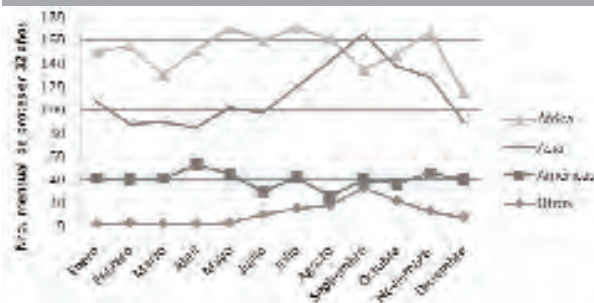
Estudios realizados por Michael Emch y colaboradores, sugieren la existencia de patrones estacionales en los brotes de cólera en los últimos 32 años y demuestran que estos patrones difieren en cuanto a la latitud. Los patrones son evidentes en la representación visual y confirmados por análisis estadístico. En latitudes más altas en ambos hemisferios, los brotes de cólera muestran patrones estacionales. Ellos encontraron que los brotes de cólera son más comunes cerca del ecuador (figura y gráfico N° 1). Estos hallazgos indican la existencia de factores climáticos importantes, que pueden estar en juego en la aparición de *V. cholerae*⁽¹²⁾.

Figura 1. Número de brotes de cólera de 1974-2005



Fuente: Emch Michael. A review of global patterns. International Journal of Health Geographics 2008, 7:31⁽¹²⁾

Gráfico 1. Patrones estacionales del cólera



Fuente: Emch Michael. A review of global patterns. International Journal of Health Geographics 2008, 7:31⁽¹²⁾

Cólera en las Américas

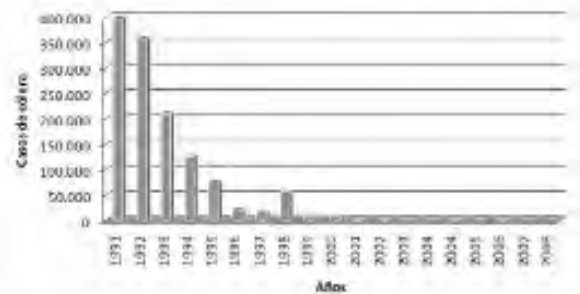
La presencia del cólera a las Américas, después de más de 100 años de ausencia, marcó, en 1991, el inicio de la primera epidemia de esta enfermedad en el siglo XX, con un saldo de casi 400.000 casos y 4.093 muertes en el primer año⁽⁸⁾.

En enero de 1991, el *Vibrio cholerae* O1 entró a un pueblo de la costa de Perú, encabezando la llegada de la séptima pandemia de cólera a América Latina. Para el 2000, la epidemia había llegado a 21 de los 35 países de la región de las Américas.

Los países más afectados de la región fueron: Perú con 322.562 casos el año 1991, el año 1992 con 210.836 casos; otros países con importante número de casos fueron: Brasil, Colombia, Ecuador y Bolivia. Presentaron muy pocos casos Chile y Paraguay. Los casos totales de cólera en las Américas desde el año 1990 hasta julio de

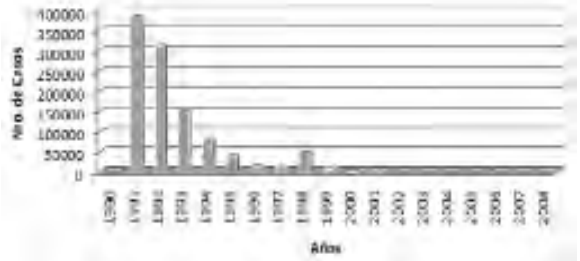
2008 fueron de 1.277.951. En el gráfico N° 2 se representan los casos de cólera en las Américas desde enero de 1990 hasta julio de 2008⁽⁸⁾. En el gráfico N° 3 se representan los casos de cólera en América del Sur.

Gráfico 2. Casos de cólera en las Américas 1990-2008



Fuente: OPS. Casos de cólera en las Américas. 1990-2008. (Datos actualizados hasta julio de 2008)⁽⁸⁾

Gráfico 3. Casos de cólera en América del Sur 1990-2008



Fuente: OPS. Casos de cólera en las Américas. 1990-2008. (Datos actualizados hasta julio de 2008)⁽⁸⁾

En América Central, los países más afectados fueron Guatemala, Nicaragua y Panamá, el mayor número de casos se presentó entre los años 1991 y 1995, pero desde el año 2000 no se presentan casos de cólera en América Central.

La tasa más elevada de cólera se presentó en aquellos países que tenían un producto nacional bruto per cápita más bajo, como: Bolivia, Nicaragua, Ecuador y Guatemala.

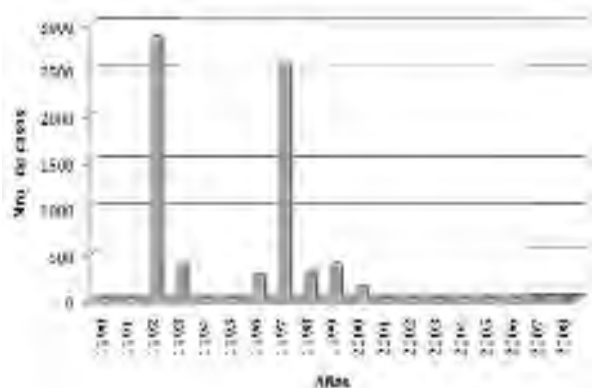
En nuestro país, en el año 1991 se presentaron 13 casos, elevándose esta cifra a 2.842 el año 1992, luego los casos disminuyeron hasta el año 1997, cuando se diagnosticaron 2.551 casos. El impacto del cólera en Venezuela no fue importante, muchos enfermos se diagnosticaron por búsqueda activa de los casos. Los últimos casos de cólera en Venezuela

CÓLERA: UNA AMENAZA PARA LA REGIÓN *

antes del año 2011, ocurrieron el año 2000, con 140 pacientes infectados (OPS. Casos de Cólera en la Américas: 1990-2008). La enfermedad en nuestro país, pudiera ocasionar serias consecuencias en la salud de los venezolanos, especialmente en los sectores más vulnerables y desposeídos.

En el gráfico N° 4 se representan los casos de cólera en nuestro país desde el año 1990 hasta Julio de 2008⁽⁸⁾.

Gráfico 4. Casos de cólera en Venezuela 1990-2008 *



*Hasta Julio de 2008.

Fuente: OPS. Casos de cólera en las Américas. 1990-2008.
(Datos actualizados hasta julio de 2008)

La diferencia de la tasa de incidencia de cólera en diferentes países de las Américas, como en otras partes del mundo, está relacionada con las condiciones sanitarias y la potabilidad del agua, eso explica la tasa de incidencia elevada en los países más pobres de la región.

Los factores que contribuyeron al desarrollo de la epidemia en América Latina fueron los siguientes⁽⁹⁾:

- El saneamiento básico deficiente (la no disponibilidad de agua segura y la deficiente eliminación sanitaria de excretas)
- La manipulación inadecuada de los alimentos.
- El uso de aguas servidas para riego.
- La contaminación de los cursos de agua.
- El predominio de grupo sanguíneo O.
- La reducción de la acidez gástrica, por cualquier causa, facilita la infección.
- Alta densidad de población y hacinamiento.
- Hábitos higiénicos personales inadecuados.
- Hábito de mascar coca en algunos países andinos (produce pH gástrico alcalino).

Los esfuerzos y los sistemas de vigilancia de los ministerios de salud de los países, conjuntamente con la OPS, han resultado en una curva descendente del cólera en las Américas: a fines del año 2000, las cifras de casos y muertes de cólera se redujeron a 2.703 de casos y 40 muertes, en toda la región. Sin embargo, la presencia del cólera en Haití en octubre de este año, amenaza a toda la región, ya que la enfermedad puede extenderse. Casi todos los países han activado sus sistemas de vigilancia, uno de ellos es Argentina, cuyo ministerio de Salud ya ha enviado varias alertas epidemiológicas sobre el cólera a los profesionales de la salud de ese país⁽¹³⁾. Colombia elaboró un protocolo de atención actualizado de estos pacientes⁽¹⁴⁾.

Cólera en Haití y República Dominicana. Brote de cólera en Venezuela, importado de República Dominicana

El 12 de enero de 2011, se cumplió un año de haber ocurrido el devastador terremoto que azotó Haití⁽³⁾. El impacto del evento está muy lejos de haber sido superado. Cientos de miles de fallecidos, millones de damnificados, destrucción masiva de viviendas, millones de refugiados viviendo en campamentos, destrucción de los servicios básicos y de la red de establecimientos de salud, profunda afectación de la economía local e inestabilidad política y social, son graves obstáculos para volver a la vida normal en el país más pobre del Continente y han creado condiciones propicias para la aparición de la epidemia de cólera, que ha cobrado hasta el 24 de enero de 2011, semana epidemiológica N° 4 de 2011, 4.030 víctimas mortales; la tasa de mortalidad general es de 1,9 % (informe del 27 de enero de 2011). 209.134 personas han enfermado en los 10 departamentos del país.(9.083 en la última semana) El departamento con mayor tasa de incidencia acumulada es Artibonite 305 x 10.000 habitantes. Han sido hospitalizados 117.930 casos (56,4%). La tasa de letalidad intrahospitalaria es de 2,3% Se estima un número importante de casos no registrados⁽¹⁵⁾. Durante la Semana Epidemiológica N° 3 de 2011, se apreció que continúa una reducción importante en el número de casos, de fallecidos y de hospitalizados⁽¹⁶⁾. Modelos matemáticos desarrollados por OPS-CDC, permiten predecir que en los próximos 12 meses 400.000 personas enfermarán, de ellas, más de la mitad en los primeros 3 meses. Si bien el número de casos sigue aumentando, el número de

fallecidos crece más lentamente. Se necesitará reforzar el personal para intensificar la capacidad de respuesta en los próximos tres meses (son necesarios 350 médicos, 2.000 enfermeros y 2.500 funcionarios de apoyo)⁽¹⁷⁾.

El Dr. Jon K. Andrus, director adjunto de la Organización Panamericana de la Salud, durante una conferencia de prensa, señaló que: “Si en la epidemia de Haití, el cólera sigue un patrón similar a la última epidemia de cólera en las Américas, podría producir decenas de miles de casos adicionales durante los próximos años”⁽¹⁸⁾.

En República Dominicana, hasta la semana epidemiológica N° 2 de 2011 (Reporte del 17 de enero de 2011), hasta el 8 de enero, se habían confirmado por laboratorio 244 casos de cólera, de ellos 21 casos en la primera semana de enero). El 20 de enero se confirmó el primer fallecido. En 14 de las 31 provincias del país y el Distrito Nacional, se mantiene transmisión activa de casos, principalmente en: Santiago, Santo Domingo, Elías Piña, Azúa, Barahona, Independencia, La Altagracia, Valverde y San Juan. Además, se añadieron Dajabón, Monte Cristi, Pedernales, San Juan y Santiago Rodríguez⁽¹⁹⁾.

Hasta la semana epidemiológica N° 7 de 2011 (Reporte del 1 de marzo de 2011), se habían confirmado por laboratorio 470 casos de cólera, 90 casos más desde la primera semana de febrero. El 20 de enero se confirmó el primer fallecido. Hasta ahora, 3 personas han fallecido. En 25 de las 31 provincias del país y el Distrito Nacional, se mantiene transmisión activa de casos, principalmente en: Santiago y Distrito Nacional. En la semana 7 se agregó la provincia de Duarte. La incidencia general es de 3,4 por cada 100.000 habitantes^(20,21).

Brote de cólera importado en nuestro país desde República Dominicana

El 25 de enero fueron identificados en Caracas los 2 primeros casos sospechosos, y luego confirmados mediante cultivo. Se trató de personas adultas que iniciaron sus síntomas entre el 23 y 24 de enero, con diarrea líquida muy abundante, vómitos y deshidratación, que requirieron hospitalización en una clínica privada de Caracas. Junto con otras personas que consultaron ese día, formaban parte de un grupo mucho mayor de 452 personas que

habían viajado a República Dominicana, provincia La Altagracia, La Romana, a un evento social realizado el 22 de enero, en el que consumieron langostas y pescado crudo (cebiche). La langosta había sido traída desde la provincia de Pedernales, un departamento fronterizo con Haití, donde se habían identificado casos de cólera. La Romana también se encuentra en una provincia donde se han identificado casos de cólera. El 26 de enero se habían identificado en Caracas 21 personas del mismo grupo con síntomas. Las autoridades de salud de República Dominicana confirmaron la enfermedad en 12 personas que asistieron al evento y que están en ese país. Otras fuentes informaron la identificación de casos exportados a Boston (USA) (1 caso), a Madrid (2 casos) y a Ciudad de México (1 caso); éste no fue confirmado por las autoridades locales de salud. El 27 de enero, el MPPS confirmó el acumulado de 37 casos sospechosos con síntomas. El 29 de enero, sólo 112 personas que reunieron los criterios de definición de caso sospechoso (24,77%) habían sido localizados y recibido tratamiento. En estos casos es de suma importancia la búsqueda activa de todas las personas expuestas, con sospecha de haber.

La tabla N° 1 resume la ubicación de los casos en Caracas (Área Metropolitana) y Barquisimeto, los que requirieron hospitalización, y además, si estaban sintomáticos o no sintomáticos. La información es incompleta, no identifica los casos confirmados y su ubicación. Ninguno de los pacientes falleció y la mayoría de ellos fueron dados de alta. Todos los pacientes son adultos. No se han identificado casos autóctonos hasta este enfermado, para evitar la rápida diseminación del cólera⁽²²⁾.

El Alerta Epidemiológico de la OPS confirmó el sero-grupo O1, sero-tipo Ogawa mediante la técnica de Electroforesis en Gel de Campo Pulsado (PFGE) en muestras de heces de los casos importados, similares a los ocurridos en Haití y República Dominicana. (OPS. Epidemiological Alert. Weekly Update on the Cholera Situation) EW 5 (Jan30-Feb 5, 2011) published on 23 feb, 2011) www.paho.org

El MPPS informó el 26 de enero de 2011, sobre la activación de medidas de vigilancia epidemiológica en puertos y aeropuertos internacionales que reciben pasajeros de países afectados por cólera; los pasajeros deben llenar una ficha epidemiológica.

CÓLERA: UNA AMENAZA PARA LA REGIÓN *

No se han realizado campañas públicas de educación por medios masivos de comunicación, ni conocemos los planes para la educación de los alumnos en las escuelas, ni los cuidados especiales para los más de 130.000 damnificados ubicados temporalmente en albergues.

En las últimas 15 Alertas Epidemiológicas, advertimos que en nuestro país existe amenaza regional de cólera por la cercanía geográfica con Haití y República Dominicana y el tránsito de viajeros. Por otra parte, la abundancia de las lluvias locales en las últimas semanas, produjeron inundaciones graves en los estados Falcón, Vargas, Miranda, Anzoátegui y Zulia, con daños y desliza-

mientos en el Distrito Metropolitano, Nueva Esparta y estados andinos, con numerosos damnificados^(24,25). Una situación similar de calamidad afectó a Colombia, con numerosos damnificados (dos millones) y dos centenares de fallecidos como consecuencia de las inundaciones⁽²⁶⁾. Recordemos que la puerta de entrada del cólera a Venezuela en 1991 fue la frontera colombiana.

El último caso autóctono de cólera en Venezuela se registró en el año 2000, y desde esta fecha no circuló el *Vibrio cholerae* en el territorio nacional⁽⁸⁾. La amplia experiencia de salud internacional con el cólera, ha demostrado que es imposible evitar su introducción en un país. Sin embargo, la propagación

dentro de un país sí puede contenerse mediante medidas de control apropiadas. El cólera se transmite generalmente por agua o alimentos contaminados con materia fecal. Los comportamientos humanos relacionados con la higiene personal y la preparación de alimentos, contribuyen en gran medida a la aparición y la gravedad de los brotes. Por tanto, la educación sanitaria orientada a modificar los comportamientos es un importante componente de la prevención y el control del cólera^(27,28).

Es fundamental que se sigan las recomendaciones individuales, que ayudarán no sólo a prevenir el cólera, sino también otras enfermedades de transmisión hídrica-alimentaria, las cuales son revisadas más adelante^(27,28).

Modo de transmisión

La enfermedad se transmite por la ingestión de agua y alimentos contaminados con la bacteria, fundamentalmente por la ingestión de agua no potable y alimentos contaminados. Los animales marinos que contienen quitina son los que están mayormente involucrados en la transmisión de la enfermedad, como los mariscos, los crustáceos, las ostras, los mejillones, las gambas, etc.

En la epidemia de Perú, el consumo de pescado crudo o semicrudo (cebiche) aunado a la poca potabili-

Tabla 1. Pacientes con sospecha de cólera procedentes de República Dominicana. Conocidos hasta la fecha 29/01/2011. Venezuela

Centro de Salud	Hospitalizados	Atención Ambulatoria	Asintomáticos	Total	Asintomáticos Sin relación directa (·)
Centro Médico Docente la Trinidad	9	7	52	68	0
Centro Médico San Bernardino	4	0	0	4	0
Clínica Ávila	6	12	0	18	0
Consultantes en Barquisimeto	0	2	0	2	0
CAT S. Allende. Chuao	1	3	4	8	16
Clínica La Floresta	0	5	0	5	0
Policlínica Metropolitana	0	1	0	1	0
Clínica Las Mercedes	1 (·)	0	0	1 (·)	0
Llamadas al 0-800-vigilan (...)					
Caracas	1	0	0	1	0
Miranda	2	5	0	7	0
Lara	3	0	0	3	0
Total	27	35	56	118	16

(·) Se descartó mediante cultivo que resultó positivo para otro enteropatógeno. Según el médico tratante.

(··) No corresponden a la definición de casos sospechosos.

(···) No indica el establecimiento de hospitalización o atención ambulatoria.

Fuente: Dirección de Vigilancia Epidemiológica MPPS. Coordinación de Epidemiología Regional y Distrital. Estado Miranda y Distrito Capital. 2011⁽²³⁾.

dad del agua, jugaron un papel muy importante en la transmisión de la enfermedad.

Las fuentes de agua de consumo humano se pueden contaminar con heces humanas que contiene la bacteria. El *Vibrio cholerae* en las zonas endémicas se puede mantener en los ambientes acuáticos, principalmente en estuarios (desembocadura de los ríos en el mar) con diferentes grados de salinidad. La bacteria causante del cólera se encuentra en condiciones naturales en el medio ambiente de muchas regiones alrededor del mundo, y se puede desplazar con facilidad de un sitio a otro por medio de agua o de alimentos contaminados o de personas infectadas⁽⁹⁾.

En un elegante estudio realizado por Susan M. Butler Susan M. y Andrew Camilli, se describe la patogenia y el ciclo de vida del *V. cholerae* patogénico, en el que la bacteria se excreta en las heces de las personas infectadas, estas bacterias son altamente móviles y pueden a su vez ser ingeridas por un huésped humano o adherirse y asociarse a superficies abióticas (posiblemente formando biofilms), a Copépodos (microcrustáceos), algas y masas de huevos de Quironómidos (mosquitos) presentes en el medio ambiente, formando lo que se denomina reservorios ambientales. Estas bacterias, a su vez, pueden disociarse de estos elementos y ser ingeridos por los seres humanos, causando la infección, que resulta en excreción masiva de la bacteria; en ambientes planctónicos se forman nuevamente asociaciones en los reservorios ambientales, y de esta manera se completa el ciclo de vida del cólera⁽²⁹⁾ (Figura N° 4).

La presencia del *Vibrio cholerae* ha sido demostrada en el ecosistema costero de la Bahía de Bengala, Bangladesh, constituyendo un reservorio importante para los serogrupos epidémicos de *V. cholerae*, siendo la enfermedad endémica en esa región y además sigue un patrón estacional⁽³⁰⁾. La bacteria también ha sido demostrada en ambientes acuáticos de otras partes del mundo.

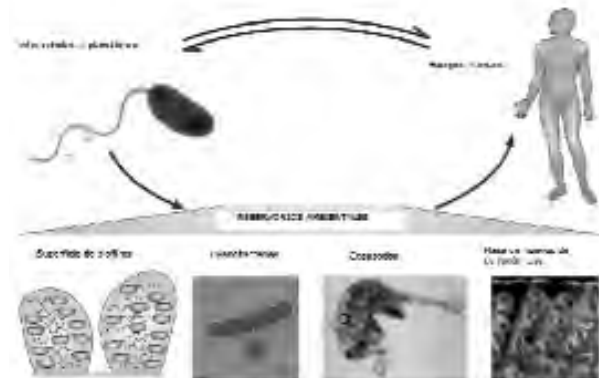
Agente etiológico

El género *Vibrio* pertenece a la familia de las *Vibrionaceae*; se han descrito 4 especies :

V. cholerae: el cual causa principalmente síntomas gastrointestinales.

V. parahemolyticus: causa intoxicaciones

Figura 4. Ciclo de vida del *Vibrio cholerae* patogénico



Fuente: Butler S. M. and Camilli A. Going against the grain: chemotaxis and infection in *Vibrio cholerae*. *Nat Rev Microbiol.* 2005 August ; 3(8): 611–620⁽²⁹⁾.

alimenticias por la ingesta de peces y mariscos contaminados, especialmente en países donde el consumo de estos alimentos forma parte importante de su dieta. Causa tres tipos de cuadros clínicos: gastroenteritis, septicemia e infección de heridas, siendo el primero el más importante⁽³¹⁾.

V. vulnificus: produce septicemias fatales.

V. anguillarum: produce infecciones en cultivos de peces y moluscos.

Vibrio cholerae

La bacteria *Vibrio cholerae* es un bacilo en forma de coma, móvil, con uno o más flagelos polares, se encuentran en ambientes acuáticos. Es patógeno para el hombre y vertebrados e invertebrados marinos. En la actualidad, se reconocen alrededor de 200 serogrupos de *V. cholerae* sobre la base de la composición del antígeno O del lipopolisacárido (LPS), los serogrupos O:1 y O:139 están implicados en las epidemias, siendo los únicos capaces de producir toxina colérica (TC). Dentro del serogrupo O:1, se incluyen dos biotipos: Clásico y El Tor, y en cada uno de ellos, se integran tres serotipos diferentes: Inawa, Ogawa e Hikokima⁽³²⁾. El resto de serogrupos se reconocen como no O:1/ no O:139, pudiendo aislarse de fuentes ambientales; producen esporádicamente casos de gastroenteritis e infecciones extraintestinales.

Patogenia

El *Vibrio cholerae* O1 y el *Vibrio cholerae* O139 causan enfermedad clínica, por la acción de una enterotoxina ribosilada que promueve la secreción de agua y electrolitos hacia la luz del intestino delgado⁽³³⁾.

CÓLERA: UNA AMENAZA PARA LA REGIÓN *

La enterotoxina es una molécula proteica compuesta de 5 subunidades B y 2 subunidades A. Las subunidades B son responsables de la fijación de la enterotoxina a un receptor gangliósido (monosialosil gangliósido) o GM1, localizado en la superficie de las células de la mucosa intestinal.

Por otra parte, la activación de la subunidad A1 de la enterotoxina por la adenilatociclasa, es responsable del aumento neto de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). El cAMP a su vez, bloquea la absorción de sodio y de cloro por las microvellosidades de las células de la mucosa y promueve la secreción de cloro y agua por las células de las criptas intestinales^(34,35).

La acción de la enterotoxina es mayor en las células intestinales inmaduras que en las maduras, el mecanismo es por una “sobre regulación” de la molécula de transducción de la señal del postreceptor (adenilatociclasa y G α) que aumenta el nivel de AMPc⁽³⁶⁾.

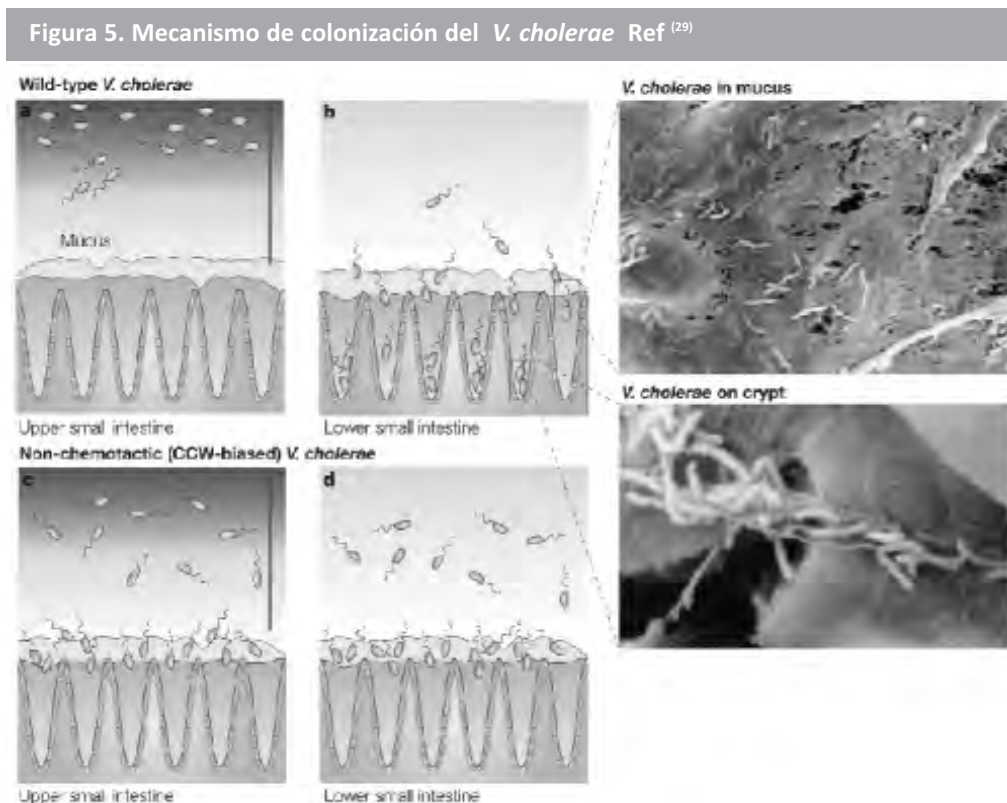
Otro factor de virulencia del *V. Cholerae* es el pilus co-regulado por toxina (TCP), el cual es requerido para la colonización de las células intestinales, tanto en infección en humanos como en modelos animales^(37,38).

Los Pili parecen mediar la formación de microcolonias en el epitelio intestinal⁽³⁹⁾.

La colonización se realiza, tanto en las células de las vellosidades como en la de las criptas, para lo que deben penetrar el gel mucoso que recubre principalmente a las vellosidades, producido por las células caliciformes.

Los modelos experimentales de colonización del *V. Cholerae* han puesto en evidencia el efecto de la quimotaxis (proceso por el cual las células móviles se desplazan sesgadamente hacia un ambiente favorable y se separan de un ambiente desfavorable).

En la luz del intestino delgado superior, existe un gradiente quimotactivo, orientado en sentido contrario a las vellosidades. Este gradiente quimo-



Fuente: Butler S. M. and Camilli A. Going against the grain: chemotaxis and infection in *Vibrio cholerae*. Nat Rev Microbiol. 2005 August ; 3(8): 611–620⁽²⁹⁾.

atractivo no existe en el intestino delgado inferior. El *V. cholerae* salvaje responde a este gradiente quimioatractivo acumulándose en la luz intestinal alta y en la luz intestinal de la parte baja, sin gradiente quimioatractivo, quimioatractivo, y se acerca a los espacios entre las vellosidades, sobre las células intestinales⁽⁴⁰⁾.

En contraste, el *V. cholerae* patogénico, no responde a gradientes quimioatractivos, posee movimiento del flagelo contrario a las manecillas del reloj (CCW), se desplaza en línea recta en forma eficiente y coloniza, tanto las células del intestino delgado superior como las del inferior, presumiblemente en el lado luminal del gel mucoso y en las vellosidades. Adicionalmente, el *V. cholerae* atrapado en el gel mucoso es capaz de multiplicarse⁽⁴⁰⁾.

Una descripción detallada de estos mecanismos de colonización puede ser revisada en el trabajo de Butler y Camilli, investigadores de la Escuela de Medicina de la Universidad Tuft (Boston)⁽⁴⁰⁾.

El resultado final es una diarrea acuosa, con una concentración de electrolitos isotónica a la del plasma.

La pérdida de líquido proviene principalmente del duodeno y del yeyuno alto, mientras que el ileum es menos afectado. El colon es relativamente insensible a la enterotoxina y se mantiene en un estado de absorción activa. No obstante, la cantidad exagerada de líquido producido en el intestino delgado sobrepasa la capacidad absorbente del colon y se produce diarrea.

La diarrea es de tipo secretoria, no inflamatoria, sin invasión o destrucción de la mucosa por la bacteria. Las heces no contienen sangre ni leucocitos ni se acompañan de dolor abdominal.

Si el líquido y los electrolitos perdidos no son reemplazados, se produce deshidratación, hipovolemia, acidosis metabólica y shock.

La cantidad de bacterias para producir la enfermedad es variable, de 1 por 10³ a 1 por 10⁶ microorganismos si se ingieren con agua a 1 por 10² a 1 por 10⁴ microorganismos si se ingieren con alimentos.

La reducción de la acidez en el estómago (por acción de antiácidos, o por inhibidores de recepto-

res de la histamina, o de inhibidores de la bomba de protones), predisponen a padecer una enfermedad más severa; también ocurre en pacientes gastrectomizados y en aquéllos que sufren gastritis crónica por *H. pylori*⁽⁴¹⁾.

La cepa O139 Bengala del *V. cholerae* produce manifestaciones clínicas indistinguibles de la cepa O1 y su mecanismo patogénico es similar, sin embargo posee la capacidad adicional de producir lipopolisacárido O139 y antígeno capsular O, que aumentan su virulencia, resistencia al suero humano in vitro y ocasionalmente producen bacteremia⁽⁴²⁾.

Definición de caso

Uno de los problemas relacionados con la vigilancia y notificación de las enfermedades es la definición de caso. En la epidemia de cólera que se inició en enero de 1991, se observó una variación importante en las definiciones de caso en los diferentes países de América Latina. Koo y col., realizaron las siguientes recomendaciones de las definiciones para la notificación de casos de cólera, en los países latinoamericanos en la epidemia de cólera que se inició en la década de los 90⁽⁴³⁾.

- **Caso confirmado de cólera 01:** infección por *V. cholerae* 01 toxígeno, confirmada por un laboratorio, en cualquier persona con diarrea.
- **Caso confirmado de cólera 0139:** infección por *V. cholerae* 0139 toxígeno, confirmada por un laboratorio, en cualquier persona con diarrea.
- **Caso clínico de cólera:** diarrea acuosa aguda en una persona de 5 años de edad o más que busca tratamiento.
- **Defunción atribuible al cólera:** defunción de una persona con cólera confirmado o diagnosticado según la definición clínica, en el transcurso de la semana inmediatamente posterior al comienzo de la diarrea.
- **Paciente hospitalizado con cólera:** persona con cólera confirmado o diagnosticado según la definición clínica, que pasa un mínimo de 12 horas en un centro de atención de salud para el tratamiento de la enfermedad.

Los investigadores refieren que en el contexto de la epidemia peruana, la definición clínica de la

CÓLERA: UNA AMENAZA PARA LA REGIÓN *

enfermedad mostró una especificidad para cólera de 80 a 90%. No se incluyen los niños menores de 5 años, debido a la gran variedad etiológica de la diarrea en este grupo.

La OPS en la presente epidemia de Haití recomienda las siguientes definiciones de caso⁽⁴⁴⁾:

Definición de caso clínico:

1. En áreas donde la enfermedad aún no está presente, cuadro de deshidratación severa o fallecimiento por diarrea acuosa aguda en paciente de 5 años o más* ó;
2. En áreas donde el cólera es epidémico, diarrea acuosa aguda, con o sin vómito en paciente de 5 años o más*.

* (No se incluyen los niños menores de 5 años, por la variedad de gérmenes causantes de diarrea en ese grupo etario).

Clasificación de casos

Caso sospechoso: enfermedad compatible clínicamente.

Caso confirmado: caso sospechoso confirmado por laboratorio.

Manifestaciones clínicas^(41,42)

Luego de un período de incubación de 24-48 horas, los síntomas comienzan con la aparición súbita de diarrea acuosa, al principio con escasas heces formadas, abundante, de aspecto similar al agua de arroz y olor a pescado o sin olor, sin dolor abdominal o con muy escaso dolor, múltiples evacuaciones y a menudo se acompaña de vómitos. La fiebre típicamente está ausente. En casos graves, el volumen de la diarrea puede ser superior a 250 ml por Kg en las primeras 24 horas. Si no se corrige la hipovolemia y la pérdida de electrolitos, el paciente desarrolla deshidratación isotónica de rápida instalación, en pocas horas, shock y puede fallecer.

Sin embargo, la mayoría de las infecciones por *V. cholerae* son asintomáticas, o se acompañan de diarrea leve, clínicamente indistinguibles de otras formas de gastroenteritis. Un 5 % de los casos de-

sarrollan la forma grave de la enfermedad.

Son susceptibles las personas de cualquier edad, aunque los niños pequeños están protegidos por anticuerpos maternos.

Los signos corren paralelos al grado de deshidratación, por ejemplo:

- Pérdida entre 3% y hasta 5 % del peso corporal. Sed intensa.
- Pérdida de 5% a 8% del peso corporal: hipotensión postural, taquicardia, sequedad de mucosas y piel, debilidad y fatiga.
- Pérdidas superiores a 10% del peso corporal: oliguria, ojos hundidos y vidriosos, pulso filiforme o impalpable, signo del pliegue, piel seca, arrugada, hundimiento de fontanelas en los niños pequeños. Somnolencia y coma.

Se ha propuesto una clasificación clínica de acuerdo N° 2 con el grado de deshidratación:

Tabla 2. Hallazgos de examen físico y grado de deshidratación (*)

Condición general	Ojos	Lágrimas	Boca y Lengua	Sed	Pliegue	Decisión
Buena, alerta	Normal	Presentes	Húmedas	No sediento	Ausente o desaparece rápidamente	Paciente sin deshidratación
*Intranquilo, irritable	Hundidos	Ausentes	Secas	*Sediento	Presente Desaparece lentamente	Dos o más signos y al menos 1 * indica deshidratación
*Letárgico, inconsciente	Muy secos y hundidos	ausentes	Muy secos	*Muy sediento	*Pliegue que desaparece muy lentamente o no desaparece	Múltiples signos al menos 2 * deshidratación severa

(*) Modificado de Thacker V.⁽⁴²⁾

El signo del pliegue no es válido para pacientes severamente desnutridos, con kwashiorkor y obesidad.

La ausencia de lágrimas es relevante sólo para lactantes y pre escolares.

La apariencia clínica característica de la deshidratación isotónica severa se corresponde con la pérdida de 10 % del peso corporal o 15% del agua corporal, apreciables por los cambios en el turgor de la piel.

La taquipnea y la hipocapnia son parte del cuadro clínico que se corresponde a la alcalosis respiratoria compensadora de la acidosis metabólica, invariablemente presente en la deshidratación severa por cólera.

Niños sin signos de deshidratación significativa (< 5% de pérdida de peso corporal) pueden tener sed intensa sin otros hallazgos.

Otras manifestaciones y hallazgos: luego de la deshidratación, la hipoglicemia es la más temible complicación del cólera en los niños. Ésta es debida a la ausencia de ingesta de nutrientes durante la enfermedad aguda, agotamiento de los depósitos de glucógeno hepático y gluconeogénesis defectuosa.

Los niños con cólera severo pueden presentar manifestaciones diferentes a los adultos, por ejemplo: estupor, coma y convulsiones, atribuibles en parte a hipoglicemia, porque pueden responder favorablemente a la administración de glucosa intravenosa. Otra diferencia es que a menudo pueden presentar fiebre.

La acidosis metabólica es producto de la pérdida de bicarbonato en las evacuaciones, acumulación de lactato por hipoperfusión tisular e hiperfosfatemia. La acidosis metabólica se combina con alcalosis respiratoria, que por lo general no compensa la acidemia.

La hipopotasemia es común por pérdida de potasio en las evacuaciones. A veces es enmascarada por la acidosis metabólica, que normaliza los niveles séricos de potasio, aun con pérdida de potasio corporal. Una vez corregida la acidosis metabólica, se pone de manifiesto la hipopotasemia.

La hipopotasemia es más severa en niños con desnutrición pre existente; la hipopotasemia severa favorece la aparición de ileo paralítico.

Durante la rehidratación a la que se agrega bicarbonato de sodio, puede aparecer hipocalcemia, por el descenso de la proporción del calcio sérico ionizado. En este caso pueden aparecer contracturas tetánicas y a menudo los signos de Trousseau y Chvostek.

Un episodio de cólera producido por el biotipo Clásico de *V. cholerae*, usualmente produce inmu-

nidad contra subsecuentes infecciones de cualquier biotipo. No ocurre así cuando la infección es por el biotipo El Tor, que no protege inmunológicamente contra nuevas infecciones por *V. cholerae*.

Diagnóstico de laboratorio

Las muestras de heces deben obtenerse al inicio de la enfermedad y preferiblemente en las primeras 24 horas, antes que el paciente haya recibido antimicrobianos. Los hisopos rectales probablemente son sumamente eficaces en la fase aguda de la enfermedad, pero menos satisfactorios para pacientes convalecientes.

Cultivo:

Se recomienda utilizar medio selectivo para el aislamiento y cultivo del *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahemolyticus* y otras especies de *Vibrio* a partir de heces, agua y alimentos contaminados.

El agua peptonada puede potenciar el aislamiento de *V. cholerae* cuando hay pocos microorganismos, por ejemplo, muestras de pacientes convalecientes o de portadores asintomáticos. Los aislamientos de *Vibrio* spp. crecen muy rápidamente en agua de peptona alcalina, y en un plazo de 6 a 8 horas se presentarán en un número mayor que sobrepasará a otros microorganismos⁽¹⁴⁾.

El medio de cultivo recomendado es el TCBS, también conocido como Agar Tiosulfato Citrato Bilis Sacarosa, o como Agar Selectivo para Vibrios. El *Vibrio cholerae* es muy móvil, con un flagelo polar y es considerado como el más móvil de todas las especies patógenas. Son aerobios o anaerobios facultativos, Gram-negativos, fermentan carbohidratos sin producción de gas, no producen hidrógeno sulfurado y son oxidasa, manitol, indol, lisina-descarboxilasa positivos^(45,46).

Aglutinación

La aglutinación se utiliza para el diagnóstico de los diferentes biotipos y serotipos.

Diagnóstico rápido

Se han desarrollado tiras diagnósticas para la detección rápida de los serotipos de *Vibrio cholerae* O1 y O139 a partir de hisopos rectales de pacientes hospitalizados por diarrea, después de su enriquecimiento durante 4 horas en agua de peptona alcalina. La sensibilidad y especificidad de las tiras reactivas

CÓLERA: UNA AMENAZA PARA LA REGIÓN *

fueron por encima del 92% y el 91%, respectivamente. Las tiras reactivas representan la primera prueba rápida que se ha utilizado con éxito para el diagnóstico de cólera a partir de hisopos rectales, lo que mejoraría enormemente la vigilancia contra el cólera, especialmente en lugares remotos⁽⁴⁷⁾.

Reacción de cadena polimerasa (PCR)

Métodos de PCR Monoplex y PCR multiplex se han desarrollado recientemente para caracterizar el serogrupo (O1 y O139), el biotipo, el potencial toxigénico y la asociación con el sistema de regulación de cepas V. de *Vibrio*. Sin embargo, estos enfoques son limitados, ya que no proporcionan la detección simultánea de los serogrupos (O1/139).

Recientemente, se desarrolló un ensayo de PCR cuádruple que detecta simultáneamente los serogrupos (O1 y O139), el potencial, los biotipos y el factor de regulación; se encontró una especificidad de 100 % en las cepas probadas⁽⁴⁸⁾.

La utilización de la técnica del PCR es costosa y es de poca utilidad en los entornos de recursos limitados.

Para el diagnóstico de cólera en los países de recursos limitados, la colaboración de los organismos internacionales como la OPS, es fundamental.

Ensayo de luminiscencia

El *Vibrio cholerae*, similar a otras bacterias marinas es capaz de producir luminiscencia, se han ensayado varios métodos para detectar la presencia de luminiscencia en el *V. cholerae*, los tests más nuevos detectan la luminiscencia en un 52%⁽⁴⁹⁾, a diferencia de los anteriores, que sólo la detectaban en un 10%.

Tratamiento del cólera

La medida más importante en el tratamiento del cólera, es la reposición de los líquidos, ya sea por rehidratación oral en los pacientes con enfermedad leve o moderada, o con hidratación endovenosa en los pacientes severamente enfermos. En los pacientes graves, la administración de soluciones coloidales es la clave para evitar las muertes por esta causa. La pérdida de líquidos es tan importante, que el paciente puede morir en horas si no recibe la atención apropiada.

Un 80% de los casos puede tratarse mediante la pronta administración de sales de rehidratación oral, se recomienda administrar líquidos intraveno-

sos a los pacientes que eliminan más de 10-20 ml/kg/h o pacientes con deshidratación grave. Es importante registrar las pérdidas y ganancias de fluidos corporales y ajustar la administración de los líquidos endovenosos⁽⁴⁴⁾. La administración de antibióticos apropiados, especialmente en casos graves, acorta la duración de la diarrea y reduce el volumen de las heces. Actúa en las bacterias que todavía están presentes a nivel intestinal, no tiene acción sobre las toxinas.

El CDC ha determinado que la cepa de *Vibrio cholerae* O:1 que está afectando a Haití en los actuales momentos y que puede extenderse a otros países de la región, en pruebas recientes de sensibilidad de la bacteria, se ha confirmado resistencia a trimetoprim – sulfametoxazol, furazolidona, ácido nalidíxico y estreptomina.

Las recomendaciones preliminares de la OPS en cuanto al tratamiento del cólera en la cepa de *Vibrio cholerae* presente en Haití puede consultarse en la tabla N° 3⁽⁵⁰⁾.

Tabla 3. Tratamiento del cólera por la cepa aislada en Haití . (Recomendaciones de la OPS)⁽⁵⁰⁾

Adultos	Doxiciclina, 300 mg. vo dosis única	Ciprofloxacina, 1 g. vo dosis única o Azitromicina, 1 g. vo dosis única
Embarazadas	Azitromicina(2), 1 g. vo dosis única o Eritromicina, 500 mg. / 6 horas vo durante 3 días	_____
Niños/as mayores de 1 año que pueden deglutir comprimidos	Azitromicina, 20 mg./kg, en dosis única, sin superar 1 g. o Eritromicina 12,5 mg./kg. / 6 horas durante 3 días	Ciprofloxacina, suspensión o tabletas 20 mg./kg, en dosis única o Doxiciclina, suspensión o tabletas, 2-4 mg./kg. Vo en dosis única [2]
Niños/as menores de 1 año, o lactantes que no pueden deglutir comprimidos	Azitromicina, 20 mg./kg, en dosis única o Eritromicina 12,5 mg./kg. / 6 horas durante 3 días	Ciprofloxacina, suspensión 20 mg./kg, en dosis única o Doxiciclina, suspensión o tabletas, 2-4 mg./kg. Vo en dosis única [2]

² La Azitromicina es clasificada como medicamento tipo B por la FDA, lo que significa que no hay confirmación del riesgo en estudios en seres humanos.

³ Aunque la Doxiciclina se ha asociado con un bajo riesgo de tinción amarillenta en los dientes de los niños, los beneficios de su uso superan los riesgos.

El tratamiento antibiótico va dirigido a eliminar las bacterias que todavía puedan estar presentes a nivel intestinal, y aunque la mortalidad asociada al cólera ha disminuido en forma dramática con el desarrollo de las soluciones de rehidratación oral, sin embargo la emergencia de *Vibrio cholerae* puede reducir la eficacia del tratamiento y alterar la dinámica de los brotes.

Prevención por quimioprofilaxis

Debe considerarse en aquellas personas que compartieron alimentos y bebidas con el enfermo de cólera cinco días antes de la última exposición, cuando se demuestre que por lo menos una persona entre cinco de las que hayan compartido la comida o residencia, enferme después de que el primer caso de cólera aparezca, o cuando haya gran posibilidad de transmisión secundaria dentro del núcleo familiar^(51,14).

Recomendaciones individuales de cólera y de otras enfermedades de transmisión hídrica-alimentaria^(27,28)

1. Lávese las manos minuciosamente con jabón después de usar el baño y antes de preparar y consumir alimentos.
2. Evite consumir alimentos de dudosa procedencia o en puestos ambulantes.
3. Disponga las heces de forma sanitaria para prevenir contaminación de agua y alimentos.
4. Consuma agua potable hervida, embotellada o tratada.

Recomendaciones de la Red de Sociedades Científicas Médicas de Venezuela para el control del cólera^(9,14,51,52,53,54)

1. El riesgo de todo evento de salud pública que involucre casos de cólera debe ser evaluado con base al Anexo 2 del Reglamento Sanitario Internacional (OMS) 2005 y deberá ser notificado a las autoridades internacionales de salud.

2. Ante un riesgo internacional de cólera, el sistema de vigilancia epidemiológica del país deberá estar activado y sus lineamientos disseminados regional y localmente. Luego de un retraso de 3 meses de ocurrida la epidemia en Haití, el MPPS actualizó y divulgó el Protocolo de Vigilancia y Control del Cólera.

3. Si no existen casos registrados en el país se implementará:

- a. El monitoreo de las tendencias de Enfermedad Diarreica Aguda con énfasis en adultos.

b. La notificación inmediata de todo caso sospechoso desde el nivel local.

c. La investigación de todo caso sospechoso.

4. Si existen casos registrados en el país:

a. Intensificar la vigilancia epidemiológica con búsqueda activa de casos.

b. Confirmar los casos por medio de laboratorio de salud pública y monitorizar la diseminación geográfica y la sensibilidad microbiana.

5. Las vías de transmisión de la enfermedad se minimizan cuando el nivel de saneamiento ambiental (abastecimiento de agua y alcantarillado), educación sanitaria e higiene son adecuados.

6. Las únicas barreras efectivas de control de la enfermedad son las acciones de salud pública y la educación para la salud.

7. Reconociendo que los focos infecciosos son las excretas de las personas infectadas, el esfuerzo primario debe estar dirigido a su correcta disposición y eliminación.

8. Las medidas de control relacionadas con el manejo de las excretas deben considerar:

a. Disposición sanitaria de las excretas por medio de letrinas con protección de insectos, pozos sépticos o enterramiento de las heces en las áreas que no dispongan de facilidad de alcantarillado, así como manejo sanitario de las excretas en centros de atención médica.

b. Prohibición del uso de aguas residuales crudas en el riego de productos agrícolas de consumo crudo.

c. Control de las prácticas en la manipulación de alimentos: lavado de las manos y adquisición, lavado-desinfección, almacenamiento, protección, preparación y cocción.

d. Prohibición del consumo de productos vegetales e hidrobiológicos crudos.

e. Tratamiento adecuado del agua de consumo humano: desinfección mediante hervido, filtración y cloración. Vigilancia permanente de su calidad.

9. De gran importancia debe considerarse la acción de educación sanitaria indispensable y complementaria a las medidas sanitarias. Para el efecto, ésta debe implantarse con carácter de urgencia, en un primer momento a nivel comunitario mediante medios masivos de comunicación, y luego escolarizado en escuelas, colegios y universidades. Mensajes dirigidos a líderes, trabajadores de la salud, grupos sociales y culturales. Además,

CÓLERA: UNA AMENAZA PARA LA REGIÓN *

educación centrada en vigilancia epidemiológica comunitaria: identificación precoz de síntomas, uso de sales de rehidratación oral, consulta médica oportuna, higiene personal, higiene de alimentos y vivienda. Desinfección del agua, heces y vómitos del paciente. A nivel de las instituciones de salud, normas de bioseguridad y aislamiento entérico, uso racional de antibióticos.

10. El seguimiento de la efectividad de las medidas de control deberá efectuarse mediante de un programa de vigilancia a cargo del Ministerio del Poder Popular para la Salud descentralizado en estados, municipalidades y parroquias, destinado primeramente a evaluar la ejecución y cumplimiento de las acciones de control.

11. Se deberán establecer hospitales centinela en áreas geográficas de mayor riesgo. En una etapa final, la vigilancia deberá dirigirse a la evaluación del medio ambiente, a fin de garantizar que el *Vibrio cholerae* está en franco proceso de erradicación.

Nota: La versión preliminar de este trabajo fue publicada en formato electrónico, como: RSCMV. NOTICIAS EPIDEMIOLÓGICAS No 25. Carvajal A, Oletta López JF. Cólera, una amenaza para la Región. 14 de noviembre de 2010. Disponible en: www.rscmv.org.ve

Referencias

1. OMS. Cólera. Nota informativa N°107, Junio de 2010. Disponible en www.who.org
2. Pan American Health Organization. Cholera. Situation in the Americas: An update. Epidemiol Bull 1991;12:11.
3. RSCMV. Consideraciones acerca de los eventos sísmicos. Editores Ana C. Carvajal y José Félix Oletta L. 20 de Enero de 2010. Disponible en www.rscmv.org.ve
4. OPS: la epidemia de cólera en Haití sigue propagándose. Washington, D.C., 27 de octubre del 2010.
5. Naciones Unidas teme que cólera se extienda en Haití. Publicado el 26 Octubre 2010.
6. OPS. Alerta Epidemiológica: Actualización del Cólera en Haití. 7 de Noviembre de 2010. Disponible en www.paho.org
7. OPS. Alerta Epidemiológica: Cólera. 27 octubre 2010. www.paho.org
8. OPS. Número de casos de cólera en las Américas, 1990–2008 (Última actualización: 15 julio 2008). Disponible en www.paho.org
9. Organización Mundial de la Salud. Cólera, epidemias mundiales e impacto del cólera. Disponible en: <http://www.who.int/topics/cholera/impact/es/index.html> Fecha de acceso: Septiembre 4 de 2009
10. OMS. Cholera in Central Africa. 8 October 2010. Disponible en www.who.org
11. OMS. Cholera in Pakistan. 25 October 2010. Disponible en www.who.org
12. Michael E, Caryl F, Sirajul IM and Ali Mohammad A. Seasonality of cholera from 1974 to 2005: a review of global patterns. International Journal of Health Geographics 2008, 7:31
13. Ministerio de Salud de la Nación - Alerta por reintroducción de cólera en las Américas. 4 de Noviembre de 2010. Argentina. www.minsal.gob.ar
14. Instituto Nacional de Salud. Protocolo y vigilancia de control de cólera. Colombia. 23 de Octubre 2010.
15. MSPP. Rapport de cas. Cholera. Ministère de la Santé Publique et de la Population. 24-1-2011.
16. Rapport de cas. Cholera. Ministère de la Santé Publique et de la Population (MSPP) 17 -1-2011.
17. PAHO. Cases Continue to Climb, But Fewer Patients are Dying from Cholera. Washington D.C., 2 December 2010
18. OPS. Conferencia de prensa sobre el brote de cólera en Haití por el Dr. Jon Andrus, 9 de noviembre 2010. OPS. www.paho.org
19. Boletín Especial. Cólera. Ministerio de Salud Pública de República Dominicana, January 17,2011.
20. Boletín Cólera. Ministerio de Salud Pública de República Dominicana, enero 17,2011.
21. RSCMV. Oletta L JF y Carvajal A. Alerta Epidemiológica No 175. 6 de marzo de 2011.
22. RSCMV. Oletta L JF, Carvajal A. Alerta epidemiológica N° 173, 20 de febrero de 2011)
23. Dirección de Vigilancia Epidemiológica MPPS. Coordinación de Epidemiología Regional y Distrital. Estado Miranda y Distrito Capital. 2011.
24. Oletta López JF, Carvajal A, Alerta Epidemiológica No 166. Necesidad de aumentar la vigilancia epidemiológica luego de las inundaciones y deslaves 27 de diciembre de 2010. Editorial. www.rscmv.org.ve
25. Julianna Chiape. Inundaciones provocan repunte de enfermedades infecciosas. El Universal. 2 de diciembre de 2010.
26. OPS. Informe Colombia. Ola invernal. 2 de diciembre de 2010.
27. MPPS, Boletín Epidemiológico Semanal N° 42, 2010.
28. OMS. Alerta Epidemiológica, 4 de noviembre de 2010.
29. Butler S. M. and Camilli A. Going against the grain: chemotaxis and infection in *Vibrio cholerae*. Nat Rev Microbiol. 2005 August; 3(8): 611–620.
30. Alam M, Hasan NA, Abdus Sadique, N. A. et al. Seasonal Cholera Caused by *Vibrio cholerae* Serogroups O1 and O139 in the Coastal Aquatic Environment of Bangladesh Applied And Environmental Microbiology, June 2006, p. 4096–4104 Vol. 72, No. 6
31. París Mancilla, E. Intoxicación por *Vibrio parahaemolyticus*. Cuad Med Soc (Santiago de Chile) 45 (1) :43-47,abr.2005
32. Shimada, T., E. Arakawa, K. Itoh, T. Okitsu, A. Matsushima, Y. Asai, S. Yamai, T. Nakazato, G. B. Nair, M. J. Albert, and Y. Takeda. Extended serotyping scheme for *Vibrio cholerae*. Curr. Microbiol. 1994. 28:175–178.
33. Gill DM. Mechanism of action of cholera toxin. Adv. Cyclic Nucleotide Res 1977;8: 85–118. [PubMed: 335847]
34. Todar K. Todar's Online Textbook of Bacteriology. Disponible en: <http://textbookofbacteriology.net/cholera.html>. Consultado el 2-11-2010.
35. Sack D, Cadoz M. Cholera vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines. Philadelphia: WB Saunders Company; 1999:639-649.
36. Lu L; Baldeon ME; Savidge T; Pothoulakis C; Walker WA. Development of microbial-human enterocyte interaction: cholera toxin. Pediatr Res. 2003; 54(2):212-8 (ISSN: 0031-3998)
37. Herrington DA, et al. Toxin, toxin-coregulated pili, and the *toxR* regulon are essential for *Vibrio cholerae* pathogenesis in humans. J. Exp. Med 1988;168:1487–1492. [PubMed: 2902187]
38. Taylor RK, Miller VL, Furlong DB, Mekalanos JJ. Use of *phoA* gene fusions to identify a pilus colonization factor coordinately regulated with cholera toxin. Proc. Natl Acad. Sci. USA 1987;84:2833–2837. [PubMed: 2883655]
39. Kim TJ, Lafferty MJ, Sandoe CM, Taylor RK. Delineation of pili domains required for bacterial association into microcolonies and intestinal colonization by *Vibrio cholerae*. Mol. Microbiol 2000;35:896–910. [PubMed: 10692166]
40. Pennisi E. Cholera strengthened by trip through gut. Science 2002;296:1783–1784. [PubMed: 12052928]
41. Handa S. Cholera. e-medicine 27-10-2010 www.emedicine.medscape.com
42. Thacker V. Cholera 1-11-2010. www.emedicine.medscape.com

43. Koo D, Traverso H, Libel M, Drasbek Ch, Tauxe R y Brandling-Bennett D. El cólera epidémico en América Latina de 1991 a 1993: implicaciones de las definiciones de casos usadas en la vigilancia sanitaria I. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 1(2), 1997
44. OPS. Alerta Epidemiológica. Cólera (24 de octubre de 2010). www.paho.org
45. Med-ULA, Revista de la Facultad de Medicina, Universidad de los Andes. Vol. 1 N°4. Mérida, Venezuela.
46. CEPIS/OPS. Carmen Vargas de Mayo Aislamiento, Identificación y Cuantificación de *Vibrio cholerae* en Agua Potable, Aguas Superficiales y Residuales. Abril, 1991
47. Wang Xuan-Y, Ansaruzzaman M, Vaz Raul, Mondlane C, ES Lucas M, Seidlein Lorenz von et al. Field evaluation of a rapid immunochromatographic dipstick test for the diagnosis of cholera in a high-risk population. *BMC Infect Dis.* 2006; 6: 17.
48. Khuntia Hemant K, Pal Bibhuti B, and Chhotray Guru P. Quadruplex PCR for Simultaneous Detection of Serotype, Biotype, Toxigenic Potential, and Central Regulating Factor of *Vibrio cholerae*. *J Clin Microbiol.* 2008 July; 46(7): 2399–2401.
49. Grim C J, Taviani E, Alam M, Huq A., Sack R. B, and Colwell R R. Occurrence and Expression of Luminescence in *Vibrio cholerae*. *Appl Environ Microbiol.* 2008 February; 74(3): 708–715.
50. OPS. Alerta epidemiológica cólera. 28 de octubre de 2010. www.paho.org
51. Ministerio de Salud. Subprograma de control de enfermedades diarreicas y el cólera. Manual de normas técnicas para el manejo, prevención y control de la enfermedad diarreica aguda y cólera. Lima - Perú, 1996. www.minsal.gob.pe
52. World Health Organization. Global task force on cholera control. Cholera outbreak. Assessing the outbreak response and improving preparedness. Geneva, 2004. www.who.org
53. INSP. CENIDS. Epidemiología del cólera. Síntesis histórica. Su impacto a través del tiempo y los continentes. 2002, disponible en <http://bvs.insp.mx/articulos/5/4/061998.htm> Consultado el 4 de Noviembre de 2010.
54. MPPS. Viceministerio de Redes de Salud Colectiva, Dirección General de Epidemiología, Dirección de Vigilancia Epidemiológica. Cólera (CIE 10-A00). Guía para Vigilancia Epidemiológica, Prevención y Control de Brotes. 2011.

Un currículo integrado basado en la competencia

Juan Pérez González*, Mario J. Patiño Torres**

Resumen

Actualmente, la educación médica plantea currículos basados en la competencia, que implican un cambio de paradigma: los conocimientos dejan de ser la finalidad del currículo y ahora son un medio para el desarrollo de Habilidades/Destrezas y Actitudes, que son sus nuevos fines. Este cambio presenta retos para el diseño curricular: (1) El currículo debe basarse en el Perfil de Competencias del egresado (Listado de Resultados); (2) Las Unidades Curriculares no serán Disciplinas; sus contenidos serán interdisciplinarios; (3) La estructura disciplinar del Plan de Estudios desaparece y debe ser sustituida.

Para atender esos retos, hemos desarrollado la siguiente aproximación conceptual a la competencia médica, que permite el diseño de un currículo integrado:

a. Las competencias del Perfil de Competencias deben ser definidas como Habilidades/Destrezas y Actitudes.

b. El Perfil de Competencias debe contener cinco áreas de comprensión: Salud y Enfermedad, Arte de la Medicina, Pacientes, Entorno y Sí Mismo.

c. Las Unidades Curriculares del Plan de Estudios deben diseñarse en seis áreas: Organismo Normal y Ciclo Vital; Procesos Patológicos; Salud y Enfermedad en la Población y Sistemas de Salud; Aspectos Humanísticos; Procesos del Diagnóstico; Aproximaciones al Tratamiento.

Con esta aproximación, hemos diseñado un currículo integrado, basado en la competencia, para la Escuela de Medicina "Luis Razetti", Facultad de Medicina. UCV.

Palabras Clave: Currículo por Competencia, Currículo integrado, Educación Basada en Resultados, Modelo de los tres Círculos, Modelo Socio-Cognitivo.

Abstract

Currently medical education raises curricula based on competence, involving a change of paradigm: knowledge ceases to be the purpose of the curriculum and is now a tool for the development of abilities/skills and attitudes, which are its new purpose. This change represents the following challenges for curriculum design: (1) it should be based on the competence profile of the graduate (list of results); (2) The curricular units shall not be Disciplines; its contents will be interdisciplinary; (3) The discipline structure of the curriculum disappears and should be replaced. To meet these challenges we have developed the following conceptual approach to the medical competences, that enables the design of an integrated curriculum:

a. The power of the competence profile must be defined as abilities/skills and attitudes.

b. The skills profile must contain five areas of understanding: health and disease, the art of medicine, patients, environment and self.

c. The curriculum units should be designed in six areas: normal body and life cycle; pathological processes; health and disease in the population and health systems; humanistic aspects; process of the diagnosis; approaches to treatment.

With this approach we have designed an integrated curriculum, based on competence, at the School

* Coordinador del Centro de Investigación y Desarrollo de la Educación Médica (CIDEM)

** Coordinador de la Comisión de Currículo de la Escuela de Medicina "Luis Razetti"

1 disciplina. (DRAE)
(Del lat. disciplina).

of Medicine "Luis Razetti", Faculty of Medicine. Universidad Central de Venezuela, Caracas.

Keywords: *Curriculum by competence, integrated curriculum, education based on results, the three circles, Socio-cognitive model.*

I. Conceptos básicos

El CURRÍCULO está formado por todas las experiencias de los alumnos de un programa educativo que les permitan alcanzar los logros esperados de ese programa⁽¹⁾. El currículo comprende el plan de estudios, que es una lista de las unidades curriculares (cursos) que integran el programa educativo, diseñadas y agrupadas siguiendo criterios explícitos y ordenadas en una secuencia lógica, las estrategias educativas (ubicación del programa, tipo de experiencias de aprendizaje, ambiente educativo, etc.), la administración curricular (horarios, N° de unidades curriculares, duración, prelación, control de estudios, etc.), y las estrategias de evaluación, tanto del rendimiento de los cursantes como del curso mismo. El currículo es, pues, un instrumento complejo de diseño y organización de los programas educativos, ya sean básicos, profesionales, o de especialización. Sus componentes se integran en un documento curricular, el cual debe permitir que los alumnos, profesores y administradores del currículo conozcan y cumplan sus obligaciones en relación con el programa educativo. Dicho documento debe describir los logros esperados de los alumnos, las unidades curriculares que serán incluidas (plan de estudios), los procesos de enseñanza, aprendizaje, supervisión, retroalimentación y evaluación, los requisitos de entrada y la estructura del programa.

La manera como se diseña un currículo para educación médica depende de la concepción que tengan sus diseñadores sobre cómo aprenden los alumnos, sobre cómo se practica la profesión, sobre la responsabilidad social de la escuela de medicina, sobre el papel que juegan los conocimientos, sobre los valores y actitudes profesionales y sobre el desarrollo y funcionamiento de los servicios de salud.

El proceso de diseño curricular debe considerar el propósito fundamental del programa educativo y cuál es su finalidad, cómo estará organizado, qué experiencias permitirán alcanzar ese propósito y cómo podemos determinar que éste se está alcanzando.

No existe una manera única de concebir y diseñar un currículo. Aún dentro de una misma concepción filosófica y un mismo modelo educativo, cada escuela o programa encuentra soluciones particulares a los diversos problemas conceptuales y organizativos que presenta el proceso. No existe un cuerpo de evidencia que muestre que una solución particular es mejor que otra. Un currículo debe simplemente ser adecuado para el propósito y el contexto de la institución donde se aplica y para su momento. Y, en todo caso, debe estar en evaluación y revisión permanente⁽¹⁾.

II. Tipos de currículo

Existen varios tipos de currículos, clasificables desde diferentes puntos de vista: Si se toma en cuenta la naturaleza de las unidades curriculares del plan de estudios, el tipo más corriente, y el currículo tradicional de las escuelas de medicina, es el basado en disciplinas (multidisciplinario), en el cual las unidades curriculares son disciplinas de las ciencias biológicas (ej. Biología Celular, Bioquímica, Fisiología Farmacología, etc.), o de las ciencias sociales (ej. Sociología, Economía) o de las ciencias médicas (ej. Epidemiología, Anatomía Patológica, Nosografía), o de las humanidades (ej. Bioética, Historia de la Medicina). En un currículo multidisciplinario cada disciplina es estudiada como una unidad independiente de las otras, siguiendo su propia metodología y buscando la comprensión de sus contenidos al nivel actual que ellos tienen en la disciplina. El currículo de las escuelas de medicina ha sido tradicionalmente multidisciplinario, porque la finalidad tradicional del currículo ha sido transmitir a los alumnos los conocimientos requeridos para el ejercicio de la profesión, y esa larga lista de conocimientos es fácilmente agrupable en las disciplinas a las cuales pertenecen. Con el paso del tiempo se desarrollaron currículos que tenían cierto grado de integración, ya que las disciplinas (asignaturas) pueden ser organizadas dentro del plan de estudios de manera que resulten conectadas, armonizadas, coordinadas, correlacionadas o complementarias, generando así agrupación de los conocimientos en torno a algún concepto o propósito que actúa como elemento de integración, como, por ejemplo, los sistemas orgánicos⁽²⁾. No obstante, esta reorganización de los contenidos (conocimientos) no llega a generar un verdadero currículo integrado, pues las disciplinas conservan su "personalidad" en el plan de estudios.

1. f. Doctrina, instrucción de una persona, especialmente en lo moral.
2. f. Arte, facultad o ciencia.

UN CURRÍCULO INTEGRADO BASADO EN LA COMPETENCIA

Alternativamente, los currículos pueden ser integrados^(2,3), en ellos las unidades curriculares no son disciplinas, sino que están constituidas por un conjunto de tópicos pertenecientes a varias disciplinas, agrupados en torno a un problema o una pregunta relevante para el propósito del plan de estudios. Por ejemplo, una unidad curricular denominada “Cómo nos enfermamos” incluiría aspectos de la Bioquímica, la Biología Celular, la Fisiología, la Microbiología, la Epidemiología, la Psicología, la Sociología, etc., que convergen en la comprensión de los diversos tipos de procesos que dan origen a las enfermedades.

La diferencia fundamental entre un plan de estudios multidisciplinario y uno integrado, está en la relación existente entre lo que se estudia y lo que se pretende obtener con el estudio. Todos los currículos tienen como objetivo formar médicos que comprendan la profesión en todas sus dimensiones. En un currículo multidisciplinario se supone que el estudio de los contenidos de las unidades curriculares (las disciplinas) debe conducir a lo que se desea (comprender la medicina). En un currículo integrado, las unidades curriculares son aspectos de la comprensión de la medicina, y sus contenidos extraen de las diferentes disciplinas los conocimientos requeridos para esa comprensión.

Los currículos pueden clasificarse también con base en su finalidad, es decir, lo que se desea que adquieran los alumnos en su paso por la escuela de medicina. Ya se mencionó que los currículos tradicionales son basados en el conocimiento, ya que su finalidad es transmitir a los alumnos los conocimientos requeridos para el ejercicio de la profesión. En las últimas décadas han surgido, como alternativa a los tradicionales, los currículos basados en la competencia^(4,5), los cuales están siendo cada vez más utilizados tanto en pregrado⁽⁶⁾ como en postgrado⁽⁷⁾. La finalidad de ese tipo de currículo no es transmitir conocimientos, sino desarrollar la competencia profesional. La palabra competencia tiene diversas acepciones en el idioma, pero en educación se acepta que la competencia “...se deriva de la posesión de una serie de atributos (conocimientos, valores, habilidades y actitudes) que se

utilizan en diversas combinaciones para llevar a cabo tareas ocupacionales⁽⁸⁾. Nuestro grupo (CIDEM, UCV) define la competencia profesional de la siguiente manera:

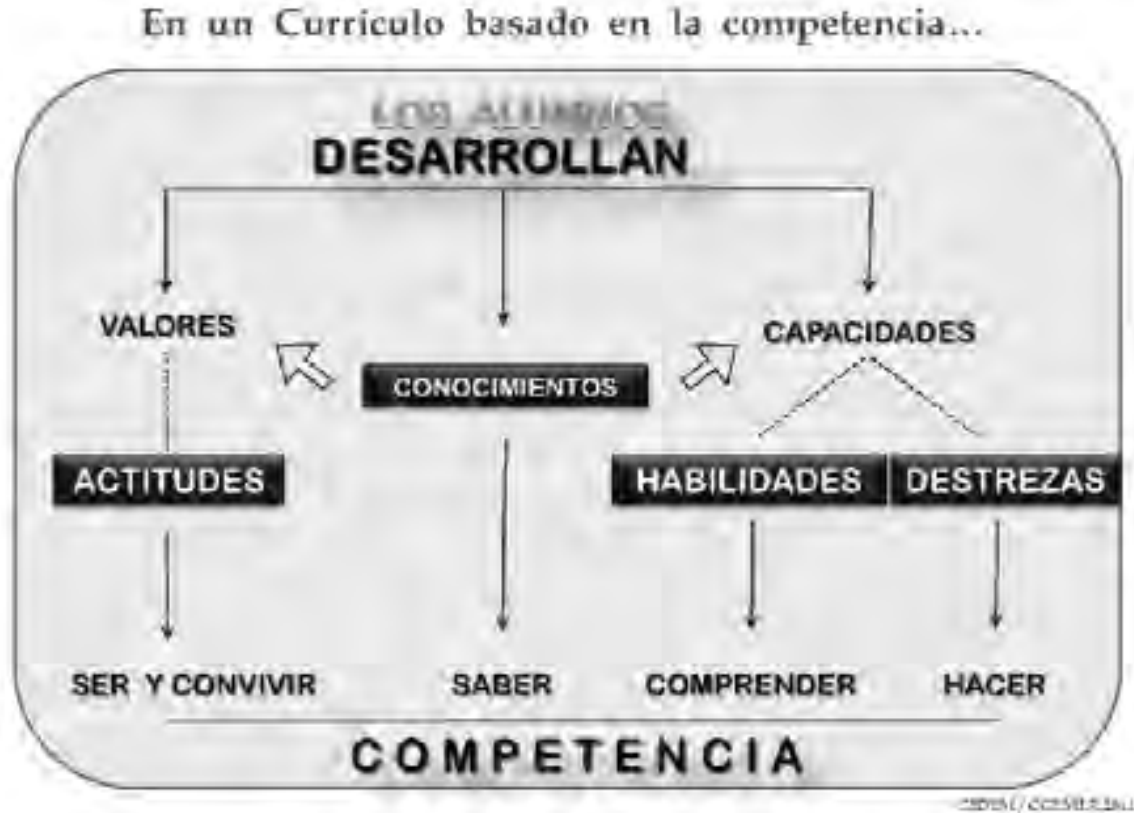
La competencia es el constructo que representa la integración en un individuo de CAPACIDADES (Habilidades y Destrezas) y VALORES (Actitudes), que requieren CONOCIMIENTOS generales y específicos, de una manera tal, que le permite a ese individuo desempeñar adecuadamente labores profesionales de acuerdo a los patrones de actuación vigentes para esa profesión en determinado momento (estándares profesionales).

En un currículo basado en la competencia, las experiencias de aprendizaje son diseñadas para que el alumno desarrolle las capacidades (habilidades y destrezas) y valores (actitudes) que han sido previamente definidos como esenciales en un perfil de la competencia profesional del egresado de ese programa educativo. En el proceso de desarrollo de esos atributos de la competencia, el alumno debe adquirir también, naturalmente, los conocimientos pertinentes para las habilidades/destrezas y actitudes requeridos (Figura 1).

La anterior conceptualización tiene algunas consecuencias importantes que diferencian a los currículos basados en la competencia del currículo tradicional de las escuelas de medicina: la primera es que la transmisión de conocimientos deja de ser la finalidad del proceso educativo y se convierte en un medio para el desarrollo de habilidades/destrezas y actitudes. Por lo tanto, las unidades curriculares del plan de estudios no se construyen a partir de los conocimientos requeridos para ejercer la profesión, sino a partir de su perfil de la competencia profesional, definido como un listado de las habilidades/destrezas y actitudes consideradas como esenciales para su ejercicio. Ese listado es también la lista de los resultados (“outcomes”) del paso de los alumnos por la escuela de medicina⁽⁹⁾. De esa manera, la “educación médica basada en la competencia” (“competency based medical education”, CBME)⁽⁴⁻⁷⁾ se vincula con la “educación basada en resultados” (“outcome based education”)^(10,11), estrategia educativa que propone construir el currículo a partir de una descripción detallada de los resultados esperados de un curso o programa.

1. Disputa o contienda entre dos o más personas sobre algo
2. Oposición o rivalidad entre dos o más que aspiran a obtener la misma cosa
3. Situación de empresas que rivalizan en un mercado
4. Pericia, aptitud, idoneidad para hacer algo o intervenir en un asunto determinado

Figura 1. La competencia profesional. Como la integración de habilidades/destrezas, actitudes y conocimientos en el desempeño del profesional

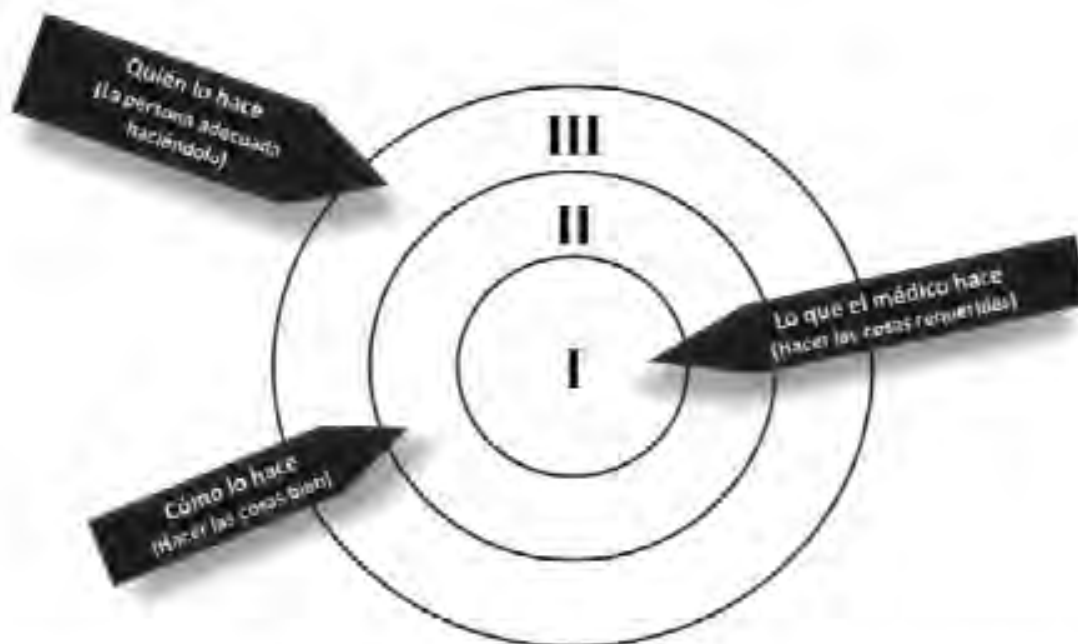


Otra consecuencia de la educación médica basada en la competencia es que los conocimientos que se manejan en el plan de estudios no son presentados en forma disciplinar (en asignaturas representativas de disciplinas), sino asociados a los aspectos de la competencia que serán desarrollados en cada unidad curricular. Por lo tanto, el plan de estudios tiene necesariamente que ser integrado, ya que los conocimientos pertinentes al desarrollo de las habilidades/destrezas y actitudes correspondientes a cada unidad curricular, pertenecen con toda seguridad a diferentes disciplinas.

En los currículos basados en el conocimiento, cuyas unidades curriculares son disciplinas, el plan de estudios se construye simplemente colocando las diferentes disciplinas en un orden determinado, generalmente primero las básicas (anatomía, bioquímica, fisiología, microbiología,

farmacología) y después las clínicas, y dentro de éstas primero las generales (semiología, nosología) y luego las más específicas (terapéutica, traumatología, oncología, etc.). De esta manera, se completa el listado de disciplinas que contienen los conocimientos necesarios para el ejercicio de la profesión/especialidad. En un currículo basado en la competencia es necesario establecer criterios para diseñar las unidades curriculares que contendrán todas las habilidades/destrezas y actitudes explícitas en el perfil de la competencia profesional del egresado. Con esos criterios, y con el número de unidades requeridas según los parámetros establecidos para el programa educativo, es posible establecer un conjunto de unidades curriculares que permita visualizar el desarrollo de la competencia profesional, durante el programa de pregrado o postgrado que se desea crear.

Figura 2. Modelo de los tres círculos (M3C). Para el diseño de un perfil de competencia profesional



Harden, RM, Crosby, JR & Davis, MH. An introduction to outcome-based education. *Medical Teacher* 21: 7-14. 1999

III. Metodología para la construcción de un currículo basado en la competencia

En las siguientes páginas se describe la metodología desarrollada en el centro de investigación y desarrollo de la educación médica (CIDEM) y la comisión de currículo de la escuela de medicina “Luis Razetti”, para la construcción del plan de estudios correspondiente a un currículo integrado basado en la competencia de nuestra escuela de medicina.

1. Definir premisas y establecer parámetros del nuevo currículo.

- Duración de la carrera (6 años)
- Duración de cada período lectivo (40 semanas, actualmente 36)
- Se seleccionó el tiempo presencial como proporción de un tiempo completo de 40 horas semanales: 50% del tiempo completo = 20 horas semanales presenciales (+ 20 horas de trabajo académico independiente).
- Se seleccionó una duración promedio de

las unidades curriculares (UCs) en diez (10) semanas.

- Se determinó el número promedio de unidades curriculares por período lectivo.
 - $N^{\circ} \text{ Unidades/período} = \text{Duración del período lectivo (semanas)} / \text{duración promedio de UCs. } 40/10 = 4 \text{ Unidades por período.}$
 - Para unidades no consecutivas (simultáneas) es necesario ajustar la carga horaria presencial y la duración de cada unidad para no sobrepasar las 40 horas semanales de trabajo total (presencial + independiente).

Productos de este paso

Número promedio de unidades curriculares para la duración total de la carrera y por período lectivo: Veinticuatro (24) unidades en total de la carrera y cuatro (4) por período lectivo.

2. Construir el perfil de la competencia profesional del egresado.

La competencia es un constructo que integra capacidades (habilidades y destrezas) y valores

(actitudes), los cuales requieren conocimientos generales y específicos, de una manera tal que le permite a una persona desempeñar las tareas propias de una profesión de acuerdo con los patrones establecidos para esa profesión en un momento determinado (estándares).

Existen varias maneras de describir la competencia profesional. En la metodología que hemos desarrollado se utilizó un perfil de la competencia, que es la descripción detallada del desempeño de un profesional en términos de habilidades y destrezas y actitudes. La selección de los diferentes aspectos de ese perfil fue hecha por profesionales expertos mediante un método de consenso. Para facilitar este proceso, se utilizó uno de los modelos conceptuales de la competencia profesional que existen en la literatura, el “modelo de los tres círculos”⁽¹⁰⁾, ampliamente utilizado en la educación basada en resultados⁽¹⁰⁻¹²⁾. Este modelo concibe la competencia profesional como integrada por tres dimensiones: (I) Lo que el profesional hace; (II) La manera como lo hace, y (III) La persona que lo hace (Figura 2). Cada una de estas dimensiones está integrada por dominios (dimensión I: siete dominios, II: tres dominios y III: dos dominios), para un total de doce. Cada dominio se divide a su vez en aspectos generales y cada uno de éstos en aspectos particulares. El conjunto despliega la competencia, de forma tal que la misma queda definida por un número significativo de ítems o indicadores de desempeño ordenados categóricamente^(9,12).

2.1 Clasificar los aspectos particulares del perfil de la competencia como habilidad/destreza o actitud, los dos componentes fundamentales del constructo. Es importante hacer esta clasificación para construir las unidades curriculares siguiendo la técnica del modelo de trabajo (Modelo T) (Figura 3) aportado por el modelo socio-cognitivo como teoría educativa y de diseño curricular^(13,14). En nuestra metodología, el perfil no incluye los conocimientos, porque éstos serán identificados y agregados al currículo en un paso posterior. Para la construcción inicial de las unidades curriculares se trabajará únicamente con habilidades/destrezas y actitudes, que son identificadas en este currículo como los fines del proceso educativo.

2.2 Asignar los aspectos particulares del perfil a las áreas de desarrollo de la competencia. Durante

el desarrollo de su competencia profesional, los estudiantes de medicina adquieren habilidades/destrezas y actitudes que reflejan su gradual comprensión de la salud y la enfermedad, del arte de la medicina, del paciente, del entorno y también la comprensión de sí mismos como profesionales y como personas. Esas áreas deben estar contenidas en el perfil de la competencia, y pueden ser identificadas en el listado. Tal identificación es importante para garantizar que todas las áreas de desarrollo de la competencia sean “trabajadas” en cada unidad curricular.

Productos de este paso: perfil de la competencia Profesional (resultados del paso por la escuela de medicina), con ítems identificados como los componentes fundamentales de la competencia (habilidades/destrezas y actitudes) y clasificados según las áreas de desarrollo de la competencia (comprender la salud y enfermedad, el arte de la medicina, el paciente, el entorno, y comprenderse a sí mismo).

3. Establecer los criterios para la organización del plan de estudio (áreas del plan de estudio) y designar las unidades curriculares.

3.1. Criterios para la organización del plan de estudios. En todo currículo las unidades curriculares que componen el plan de estudio son escogidas con algún criterio que las selecciona y las organiza. En el currículo tradicional, estas unidades corresponden a las disciplinas que contienen los conocimientos que se juzgan necesarios para el ejercicio profesional, organizadas de las más básicas a las clínicas. En un currículo basado en la competencia e integrado las unidades curriculares no son disciplinas, sino cursos interdisciplinarios. Por esa razón, es necesario establecer criterios de selección y organización de las unidades curriculares diferentes de los usados en el currículo tradicional. En nuestra metodología se establecen como criterios de organización del plan de estudios y selección de las unidades seis áreas que aseguran, en su conjunto, la formación integral de un médico. Estas áreas son:

1. La comprensión del organismo normal y del ciclo vital
2. La comprensión de los procesos patológicos
3. La comprensión de las enfermedades en la población y los sistemas de salud
4. La comprensión de los aspectos humanísticos de la medicina

UN CURRÍCULO INTEGRADO BASADO EN LA COMPETENCIA

5. La comprensión de los procesos del diagnóstico

6. La comprensión de las diferentes aproximaciones al tratamiento

3.2. Asignar un nombre a cada unidad curricular, atendiendo para su denominación a los criterios de organización del plan de estudios.

Cada uno de los criterios (en nuestro caso, cada una de las áreas del plan de estudios) debe incluir un número suficiente de unidades para cumplir el objetivo que implica su denominación. Las unidades incluidas en la propuesta curricular de la escuela de medicina “Luis Razetti”, agrupadas por áreas del plan de estudios, son las siguientes:

La comprensión del organismo normal y del ciclo vital

- El organismo normal: forma y función
- Evaluación de la fisiología individual
- El ciclo vital humano
- Sexualidad y reproducción I

La comprensión de los procesos patológicos

- Cómo nos enfermamos
- Consecuencias funcionales de los procesos patológicos
- La experiencia de la enfermedad

La comprensión de las enfermedades en la población y los sistemas de salud

- Las enfermedades en la población: Endemias y epidemias
- Salud y sociedad: ¿Qué es un sistema de salud?
- Salud y medio ambiente

La comprensión de los aspectos humanísticos de la medicina

- La medicina y el arte
- La medicina en la historia
- Profesionalismo médico: El legado de Hipócrates
- El paciente terminal y la atención de la muerte

La comprensión de los procesos del diagnóstico

- ¿Salud o enfermedad?
- La validez de los datos en medicina
- El pensamiento profesional I: Evaluación y diagnóstico

La comprensión de las diferentes aproximaciones al tratamiento

- El pensamiento profesional II: atención y tratamiento
- Principios generales del tratamiento médico
- Principios generales del tratamiento quirúrgico
- Sexualidad y reproducción II
- La atención de los pacientes crónicos
- Cuidados agudos e intensivos
- Cáncer para médicos generales
- Requerimientos especiales de atención: Niños, adolescentes, ancianos y personas con capacidades diferentes.

Las unidades curriculares enumeradas arriba son cursos interdisciplinarios con contenidos integrados en torno a la designación de cada una de ellas, las cuales, en su conjunto permiten visualizar el desarrollo, a lo largo de los seis años, de la competencia profesional de un médico capaz de resolver las necesidades de la población en el nivel primario de atención de salud.

Producto de este paso: listado de las unidades curriculares que integrarán el plan de estudios del currículo.

4. Distribuir los aspectos particulares del perfil de la competencia en las unidades curriculares, distinguiendo los aspectos específicos y los aspectos genéricos.

Las unidades curriculares, diseñadas a través de la técnica del modelo T, son las instancias a través de las cuales se desarrollan, a lo largo de la carrera, los diferentes aspectos particulares (criterios de desempeño) del perfil de la competencia. Por esa razón, las habilidades/destrezas y actitudes incluidas en el perfil pueden considerarse como los “resultados” (“outcomes” en la literatura de habla inglesa) del paso de los estudiantes por la escuela de medicina. En consecuencia, todos los aspectos particulares del perfil (habilidades/destrezas y actitudes) deben estar contenidos en las unidades curriculares del plan de estudios. Se hace necesario, entonces, distribuir dichos aspectos entre las Unidades ya designadas, seleccionando los que serán “trabajados” en cada una de ellas, con lo cual se completan los dos cuadrantes inferiores del modelo T de cada unidad curricular, quedando así espe-

cificados cuales son las metas o fines fundamentales del proceso educativo en cada unidad, expresados en términos de capacidades (habilidades/destrezas) como componente cognitivo y Valores (actitudes) como componente afectivo. Para realizar esa distribución es necesario revisar el listado del perfil de la competencia, seleccionando las habilidades/ destrezas y actitudes (es decir, los “resultados” del paso de los alumnos por la escuela de medicina) que se corresponden con el nombre asignado a cada unidad. Durante ese proceso se distinguirán dos categorías de habilidades/destrezas y actitudes: (a) Las que se relacionan directamente con el nombre asignado a cada unidad curricular, que llamaremos “aspectos específicos” de esa unidad, y (b) las que se relacionan con el aprendizaje auto-dirigido, o con el profesionalismo^(15,16) de manera que su contribución a la competencia profesional es inespecífica y por lo tanto aplicable a todas las unidades. A estos aspectos los llamaremos “aspectos genéricos”. El desarrollo en los alumnos de los aspectos específicos y genéricos será la finalidad de cada unidad curricular, es decir, sus objetivos. Naturalmente, los aspectos genéricos aparecerán repetidos en la mayoría de las unidades curriculares del plan de estudios. Esta circunstancia asegurará que esas habilidades/destrezas y actitudes que están relacionadas con las metacompetencias (que son las habilidades requeridas para el aprendizaje auto-dirigido) y con el profesionalismo, serán “trabajadas” en todas o casi todas las unidades. Las estrategias para “trabajar” los aspectos genéricos son diferentes a las utilizadas para “trabajar” los aspectos específicos de las unidades curriculares.

Productos de este paso: Hojas correspondientes al “Modelo T”^(13,14) de todas las unidades curriculares con los dos cuadrantes inferiores (fines) rellenos con las habilidades/destrezas (cuadrante inferior izquierdo) y las actitudes (cuadrante inferior derecho) que van a ser “trabajadas” en cada unidad.

5. Completar e integrar cada unidad curricular, agregándole los medios para lograrlos (conocimientos requeridos y estrategias de aprendizaje), en las hojas del “Modelo T”^(13, 14).

Figura 3. Modelo de trabajo (Modelo T). Para el diseño de una unidad curricular



5.1. Seleccionar los contenidos, considerando los conocimientos que se requieran para la comprensión de los problemas asociados a las habilidades/destrezas y actitudes incluidas en cada unidad, con el nivel de profundidad adecuado para un médico de atención primaria en formación, según el año en que se curse cada unidad.

5.2. Seleccionar métodos, escenarios y contextos para el aprendizaje que promuevan el desarrollo de los fines de cada unidad de manera auto-gestionada y autónoma, bajo la tutoría de los docentes. Las estrategias para desarrollar las habilidades/destrezas y actitudes que integran los aspectos específicos, incluirán la tutoría para el aprendizaje auto-dirigido en pequeños grupos y otras estrategias cognitivas de reciente desarrollo. Las estrategias para los aspectos genéricos estarán relacionadas con la intervención de los docentes como modelos de actuación de habilidades metacognitivas y actitudes profesionales y con la vigilancia del ejercicio de esas habilidades y actitudes durante el desarrollo del plan de estudios.

Productos de este paso: Hojas correspondientes al “modelo T” de todas las unidades curriculares con los cuatro cuadrantes rellenos. Los dos cuadrantes inferiores (fines) contendrán las habilidades/destrezas (inferior-izquierdo) y las actitudes (inferior-derecho) que van a ser “trabajadas” en cada unidad. Los dos cuadrantes superiores (medios) contendrán los conocimientos, en el supe-

UN CURRÍCULO INTEGRADO BASADO EN LA COMPETENCIA

rior izquierdo, y los métodos (estrategias y escenarios de aprendizaje, ambiente educativo, etc.) en el superior derecho.

El conjunto de unidades curriculares completas que resulta del paso N° 5 constituye el plan de estudios del currículo de pregrado de la escuela de medicina. Este plan de estudios, junto con las estrategias de evaluación y la administración, completará el diseño de un currículo integrado, basado en la competencia para una escuela de medicina.

El trabajo de desarrollo de la propuesta curricular contenida en este documento y la metodología que la generó fue realizado en colaboración con los siguientes integrantes de la comisión de currículo de la escuela de medicina "Luis Razetti": Dra. Zobeida Uzcátegui, Dr. Mauricio Salazar, Dr. Jorge Insignares, Dra. María Esperanza Martínez, Dr. Nelson Medero, Dra. Vanessa Miguel, Dr. Iván Stekman, Dra. María Lucy De Gouveia.

Referencias

1. Grant J. Principles of Curriculum Design. En: Understanding Medical Education. Evidence, Theory and Practice. Ed. Swanwick T. Association for the Study of Medical Education. Wiley-Blackwell. Oxford. 2010. Pp. 1-15.
2. Harden RM. The integration ladder: a tool for curriculum planning and evaluation. *Medical Education*. 2000; 34: 551-557.
3. Escanero Marcen JF. Integración Curricular. *Educación Médica*. 2004; 10(4): 217-224.
4. Carraccio C, Wolfsthal SD, Englander R, Ferentz K & Martin C. Shifting Paradigms: From Flexner to competencies. *Academic Medicine*. 2002; 77(5): 361-367.
5. Frank JR, Mungroo R, Ahmad J, Wang M, De Rossi S & Horsley T. Toward a definition of competency-based education in medicine: a systematic review of published definitions. *Medical Teacher*. 2010; 32: 631-637.
6. Harris P, Snell L, Talbot M, & Harden RM, for the International CBME Collaborators. Competency-based medical education: implications for undergraduate programs. *Medical Teacher*. 2010; 32: 646-650.
7. Iobst WF, Sherbino J, Ten Cate O, Richardson DL, Dath D, Swing SR, Harris P, Mungroo R, Holmboe ES & Frank J, for the International CMBE Collaborators. Competency-based medical education in postgraduate medical education. *Medical Teacher*. 2010; 32: 651-656.
8. Gonczi, A. Problemas asociados con la implementación de la educación basada en la competencia: de lo atomístico a lo holístico. En: Seminario Internacional sobre Formación Basada en la Competencia Laboral: Situación Actual y Perspectivas. Guanajuato, Mexico, 1996. Cinterfor/OIT Consultado el 28/03/2010 en: <http://www.ilo.org/public/spanish/region/ampro/cinterfor/publ/competen/pdf/libmex.pdf>
9. Cumming A & Ross M. The Tuning Project for Medicine. Learning Outcomes for undergraduate medical education in Europe. *Medical Teacher*. 2007; 29(7): 636-641.
10. Harden RM, Crosby JR & Davis MH. An introduction to outcome-based education. *Medical Teacher*. 1999; 21: 7-14.
11. Harden RM. Outcome-Based Education: The Future is today. *Medical Teacher*. 2007 29: 625-629.
12. The Scottish Doctors: Learning Outcomes. En <http://www.scottishdoctor.org/index.asp> . Revisado el 7 de marzo de 2011.
13. Roman M & Diez E. Currículo y programación. Diseños curriculares de aula. Madrid. EOS. 1994.
14. Roman M & Diez E. Diseños curriculares de aula: Un modelo de planificación como aprendizaje-enseñanza. Buenos Aires. Novedades Educativas. 2001.
15. Swick HM. Toward a normative definition of medical professionalism. *Academic Medicine*. 2000; 75(6): 612-616.
16. Swick HM, Szenas MA, Danoff D, Whitcomb ME. Teaching professionalism in undergraduate medical education. *JAMA*. 1999; 282: 830-832.
17. Wear D, & Castellani B. The development of Professionalism: Curriculum Matters. *Academic Medicine*. 2000; 75: 602-611.

Análisis del Club de Medicina Interna de 2010 a 2011

Carlos A. Moros Gherzi

En la reunión del Consejo Nacional de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, celebrada en Caracas, el 4 de diciembre de 2009, presenté -en mi condición de Director Nacional de la Comisión de Educación, -la proposición de crear dos programas que consideré de importante proyección para el avance y progreso de nuestra organización: el Club de Medicina Interna y el Centro de Estudios sobre la Medicina Interna. Ambos fueron aprobados por unanimidad.

La idea de la creación del Club de Medicina Interna, me fue inspirada por el conocimiento que tengo de la labor cumplida por el Club del Riñón, sin duda alguna obra del Dr. José Atahualpa Pinto, quien ha realizado al respecto una excepcional tarea durante varios años, lo que ha convertido a dicho club en una permanente fuente de estudio sobre las enfermedades renales. Su trayectoria es motivo de orgullo para el Instituto de Anatomía Patológica de la UCV, en el cual el Dr. Pinto ha desarrollado su brillante trabajo como anatomopatólogo, así como también para la Sociedad Venezolana de Nefrología y para la medicina nacional.

Al aceptarse la idea, sugerida en el seno del Consejo Nacional, se estableció el Club de Medicina Interna como un programa destinado a la discusión de casos clínicos provenientes de los diversos hospitales universitarios donde radican los cursos de postgrado de la especialidad, de hospitales donde funcionan residencias no universitarias de Medicina Interna o de instituciones privadas en las cuales laboren internistas. Se acordó, igualmente, que dicho programa debía cumplirse en forma permanente mediante la celebración de una reunión mensual, el primer sábado de cada mes en la mañana, radicada especialmente en la sede de

la sociedad, y en la cual se procedería al análisis clínico de tres o cuatro casos, derivados de las instituciones antes mencionadas.

Se le confirió al Comité de Educación la organización y coordinación del Club de Medicina Interna.

Algunos aspectos son dignos de resaltar respecto a la motivación y establecimiento de este novedoso proyecto para la sociedad. El primero, darle cabida al objetivo de la SVMII, implícito en sus políticas, sobre el requerimiento de la integración de sus miembros en actividades científicas, ya que en el fondo, se trata de instaurar una reunión para analizar las diferentes actividades clínicas que realizan los internistas en sus áreas de trabajo, los avances diagnósticos y terapéuticos sobre las patologías encontradas en su labor diaria y en la búsqueda siempre de una imperativa actualización. Por otra parte, se pauta una nueva contribución a la tradicional participación que ha tenido nuestra asociación en la formación, consolidación y educación permanente de sus miembros, y muy en especial, se ratifica su sólida interrelación con los postgrados de Medicina Interna, que ha tenido su mejor expresión en las jornadas de egresandos. En efecto, el Club de Medicina Interna se configura como una vía muy expedita para que los docentes y los residentes tengan la ocasión de dar sus aportaciones al conocimiento de las diversas patologías que son atendidas por ellos en las salas hospitalarias y consultas donde laboran.

Como idea final a resaltar, expuesta en el documento presentado ante el Consejo Nacional, atañe al hecho de que al propiciar el club, la presentación de casos clínicos, incrementa y facilita la publicación de los mismos en la sección correspondiente de nuestra revista "Medicina Interna".

ANÁLISIS DEL CLUB DE MEDICINA INTERNA DE 2010 A 2011

Durante los primeros meses de 2010, se iniciaron las actividades para hacer realidad el programa. La Junta Directiva Nacional, presidida por Mario Patiño, nos dio un sólido apoyo y así, la inauguración del club tuvo lugar el sábado 6 de marzo de ese año. Las palabras de apertura estuvieron a cargo del Dr. Jorge Rocafull, en representación de la Junta Directiva, ya que el presidente tuvo que atender un importante compromiso en el interior del país. Me correspondió luego a mí la siguiente intervención, en la cual expuse las normas que regirían las sesiones, muy semejantes a las que guían las reuniones anatomoclínicas de los congresos de la sociedad; es decir, el inicio con la presentación del caso clínico por el responsable del mismo, sin interrupciones por parte de los presentes, seguido de un período de preguntas u observaciones al expositor, y luego el lapso para la discusión con tiempo limitado. Al final del mismo, la exposición del diagnóstico y una actualización del tema dictada por el responsable de la presentación. Se fijó una duración de 40 minutos para cada caso, con un receso, intermedio, receso y se estableció como horario de 9 am a 12m. Por otra parte, se señaló que en el programa se colocaría la institución pública o privada donde fue estudiado el paciente, cuya historia sea el objeto de la exposición. Se expuso, así mismo, que el presidente de la sociedad o su representante tendría siempre a su cargo las palabras de apertura.

Las primeras presentaciones correspondieron a los Drs: Amerindia Aguiar (Hospital Vargas de Caracas), Eva E. De Sekler (Centro Médico de Caracas, Hospital General del Oeste, Los Magallanes), Baltasar Saturno y Héctor Marcano (Hospital Universitario de Caracas) y Rafael Muci Mendoza (Unidad de Neurooftalmología Hospital Vargas de Caracas- UCV).

Desde esa fecha hasta el momento (Junio 2011), han tenido lugar 39 presentaciones de casos clínicos en el Club de Medicina Interna. Las sesiones han constituido ciertamente un escenario de discusión académica bajo los auspicios de la Sociedad, con la especial connotación que reviste el hecho que surge de la calidad de las discusiones que se han dado, en el sentido de que indudablemente representan un cúmulo inestimable de experiencias y conocimientos, y sobre todo, configuran un escenario revelador de la potencialidad de la Medicina Interna y de su eficacia y eficiencia en el

diagnóstico y tratamiento de las patologías del adulto. Otro aspecto obligante de mencionar, atañe al esfuerzo realizado por los expositores para dar una cabal información de la historia clínica y la evolución de los pacientes, revelando en este sentido, un decidido propósito de mostrar la totalidad de las exploraciones realizadas, incluyendo los estudios imagenológicos, lo cual ha realizado mucho la presentación de los casos clínicos. Todo ello indica la dedicación que han tenido los ponentes, entre ellos una alta proporción de residentes, para que se cumplan los requisitos fundamentales que deben regir, en este tipo de actividades.

Con la visión que tengo de la trayectoria del club, como coordinador de las reuniones, me parece pertinente anotar también, no sólo la cordialidad, sino también el respeto en la discrepancia durante la discusión de los casos, lo que denota la presencia de los valores académicos.

Me he sentido igualmente enaltecido, por la percepción que he experimentado sobre la interrelación entre los internistas profesores o de larga experiencia asistencial con los residentes, en la que ha privado de manera general, el respeto mutuo, y sobre todo la permanente actitud docente de los de mayor experiencia ante los jóvenes residentes que están actuando en un medio nuevo, complejo por la estructuración de la audiencia, diferente a la de su sede natural hospitalaria. El resultado de esta muy satisfactoria situación, tiene su mejor expresión en el entusiasmo de los cursantes para asistir nuevamente al club y para enfrentar los retos. El hecho de que un residente de primer año haya aceptado la responsabilidad de presentar un caso en el Club de Medicina Interna que se llevó a cabo durante el XVII congreso de la especialidad, es la mejor prueba de que fue el ambiente académico logrado, lo que le dió la confianza para hacerlo. Estamos dando cabida, en definitiva, a la tesis plasmada en diversos documentos de la UNESCO sobre la educación, la cual puntualiza, que el fin primordial de todo acto educativo es el de lograr el éxito de los educandos.

De las 39 exposiciones que se han llevado a cabo, 26 presentaciones de casos han sido hechas por residentes. De ellas, 25 son cursantes de los postgrados universitarios de la UCV, y una, resi-

dente del Hospital de Clínicas Caracas. Las trece restantes corresponden a presentaciones realizadas por internistas provenientes de las instituciones públicas o privadas donde laboran.

Los cursantes de postgrado que han presentado personalmente los casos estudiados por ellos en los servicios hospitalarios, en conjunto con el personal profesoral o asistencial, se identifican a continuación, de acuerdo a los hospitales donde reciben o han recibido el entrenamiento: Hospital Vargas: 8, Carlos Luis Fernández, José Álvarez, (también coautor de otra presentación), Eukaris Maurera, Mildred Martínez, José Daniel Herdó, Juan Manuel Guerrero (2 presentaciones) y Alfredo Villarreal. Hospital Universitario de Caracas: 6, Baltasar Saturno (4 presentaciones), Rafael Fernández y Lía Monsalve. Hospital Miguel Pérez Carreño: 4, Aleina Belisario, Simón Vegas y Lisette Cortéz (2 presentaciones). Hospital Militar Carlos Arvelo: 3, Diana Boada, Janeth Colmenares y Sady Benzaquén. Hospital Domingo Luciani: 2, Roselyn Marín y Gustavo Romero y Hospital José Gregorio Hernández (Los Magallanes): 1, Loicel Agüero. La Dra. María Taborda, residente del Hospital de Clínicas Caracas efectuó la presentación del paciente evaluado en ese instituto.

Los internistas de instituciones públicas o privadas que hicieron presentaciones en el club en el período que analizamos, fueron: Eva E. de Sekler (Centro Médico de Caracas), Amerindia Aguiar (Hospital Vargas de Caracas), Roberto Ochoa, 2 presentaciones, (Hospital de Clínicas Caracas), Carlos Boccardo (Policlínica Santiago de León), Ramón J Soto S, dos presentaciones (Centro Médico de Caracas), Pedro Andrade (Centro Médico de Caracas), Carlos Fernández (Centro Médico Loira), José Félix Oletta Pimentel (Policlínica Santiago de León), Rafael Muci Mendoza (Unidad de Neurooftalmología Hospital Vargas UCV, Ingrid van der Osten (Hospital Miguel Pérez Carreño) y Jorge Rocafull (Centro Médico Docente Los Altos).

Los siguientes colegas formaron parte del personal docente asistencial que intervino en el estudio de pacientes, cuyos casos fueron presentados por los respectivos residentes: Héctor Marcano, Edgar Hernández, Virginia Salazar, Beatriz

Azpúrua, Lucía Améndola, Eddie Kaswan, Marcos Di Stefano, Carlos Stempel, Giovanni Graterol, Trina Navas, Elizabeth Hernández. Mónica Vieira, Igor Hernández, Israel Montes de Oca, Connye García, Jorge Hamana, Manuel Cortesía, Nieves González, Erick Dávila, Amerindia Aguiar, Carlos Boccardo, Melba Franklin, Ivette Montes de Oca, José Parejo, Leticia Hamana, Ramón Castro Alvarez, Ingrid Von der Osten, María Elena Ruiz, Enrique Vera, Dimas Hernández, Álvaro Lima, Alexis Chirinos, Angie Lara y Carlos Peña. Algunos de ellos intervinieron en más de un caso.

Considero mi deber, resaltar la gran cooperación que el club ha recibido del Dr. Israel Montes de Oca, asiduo asistente también del Club del Riñón y del club del Hígado, quien además de respaldar decididamente la aprobación del proyecto y de formar parte del equipo médico responsable de la presentación de varios casos, nos ha apoyado activamente y nos ha acompañado en todas las sesiones (sólo ha faltado a una por enfermedad), en las cuales da constantemente su valiosa contribución como Internista y como profesor de Clínica Médica.

Las sesiones han venido contando en cada oportunidad con una mayor asistencia, y de manera muy especial queremos enfatizar la progresiva incorporación de estudiantes de la Escuela Vargas, cursantes de 4º, 5º y 6º años (Internado Rotatorio), e incluso de jóvenes de tercer año, lo cual esperamos se incremente y extienda. El número de casos a presentar se ha reducido a tres, ya que la experiencia adquirida nos ha demostrado que ese número colma los requerimientos de un evento de tanta densidad como éste.

Podemos anotar en la parte final de este balance, que el aprendizaje obtenido en el Club del Internista ha rebasado nuestras propias expectativas. En efecto, en primer lugar, por la muy diversa y amplia patología que hemos tenido la oportunidad de estudiar. En segundo término, por la aplicación sistemática en las discusiones del procedimiento clínico como metodología científica para alcanzar el diagnóstico, haciendo relevante así lo que ha sido el instrumento fundamental del Internista, la historia clínica y el proceso cognitivo de la elaboración diagnóstica.

ANÁLISIS DEL CLUB DE MEDICINA INTERNA DE 2010 A 2011

Por otro lado, ha ejercido un efecto positivo sobre la eficacia de las discusiones, la logística utilizada en la etapa previa al evento, ya que como es conocido, las historias recabadas por mí, son enviadas con antelación al presidente de la sociedad, lo que ha permitido que, utilizando la vía electrónica, los directivos de la misma las hagan llegar a todos los miembros de la institución, por lo menos con seis días de anticipación. Este procedimiento ha facilitado la revisión previa de los casos, el estudio con detenimiento de los mismos. Por tal circunstancia, la discusión se ha enriquecido, con los obvios resultados de la obtención de las historias con anticipación, por la determinante ayuda que ello significa para la elaboración diagnóstica y para el aporte de pormenorizados conocimientos y actualizaciones que enriquecen en alto grado el análisis.

Un tercer punto digno de mencionar, concierne a la actualización que se presenta después de la enunciación del diagnóstico, lo que se traduce en una verdadera puesta al día, y que sin duda es de extrema utilidad para el aprendizaje continuo en un mundo tan cambiante como en el que vivimos.

Lo que todavía no se ha logrado, es la publicación en la revista Medicina Interna, en la sección: Presentación de Casos Clínicos, de un buen porcentaje de los que hemos tenido la oportunidad de analizar en nuestro club. En efecto, sólo uno, sobre Paracoccidiodomicosis, ha sido enviado a la revista por el Dr. Juan Manuel Guerrero, cursante de segundo año del postgrado en el Hospital Vargas, quién realizó en la sesión de abril del presente año, una muy calificada presentación del caso y una densa y actualizada revisión del tema.

Aun considerando los diversos obstáculos que tiene el proceso de publicación, entre ellos el factor tiempo, especialmente en lo que concierne a los residentes, como así me lo han hecho saber, seguiremos insistiendo. Creo firmemente que es la culminación del esfuerzo que han llevado a cabo, sobre todo, si se toma en cuenta la tesis de que investigación que no se publica, no existe.

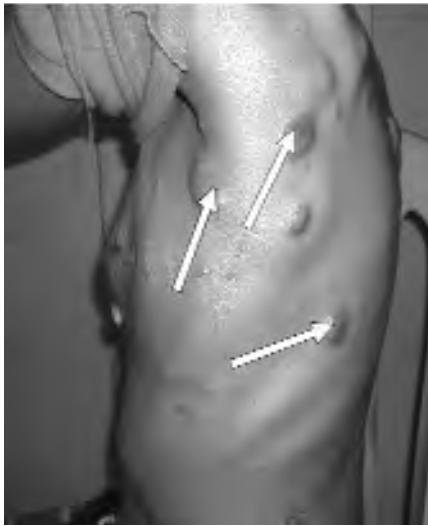
Finalmente, quiero expresar mi complacencia por el hecho de que el Club de Medicina Interna haya sido integrado en los programas de los congresos venezolanos de la especialidad, lo que ya ocurrió en el XVII congreso que acabamos de realizar, lo que es un paso decisivo para su institucionalización, permanencia y consolidación.

Otra información que nos complace mucho, concierne a la puesta en marcha del Club de Medicina Interna en varios capítulos. En efecto, por la iniciativa del Dr. Patiño y de la Junta Directiva que él presidió y de las directivas sectoriales, se ha instaurado el Club de Medicina Interna en los Capítulos de Monagas, Zulia y Anzoátegui, los cuales han tenido mucho éxito.

Agradezco a Mario Patiño, ex Presidente de la SVMI; a José A. Parejo, actual presidente, a los otros miembros de las Juntas Directivas de ambos períodos, a todos los que han participado como expositores o asistentes al Club de Medicina Interna, y espero que sigan cooperando con nosotros en esta importante actividad.

Carcinoma lobulillar de mama metastásico

*Ana Carolina Moreno, Loicel Agüero, Víctor Balducci, Eva Essenfeld de Sekler**



Paciente femenina, de 35 años de edad, natural de Boca de Uchire (Edo. Anzoátegui) y procedente de esta localidad, 0 G, intervenida con tumorectomía izquierda 10 años antes (2001) en el Hospital Oncológico “Dr. Luis Razetti”. No control ni tratamiento posteriores; Tres años antes de su ingreso, comienza a presentar lesiones nodulares en piel de cara, cuello, miembros superiores, tórax y abdomen, respetando pelvis y miembros inferiores, de diferentes tamaños, hiperpigmentadas, sangrantes y dolorosas, con secreción purulenta ocasional; concomitantemente astenia moderada y disnea a grandes esfuerzos; acude a facultativo que realiza biopsia de piel, cuyo resultado no solicita y 9 meses después se asocia amaurosis izquierda, disnea y pérdida de peso. En TC, tórax, de cráneo, abdomen: lesiones metastásicas. Biopsia de piel y pleura: infiltración carcinomatosa.



* Servicio de Medicina Interna, Hospital General del Oeste, José Gregorio Hernández, Los Magallanes, Caracas, Venezuela.

Colonización por *Pneumocystis jirovecii* en contactos de pacientes con neumocistosis: detección por técnicas moleculares. Estudio preliminar.

María Mercedes Panizo, Vera Reviakina*, Trina Navas†, Nataly García*, Víctor Alarcón*, Arabia Marelli+, Ena Carrillo+

Resumen

Antecedentes: la transmisión interhumana de *Pneumocystis jirovecii* y su relación con la colonización es controversial. **Objetivos:** detectar por pruebas moleculares e Inmunofluorescencia Directa (IFD) la presencia del hongo en los contactos de pacientes con diagnóstico confirmado de neumocistosis pulmonar. **Métodos:** Se realizó un estudio prospectivo y descriptivo de contactos de pacientes con diagnóstico de neumocistosis; para ello, se estudió el esputo inducido por IFD y la Reacción en Cadena de Polimerasa anidada (PCRa), además del descarte de otras enfermedades del tracto respiratorio. Se diseñó la toma de 2 muestras: al inicio del estudio y al egreso del paciente. **Resultados:** se estudiaron 12 contactos (9 directos y 3 hospitalarios). El 66% fue positivo, por lo menos para la PCRa, y 4 fueron positivos para PCRa e IFD. Sólo en 3 contactos se realizó la segunda toma de muestra y se mantuvieron positivos. **Conclusiones:** la elevada sensibilidad de la PCRa permite la detección de *P. jirovecii* en un porcentaje significativo de personas inmunocompetentes asintomáticas. La combinación de la PCRa y la IFD debe realizarse en conjunto, para una adecuada interpretación de los resultados, durante el estudio de los potenciales portadores de *P. jirovecii*. La colonización del hongo debe ser más investigada, ya que su significado clínico aún se desconoce.

Palabras clave: *Pneumocystis jirovecii*, contactos, colonización, neumocistosis.

Abstract

Background: The human transmission of *Pneumocystis jirovecii* and its relationship with colonization is controversial. **Objectives:** to detect the presence of the *P. jirovecii* by molecular tests and direct immunofluorescence (DIF) in contacts of patients with confirmed diagnosis of pulmonary pneumocystosis. **Methods:** We performed a prospective and descriptive study in contacts of patients with confirmed diagnosis of pneumocystosis. Induced sputum by DIF and nested polymerase chain reaction (nPCR) were processed for each patient, as well as ruling out other respiratory diseases. Two samples were taken: baseline and at discharge of the patients. **Results:** We studied 12 contacts (9 direct and 3 from hospital staff). Sixty six percent (66%) were positive at least for PCRn, and 4 were positive for both nPCR and DIF. The second sample was obtained in only 3 contacts and it resulted positive. **Conclusions:** The high sensitivity of the nPCR allows the detection of *P. jirovecii* in a significant percentage of asymptomatic immunocompetent people. The combination of the nPCR and the DIF methods should be done simultaneously, in order to interpret correctly the results of potential carriers of *P. jirovecii*. Colonization should be investigated more often, since its clinical significance still remains uncertain.

Keywords: *Pneumocystis jirovecii*, contacts, colonization, pneumocystosis.

+ Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"
† Hospital General del Oeste "Dr. José Gregorio Hernández", Los
Magallanes, Caracas

Introducción

La neumocistosis ha sido reconocida como una enfermedad con elevada morbilidad y mortalidad en los pacientes inmunocomprometidos, particularmente en aquéllos con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)⁽¹⁾.

En la interpretación del mecanismo de transmisión de la enfermedad, se planteó inicialmente la reactivación de una infección latente. Sin embargo, a la luz de investigaciones recientes, se analiza la posibilidad de la adquisición “de novo” de la enfermedad, ya sea a través del contacto con el ambiente o por la transmisión interhumana. Esta última vía, es el mecanismo que mejor explica la transmisión. Parte de este razonamiento nace de los estudios acerca de la colonización del tracto respiratorio por el *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*); esto es, la detección del microorganismo o su ADN en individuos sin signos o síntomas de enfermedad respiratoria⁽²⁾.

La detección del hongo en los pacientes con neumocistosis pulmonar puede realizarse eficientemente mediante la utilización de métodos tradicionales, como coloraciones o el uso de Inmunofluorescencia Directa (IFD). Estas técnicas aplicadas a individuos sin la enfermedad, pero que podrían estar colonizados, no han sido tan eficientes, por lo que se necesitan técnicas más sensibles. Esto se debe a que la respuesta inmune del individuo inmunocompetente es capaz de limitar la infección, y por ende la identificación morfológica del hongo se dificulta. Por ello, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una opción útil en la identificación de personas colonizadas. Por otro lado, debe recordarse, que no se ha logrado el crecimiento en cultivo del hongo⁽¹⁾.

El significado clínico de la colonización por *P. jirovecii* no es del todo claro, pero las evidencias actuales sugieren que es un fenómeno importante que debe ser estudiado. En Venezuela, se han realizado estudios sobre la neumocistosis utilizando la técnica de IFD, y se tienen datos sobre la frecuencia de la enfermedad en diversas condiciones de riesgo para los pacientes⁽³⁻⁷⁾. También se ha investigado la detección de *P. jirovecii* mediante técnicas de biología molecular, con resultados excelentes⁽⁸⁾. Sin embargo, hasta ahora, no se ha estudiado la colonización por *P. jirovecii* en individuos immuno-

competentes utilizando técnicas moleculares, dato que sí existe en su forma preliminar utilizando la técnica de IFD⁽⁹⁾.

Uniendo estas dos líneas de pensamiento: la optimización de las técnicas diagnósticas y el estudio de los contactos de los pacientes con neumocistosis, planteamos evaluar la condición de colonización de los contactos por estas dos técnicas. Esto permitirá obtener una mayor comprensión de la enfermedad, más aún ante los datos de investigación que sugieren la potencial transmisión interhumana de la enfermedad, donde los pacientes con neumocistosis podrían inicialmente ser una de las fuentes de colonización para los individuos sanos, y luego podría invertirse la situación, siendo las personas sanas fuente potencial de la neumocistosis para los pacientes inmunosuprimidos; este fenómeno no se ha estudiado a profundidad.

Por estas razones, y continuando con una línea de investigación, se planteó como objetivo, la detección de *Pneumocystis jirovecii* en los contactos de pacientes con neumocistosis mediante la utilización de pruebas moleculares e IFD, para evidenciar la posibilidad de colonización.

Métodos

Diseño de la investigación y materiales: estudio de casos prospectivo y descriptivo, de contactos de pacientes que tuviesen diagnóstico etiológico de neumocistosis a través de la Inmunofluorescencia Directa (IFD) y la correspondiente evaluación por Reacción en Cadena de la Polimerasa anidada (PCRa). Los pacientes con la enfermedad fueron seleccionados debido a la presencia de enfermedad pulmonar aguda en conjunto con factores de riesgo para la enfermedad (SIDA, enfermedad oncológica, edad mayor de 65 años, enfermedad crónica severa, desnutrición, inmunosupresión farmacológica) y se les realizó la prueba de IFD para la detección de *P. jirovecii*. Una vez confirmados los pacientes con el diagnóstico, se procedió a identificar y definir los contactos.

Se definió como contacto a las personas que, por diversas razones estuvieran constantemente cerca de los pacientes y se dividieron en dos grupos:

COLONIZACIÓN POR PNEUMOCYSTIS JIROVECI EN CONTACTOS DE PACIENTES CON NEUMOCISTOSIS: DETECCIÓN POR TÉCNICAS MOLECULARES. ESTUDIO PRELIMINAR

- **Contactos directos:** los familiares o cuidadores de los pacientes durante su hospitalización.
- **Contactos hospitalarios:** correspondió al personal de enfermería que atendía a los pacientes en sus turnos de labor matutino, durante el tiempo de hospitalización en que se realizó el diagnóstico de neumocistosis.

Los contactos debían ser:

- Asintomáticos respiratorios: ninguno debía tener tos, expectoración, dolor pleurítico e historia reciente de síndrome gripal o fiebre.
- Sin enfermedad crónica o inmunosupresión de cualquier tipo (enfermedad de base, medicamentosas, desnutrición).
- Exámenes paraclínicos y radiología de tórax dentro de los límites de la normalidad.

Todos los pacientes y los contactos estudiados fueron informados de las características del estudio y aceptaron participar a través de la firma de un consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital General del Oeste Dr. José Gregorio Hernández, Los Magallanes de Catia, Caracas.

A los dos grupos estudiados se les realizó: serología para hongos (por inmunodifusión radial doble), exámenes de laboratorio (contaje leucocitario, transaminasas, láctico deshidrogenasa y gasometría) y estudio radiológico posteroanterior de tórax.

Posteriormente, se tomaron muestras de esputo a través de la técnica de Espudo Inducido (EI): se procedió a la nebulización de cada contacto con solución salina fisiológica al 0,85% y se procedió a la percusión del tórax posterior para facilitar la expectoración. El material obtenido se procesó por las técnicas de PCRa e IFD para la detección de *P. jirovecii*, y adicionalmente, se realizaron coloración de Gram y Ziehl Neelsen, así como cultivo bacteriológico a todas las muestras. Los datos clínicos y de laboratorio, se recopilaron en formatos diseñados para tal fin.

Se planteó la realización de dos tomas de muestra de esputo inducido: la primera, una vez diagnosticado el paciente con la neumocistosis, y la segunda, al egreso del paciente en un lapso de 1 semana.

Métodos

Inmunofluorescencia directa (IFD): se realizó con el kit Merifluor® *Pneumocystis* (Meridian Bioscience Inc), para la detección *in vitro* de *P. jirovecii* en muestras del tracto respiratorio. Para el procesamiento de las muestras de esputo espontáneo e inducido, se siguió el procedimiento estandarizado en el Dpto. de Micología del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"^(3,4). Como control positivo, se utilizó una muestra de lavado broncoalveolar de un paciente con SIDA, con diagnóstico clínico de neumocistosis y coloración de Gomori-Grocott e IFD positivas para *P. jirovecii*. Para la interpretación de los resultados, se siguieron las instrucciones del fabricante: cualquier muestra que tuviera dos o más microorganismos con fluorescencia "verde manzana", se consideró positiva para la presencia de *P. jirovecii*. Las muestras que no presentaron las características descritas anteriormente, se consideraron negativas^(10,11). Los sedimentos obtenidos de las muestras, previo procesamiento, se dividieron en dos porciones: una para la realización de la IFD y otra fue congelada a -70°C hasta su utilización en las pruebas moleculares.

Análisis molecular: el ADN de *P. jirovecii* fue extraído a partir de las muestras antes mencionadas, a razón de 200 µl de suspensión del sedimento de cada muestra en solución salina tamponada con fosfatos (PBS) a pH 7,2 más la adición de 20 µl de Proteasa K (QIAGEN), 4 µl de RNAsa A (100 mg/ml, QIAGEN) y 200 µl de solución tampón AL (QIAGEN). El procedimiento continuó mediante la utilización del QIAamp DNA Mini kit® (QIAGEN), usando el protocolo para extracción de ADN de tejidos, de acuerdo a las recomendaciones del fabricante. Se realizó un ensayo de PCR anidado (PCRa), basado en el protocolo descrito previamente por Wakefield y col (12-15) con ligeras modificaciones: en la primera ronda, se incluyeron en el volumen final de reacción (50 µl) 0,1mM de Ditrionetol (Invitrogen) y 40 U/µl de inhibidor recombinante de ribonucleasas (Invitrogen); la segunda ronda se realizó según el protocolo original. Las secuencias de los cebadores utilizados fueron las siguientes:

Primera ronda (Cebadores externos)	pAZ102-E (5'-GATGGCTGTTTCCAAGCCCA-3') pAZ102-H (5'-GTGTACGTTAAGCCCA-3')
---	--

Segunda ronda (Cebadores internos)	pAZ102-X (5'-GTCAAATACAAATCGGACCTAGG-3') pAZ102-Y (5'-TCACTTAATTAATTGGGGAGC-3')
---	--

Para ambas rondas se usaron 5 U/μl de Taq ADN polimerasa recombinante (Invitrogen) y las ampliificaciones fueron realizadas en un Termociclador modelo iCycler® (Laboratorios Bio-Rad) bajo las mismas condiciones: 94°C por 1,5 minutos, 55°C por 1,5 minutos y 72°C por 2 minutos, durante un total de 40 ciclos. Los productos de amplificación de cada ronda de PCR fueron sometidos a una corrida electroforética a 120 V por 30 minutos en un gel de agarosa al 2% (Invitrogen) teñido con bromuro de etidio (Gibco, BRL). Se incluyeron marcadores de peso molecular de 100 y 50 pares de bases (Amersham GE Healthcare). El producto de PCR fue visualizado finalmente en el sistema Gel Doc XR® (Laboratorios Bio-Rad) de documentación de imágenes moleculares en geles, apoyado en la plataforma del software de análisis 1D Quantity One® (Laboratorios Bio-Rad). Se consideró como muestra positiva, aquella en la cual se evidenciara la presencia de una banda de 346 pares de bases para el amplicón generado en la primera ronda de PCR y/o una banda de 260 pares de bases para el amplicón generado en la segunda ronda de PCR. Con la finalidad de mantener un control de calidad para la prueba, poder monitorear posibles contaminaciones y validar los resultados obtenidos, se utilizaron: 1) Control positivo de muestras (ADN procedente de una muestra de LBA de un paciente con PCP, clínicamente evaluado y con IFD y Coloración de Gomori-Grocott positivas para *P. jirovecii*); 2) Control de reacción en el termociclador (ADN comercial de 760 pares de bases, diseñado para reacciones de PCR, Invitrogen.); 3) Control negativo de muestras (ADN de una muestra de LBA procedente de un paciente sin sintomatología respiratoria, sin sospecha clínica de PCP y con IFD y Coloración de Gomori Grocott negativas para *P. jirovecii*); 4) Control de reactivos (agua libre de nucleasas en lugar de ADN). Todos estos controles fueron procesados bajo las mismas condiciones en que fueron tratadas las muestras en estudio. En todos los procedimientos del análisis molecular, se usaron cabinas de flujo laminar, tubos y puntillas con filtro desechables, así como reactivos en alícuotas, para evitar la posibilidad de contaminación.

El análisis estadístico fue descriptivo, en base a proporciones y medidas de tendencia central.

Resultados

Se estudiaron 12 contactos (9 directos y 3 hospitalarios), que correspondieron a 5 pacientes hospitalizados con diagnóstico de neumocistosis.

Sólo un contacto directo cumplió con la toma de muestra a la semana del egreso del paciente.

Los 5 pacientes con neumocistosis tenían, además, los siguientes diagnósticos:

- Dos hombres con SIDA, uno de ellos, tenía además una tuberculosis pulmonar y en el otro solo se demostró la neumocistosis.
- Tres no portaban infección o enfermedad asociada al VIH y sus diagnósticos fueron: EPOC (dos pacientes) y el otro una neumonía severa en un anciano.

De los 12 contactos estudiados, 11 fueron del sexo femenino.

La edad promedio de todos los contactos involucrados en el estudio fue $44,4 \pm 12,9$ años. Todos los contactos directos fueron GRAFFAR III y los hospitalarios GRAFFAR II. Las características generales de los pacientes y sus contactos, así como los resultados de las pruebas de IFD y PCRa se muestran en la Tabla 1.

En los 5 pacientes hospitalizados se demostró la neumocistosis por las dos técnicas diagnósticas; es decir el 100% de los pacientes tenían positividad para *P. jirovecii* por IFD y PCRa.

En cuanto a la evaluación de los 12 contactos, éstos correspondieron a números diferentes de contactos por paciente. Según la clasificación de los contactos se distribuyeron en: 3 contactos hospitalarios, que atendieron a un solo paciente con SIDA y neumocistosis y los contactos directos se evaluaron entre 1 y 4 cuidadores por pacientes, con un promedio de 2,2 contactos por paciente.

La evaluación paraclínica general de todos los contactos fue normal, incluyendo la radiología de tórax. La serología para hongos y los estudios microbiológicos adicionales realizados a las muestras de esputo inducido, resultaron también negativas para la totalidad de los contactos.

La implementación de las técnicas de PCRa e IFD detectó la presencia de *P. jirovecii* en 9 de los contactos: 4 fueron positivos por ambas pruebas y en 5 de ellos sólo se detectó el microorganismo por PCRa. Tres contactos presentaron resultados negativos en ambas pruebas. Ninguno fue positivo solamente a la IFD.

COLONIZACIÓN POR PNEUMOCYSTIS JIROVECI EN CONTACTOS DE PACIENTES CON NEUMOCISTOSIS: DETECCIÓN POR TÉCNICAS MOLECULARES. ESTUDIO PRELIMINAR

Tabla 1. Características generales y resultados obtenidos por IFD y PCRa de los pacientes y contactos evaluados en este estudio

Pacientes y contactos	Edad	Enfermedad de base	Resultado IFD	Resultado PCRa
Paciente A	78	IRB - EPOC	Positivo	Positivo
Contacto 1	61	Contacto Directo	Positivo	Positivo
Contacto 2	42	Contacto Directo	Negativo	Positivo
Contacto 3	44	Contacto Directo	Positivo	Positivo
Contacto 4	25	Contacto Directo	Positivo	Positivo
Paciente B	77	IRB - Neumonía	Positivo	Positivo
Contacto 1	53	Contacto Directo	Positivo	Positivo
Contacto 2	54	Contacto Directo	Negativo	Positivo
Paciente C	51	IRB - EPOC	Positivo	Positivo
Contacto 1	41	Contacto Directo	Negativo	Negativo
Contacto 2	62	Contacto Directo	Negativo	Positivo
Paciente D	38	SIDA - Neumonía	Positivo	Positivo
Contacto 1	56	Contacto Directo	Negativo	Positivo
Paciente E	20	SIDA - Neumonía	Positivo	Positivo
Contacto 1	29	Contacto Hospitalario	Negativo	Positivo
Contacto 2	28	Contacto hospitalario	Negativo	Negativo
Contacto 3	38	Contacto hospitalario	Negativo	Negativo

IRB: infección respiratoria baja; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida; IFD: inmunofluorescencia directa; PCRa: reacción en cadena de la polimerasa anidada

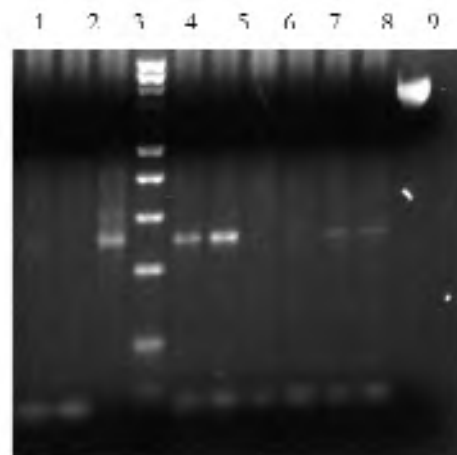
Según el tipo de contacto estudiado, se encontró que sólo un contacto hospitalario fue positivo. Este contacto presentó resultado positivo a la PCRa, con IFD negativa. Entre los contactos directos, sólo uno fue negativo a ambas pruebas, los 8 (100%) restantes tuvieron PCRa positiva; la positividad para la IFD sólo se obtuvo en 4 contactos (44%).

El único contacto negativo para ambas pruebas acompañaba a un paciente con EPOC e infección respiratoria baja. Ese paciente, tuvo otro acompañante que fue positivo a ambas técnicas de detec-

ción de *P. jirovecii*. El resto de los contactos positivos correspondió a un paciente con SIDA, un anciano y el resto portaba EPOC descompensado por una infección respiratoria. Los contactos (2 del paciente A) en los cuales se logró la realización de la evaluación del esputo inducido al egreso del paciente, se mantuvieron positivos para la detección de *P. jirovecii* por las dos técnicas.

En la Figura 1 se muestran los resultados obtenidos en la segunda ronda de la PCRa, en donde se observan amplicones de 260 pares de bases para los pacientes y contactos evaluados, correspondientes a la detección de *P. jirovecii*.

Figura 1. Segunda ronda de la PCR anidada para la detección de *Pneumocystis jirovecii*. Resultados obtenidos para los pacientes D y E con sus respectivos contactos



Línea 1: control de reactivos. Línea 2: control negativo de muestras. Línea 3: control positivo de muestras. Línea 4: marcador de peso molecular 100 bp. Línea 5: contacto 1 del paciente D. Línea 6: paciente D. Línea 7: contacto 3 del paciente E. Línea 8: contacto 2 del paciente E. Línea 9: contacto 1 del paciente E. Línea 10: paciente E. Línea 11: control de PCR 760 bp. Línea 12: vacía

Discusión

La neumocistosis es una infección respiratoria grave, oportunista, que se presenta generalmente en los individuos inmunocomprometidos. Para su diagnóstico, es indispensable demostrar la presencia de *P. jirovecii* en muestras de vías respiratorias, por diversas técnicas como coloraciones especiales o mediante inmunofluorescencia con el uso de anticuerpos monoclonales. El uso de técnicas más sensibles para la detección de este microorganismo, como la PCRa, ha hecho necesaria la introduc-

ción de nuevos conceptos, como colonización y reservorio. Se ha definido como colonización la detección de *P. jirovecii* en individuos sin signos ni síntomas de neumonía, mientras que reservorio se refiere al nicho natural donde se encuentra un microorganismo, o se refiere también a un hospedero de largo plazo que alberga al microorganismo causal de una enfermedad infecciosa que no es afectado por la misma, permaneciendo asintomático. El primer concepto abriga la idea de la transitoriedad, mientras que el segundo incluye la permanencia del hongo a través del tiempo, datos útiles en el estudio del comportamiento biológico del hongo, pero que ofrecen muy limitada información para la interpretación clínica^(1,16).

La colonización por *P. jirovecii* usando métodos tradicionales ha sido documentada en la literatura^(17,18), incluyendo estudios venezolanos⁽⁹⁾. Se plantea que, la detección del hongo con técnicas menos sensibles en pacientes con neumocistosis, es posible cuando la cantidad del microorganismo en las muestras es relativamente alta; por esta razón, estos métodos generalmente no son recomendados para estudiar la colonización, pues pueden no detectar cantidades pequeñas del hongo, que caracterizan esta condición, asintomática por demás. Por esta razón, debe recurrirse a técnicas más sensibles, como las moleculares⁽¹⁾. En esta investigación, se detectó la presencia del hongo en las vías respiratorias de contactos directos y hospitalarios. El 100% de ellos tenía evidencia de material genético del hongo a través de la PCRa y en el 44% del total de los contactos positivos la IFD también detectó al hongo. La literatura señala que la IFD, en pacientes con la enfermedad, permite detectar formas indemnes del hongo; esto probablemente no se logre en pacientes inmunocompetentes, pues la respuesta inflamatoria adecuada destruye al hongo y la identificación morfológica es poco probable. Por lo tanto, la detección dirigida exclusivamente al material genético, sin elementos fúngicos morfológicamente identificables, debería ser la estrategia para identificar la colonización. La presencia de material genético exclusivamente, es probablemente la evidencia no sólo de que el hongo estuvo presente, sino que la respuesta inmunológica fue adecuada, limitando la infección respiratoria.

Por otro lado, la detección del ADN no permite establecer si el microorganismo es viable o no, sesgo importante en la definición de neumonía por esta etiología en pacientes con riesgo a sufrirla. De allí la importancia de realizar las dos técnicas diagnósticas en presencia de síntomas pulmonares y factores de riesgo para la enfermedad, tomando en cuenta también la individualización de la interpretación, mientras las investigaciones al respecto no definan claramente los criterios diagnósticos de las técnicas moleculares.

Otro factor importante en el análisis del contacto, es la fuente a través de la cual el contacto recibe los microorganismos. Éstos pueden provenir tanto del ambiente (natural y hospitalario), del probable contacto interhumano o de ambos. Esta variable fue imposible de dilucidar en esta investigación. Sólo se puede afirmar que un alto porcentaje de los contactos estudiados tenía material genético del hongo en sus vías respiratorias, en ausencia de síntomas de enfermedad pulmonar y de factores de riesgo para la enfermedad. Más investigaciones y diseños distintos al que presentamos son necesarios para diferenciar la fuente de contagio⁽¹⁹⁻²¹⁾.

Además, la presencia de este hongo en los pulmones, aun en bajas cantidades, puede estimular la respuesta inflamatoria en el hospedero que lleva a daño pulmonar, así como jugar un papel importante en la progresión de patologías, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Por otra parte, existen estudios que han detectado, mediante el uso de la PCR, el ADN de *Pneumocystis*, tanto en el aire como en muestras de agua de diferentes orígenes, pero aún no se ha podido comprobar verdaderamente si el aire y el agua son los reservorios naturales de este hongo^(1,16,19-21). En pacientes que han recibido tratamiento profiláctico para esta enfermedad, la colonización puede llevar a la selección de *P. jirovecii* con genes mutantes asociados con la resistencia al tratamiento⁽¹⁾.

La importancia de la colonización del hongo en personas inmunocompetentes se relaciona con la posibilidad de la transmisión interhumana de *P. jirovecii*, la cual ha sido propuesta en algunas investigaciones^(22,23). Sin embargo, otros estudios han sido controversiales^(15,24-27). Estas controversias pueden ser dilucidadas al evaluar críticamente las metodologías implementadas para el diagnóstico y

COLONIZACIÓN POR PNEUMOCYSTIS JIROVECI EN CONTACTOS DE PACIENTES CON NEUMOCISTOSIS: DETECCIÓN POR TÉCNICAS MOLECULARES. ESTUDIO PRELIMINAR

las poblaciones estudiadas en ellas, ya que se encuentran diferencias de tipo geográfico, ocupacional y propias de cada población investigada (cardiópatas, embarazadas, hábitos sexuales, etc.), así como también la implementación de diversas variaciones de la técnica de PCR⁽²³⁻²⁷⁾. Nuestras investigaciones han sido constantes en el tiempo con las técnicas de recolección de muestra, lo que nos permite homogenizar los resultados.

En esta investigación, los contactos familiares fueron predominantemente del género femenino, y esto corresponde a un rasgo sociocultural de nuestra población, ya que las mujeres (madres, esposas, hijas) generalmente son las que se encargan del cuidado de los enfermos, tanto dentro del hogar como a nivel hospitalario⁽⁹⁾. Por otra parte, los contactos hospitalarios también fueron del género femenino, y en sólo uno de ellos se detectó la presencia del microorganismo por PCRa.

La clasificación de los contactos como directos u hospitalarios, permitió establecer la cercanía del contacto. Los familiares suelen estar, no sólo más tiempo con el mismo paciente, sino que también tienen una relación más estrecha con ellos; mientras que los contactos hospitalarios sólo mantienen el contacto durante sus horas de guardia, menos tiempo de forma directa, y probablemente utilizan técnicas de protección más adecuadas. La presencia de resultados positivos con técnicas muy sensibles para la detección del hongo como la PCRa, en individuos asintomáticos que además no portan condiciones clínicas pulmonares o de otra etiología, y en estrecha relación con un paciente diagnosticado con la enfermedad, hace planteable la presencia de la colonización por el *P. jirovecii* a través del contacto interhumano. Sería interesante también, estudiar a cuidadores de pacientes sin la enfermedad que tengan exposición a los ambientes hospitalarios, y esto sería una vía para demostrar la influencia del medio ambiente sobre la transmisión interhumana.

Adicionalmente, y a la luz de estos hallazgos, debe llamarse la atención sobre la información que se le debe suministrar a los cuidadores para la atención de estos pacientes, no sólo en lo relativo a la neumocistosis, sino también para otras enfermedades como la tuberculosis, ya que los cuidadores están expuestos y deben recibir entrenamiento para minimizar los riesgos y optimizar los cuidados.

Una estrategia preventiva probable sería la evaluación periódica de los contactos directos y hospitalarios de los pacientes con neumocistosis, para identificar la condición de colonización luego del egreso. Esto se logró parcialmente en esta investigación mediante la evaluación de dos contactos directos del paciente A, en quienes se logró la reevaluación del esputo inducido 7 días después de haber obtenido el resultado inicial por IFD, donde se detectó nuevamente la presencia de *P. jirovecii*, tanto por IFD como por PCRa. Esta experiencia ha sido encontrada por otros autores en investigaciones similares⁽²⁸⁻³¹⁾.

La detección del microorganismo, particularmente por IFD en los individuos estudiados que no portaban sintomatología respiratoria, evidencia que el esputo inducido realizado en los contactos representa una muestra eficiente en el estudio de *P. jirovecii*. Esto es particularmente importante, porque nuestra línea de investigación ha demostrado suficientemente que en pacientes oligosintomáticos, esta forma de obtener el esputo es similar en eficiencia al esputo espontáneo. No debe olvidarse que la experiencia del personal médico y de laboratorio, en la toma de la muestra y su procesamiento, juega un papel muy importante^(3-5,7,8).

La colonización por *P. jirovecii* también ocurre en pacientes sin inmunosupresión con diversas condiciones clínicas, entre ellas, la EPOC. Resultados de investigaciones recientes sobre la relación entre la presencia del microorganismo y esta enfermedad, concluyen que existe una fuerte asociación entre la colonización por *P. jirovecii* y la severidad de la EPOC, sugiriendo un posible papel patógeno del microorganismo en la progresión de la enfermedad^(32,33). Otros estudios han reportado que se puede detectar la presencia de *P. jirovecii* en pacientes con exacerbación de la EPOC y con otras condiciones pulmonares, mediante la utilización de la IFD^(5,7,9,23). Todo esto sugiere que la neumocistosis debe ser sospechada en pacientes con factores de riesgo como el EPOC^(5,7,9). El papel de los cuidadores directos de pacientes con EPOC en la transmisión interhumana es un amplio campo de investigación aún no concluido. Se necesitan más estudios para definir el papel que juega este microorganismo en la progresión de esta enfermedad.

Las consecuencias clínicas de la colonización por *P. jirovecii* representan un fenómeno interesante con potenciales efectos clínicos posteriores, que deben ser estudiados. Se desconoce de forma certera si la colo-

nización del tracto respiratorio por el microorganismo puede desencadenar el desarrollo de una neumocistosis. Esto a su vez, conlleva al análisis de dos posibles eventos: 1) si los individuos colonizados que tienen factores de riesgo para la enfermedad corren el riesgo de desarrollar neumocistosis, se debería plantear el uso de tratamiento profiláctico, pero hasta los momentos no hay evidencias suficientes que justifiquen esta decisión; 2) los individuos colonizados sin factores de riesgo para la enfermedad, pueden no desarrollar la neumocistosis, pero pueden transmitir el microorganismo a pacientes con factores de riesgo, manteniéndose la posibilidad de realizar profilaxis farmacológica, conducta que todavía no tiene evidencia suficiente para su implementación. Ésta investigación señala que el contacto cercano, ocupacional y familiar, con pacientes con neumocistosis, puede conllevar a la colonización de los contactos (directos y hospitalarios), inclusive a través del tiempo (egreso evaluado a 7 días). Esta es una pregunta de investigación sobre la profilaxis farmacológica que se mantiene sin respuesta, como ya lo planteamos⁽²⁸⁻³¹⁾.

La colonización por *P. jirovecii*, según las evidencias acumuladas hasta este momento, parece ser una parte importante del ciclo de vida, y puede ofrecer datos importantes relacionados con los aspectos clínicos de la enfermedad. Podría plantearse que la población estudiada puede servir como reservorio y agentes transmisores del mismo. Sin embargo, el verdadero significado clínico de este fenómeno se desconoce aún, por lo que se necesitan estudios que definan la epidemiología y comportamiento biológico del *P. jirovecii*, para determinar su papel en el desarrollo y transmisión de la neumocistosis. El hallazgo de algunas investigaciones en las cuales se ha demostrado mediante secuenciación del hongo, que los genotipos son iguales en infecciones interpretadas como de transmisión interhumana, sostienen esa hipótesis^(30,31,34).

A pesar de no ser un estudio dirigido a conocer la frecuencia de la neumocistosis, vale la pena señalar que 3 de los pacientes estudiados no tuvieron SIDA, portaban EPOC y edad avanzada como factores de riesgo, y tenían neumonías clínicamente severas que ameritaron hospitalización. Es por ello que debe insistirse en ampliar el espectro de sospecha de la neumocistosis, recordando especialmente los factores de riesgo diferentes al SIDA.

Conclusiones

La condición de colonización de los contactos directos y hospitalarios de los pacientes con factores de riesgo para neumocistosis fue evidenciada en esta investigación, sobre todo en aquéllos con contacto más cercano y prolongado.

Debe intensificarse esta área de investigación, pues proveerá información útil en la prevención de la neumocistosis en pacientes con riesgo de sufrirla, minimizándose así la morbimortalidad de la enfermedad.

Ésta es una investigación pionera en Venezuela, y puede tener implicaciones en salud pública, tanto para los centros hospitalarios como para la población en general, ya que mantiene la necesidad de investigar más profundamente la transmisión interhumana de la enfermedad, sin descartar la posibilidad de su adquisición a través del ambiente.

Referencias

- Morris A, Kenneth W, Afshar K, Huang L. Epidemiology and clinical significance of *Pneumocystis* colonization. *J Infect Dis* 2008; 197: 10-17.
- Morris A, Ben Beard C, Huang L. Update on the epidemiology and transmission of *Pneumocystis carinii*. *Microb Infect* 2002; 4: 95-103.
- Borelli K, Brito A, Rivas G, Panizo MM, Roldán Y. Diagnóstico de *Pneumocystis carinii*: estudio comparativo entre la inmunofluorescencia directa y la coloración histológica de Gomori-Grocott. *Bol Soc Ven Microbiol* 2000; 20: 46-52.
- Panizo M, Reviakina V, Vásquez C. Diagnóstico de *Pneumocystis carinii* por inmunofluorescencia directa modificada y coloración de Gomori-Grocott. Estudio comparativo. *Bol Soc ven Microbiol* 2000; 20: 98-103.
- Casanova K, Sáez A, Navas T, Reviakina V, Panizo M, Chiriboga D. Epidemiología de la neumocistosis. *Medicina Interna (Caracas)* 2006; 22: 207-226.
- Cermeño JR, Hernández de Cuesta I, Alcalá F, Áppice M. *Pneumocystis jirovecii* en centros hospitalarios del estado Bolívar, Venezuela. *Rev Biomed* 2006; 17: 169-174.
- Panizo MM, Reviakina V, Navas T, Casanova K, Sáez A, Guevara RN, Cáceres AM, Vera R, Sucre C, Arbona E. Neumocistosis en pacientes venezolanos: diagnóstico y epidemiología (2001-2006). *Rev Iberoam Micol* 2008; 25: 226-231.
- Panizo MM, Alarcón V, Reviakina V, Navas T. Evaluación de la técnica de PCR anidada para el diagnóstico de *Pneumocystis jirovecii*. *Rev Soc Ven Microbiol* 2009; 29: 136-139.
- Carrillo E, Marelli A, Reviakina V, Panizo M, Navas T. Positividad de la inmunofluorescencia directa para *Pneumocystis jirovecii* en contactos de pacientes con neumocistosis. *Medicina Interna (Caracas)* 2008; 24: 216-230.
- Gill VJ, Evans G, Stock F, Parrillo JE, Masur H, Kovacs JA. Detection of *Pneumocystis carinii* by fluorescent antibody stain using a combination of three monoclonal antibodies. *J Clin Microbiol*. 1987; 25: 1837-1840.
- Kovacs JA, Ng AV, Masurg H, Leoung G, Hadley WK, Evans G, Lane HC, Ognibene FP, Shelhamer J, Parrillo JE, Gill VJ. Diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia: improved detection in induced sputum with use of monoclonal antibodies. *N Engl J Med* 1988; 318: 583-593.
- Tsolaki AG, Miller RF, Wakefield AE. Oropharyngeal samples for

COLONIZACIÓN POR PNEUMOCYSTIS JIROVECI EN CONTACTOS DE PACIENTES CON NEUMOCISTOSIS: DETECCIÓN POR TÉCNICAS MOLECULARES. ESTUDIO PRELIMINAR

- genotyping and monitoring response to treatment in AIDS patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Med Microbiol* 1999; 48: 897-905.
13. Wakefield AE, Guiver L, Miller RF, Hopkin JM. DNA amplification on induced sputum samples for diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Lancet* 1991; 337: 1378-1379.
 14. Wakefield AE, Miller RF, Guiver LA, Hopkin JM. Oropharyngeal samples for detection of *Pneumocystis carinii* by DNA amplification. *Q J Med* 1993; 86: 401-406.
 15. Wakefield AE, Pixley FJ, Banerji S, Sinclair K, Millar RF, Moxan ER, Hopkin JM. Detection of *Pneumocystis carinii* with DNA amplification. *Lancet* 1990; 336: 451-453.
 16. Wissmann G, Morilla R, Friaza V, Calderón E, Varela JM. El ser humano como reservorio de *Pneumocystis*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28: 38-43.
 17. Morgan DJ, Vargas SL, Reyes-Mugica M, Walterspiel JN, Carver W, Gigliotti F. Identification of *Pneumocystis carinii* in the lungs of infants dying of sudden infant death syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 306-309.
 18. Morris A, Lundgren JD, Masur H, Walzer PD, Hanson DL, Frederick T, Huang L, Beard CB, Kaplan JE. Current epidemiology of *Pneumocystis pneumonia*. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1713-1720.
 19. Wakefield AE. DNA sequences identical to *Pneumocystis carinii* f. sp. *carinii* and *Pneumocystis carinii* f. sp. *hominis* in samples of air spora. *J Clin Microbiol*. 1996; 34: 1754-1759.
 20. Casanova-Cardiel L, Leibowitz MJ. Presence of *Pneumocystis carinii* DNA in pond water. *J Eukaryot Microbiol* 1997; 44: 28S.
 21. Olsson M, Lidman C, Latouche S, Bjorkman A, Roux P, Linder E, Wahlgren M. Identification of *Pneumocystis carinii* f. sp. *hominis* gene sequences in filtered air in hospital environments. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1737-1740.
 22. Nevez G, Jounieaux V, Linas MD, et al. High frequency of *Pneumocystis carinii* sp. f. *hominis* colonization in HIV-negative patients. *J Eukaryot Microbiol* 1997; 44: 36S.
 23. Medrano FJ, Montes-Cano M, Conde M, et al. *Pneumocystis jirovecii* in general population. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 245-250.
 24. Peters SE, Wakefield AE, Sinclair K, Millard PR, Hopkin JM. A search for *Pneumocystis carinii* in post-mortem lungs by DNA amplification. *J Pathol* 1992; 166: 195-198.
 25. Leigh TR, Kangro HO, Gazzard BG, Jeffries DJ, Collins JV. DNA amplification by the polymerase chain reaction to detect subclinical *Pneumocystis carinii* colonization in HIV-positive and HIV-negative male homosexuals with and without respiratory symptoms. *Respir Med* 1993; 87: 525-259.
 26. Vargas SL, Ponce CA, Sánchez CA, Ulloa AV, Bustamante R, Juárez G. Pregnancy and asymptomatic carriage of *Pneumocystis jirovecii*. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 605-606.
 27. Nevez G, Magois E, Duwat H, Gouilleux V, Jounieaux V, Totet A. Apparent absence of *Pneumocystis jirovecii* in healthy subjects. *Clin Infect Dis* 2006; 42: e99-101.
 28. Dumoulin A, Mazars E, Seguy N, Gargallo-Viola D, Vargas S, Cailliez JC, Aliouat EM, Wakefield AE, Dei-Cas E. Transmission of *Pneumocystis carinii* disease from immunocompetent contacts of infected hosts to susceptible hosts. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 671-678.
 29. Spencer LS, Ukwu M, Alexander T, Valadez K, Liu L, Frederick T, Kovacs A, Morris A. Epidemiology of *Pneumocystis* colonization in families. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1237-1240.
 30. Miller RF, Ambrose HE, Wakefield AE. *Pneumocystis carinii* f. sp. *hominis* DNA in immunocompetent health care workers in contact with patients with *P. carinii* pneumonia. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3877-3882.
 31. Vargas SL, Ponce CA, Gigliotti F, et al. Transmission of *Pneumocystis carinii* DNA from a patient with *P. carinii* pneumonia to immunocompetent contact health care workers. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1536-1538.
 32. Calderón EJ, Rivero L, Respaldiza N, Morilla R, Montes-Cano MA, Friaza V, Muñoz-Lobato F, Varela JM, Medrano FJ, de la Horra C. Systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease who are colonized with *Pneumocystis jirovecii*. *Clin Infect Dis* 2007; 45: e17-e19.
 33. Morris A, Sciarba FC, Norris KA. *Pneumocystis*: a novel pathogen in chronic obstructive pulmonary disease? *COPD* 2008; 5: 43-51.
 34. Schmoldt S, Schuegger R, Wendler T, Huber I, Söllner H, Hogardt M, et al. Molecular evidence of nosocomial *Pneumocystis jirovecii* transmission among 16 patients after kidney transplantation. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 966-971.

Influencia de la aterosclerosis carotídea en la variabilidad de la respuesta autonómica cardiovascular en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2

Leopoldo A. Córdova García, Violeta Paz Gil, Luis F. Chacín Álvarez*

Resumen

Introducción: La neuropatía autonómica cardiovascular (NAC) es la disfunción del Sistema Nervioso Autónomo (SNA) más importante por su implicación en el incremento de la mortalidad en los pacientes diabéticos. **Objetivo:** Evaluar la asociación entre el espesor del complejo íntima media carotídea (ECIMC) como expresión de aterosclerosis precoz, con la variabilidad autonómica cardiovascular a través del método RINES VALCARDI (RV) en diabéticos tipo 2. **Métodos:** Estudio descriptivo, analítico, comparativo y transversal en pacientes con diagnóstico de DM tipo 2, quienes acudieron a la consulta externa del servicio de Medicina II y la Unidad de Diabetes del Hospital Vargas de Caracas (UDHV) entre enero y julio del 2009, a quienes se les practicó la prueba de RV y ecografía vascular de las arterias carótidas. **Resultados:** De los 50 diabéticos incluidos, 28% tenían NAC, presentando el mayor porcentaje el grupo con 15 años o más de diagnóstico. Hubo alta prevalencia de aterosclerosis carotídea. Se encontró ECIMC en 34% del total y 50% tenían ateromatosis carotídea. Al relacionar puntuación de RV en pacientes con aterosclerosis o con carótidas sanas, se encontró que pacientes con ECIMC y ateromatosis carotídea (correspondiendo al 35% y 44% respectivamente) presentó puntuación de RV de 0 a 15 puntos, mientras que el grupo de

pacientes con carótidas sanas, el porcentaje con puntuación de RV entre 0 y 15 fue de sólo 5%; encontrándose diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. **Conclusiones:** Existe relación directa entre aterosclerosis carotídea y la variabilidad de la respuesta autonómica cardiovascular en pacientes con DM tipo 2.

Palabras clave: Neuropatía autonómica cardiovascular, engrosamiento complejo íntima media carotídea, aterosclerosis carotídea, respuesta autonómica cardiovascular.

Abstract

Introduction: Cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) is the most important dysfunction of the nervous autonomic system (SNA) because it is involved in the increased mortality in patients with diabetes. **Objective:** To evaluate the association between the thickness of the carotid intima - media thickness (CIMT) as an expression of early atherosclerosis, with the cardiovascular autonomic variability using the RINES VALCARDI TEST (RV) in type 2 diabetics. **Methods:** This is a descriptive, analytical, comparative and transverse study in patients with a diagnosis of DM type 2 who attended the outpatient Diabetes Unit of Hospital Vargas in Caracas, Venezuela between January and July 2009. A RV test and vascular ultrasound of carotid arteries were performed. **Results:** Of the 50 included diabetics, 28% had CAN, higher in the group 15 years or more after the diagnosis. There was a high prevalence of carotid atherosclerosis. We found increased Carotid Intima - media thickness in 34% of the total and 50% had carotid atheromatosis. When we correlated RV score in patients with atherosclerotic or healthy carotid

* 2ª Mención honorífica Premio Jornadas de Egresandos de la SVMI. Noviembre 2010.

** Hospital Vargas de Caracas y Universidad Central de Venezuela.

INFLUENCIA DE LA ATEROESCLEROSIS CAROTÍDEA EN LA VARIABILIDAD DE LA RESPUESTA AUTÓNOMICA CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

arteries, patients with higher thickness of the CIM and atheromatosis were 35% and 44% respectively, while in the group of patients with healthy carotids, the percentage with RV score between 0 and 15 was only 5 per cent; there was statistically significant difference between the two groups. **Conclusions:** There is a direct relationship between carotid atherosclerosis and variability of cardiovascular autonomic response in patients with DM type 2.

Key words: Diabetes Mellitus, Cardiovascular autonomic neuropathy, carotid intima - media thickness, carotid atheromatosis, autonomic cardiovascular response.

Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) constituye una verdadera epidemia en el mundo. De acuerdo a la OMS, es el tercer problema de salud pública más importante en el mundo. En términos globales, en 1995 la población de diabéticos adultos en el mundo era de 135 millones. Según la Federación Internacional de Diabetes (IDF), es probable que para el 2030 esta cantidad aumente a más del doble, y en los países en vías de desarrollo, el número de personas con DM aumentará un 150% en los próximos 25 años⁽¹⁾. Representa el mayor problema de salud pública en América, y hay evidencia de que la prevalencia está en incremento como consecuencia de cambios culturales, como la disminución de la actividad física y la transición a la ingesta de dieta hipercalórica en Latinoamérica⁽²⁾. Venezuela figura con una tasa bruta que varía entre 2 y 5 %. En nuestro país alcanzó en 1999 el quinto lugar de las principales causas de muerte a nivel nacional (5,5%) y para el año 2005, ocupó el sexto lugar. Los datos demuestran que de toda la población diabética, sólo el 50% de ellos conoce su diagnóstico⁽³⁻⁶⁾.

Las complicaciones agudas y crónicas de la DM son las responsables de la severa morbi-mortalidad de la misma⁽⁷⁾. El costo derivado del tratamiento de las mismas, así como sus secuelas, es elevado^(8,9,10). Las complicaciones tardías más frecuentes son alteraciones vasculares como la retinopatía y nefropatía diabética, úlcera en los pies y la neuropatía diabética^(3,12,13,14).

La DM es la causa más frecuente de neuropatía autonómica^(16,17). La neuropatía autonómica diabética (NAD) es una complicación grave y común en los pacientes con larga evolución de DM y afecta la regulación del Sistema Nervioso Autónomo (SNA): sistema cardiovascular, termorregulador, gastrointestinal, genitourinario, pupilo-motor y endocrino-metabólico^(18,19).

La historia natural de la NAD no es del todo conocida, pero al parecer se caracteriza por la aparición primero de disfunción termorreguladora, a continuación disfunción eréctil y vesical, luego la aparición de síntomas y signos cardiovasculares, y por último anhidrosis, hipotensión ortostática, hipoglucemia inadvertida y alteraciones gastrointestinales^(17,20).

El inadecuado control de la glicemia, la dislipidemia, índice de masa corporal elevado e hipertensión arterial (HTA) demostraron ser factores de riesgo para el desarrollo de NAD⁽⁴⁾, así que un adecuado control de dichos factores disminuye la aparición de esta complicación a lo largo del tiempo, como se demostró en los estudios de prevención secundaria en DM tipo 1 (DCCT) y en DM tipo 2 (UKPDS)^(3,18,19). Los factores de riesgo más frecuentes son el deficiente control metabólico y el tiempo de evolución de la DM⁽²⁰⁾.

La fisiopatología de la NAD es poco comprendida y no existe un único proceso que explique todos los efectos de la hiperglicemia crónica a nivel de las fibras del SNA; la alteración sería el resultado de múltiples procesos metabólicos, isquémicos, inmunológicos y por déficit de factores neurohormonales⁽¹⁶⁾.

La neuropatía autonómica cardiovascular (NAC) es la disfunción más importante por su implicación en el incremento de la mortalidad, sin embargo es quizás una de las complicaciones que más pasa inadvertida⁽²¹⁾. Diversos estudios han demostrado que la mortalidad a los 5 años en pacientes con diagnóstico de DM es 5 veces mayor en aquéllos que presentan NAC, en comparación con aquéllos que no la padecen^(20,21,22).

La NAC afecta de forma silente a una elevada proporción de diabéticos (20-40%)⁽⁵⁻¹⁶⁾. O'Brien y

colaboradores⁽²³⁾ reportaron una prevalencia de NAC de 26% en insulino dependientes, correlacionándola con la duración de la diabetes, pero no con la edad. Neil y colaboradores⁽²⁴⁾ informaron una prevalencia de 16,7% en diabéticos tipo 1 y 2.

Así, la mayoría de los estudios demuestran una fuerte relación entre NAC con mayor edad del sujeto, tiempo más largo de evolución de la DM, altos niveles de hemoglobina A1c, reducción del colesterol HDL, elevación de triglicéridos (TGC) en ayunas, presencia de microalbuminuria y presencia de retinopatía, neuropatía periférica y enfermedad cardiovascular.

A pesar de estos hallazgos, aún no se define en forma concluyente la relación causal entre NAC y riesgo de mortalidad. Diversos mecanismos han sido propuestos, entre éstos, disfunción autonómica respiratoria relacionada a NAC, capacidad alterada de los pacientes para reconocer la hipoglicemia y la asociación de NAC con múltiples factores de riesgo de alta mortalidad^(4,12). Page y Watkins⁽²⁵⁾ sugieren que diabéticos con NAC presentan respuestas respiratorias alteradas ante condiciones de hipoxia, pudiendo ser particularmente susceptibles a fármacos que deprimen la respiración. La incapacidad para reconocer la hipoglicemia como consecuencia de mecanismos endocrinos contrarregulatorios defectuosos, es una causa potencial de muerte⁽²³⁾.

Clarke y colaboradores^(22,24) especulan que la mortalidad incrementada en pacientes con manifestaciones clínicas de NAC se debía a efectos directos derivados de la disfunción autonómica, en paralelo e indirectamente con complicaciones microvasculares en aceleración. O'Brien y colaboradores⁽²³⁾ sugieren que la presencia de NAC podría acelerar la progresión de la nefropatía diabética. Estudios de corte transversal en adultos jóvenes y de edad media han encontrado asociación entre NAC y microalbuminuria^(24,25,26). Resultados de estudios longitudinales, sin embargo, han sido conflictivos, encontrándose a NAC en DM tipo 1 como factor predictor de deterioro de función renal^(26,27); condición no observada en el caso de DM tipo 2⁽²⁸⁾. Por otra parte, Moran y colaboradores, en una investigación en población anciana con

DM tipo 2, encontraron asociación entre NAC y microalbuminuria, independientemente de la tensión arterial. Los hallazgos de dicho estudio son consonantes con una hipótesis previamente sugerida por varios investigadores, según la cual la disfunción autonómica conduce a incremento del flujo sanguíneo renal, hiperfiltración glomerular y natriuresis, factores que aceleran la progresión de la nefropatía diabética de los estadios más iniciales, a la fase de microalbuminuria^(26,29,30).

Dos investigaciones prospectivas han estudiado la relación entre NAC y eventos cardiovasculares mayores^(31,32). Toyry y colaboradores⁽³³⁾ estudiaron el impacto de NAC sobre el riesgo de accidentes cerebro-vasculares (ACV), haciendo seguimiento a 133 pacientes diabéticos tipo 2 por diez años, ellos encontraron que anomalías de la función parasimpática y simpática, se constituyeron en predictores independientes para ACV.

Los pacientes diabéticos con NAC están predispuestos a no presentar la disminución normal de la tensión arterial (TA) durante la noche por incremento de la actividad simpática^(32,34). Un patrón circadiano alterado de actividad simpático-vagal, con predominio nocturno de la primera, sumado a TA elevadas en la noche e hipertrofia ventricular izquierda (HVI), representan una asociación importante entre NAC y riesgo aumentado de mortalidad cardiovascular^(4,32). Sin embargo, otros investigadores han encontrado asociaciones independientes entre disfunción autonómica con diversos marcadores de riesgo cardiovascular (HTA, albuminuria, peso corporal, etc.)^(33,34).

El compromiso del sistema simpático inicialmente se evidencia en la circulación periférica, teniendo como principal consecuencia la hipotensión ortostática, cuya severidad puede ser tal, que su impacto, domina el curso clínico del paciente^(35,36). La respuesta a la hipoglicemia también se halla alterada, y es el sistema simpático el que tiene un papel preponderante entre los mecanismos contrarregulatorios que se desencadenan como respuesta a la misma^(36,37). Por tanto, el riesgo de hipoglicemia severa se incrementa sustancialmente, y con ello la mortalidad⁽³⁸⁾.

INFLUENCIA DE LA ATEROESCLEROSIS CAROTÍDEA EN LA VARIABILIDAD DE LA RESPUESTA AUTÓNOMICA CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Recientemente se ha planteado un origen autoinmune de la NAC, particularmente en DM tipo 1⁽³⁹⁾. Ha sido reportada infiltración linfocitaria y daño de fibras nerviosas pequeñas en pacientes con NAC sintomática severa⁽⁴⁰⁾. De la misma forma, se ha encontrado asociación de NAC con niveles incrementados de inmunocomplejos circulantes y células T activadas⁽⁴¹⁾. Granberg y colaboradores⁽⁴²⁾, publicaron un estudio prospectivo donde encontraron asociación entre títulos de autoanticuerpos contra estructuras nerviosas autonómicas (ANabs) y el desarrollo de neuropatía autonómica periférica en pacientes con DM tipo 1. En función a dichos hallazgos, se plantea un escenario en el cual el daño nervioso autonómico primariamente causado por factores metabólicos o vasculares (hiperglicemia), expone epítopes contra los que no existe tolerancia inmunológica, conduciendo a la infiltración de los nervios autonómicos de linfocitos y a la producción de ANabs, los cuales a su vez promueven la progresión de la NAC.

En pacientes con NAC (y también con otras formas de neuropatía autonómica) se encuentra elevada la sensibilidad vascular a agonistas alfa adrenérgicos, como la norepinefrina⁽³¹⁾, lo cual se ha sugerido se deba a hipersensibilidad de denervación, después de la degeneración de las fibras simpáticas^(43,44,45).

La denervación cardíaca, la cual es una complicación severa de la NAC, puede ser parcial o total y es predominantemente vagal. En un estudio realizado por Kuikka y colaboradores⁽⁴⁴⁾ evidenciaron que la denervación es mucho más acentuada en DM tipo 2. Además, Stevens y colaboradores observaron que tal denervación puede ser modificada o retrasada por el control de la glicemia⁽⁴⁶⁾.

Las manifestaciones clínicas asociadas a NAC constituyen los principales síntomas y signos de neuropatía autonómica detectable en los pacientes con DM^(4,5,16).

1) Falta de variabilidad de la frecuencia cardíaca: Se considera el indicador más precoz y el hallazgo más frecuente de NAC, siendo marcador patognomónico de denervación cardíaca. Se pre-

senta taquicardia en reposo, frecuencia cardíaca fija que no varía con el ejercicio moderado, los cambios posturales, la respiración o la maniobra de Valsalva. Al inicio, estas alteraciones son debidas a lesiones de las fibras parasimpáticas, pero en estadios avanzados, presenta frecuencia cardíaca disminuida por compromiso de fibras, tanto parasimpáticas como simpáticas.

2) Intolerancia al ejercicio: La NAC limita la tolerancia al ejercicio por alteración de la respuesta parasimpática y simpática, que en condiciones normales aumenta el gasto cardíaco y el aporte de flujo sanguíneo a la musculatura esquelética. En un estudio de individuos con y sin NAC⁽⁴⁶⁾, mostraron una reducida respuesta en la frecuencia cardíaca y TA durante el ejercicio, en el caso de los sujetos con NAC. Roy y colaboradores⁽⁴⁷⁾ demostraron disminución del gasto cardíaco en respuesta al ejercicio en pacientes con NAC. La severidad de la NAC se correlaciona inversamente con un incremento de la frecuencia cardíaca en cualquier momento durante el ejercicio y con el máximo incremento en ésta⁽⁶⁾.

3) Labilidad cardiovascular intraoperatoria: Los pacientes diabéticos con NAC tienen una morbilidad intraoperatoria 2 a 3 veces mayor que los no diabéticos, lo cual tiene relación con una respuesta inadecuada a situaciones de anestesia general y a las variaciones hemodinámicas intraoperatorias⁽¹⁶⁾. Se ha observado que se requiere, con mayor frecuencia, el uso de vasopresores en el acto operatorio en pacientes diabéticos con NAC, en comparación con aquéllos que no la presentan, por deficiente respuesta autonómica (vasoconstricción, taquicardia) al efecto vasodilatador de los anestésicos⁽⁴⁷⁾. Sobotka y colaboradores⁽⁴⁸⁾ demostraron que algunos pacientes diabéticos con NAC tenían una respuesta ventilatoria reducida a la hipoxia.

4) Hipotensión ortostática (HO): Clínicamente puede manifestarse por fatiga, mareos, debilidad general, palpitaciones, visión borrosa, e incluso síncope relacionado con el cambio de posición. Se define como el descenso de la tensión arterial sistólica (TAS) > 20 mmHg ó >10 mmHg de la tensión arterial diastólica (TAD) con el cambio

de posición (del decúbito a la bipedestación)^(49,50). La lesión más importante responsable de esta manifestación está probablemente en una alteración del arco reflejo, como producto de la degeneración de las fibras simpáticas vasomotoras eferentes del lecho vascular esplácnico, muscular y de piel. También se incrementa por una respuesta reducida de la renina y norepinefrina plasmática al ortostatismo^(50,51,52).

5) Isquemia miocárdica silente/síndrome de denervación cardíaca: es una causa frecuente de muerte en los pacientes diabéticos, especialmente DM tipo 2⁽¹⁶⁾. La causa de esta isquemia miocárdica silente es controversial; sin embargo, una apreciación reducida del dolor asociado a la isquemia, puede retardar el reconocimiento a tiempo de un evento isquémico y demorar el tratamiento médico apropiado⁽⁴⁾. Entre los mecanismos patogénicos se ha sugerido que se produce una alteración de las fibras aferentes conductoras del dolor y de las fibras autonómicas, que determinan la ausencia de dolor durante el evento isquémico⁽¹⁶⁾.

6) Muerte súbita: Distintas investigaciones han reportado asociación significativa entre muerte súbita y NAC^(47,48,53,54,55,56). Una posible explicación es la instalación de isquemia miocárdica severa pero asintomática, conduciendo a arritmias letales. Trastornos del balance simpático/parasimpático miocárdico promueven prolongación del intervalo Q-T, situación predisponente a arritmias severas^(56,57,58). Estudios de imágenes del miocardio utilizando marcadores radioactivos (123I-MIBG), han demostrado imbalances simpáticos intracardiácos que predisponen a las mismas^(54,55,60). Sin embargo, el considerar la NAC como factor causal independiente de muerte súbita ha sido cuestionado⁽⁵⁷⁾, en vista que los sujetos en los estudios que apoyaban este hecho, padecían de enfermedad coronaria severa o disfunción ventricular.

La introducción de pruebas sencillas y no invasivas para evaluar la función autonómica cardiovascular, ha permitido la realización de extensas investigaciones clínico-epidemiológicas. Ewing y colaboradores^(3,23) propusieron una batería de pruebas, simples, no invasivas y reproducibles, basadas en

los arcos reflejos cardiovasculares, para evaluar el estado de funcionalidad autonómica, la cual incluye la medición de la variación de la frecuencia cardíaca con la respiración profunda⁽⁵⁾, con la maniobra de Valsalva y con el ortostatismo (razón 30:15); la respuesta de presión arterial sistólica al ortostatismo (lying to standing test) y la respuesta de la presión arterial diastólica al ejercicio muscular isométrico al sostener un dinamómetro de mano (handgrip test). Las tres primeras mencionadas evalúan la función parasimpática, mientras que las dos últimas valoran la función simpática. Algunas pruebas, debido a la naturaleza mixta de la respuesta autonómica inducida por la maniobra correspondiente (por ejemplo, la maniobra de Valsalva), permiten evaluar incluso ambos sistemas. Estas pruebas son válidas como marcadores de neuropatía autonómica, siempre que se descarte daño terminal de órganos blanco y otros factores (enfermedades concomitantes, edad, farmacoterapia).

Existen otras pruebas basadas en el empleo de la tomografía axial computarizada con emisión individual de protones (SPECT), para medir indirectamente la captación de neurotransmisores (por ejemplo, catecolaminas) por órganos diana como el miocardio (y de esta manera la actividad simpática, parasimpática y el estado de inervación), utilizando agentes químicos marcados radioactivamente^(61,62,63,64,65).

En 1981, en Venezuela, L. Chacín⁽⁶⁶⁾, desarrolló y publicó un método sencillo, de rápida interpretación y realización, para el diagnóstico de NAC: el "RINES VALCARDI" (RV), basado en las variaciones de la frecuencia cardíaca en reposo, inspiración profunda, espiración, maniobra de Valsalva, masaje del seno carotídeo derecho e izquierdo, registrado por un electrocardiógrafo convencional.

Posteriormente, en el año 2008, Jatem E, Rojas C y col⁽⁶⁾ desarrollaron un método de fácil ejecución e interpretación, denominado RINES VALCARDI MONITOR, en el cual utilizan un monitor digital para medir la variabilidad de la frecuencia cardíaca durante el reposo, y tras la realización de las cuatro maniobras utilizadas inicialmente en el RV, y el cual permite la identificación de NAC con una sensibilidad de 60,86 % y especificidad de

INFLUENCIA DE LA ATEROESCLEROSIS CAROTÍDEA EN LA VARIABILIDAD DE LA RESPUESTA AUTÓNOMICA CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

86,61%; determinándose el valor global de la prueba de 82,66 % para la detección de NAC.

Los barorreceptores no son estrictamente sensores de presión, son mecanorreceptores sensibles al estiramiento o la distensión vascular, ocasionada por los cambios en la presión sanguínea^(67,68,69,70). El más notable se encuentra en una región angular del tracto inicial de la carótida interna, justo por encima de la bifurcación, llamada seno carotídeo (SC). A ese nivel, la pared arterial sufre un delicado abombamiento hacia la luz con afinamiento de las capas elástica y muscular, confiriéndole su especial sensibilidad al estiramiento⁽⁷¹⁾.

El SC son terminales nerviosas de tipo glomerular, cuya distensión ocasiona apertura de canales iónicos, que desencadenan potenciales de acción y envían de esta forma la información al sistema nervioso central. La frecuencia de estimulación del nervio del seno está relacionada con la intensidad del estímulo (estrés mecánico) sufrido por la estructura receptora, pudiendo además reclutar unidades extra ante estímulos sostenidos^(70,72,73).

El aumento de la presión arterial es entonces censado por dichas terminales, induciendo un aumento de los impulsos nerviosos aferentes, que viajan a través del nervio del seno, incorporándose al nervio glossofaríngeo y llegan al núcleo del tracto solitario (NTS), que representa el sitio de proyección central de las aferencias baro y quimiorreceptoras^(74,75,76).

La ubicación del barorreceptor en el SC, dentro de la pared arterial, provoca que la estructura resulte afectada por distintos factores como: el estrés parietal, la pérdida de distensibilidad condicionados por la HTA sostenida, los depósitos de placas de ateromas y cualquier otra noxa sobre el endotelio^(77,78,79,80,81,82).

De los mecanismos nerviosos para el control cardiovascular, el de mayor importancia es el barorreflejo, el cual evita las fluctuaciones excesivas de la presión sanguínea, controla la adaptación rápida del sistema cardiovascular ante situaciones agudas de hipotensión, cambios posturales o de la volemia, ante disturbios metabólicos o estrés ambienta-

les y en respuesta a fármacos vasoactivos. El reflejo barorreceptor funciona como un circuito de retroalimentación negativa, produce ajustes momento a momento, latido a latido, y su capacidad de compensación disminuye si es sometido a cifras de HTA sostenida^(70,74).

La enfermedad aterosclerótica constituye un grave problema de salud en los países desarrollados, y en las últimas décadas, su creciente prevalencia predice que será la principal causa de morbimortalidad en este nuevo siglo^(83,84,85), pronosticándose una epidemia mundial de enfermedad arterial coronaria (EAC) y enfermedad vascular cerebral⁽⁸⁶⁾. Es conocido que los pacientes con EAC tienen como primer síntoma en el 25% de los casos un episodio de muerte súbita⁽⁸⁷⁾.

Los factores de progresión de la aterosclerosis y producción de eventos cardiovasculares involucran: **a) factores de riesgo causales:** edad, tabaquismo, HTA, hipercolesterolemia, LDL-colesterol elevado, HDL-colesterol bajo y DM⁽⁸⁸⁾; **b) factores de riesgo condicionales:** incremento de TGC, lipoproteína (a), homocisteína y factores de la coagulación [fibrinógeno, inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)]⁽⁸⁹⁾; y **c) factores de riesgo predisponentes:** obesidad⁽⁹⁰⁾, inactividad física⁽⁹¹⁾, historia familiar de EAC prematura⁽⁹²⁾, sexo masculino, alteraciones psíquicas, socioeconómicas y étnicas^(93,94,95).

Existen dos modalidades diagnósticas, no invasivas, por ultrasonido, que concentran actualmente la atención como marcadores sucedáneos de enfermedad aterosclerótica y de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares^(94,95): 1) La medición del espesor íntima media carotídea (EIMC) e identificación de placa ateromatosa^(99,100) y 2) la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial para evaluar función endotelial⁽¹⁰¹⁾.

El EIMC mostró valor diagnóstico por su correlación positiva con los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y con la prevalencia y valor pronóstico de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, así como importante rol en el control de la progresión, estabilización y regresión de la enfermedad aterosclerótica con el tratamiento

hipolipemiante, antihipertensivo y el de otros factores de riesgo coronarios⁽¹⁰²⁾. En pacientes diabéticos, los cambios del ECIMC se ven reflejados por los años de evolución de la enfermedad, así como la calidad del control metabólico^(103,104,105).

El engrosamiento del complejo íntima-media carotídea (ECIMC) es un indicador temprano de arteriosclerosis, que puede medirse en forma incruenta y con un bajo costo. En la actualidad, disponemos de técnicas no invasivas como el ultrasonido (US) modo B con efecto Doppler, que permite evaluar las paredes arteriales en tiempo real y con alta resolución, determinando el grado de aterosclerosis existente, que puede variar desde la normalidad hasta la oclusión completa⁽¹⁰⁶⁾.

En los últimos años ha existido controversia entre las definiciones de la mejor ubicación arterial para la realización de la medición del ECIMC, algunos sugieren que además de la medición en carótida común, se debe hacer determinación en la bifurcación y en la carótida interna⁽¹⁰⁷⁾. Sin embargo, ha sido ampliamente utilizado el registro del ECIMC a nivel del centímetro distal (antes de la bifurcación) de la arteria carótida común, en cada proyección longitudinal, en sus paredes anterior y posterior. Tomando como valores del ECIMC el promedio de los valores obtenidos entre las determinaciones realizadas entre las carótidas derecha e izquierda. Además, se registra el valor máximo obtenido en el estudio de ambas carótidas^(107,108,117).

Las medidas se realizan de forma manual por el operador, tomándose una cuidadosa valoración del centímetro distal de las paredes carotídeas anterior y posterior, de cada lado, en procura del mayor grosor que pueda determinarse o mediante el uso de programas de computación de análisis automático⁽¹¹⁷⁾.

En base a los estudios Rotterdam y Cardiovascular Health Study (CHS), se ha considerado anormal el ECIMC > 1 mm⁽¹⁰⁹⁾, aunque recientemente otros autores proponen el valor > 0.8 mm⁽¹¹⁰⁾. En adultos, se puede considerar el ECIMC > 0.82 mm para marcar riesgo precoz de accidente cerebrovascular⁽¹¹¹⁾ y > 0.87 mm para marcar riesgo precoz para todo tipo de eventos cardiovasculares.

El punto de corte o valor considerado por muchos de los autores, y el cual tomaremos en nuestro estudio como normal para el ECIMC del adulto, es de 0,8 mm^(112-115,116).

También se registra la presencia de placas de acuerdo a su tamaño, características ecogénicas (fibrolipídica, fibrocálcica, mixtas, calcificadas, puntiformes, concéntricas, o complicadas) así como el número y ubicación de las mismas. Se define placa ateromatosa como una estructura focal que protruye hacia la luz arterial. El consenso sobre engrosamiento del ECIMC (Mannheim 2007) plantea el requisito de la placa de al menos 0,5 mm o del 50 % del valor del ECIMC adyacente, o la medición de ECIMC $> 1,5$ mm⁽¹¹⁷⁾.

Un estudio realizado por Gottsater. A, Ahgren Ar⁽¹¹⁶⁾, demostró que la disminución de la variabilidad cardíaca estaba íntimamente relacionada con el grado de la progresión de arteriosclerosis carotídea en pacientes diabéticos tipo 2, lo que los llevó a concluir que la disminución de la variabilidad cardíaca podría predecir el grado de arteriosclerosis carotídea en esos pacientes. El mismo autor, en otro trabajo⁽¹¹⁷⁾, estudió la asociación entre la NAC y aterosclerosis carotídea con el tiempo de duración de la DM tipo 2, concluyendo que la NAC está relacionada con aterosclerosis carotídea luego de 8 años de evolución de la DM.

Ditiller LA, Joffe BI y colaboradores⁽¹¹⁹⁾ concluyeron que los principales factores determinantes del ECIMC en un grupo de pacientes diabéticos tipo 1 de larga evolución fueron la edad, duración de la DM, existencia de HTA y los valores de HDL.

En nuestro estudio se pretende evaluar la asociación entre ECIMC como expresión de aterosclerosis precoz, y/o la ateromatosis, tanto carotídea como en el bulbo, con la variabilidad autonómica cardiovascular (disminución de la variabilidad latido-latido) en pacientes diabéticos tipo 2 a través del método RV. Por otra parte, se analizará la respuesta autonómica cardiovascular a través de las diferentes fases de dicho método.

INFLUENCIA DE LA ATEROESCLEROSIS CAROTÍDEA EN LA VARIABILIDAD DE LA RESPUESTA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Hipótesis de investigación

Existe relación directa entre la aterosclerosis carotídea y la variabilidad de la respuesta autonómica cardiovascular en pacientes con diagnóstico establecido de DM tipo 2.

Hipótesis operacionales

- El ECIMC se relaciona con disminución de la variabilidad latido a latido (intervalos R-R) en pacientes diabéticos. La variación latido a latido, será menor en DM tipo 2 con ECIMC y/o placas de ateromas a nivel carotídeo.
- El mayor tiempo de evolución de la DM se relacionará con mayor alteración en el ECIMC, ateromatosis carotídea y NAC.
- Con la edad, aumenta la prevalencia de NAC, ECIMC y ateromatosis carotídea en pacientes DM.
- En pacientes diabéticos con ECIMC y/o ateromas en carótidas de manera unilateral (carótida derecha o izquierda), se observará menor variación intervalo R-R, comparado con la puntuación obtenida en pacientes con carótidas sanas.
- El control glicémico estará directamente relacionado con las alteraciones del valor obtenido en la determinación del RV y del ECIMC.
- La HTA, tabaquismo y dislipidemia son determinantes independientes de mayor alteración en el valor de ECIMC y NAC.

Objetivos

1) General

Determinar la influencia de la aterosclerosis carotídea en la variabilidad de la respuesta autonómica cardiovascular en pacientes con DM tipo 2.

2) Específicos

2.1) Identificar la prevalencia de aterosclerosis carotídea incipiente, determinada a través de la medición del ECIMC.

2.2) Determinar la relación entre el tiempo de evolución de la DM con ECIMC, ateromatosis carotídea y NAC.

2.3) Determinar la relación de la edad con NAC en la población estudiada.

2.4) Determinar la relación de ECIMC y ateromatosis carotídea con la edad en la población estudiada.

2.5) Correlacionar el ECIMC y/o placa de ateroma a nivel carotídeo, con la variabilidad de la respuesta autonómica cardiovascular evidenciada a través de la puntuación del RV en pacientes diabéticos tipo 2.

2.6) Determinar en qué fase del RV existe mayor influencia del ECIMC sobre la variabilidad latido a latido.

2.7) Correlacionar el control glicémico expresado en la medición de hemoglobina A1c con el ECIMC y la variabilidad de la respuesta autonómica cardiovascular.

2.8) Determinar la relación de la HTA, tabaquismo y dislipidemia con el ECIMC y NAC en diabéticos.

Métodos

Se trata de un estudio descriptivo, analítico, comparativo y transversal. La muestra está conformada por pacientes con diagnóstico confirmado de DM tipo 2 (Según los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud y la Asociación Americana de Diabetes), quienes acudieron a control por la consulta externa del servicio de Medicina II y la Unidad de Diabetes del Hospital Vargas de Caracas (UDHV), entre enero y julio 2009. Fueron incluidos de forma aleatoria, no seleccionados y que aceptaron participar en el estudio, dando su consentimiento informado. A todos los pacientes se les realizó historia clínica completa, así como protocolo de recolección de datos clínicos y paraclínicos en forma tabulada.

Procedimientos

Se les practicó la prueba de RINES VALCARDI y ecografía vascular modo B:

1) Prueba RINES VALCARDI (RV):

Ésta fue realizada según el procedimiento previamente establecido. La prueba inició con el paciente en decúbito dorsal en reposo (al menos 3 minutos). Se practicó un electrocardiograma, empleando un electrocardiógrafo (marca Burdick EK 10) en derivación DII con las siguientes estandarizaciones: 10mm/mv y 50 mm/seg. Se realizó registro electrocardiográfico al paciente durante el

reposo (1era fase) y las siguientes etapas, en inspiración profunda (2da fase), espiración de aire profunda (3era fase); con maniobra de Valsalva (4ta fase), (clínicamente “tome aire profundo, aguante, empuje”); a continuación se realizó masaje suave del seno carotídeo derecho (5ta fase) y luego en seno carotídeo izquierdo (6ta Fase). Se registraron 15 complejos QRS por cada fase. Entre cada fase se permitió un período de reposo de al menos 2 minutos. De los registros electrocardiográficos obtenidos por cada fase se midieron los intervalos R-R en milímetros, se tomó el intervalo de mayor y el de menor duración. Se calculó la diferencia entre los mismos y posteriormente se hizo la sumatoria de las diferencias, obteniéndose una puntuación total. Se consideró como NAC todas aquellas puntuaciones de RV inferiores a 15 puntos.

2) Ecografía vascular

La ecografía vascular modo B de ambas arterias carótidas con determinación del ECIMC se realizó por un solo médico explorador ecosonografista experto y calificado, quien no conocía previamente las características clínicas de los pacientes. Las mediciones se realizaron con un solo aparato de ultrasonido modo B (Logic Book, marca General Electric, modelo 2349933/S). Se realizó el estudio con transductores lineales de alta resolución, marca General Electric, modelo BL-RS, de 10 MHZ.

Población y grupo

La población estuvo compuesta por diabéticos tipo 2, que sumaron un total de 50 pacientes y que cumplían con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión

- Individuos con diagnóstico establecido de DM tipo 2, de 12 o más años de edad, independientemente del sexo, tiempo de evolución de la enfermedad, medicación recibida, peso, talla, y raza, que acudían a control por consulta externa en la UDHV durante un semestre.

Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 12 años de edad.
- Antecedente de cirugía cervical mayor o que pudiera modificar la anatomía normal

de las estructuras vasculares del cuello o miembros.

- Pacientes con enfermedades mentales que impidían su colaboración en el estudio y condiciones del mismo.
- Pacientes con otras comorbilidades o enfermedades caquetizantes, tales como procesos infecciosos activos u otras como HIV/SIDA, neoplasias o enfermedad renal en fase terminal en tratamiento sustitutivo.

Tratamiento estadístico

La descripción de la muestra se realizó través de estadística descriptiva simple, frecuencia, porcentajes, gráficas de las variables nominales y la aplicación de la prueba chi cuadrado de Pearson o prueba de Fisher para el establecimiento de la relación entre las distintas variables cualitativas en estudio, t de student para las cuantitativas y su respectiva interpretación. Se consideró un valor estadístico significativo si el valor de $p < 0,05$ y altamente significativo si valor de $p < 0,01$.

Resultados

De los 50 diabéticos tipo 2 que constituyeron la muestra, 32 eran mujeres (64%) y 18 hombres (36%), siendo el sexo femenino el predominante en nuestro estudio.

El promedio de edad en la muestra fue de 58,9 años, con un valor mínimo de 28 años y un valor máximo de 86 años. El grupo mayoritario fue el de pacientes con edades comprendidas entre 50 y 59 años (20 pacientes ó 40% del total de la muestra) y el grupo minoritario, entre 20 a 29 años (1 paciente, 2% de la muestra) (Gráfico 1).

Según los años de evolución de la DM 2, el promedio fue de 12,8 años con un valor mínimo de 0,25 años y un máximo de 54 años, teniendo la mayoría de los pacientes más de 15 años con el diagnóstico (18 pacientes, 36% del total de la muestra) (Tabla 1).

De los 50 pacientes que conformaron la muestra, se encontró ECIMC en 17 casos (34% del total), mientras que no hubo EC IMC en 33 casos (66%) (Tabla 2).

INFLUENCIA DE LA ATEROESCLEROSIS CAROTÍDEA EN LA VARIABILIDAD DE LA RESPUESTA AUTÓNOMICA CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Gráfico 1. Pacientes con DM 2 según grupos de edad. Hospital Vargas, de enero a julio 2009

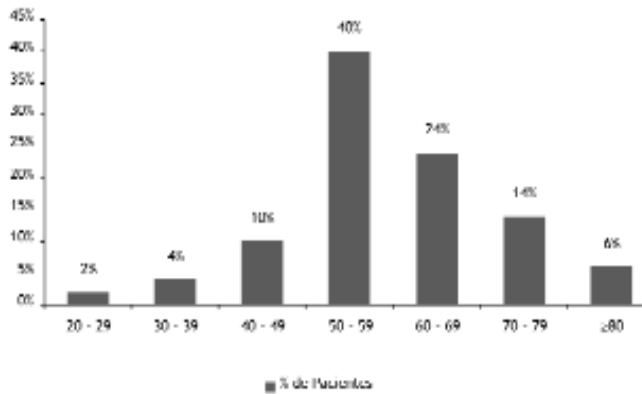


Tabla 1. Pacientes con DM 2 según tiempo de evolución de la enfermedad

Años de Evolución	#	% de Pacientes
0 a 4	14	28%
5 a 9	11	22%
10 a 14	7	14%
15 y más	18	36%
TOTAL	50	100%

Tabla 2. Prevalencia de ECIMC

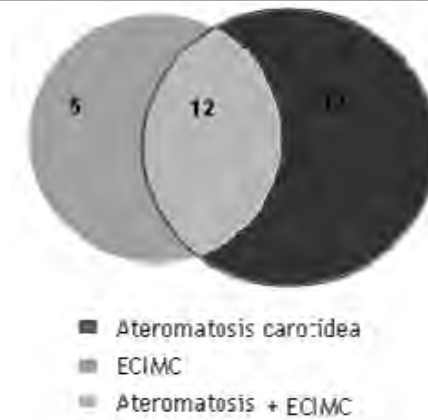
	#	% de Pacientes
ECIMC	17	34%
No ECIMC	33	66%
Total	50	100%

En los casos con ECIMC, la pared comprometida en más pacientes fue la pared anterior de la carótida izquierda (16 casos, 32% del total con ECIMC). La pared menos afectada por ECIMC fue la posterior de la carótida derecha (20% de los casos).

De los 50 pacientes, la mitad tenía ateromatosis carotídea y 25% (50%) no la tuvieron. De los 25 pacientes que presentaron ateromatosis carotídea, 13 pacientes tenían únicamente ateromatosis carotídea y 12 pacientes tenían ateromatosis carotídea + ECIMC. De los 17 pacientes con ECIMC, 5

tenían únicamente ECIMC y 12 pacientes tenían ECIMC + ateromatosis carotídea (Gráfico 2).

Gráfico 2. Prevalencia de ateromatosis carotídea + ECIMC



El grupo con mayor porcentaje de ECIMC fue el que tenía 15 años y más con diagnóstico de DM tipo 2, observándose una tendencia lineal entre tiempo de evolución de la DM y ECIMC (Tabla 3). Todos los valores de los diferentes grupos se encontraron dentro del intervalo de confianza de los otros grupos de pacientes.

Tabla 3. Tiempo de evolución de DM y ECIMC

Años de Evolución	Nº pacientes	ECIMC	%	Intervalo de confianza
0 a 4 años	14	3	21%	(4,65- 50,80)
5 a 9	11	4	36%	(10,93 - 69,21)
10 a 14	7	2	29%	(3,67-70,96)
15 y más	18	8	44%	(21,53- 69,24)
TOTAL	50	17		

También se notó que el grupo con mayor porcentaje de ateromatosis carotídea fue aquél con mayor tiempo del diagnóstico de DM tipo 2 (15 años y más, 47% de los casos); sin embargo, la tendencia lineal fue menos evidente (Tabla 4).

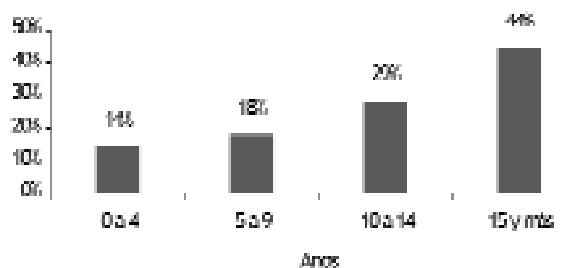
Con respecto a la prevalencia de NAC, se obtuvo que 14 pacientes (28%) tenían NAC (puntuación de RV < 15 puntos) y 36 (72%) no lo tenían.

El grupo con mayor porcentaje de NAC fue el que tenía 15 años y más del diagnóstico de DM tipo 2; evidenciándose una tendencia lineal entre tiempo de evolución de DM y NAC (Gráfico 3).

Tabla 4. Tiempo de evolución de DM y ateromatosis carotídea

Años de Evolución	# Pacientes	Ateromatosis	%	Intervalo de confianza
0 a 4	14	5	36%	(12,76- 64,86)
5 a 9	11	6	55%	(23,38- 83,25)
10 a 14	7	4	57%	(18,41- 90,10)
15 y más	18	10	56%	(30,76 - 78,47)
TOTAL	50	25		

Gráfico 3. Tiempo de evolución de DM y NAC. Hospital Vargas, enero a julio 2009



Sin embargo, aunque hubo una tendencia lineal entre la edad y NAC, en nuestra muestra el grupo con mayor porcentaje de NAC fue el de pacientes con edades comprendidas entre 50 y 59 años, correspondiéndose con el grupo que tenía mayor número de pacientes (Tabla 5). Todos los valores de los diferentes grupos se encontraron dentro del intervalo de confianza de los otros grupos de pacientes.

Tabla 5. Distribución de pacientes con NAC por edad

Edad (años)	# pacientes	NAC	%	Intervalo de confianza
20 - 29	1	0	0%	
30 - 39	2	0	0%	
40 - 49	5	1	20%	(0,51- 71,64)
50 - 59	20	7	35%	(15,39 - 59,22)
60 - 69	12	3	25%	(5,49- 57,19)
70 - 79	7	2	29%	(3,67- 70,96)
≥80	3	1	33%	(0,84- 90,57)
TOTAL	50	14		(16,23- 42,49)

Así mismo, se obtiene una tendencia lineal decreciente entre la edad y la presencia de carótidas sanas, cuando evaluamos los grupos de paciente con ECIMC, ateromatosis carotídea y ECIMC + ateromatosis carotídea. No existe una tendencia lineal clara a medida que aumenta la edad (Tabla 6).

Tabla 6. Relación de edad con carótidas sanas, ECIMC y ateromatosis

Edad (años)	# pacientes	ECIMC %	Ateromatosis %	ECIMC + Ateroma %	Carótidas sanas %
40 - 49	5	0 0%	1 20%	1 20%	3 60%
50 - 59	20	2 10%	8 40%	2 10%	8 40%
60 - 69	12	2 17%	2 17%	3 25%	5 42%
70 - 79	7	0 0%	1 14%	4 57%	2 29%
≥80	3	1 33%	1 33%	1 33%	0 0%
TOTAL	50	5	13	12	20

En los grupos de pacientes con ECIMC y con ateromatosis carotídea, el mayor porcentaje de pacientes (correspondiendo al 35% y 44% respectivamente) presentó una puntuación de RV de 0 a 15 puntos (tenían NAC), mientras que en el grupo de pacientes con carótidas sanas, el porcentaje con puntuación de RV entre 0 y 15 fue de sólo 5% (Gráfico 4); encontrándose diferencia estadísticamente significativa, tanto en el grupo ECIMC ($p=0,033$) como en grupo con ateromatosis carotídea ($p=0,0132$) con respecto al grupo de pacientes con carótidas sanas.

Encontramos que en los grupos de pacientes con ateroma en carótida derecha, carótida izquierda y bulbo carotídeo, el mayor porcentaje de pacientes presentó puntuación de RV menor a 15 (presentaban NAC): sin embargo, en el grupo con ateroma en ambas carótidas no fue así, encontrándose el mayor porcentaje de pacientes en el grupo con puntuación de RV entre 16 a 30 (50%). Al determinar la correlación entre la ubicación del ateroma y la puntuación del RV en cada uno de los grupos estudiados, el análisis estadístico no fue significativo con valores de $p > 0,05$. p (carótida D)=0,59. p (carótida Izq)=0,99. p (ambas carótidas)=0,32. p (bulbo)=0,06.

Al estudiar la variabilidad en cada fase del RV en los grupos con ECIMC, ateromatosis carotídea

INFLUENCIA DE LA ATEROESCLEROSIS CAROTÍDEA EN LA VARIABILIDAD DE LA RESPUESTA AUTÓNOMICA CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

y carótidas sanas, encontramos que la única relación estadísticamente significativa fue en la maniobra de compresión carotídea derecha ($p=0.03$), en donde se observa como el promedio de la puntuación obtenida es menor en los pacientes que presentan ateroma con respecto a los pacientes que presentan carótidas sanas. El análisis estadísticamente fue no significativo para las otras fases del RV, con una $p > 0,05$. p (R)= 0,76. p (IN)=0,61. p (ES)= 0,52. p (VAL)= 0,95. p (CARD)= 0,03. p (CARI)= 0,91(Tabla 7).

Tabla 7. Correlación ateromatosis carotídea y ECIMC y carótidas sanas con variabilidad en cada fase del RINES VALCARDI

	R	IN	ES	VAL	CAR D	CAR I
Carótidas sanas	2,15	6,85	4,25	5,50	5,55	3,45
Con ECIMC	2,12	5,35	3,59	5,18	3,47	3,88
Con ateromatosis	2,44	5,80	3,28	5,16	3,12	3,60

Al determinar la relación existente entre tabaquismo, HTA, control glicémico (establecido por hemoglobina A1c) y dislipidemia con NAC, ECIMC y ateromatosis carotídea en nuestra muestra, encontramos que la única relación estadísticamente significativa fue entre HTA con ECIMC y ateromatosis carotídea con una $p=0,004$ y $p=0,021$ respectivamente.

Discusión

El presente estudio propone evaluar la influencia de la aterosclerosis carotídea (desde sus fases iniciales a través de la determinación del ECIMC como la expresión más temprana de aterosclerosis), en la variabilidad de la respuesta autonómica cardiovascular evaluada a través del RV, en una muestra de pacientes con DM tipo 2.

De los 50 diabéticos tipo 2 estudiados, el sexo predominante fue el femenino (64%); el promedio de edad fue de 58,9 años, siendo el grupo etario mayoritario el de 50-59 años y, según los años de evolución de la DM tipo 2, el mayor número de pacientes tenían más de 15 años de diagnóstico (36% del total).

Dentro de las complicaciones crónicas de la DM, la NAC constituye una de las variantes de neuropatía diabética y resulta del daño de las fibras nerviosas autonómicas que inervan el corazón y los vasos^(16,21). Se considera el predictor de mortalidad más importante cuando se le compara con: presión arterial sistólica, pie diabético, índice de masa corporal, proteinuria, neuropatía sensitiva y enfermedad macrovascular⁽¹²²⁾.

En la muestra estudiada se encontró que 28% tenían NAC y 72% no la tenían, lo cual se corresponde con la bibliografía consultada, que refiere que la NAC afecta de forma silenciosa a una alta proporción de pacientes diabéticos (7 a 27% aproximadamente)⁽¹⁶⁾.

Así mismo, el grupo de pacientes con mayor porcentaje de NAC fue el que tenía 15 años y más de diagnóstico de DM; evidenciándose una tendencia lineal entre tiempo de evolución de DM tipo 2 y NAC. En cuanto a esta relación, se encontraron referencias en la bibliografía. Aunque los signos y síntomas de NAD no se presentan sino hasta después de largo tiempo de evolución de la DM, la NAD subclínica puede ocurrir dentro del año siguiente al diagnóstico de DM tipo 2 ó a los 2 años en pacientes diabéticos tipo 1⁽¹⁶⁾. El estudio EURODIAB IDDM informó una prevalencia de NAC de 36% en sujetos diabéticos, lo que se correlacionó con incremento en la edad, duración de la DM y nivel de hemoglobina A1c⁽¹⁶⁾. Así pues, la mayoría de los estudios demuestran una fuerte relación entre NAC, con los siguientes factores: mayor edad del sujeto, tiempo más largo de evolución de la DM, niveles de hemoglobina A1c altos, colesterol HDL bajo, TGC en ayunas elevados, presencia de microalbuminuria y presencia de retinopatía, neuropatía periférica y enfermedad cardiovascular^(54,58,67,86,95).

En cuanto a relación entre edad del paciente y NAC, en el estudio realizado por L. Chacín⁽⁶⁶⁾, se evidenció que tanto en el grupo de pacientes sanos (control) como en el grupo de diabéticos, existía una tendencia progresiva a la disminución del promedio de puntuación de RV a medida que avanza la edad, observándose que en los grupos de mayor edad prácticamente hay una tendencia a igualarse

los promedios de los diabéticos y los controles, e incluso inversión de la tendencia previa. El fenómeno de disminución progresiva de las respuestas reflejas cardiovasculares con la edad ha sido anteriormente descrito por otros autores, y pareciera corresponder a un proceso degenerativo en los elementos constitutivos de la vía refleja visceral, sin embargo se ha planteado que pudiera estar relacionado con la pérdida de la capacidad de respuesta de los órganos involucrados.

Al relacionar edad y NAC en nuestro trabajo, se evidenció una tendencia lineal, sin embargo, el grupo con mayor porcentaje de NAC fue el de pacientes con edades comprendidas entre 50 y 59 años (el cual no era el grupo con mayor edad, pero sí el que tenía mayor número de pacientes).

La ecografía bidimensional de las arterias carótidas cuantifica el ECIMC como marcador de aterosclerosis precoz⁽¹²⁴⁾. Varios estudios han demostrado una fuerte correlación entre el ECIMC y los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV)^(126,127,128). Durante las últimas décadas, se ha determinado que el ECIMC inicial es un predictor independiente de eventos cardiovasculares clínicos futuros⁽¹²⁹⁻¹³³⁾, lo que se comprobó en pacientes sintomáticos y asintomáticos de todas los grupos etarios, inclusive adultos jóvenes sanos^(127,130). En el estudio ARIC⁽¹²⁹⁾ que evaluó 12800 individuos entre 45-64 años, no portadores de enfermedad cardiovascular (ECV) conocida, un ECIMC promedio > 1mm al inicio, se mostró asociado a riesgo significativamente aumentado de eventos coronarios clínicos en un período de seguimiento de 4-7 años; en comparación con ECIMC promedio ≤ 1 mm. En un estudio prospectivo con 1288 finlandeses varones seguidos por 2,5 años, el riesgo de infarto agudo de miocardio (IM) estuvo asociado al ECIMC en un riesgo 2,2 veces mayor (p = NS); la presencia de placas carótidas pequeñas, a un riesgo 4,2 veces mayor (p<0,01) y de placas grandes (“estenóticas”), a un riesgo 6,7 veces mayor (p<0,01), en comparación a varones sin alteración estructural en la pared de la arteria carótida, al inicio del estudio⁽¹³⁰⁾.

El estudio de Salud Cardiovascular⁽¹³²⁾, con 5858 individuos menores de 65 años de edad y sin antecedentes de EAC, demostró que aquéllos con

mayor ECIMC inicial presentaron una incidencia significativamente mayor de eventos cardiovasculares durante 6 años de seguimiento. El estudio Rotterdam⁽¹³¹⁾ siguió alrededor de 8000 individuos menores de 55 años de edad, posterior a realizar ultrasonido de carótida, con un seguimiento promedio de 2,7 años y se comparó el ECIMC inicial entre individuos con y sin eventos cardiovasculares. El ECIMC inicial fue significativamente mayor en los individuos que presentaron eventos que en los asintomáticos. Una diferencia de 0,163mm en el ECIMC estaba asociada a una razón de posibilidades de 1,41 para ACV y de 1,43 para IM.

En nuestro estudio, se encontró una alta prevalencia de aterosclerosis carotídea. De los 50 pacientes que conformaron la muestra, se encontró ECIMC en 34% del total, mientras que no hubo ECIMC en 66% del total de la muestra. De los casos con ECIMC, la pared comprometida en mayor porcentaje fue la anterior de la carótida izquierda. De los 50 pacientes, 50% tuvieron ateromatosis carotídea y 50% no la tuvieron. De los 25 pacientes que tuvieron ateromatosis carotídea, 13 pacientes tenían únicamente ateromatosis carotídea y 12 tenían ateromatosis carotídea + ECIMC. De los 17 pacientes con ECIMC, 5 tenían únicamente ECIMC.

En los principales estudios poblacionales realizados hasta el momento, se ha observado una correlación positiva entre los principales FRCV y los valores de CIMC. La edad, los valores de TAS y la concentración de cLDL son factores determinantes del CIMC en la mayoría de los estudios, tanto en población sana sin FRCV conocidos, como en el grupo de sujetos de FRCV y/o ECV⁽¹²⁴⁾.

En nuestro estudio se correlacionó ECIMC y ateromatosis carotídea con años de evolución de la DM tipo 2, y se observó que el grupo con mayor porcentaje de ECIMC fue el que tenía 15 años y más del diagnóstico de DM tipo 2 (44% del total de la muestra); evidenciándose una tendencia lineal entre tiempo de evolución de la DM y ECIMC, lo cual confirma una de las hipótesis operacionales de nuestro estudio. Por otra parte, el grupo con mayor porcentaje de ateromatosis carotídea fue aquél con mayor tiempo de diagnóstico de DM tipo 2 (15

INFLUENCIA DE LA ATEROESCLEROSIS CAROTÍDEA EN LA VARIABILIDAD DE LA RESPUESTA AUTÓNOMICA CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

años y más, 47% de los casos), sin embargo la tendencia lineal fue menos evidente.

Al analizar los pacientes que presentaban ECIMC, ateromatosis carotídea o ECIMC + ateromatosis carotídea, no se observó una tendencia clara de aumentar la prevalencia a mayor edad. Por otra parte, sí se observó que con el aumento de la edad, disminuyó la probabilidad de carótidas sanas.

En el estudio llevado a cabo por Gianaros PJ y colaboradores⁽¹⁰⁾, se evaluó la asociación entre disminución de la sensibilidad de los barorreceptores y el ECIMC. Los resultados sugirieron que la aterosclerosis subclínica, específicamente en una región con alta densidad de barorreceptores como el bulbo carotídeo, está asociada con disminuida sensibilidad de los barorreceptores.

En nuestro estudio nos propusimos entonces evaluar la asociación entre el ECIMC y/o la ateromatosis, tanto carotídea como en el bulbo, con la variabilidad autonómica cardiovascular (disminución de la variabilidad latido-latido) en pacientes diabéticos tipo 2 a través del método RV. También se analizó la respuesta autonómica cardiovascular a través de las diferentes fases de dicho método.

Al relacionar puntuación de RV en pacientes con aterosclerosis (pacientes con ECIMC y con ateromatosis carotídea) y puntuación de RV en pacientes con carótidas sanas, se encontró que el mayor porcentaje de los pacientes con ECIMC y ateromatosis carotídea (correspondiendo al 35% y 44% respectivamente) presentó una puntuación de RV de 0 a 15 puntos (tenían NAC); mientras que en el grupo de pacientes con carótidas sanas, el porcentaje con puntuación de RV entre 0 y 15 fue de sólo 5%, encontrándose diferencia estadísticamente significativa, lo cual corrobora que el ECIMC se relaciona con la disminución de la variabilidad latido a latido (intervalos R-R) en pacientes diabéticos.

Un estudio realizado por Gottsater A, Ahgren Ar⁽¹¹⁶⁾ demostró que la disminución de la variabilidad cardíaca estaba íntimamente relacionada con el grado de progresión de arteriosclerosis carotídea en diabéticos tipo 2, lo que los llevó a concluir que

la disminución de la variabilidad cardíaca podría predecir el grado de arteriosclerosis carotídea en esos pacientes. El mismo autor, en otro trabajo⁽¹¹⁷⁾, estudió la asociación entre NAC y aterosclerosis carotídea con el tiempo de duración de la DM tipo 2, concluyendo que NAC en estos pacientes está asociada con aterosclerosis carotídea luego de 8 años de evolución de la DM.

Al relacionar puntuación de RV con ubicación de la ateromatosis carotídea, encontramos que en el grupo de pacientes con placa en carótida derecha, placa en carótida izquierda y placa en el bulbo carotídeo, presentaba puntuación de RV diagnóstica para NAC, sin embargo en el grupo con placa en ambas carótidas no fue así, encontrándose en este último grupo, 50% de los pacientes con puntuación de RV entre 16 a 30 puntos, siendo el análisis estadístico no significativo, al correlacionar cada uno de los grupos estudiados con la ubicación del ateroma y la puntuación de RV.

Por otra parte, al correlacionar ateromatosis carotídea, ECIMC y carótidas sanas con variabilidad en cada fase del RV, encontramos que la única relación estadísticamente significativa se demostró en la maniobra de compresión carotídea derecha, en donde se notó como el promedio de la puntuación obtenida es menor en los pacientes que presentaron placa y ECIMC con respecto a los pacientes con carótidas sanas.

Al hacer la correlación entre control glicémico, tabaquismo, dislipidemia e HTA con NAC, ECIMC y ateromatosis carotídea, encontramos que la única correlación estadísticamente significativa fue entre HTA con ECIMC y ateromatosis carotídea.

La presión arterial es uno de los factores que ha demostrado una asociación lineal positiva con el engrosamiento de la pared arterial en múltiples estudios, siendo una de las causas principales de ajuste del ECIMC en todos ellos. No existe un valor umbral a partir del cual se observa un mayor efecto sobre el desarrollo de aterosclerosis. En el estudio Rotterdam⁽¹³¹⁾, se observó una diferencia media de 0,07 mm en el ECIMC de aquellos pacientes con PAS elevada de forma aislada (PAS

≥ 160 mmHg y PAD < 90 mmHg) sin tratamiento previo con hipotensores, respecto a aquéllos que presentaron valores normales.

Como se mencionó anteriormente, Dittler LA, Joffe BI y colaboradores⁽¹¹⁹⁾, concluyeron que los principales factores determinantes del ECIMC en un grupo de pacientes diabéticos tipo 1 de larga evolución, fueron la edad, la duración de la diabetes, la existencia de HTA y los valores de HDL. En nuestro caso, se encontró relación entre mayor tiempo de evolución de la DM tipo 2, ECIMC y de los otros FRCV analizados, sólo con HTA.

Conclusiones

1.- Existe una relación directa entre la aterosclerosis carotídea y la variabilidad de la respuesta autonómica cardiovascular, en diabéticos tipo 2.

2.- Los pacientes diabéticos tipo 2 con ECMIC y/o placas de ateromas a nivel carotídeo, presentan mayor prevalencia de NAC que los que tienen carótidas sanas.

3.- A mayor tiempo de evolución de DM tipo 2, se presenta mayor alteración en el EICMC, ateromatosis carotídea y NAC.

4.- Existe mayor prevalencia de NAC a medida que avanza la edad, sin embargo no se evidenció esta tendencia al relacionar edad con aterosclerosis carotídea.

5.- No encontramos diferencia significativa entre la ubicación del ECIMC y/o ateromas en las diferentes regiones de las arterias carótidas (carótida derecha o izquierda), con mayor prevalencia de NAC.

6.- El ECIMC y ateromatosis carotídea no repercuten de manera significativa en cada fase del RV. La única fase que de manera individual resultó afectada significativamente fue la maniobra de compresión carotídea derecha, donde el promedio de la puntuación obtenida fue menor en los pacientes que presentaron placa y ECIM con respecto a los pacientes con carótidas sanas.

7.- El control glicémico no tuvo relación significativa con la presencia de NAC ni aterosclerosis carotídea.

8.- La presencia de HTA es un factor determinante de mayor ECIMC y ateromatosis carotídea, no encontrándose influencia significativa con tabaquismo y dislipidemia.

Referencias

- Standards of Medical Care in Diabetes. ADA. Diabetes Care 2005; 28 (supplement 1): S4-S36.
- Barceló A, Rajpathak S. Incidence and prevalence of diabetes mellitus in the Americas. Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health 2001; 10(5): 300-8. <http://www.paho.org/English/DD/PUB/v10n5-barcelo.pdf>.
- Chacín L. Unidos Contra la Diabetes. 1° Edición: Unidad de Diabetes del Hospital Vargas. Caracas, Venezuela, 1999. NP 13-60.
- Vinik A, Maser R, Mitchell B, Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. Diabetes Care. 2003; 26:1553-1579.
- Ziegler D, Dannehl K, Volksw D, Muhlen H, Spuler M, Gries FA. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis and standard test of heart-rate variation in newly diagnosed IDDM patients. Diabetes Care 1992; 15:908-911.
- Jatem E, Rojas C. Diagnóstico de la neuropatía autonómica cardiovascular diabética mediante la monitorización de la frecuencia cardíaca (RINES VALCARDI-MONITOR). Caracas, Venezuela 2008.
- Dvorkin M, Duarte M, Presión arterial. En Best and Taylor. Bases Fisiológicas de la Práctica Médica. Sección 2, Sistema Cardiovascular Cap. 16. 13va Edición en Español, Editorial Panamericana 2003 241-244 y 252-254
- Poredos P. Intima - media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis. Vasc Med. 2004; 9(1):46-54.
- Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. Circulation. 1986; 74:1399-06.
- Gianaros PJ, Jennings JR. Greater intima media thickness in the carotid bulb is associated with reduced baroreflex sensitivity. Am J hypertens. 2002. Jun 15(6). Pennsylvania, USA.
- Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. Revista de la asociación latinoamericana de diabetes. 2009. <http://revistaalad.com.ar>
- Standards of medical care in diabetes. ADA. Diabetes care 2009; 32(suppl 1).
- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003;26:3160- 3167
- Lebovitz, HL. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. In: Lebovitz, HL. Editor. Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders. Fourth Edition. USA: American Diabetes Association; 2004: 5-73.
- Ponder SW, Sullivan S, McBath G. Type 2 Diabetes Mellitus in Teens. Diabetes Spectrum 2000; 2: 95-105.
- Niño M, Ortiz C; Gómez C. Neuropatía autonómica cardiovascular en el paciente diabético. Med UNAB. Vol 10, n°3, Noviembre 2007.
- Krendel DA, Costigan, DA, Hopkins, LC. Successful treatment of neuropathies in Patients with Diabetes Mellitus. Arch Neurol. 1995; 52:1053.
- Grupo UKPDS. Effect of Intensive Blood-glucose Control with Metformin on Complications in Overweight Patients with Type 2 Diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998; 352: 854-65.
- The Diabetes Control and Complication Trial (DCCT). The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-term Complications in Insulin-dependent Diabetes Mellitus. N Eng J Med. 1993; 329: 977 - 986.
- Briceño R. Relación entre neuropatía autonómica cardiovascular y cambios sugestivos de isquemia en prueba de esfuerzo en pacientes diabéticos tipo 2 en el servicio de medicina interna del hospital Central Universitario "Dr Antonio Maria Pineda". Barquisimeto, Edo Lara febrero 2006- Enero 2007.
- Maser RE, Mitchell BD, Vinik A, Freeman R. The association Between Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Mortality in Individuals with Diabetes: A Meta-Analysis. Diabetes Care. 2003; 26:1895.

INFLUENCIA DE LA ATEROESCLEROSIS CAROTÍDEA EN LA VARIABILIDAD DE LA RESPUESTA AUTÓNOMICA CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

22. Karavanaki K, Baum JD, Prevalence of Microvascular and Neurologic Abnormalities in a population of diabetic children. *J pediatr Endocrinol.* 1999; 12: 411-422.
23. Fraser DM, Campbell IW, Ewig DJ, Murray A, Neilson JM, Clarke BF. Peripheral and autonomic nerve function in newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes.* 1977; 26: 546-550.
24. Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M. Mortality in Diabetic Patients with Cardiovascular Autonomic Neuropathy. *Diabetes Med.* 1993; 10:820-824.
25. Page MM, Watkins PJ: Cardiorespiratory Arrest and Diabetic Autonomic Neuropathy. *Lancet.* 1978; 1:14-16.
26. Smulders Y, Jager A, Gerritsen J, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer C: Cardiovascular Autonomic Function is Associated with Micro-albuminuria in Elderly Caucasian Subjects with Impaired Glucose Tolerance or Type 2 Diabetes: the Hoorn Study. *Diabetes Care.* 2000; 23:1368-1375.
27. Zander E, Schultz B, Heinke P, Grimberger E, Zander G: Importance of Cardiovascular Autonomic Dysfunction in IDDM Subjects with Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care.* 1989; 12:259-264.
28. Spallone V, Gambardella S, Maiello MR, Barini A, Frontoni S, Menzinger G: Relationship Between Autonomic Neuropathy, 24-hour Blood Pressure Profile, and Nephropathy in Normotensive IDDM. *Diabetes Care.* 1994; 17:578-584.
29. Hilsted J. Pathophysiology in Diabetic Autonomic Neuropathy: Cardiovascular, Hormonal, and Metabolic Studies. *Diabetes.* 1982; 31:730-737.
30. Winocour PH, Dhar H, Anderson DC. The Relationship between Autonomic Neuropathy and Urinary Sodium and Albumin Excretion in Insulin-treated Diabetics. *Diabet Med.* 1986; 3:436-440.
31. Strojek K, Grzeszczak W, Gorska J, Leshinger MI, Ritz E. Lowering of Microalbuminuria in Diabetic Patients by a Sympathetic Agent: Novel Approach to Prevent Diabetic Nephropathy? *J Am Soc Nephrology.* 2001; 12:602-605.
32. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, Lormeau B, Paries J, Cosson E, Paycha F, Leutenegger M, Attali JR. Predictive Value of Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetic Patients with or without Silent Myocardial Ischemia. *Diabetes Care.* 2001; 24:339-343.
33. Toyry JP, Niskanen LK, Lansimies EA, Partanen KPL, Uusitupa MJ. Autonomic Neuropathy Predicts the Development of Stroke in Patients with Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Stroke.* 1996; 27:1316-1318.
34. Menzinger G, Gambardella S, Spallone V. The Relationship of Autonomic Neuropathy to other Diabetic Complications. *Diabetes Med.* 1993; 10 (suppl 2):74S-76S.
35. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Intern Med.* 1980; 92: 308-311.
36. Cohen JA, Jeffers BW, Fadut D, Marcoux M, Schrier RW. Risk for Sensorimotor Peripheral Neuropathy and Autonomic Neuropathy in Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Muscle Nerve.* 1998; 21:72-80.
37. Ewing DJ, Martin C, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function test: 10 years experience in Diabetes. *Diabetes care.* 1985; 19:491-498.
38. Giris J, Costa F, Biaggioni I. Spectrum of Autonomic Cardiovascular Neuropathy in Diabetes. *Diabetes Care.* July 2003; 28:7.
39. Lloyd-Mostyn RH, Watkins PJ: Total Cardiac Denervation in Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes.* 1976; 25:748-751.
40. Turpeinen A, Vanninen E, Kuikka J, Uusitupa M: Demonstration of Regional Sympathetic Denervation of the Heart in Diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19:10.
41. Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC. Regression and Progression of Cardiac Sympathetic Denervation Complicating Diabetes: an Assessment by C-11 Hydroxyephedrine and Positron Emission Tomography. *Metabolism.* 1999; 48:92-101.
42. Granberg V, Ejksjaer N, Peakman M, Sundkvist G. Autoantibodies to Autonomic Nerves Associated with Cardiac and Peripheral Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care.* 2005; 28:8.
43. Davis SN, Shavers C, Costa F, Mosqueda-Garcia R. Role of Cortisol in the Pathogenesis of Deficient Counter regulation Following Antecedent Hypoglycemia. *J Clin Invest.* 1996; 98:680-691.
44. Hoeldtke RD, Boden G. Epinephrine Secretion, Hypoglycemia Unawareness, and Diabetic Autonomic Neuropathy. *Ann Intern Med.* 1994; 120:512-517.
45. Hilsted J, Richter E, Madsbad S, Tronier B. Metabolic and Cardiovascular Responses to Epinephrine in Diabetic Autonomic Neuropathy. *N Eng J Med.* 1987; 317:7.
46. DCCT Research Group. The Effect of Intensive Diabetes Therapy on Measures of Autonomic Nervous System Function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia.* 1998; 41:416-423.
47. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, Turner LA. Increased Intraoperative Cardiovascular Morbidity in Diabetics with Autonomic Neuropathy. *Anesthesiology.* 2000; 92:1311-1318.
48. Sobotka PA, Liss HP, Vinik AI. Impaired Hypoxic Ventilatory Drive in Diabetic Patients with Autonomic Neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 62:658-663.
49. Varios. Position paper: Orthostatic Hypotension, Multiple System Atrophy (the Shy Drager Syndrome) and Pure Autonomic Failure. *J Auton Nerv Syst.* 1996; 58:123-124.
50. Low PA, Walsh JC, Huang CY, McLeod JG. The Sympathetic Nervous System in Diabetic Neuropathy: a Clinical and Pathological Study. *Brain.* 1975; 98:341-356.
51. Dandona P, Fonseca V, Mier A. Diarrhea and Metformin in a Diabetic Clinic. *Diabetes care.* 1983; 6:472.
52. Hilsted J, Galbo H, Parving HH, Christensen NJ, Benn J. Hemodynamics in Diabetic Orthostatic Hypotension. *J Clin Invest.* 1981; 68:1427-1434.
53. Kahn JK, Sisson JC, Vinik AI. Prediction of Sudden Cardiac Death in Diabetic Autonomic Neuropathy. *J Nucl Med.* 1988; 29:1605-1606.
54. Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, Dayanikli F, Ficaro E, Sandford T, Wieland DM, Pfeifer MA, Schwaiger M. Cardiac Sympathetic dysfunction in diabetes: Implications for Enhanced Cardiovascular Risk. *Circulation.* 1998; 98:961-968.
55. Suarez GA, Kottke TE, Callahan MJ, Norell JE, O'Brien PC, Dyck PJ. Is Autonomic Neuropathy an Important Cause of Sudden Death in Diabetes Mellitus? *Neurology* 56 (Suppl 3) 2001; A208.
56. Ziegler D, Gries FA, Spuler M, Lessmann F, Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy multicenter study group. The epidemiology of diabetic neuropathy. *J diabetic Complications.* 1992; 6; 49-57.
57. Hartikainen J, Mantysaari M, Kuikka J, Lansimies E, Pyorala K. Extent of Cardiac Autonomic Denervation in Relation to Angina on Exercise Test in Patients with Recent Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 1994; 74:760-763.
58. Ziegler D. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy: Prognosis, Diagnosis and Treatment. *Diabetes Metab Rev.* 1994; 10:339-383.
59. Strojek K, Grzeszczak W, Gorska J, Leshinger MI, Ritz E. Lowering of Microalbuminuria in Diabetic Patients by a Sympathetic Agent: Novel Approach to Prevent Diabetic Nephropathy? *J Am Soc Nephrology.* 2001; 12:602-605.
60. Tomoda H, Yoshioka K, Siina Y, Tagawa R, Ide M, Suzuki Y. Regional Sympathetic Denervation Detected by Iodine 123 Metaiodobenzylguanidine in Non-Q-Wave Myocardial Infarction and Unstable angina. *Am Heart J.* 1994; 128:452-458.

61. Hoeldtke RD, Boden G. Epinephrine Secretion, Hypoglycemia Unawareness, and Diabetic Autonomic Neuropathy. *Ann Intern Med.* 1994; 120:512-517.
62. Merlet P, Valette H, Dubois-Rande JL, Moysse D, Duboc D, Dove P, Bourguignon MH, Benvenuti C, Duval AM, Agostini D, Loisanche D, Castaigne A, Syrota A. Prognostic Value of Cardiac Metaiodobenzylguanidine Imaging in Patients with Heart Failure. *J Nucl Med.* 1992; 33:471-477.
63. Nakajima K, Bunko H, Taki J, Shimizu M, Muramori A, Hisada K. Quantitative Analysis of 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) Uptake in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am Heart J.* 1990; 119:1329-1337.
64. Wichter T, Hindricks G, Lerch H, Bartenstein P, Borggreffe M, Schober O, Breithardt G. Regional Myocardial Sympathetic Dysinnervation in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation.* 1994; 89:667-683.
65. Sandroni P, Benarroch EE, Low PA. Pharmacological Dissection of Components of the Valsalva maneuver in Adrenergic Failure. *J Appl Physiol.* 1991; 71:1563-1567.
66. Chacín L. Neuropatía Autonómica Diabética Nuevo Método de Evaluación Diagnóstica. *Arch del Hosp Vargas.* 1981; XXIII, 3 – 4:17-41.
67. Wallace A, Waugh R. Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular. En *Fisiopatología.* Cap. 12. 2da Edición, Editorial Panamericana 1988 813-815.
68. Silverthorn D. *Human Physiology.* Prentice-Hall, 1998; chap. 15: 429-437
69. Robertson D, Hollister AS, Biaggioni I, Netterville JL, Mosqueda-García R, Robertson RM. The diagnosis and treatment of baroreflex failure. *N Engl J Med* 1993; 339: 1449-1455
70. Hainsworth R: Reflex from de heart. *Physiology Rev* 71:617, 1991 7. Pearson PB: Modulation of cardiovascular control mechanism and their interaction. *Physiology Rev* 76: 193, 1996.
71. Smith P, Jago R, Heath D. Anatomical variation and quantitative histology of the normal and enlarged carotid body. *J Pathol* 1982; 137:287-304.
72. Gonzalez C, Almaraz L, Obeso A, Rigual R. Carotid body chemoreceptors: from natural stimuli to sensory discharges. *Physiology Rev* 1994; 74:829-98.
73. Lahiri S, Rozanov C, Roy A, Storey B, Buerk DG. Regulation of oxygen sensing in peripheral arterial chemoreceptors. *Int J Biochem Cell Biol* 2001; 33:755-74.
74. Lack EE. Anatomy and physiology of peripheral arterial chemoreceptors. En: *Pathology of adrenal and extra-adrenal paraganglia.* Philadelphia: WB Saunders Company; 1994.p. 1-14.
75. McDonald DM, Larue DT. The ultrastructure and connections of blood vessels supplying the rat carotid body and carotid sinus. *J Neurocytol* 1983; 12:117-53.
76. Barnett S, Mulligan E, Wagerle LC, Lahiri S. Measurement of carotid body blood flow in cats by use of radioactive microspheres. *J Appl Physiology* 1988; 65:2484-9.
77. Nimbkar NV, Lateef F. Carotid body dysfunction: the possible etiology of non-insulin dependent diabetes mellitus and essential hypertension. *Med Hypotheses* 2005; 65:1067-75.
78. Álvarez-Buylla R, de Álvarez-Buylla ER. Carotid sinus receptors participate in glucose homeostasis. *Respir Physiology* 1988; 72:347-59.
79. Bin-Jalilah I, Maskell PD, Kumar P. Indirect sensing of insulin induced hypoglycemia by the carotid body in the rat. *J Physiology* 2004; 556:255-66.
80. Penicaud L, Leloup C, Fioramonti X, Lorsignol A, Benani A. Brain glucose sensing: a subtle mechanism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9:458-62.
81. Marshall JM. Peripheral chemoreceptors and cardiovascular regulation. *Physiology Rev* 1994; 74:543-94.
82. Hainsworth R, Karim F, Sofola OA. Left ventricular inotropic responses to stimulation of carotid body chemoreceptors in anaesthetized dogs. *J Physiology* 1979; 287:455-66.
83. Reddy KS, Yusuf S. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. *Circulation* 1998; 97:596-601.
84. Husten L. Global epidemic of cardiovascular disease predicted. *Lancet* 1998; 352:15-30.
85. Barth JD. An update on carotid ultrasound measurement of intima-media thickness. *Am J Cardiol* 2002;89 (suppl):32B-39B
86. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D y col. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837-1847.
87. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH y col. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association's Task Force on Risk Reduction. *Circulation* 1998; 97:1876-1887.
88. Eckel RH. Obesity in heart disease. A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1997; 96:3248-3250.
89. Fletcher GF, Balady G, Blair SN y col. Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all americans. A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology. American Heart Association. *Circulation* 1996; 94:857-862.
90. Myers RH, Kiely DK, Cupples LA y col. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *Am Heart J* 1990; 120:963-969.
91. Grundy SM. Primary prevention of coronary heart disease: integrating risk assessment with intervention. *Circulation* 1999; 100: 988-998.
92. Hopkins PN, Williams RR. A survey of 246 suggested coronary risk factors. *Atherosclerosis* 1981; 40:1-52.
93. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP y col. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1262-1275.
94. Geroulakos G, O'Gorman D, Nicolaidis A y col. Carotid intima-media thickness: correlation with the British Regional Heart Study risk score. *J Intern Med.* 1994; 235:431-433.
95. Family Heart Study Group. British Family Heart Study: its design and method, and prevalence of cardiovascular risk factors. *Br J Gen Pract.* 1994; 44:62-67.
96. Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M y col. Carotid plaque area a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke* 2002; 33:2916-2922.
97. De Groot E, Hovingh GK, Wiegman A y col. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109[suppl III]: III-33-III-38.
98. Mancini J, M Dahlof B, Diez J. Surrogate markers for cardiovascular: structural markers. *Circulation* 2004; 109 [suppl IV]: IV-22-IV-30.
99. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial Dysfunction A Marker of Atherosclerotic Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:168-175
100. Bots ML, Evans G, Riley W y col. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view. *Stroke.* 2003; 34:2985-2994.
101. Kawamoto R, Tomita H, Ohtsuka N, Inoue A, Kamitani A. Metabolic syndrome, diabetes and subclinical atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness. *J Atheroscler Thromb.* 2007; 14(2):78-85.
102. Brohall G, Oden A, Fagerberg B. Carotid artery intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabetes Med.* 2006;

INFLUENCIA DE LA ATEROESCLEROSIS CAROTÍDEA EN LA VARIABILIDAD DE LA RESPUESTA AUTÓNOMICA CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

- 23(6):609-16.
103. Poredos P. Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis. *Vasc Med*. 2004; 9(1):46-54.
104. Mackinnon AD, Jerrard-Dunne P, Sitzer M, Buehler A, Von Kegler S, Markus H. Rates and determinants of site-specific progression of carotid artery intima-media thickness. The carotid atherosclerosis progression study. *Stroke*. 2004; 35:2150-54.
105. Pignoli P. Ultrasound B-mode imaging for arterial wall thickness measurement. *Atheroscl Rev*. 1984; 12:177-84.
106. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986; 74:1399-06.
107. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P y col. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke*. 1999; 30(4):841-50.
108. De Groot E, Hovingh GK, Wiegman A y col. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109 [suppl III]: III-33-III-38.
109. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ y col. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;96:1432-1437
110. Yamasaki Y, Kodama M, Nishizawa H, Sakamoto K, Matsuhisa M, Kajimoto Y. Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2000; 23:1310-15.
111. Kim CS, Kim HJ, Won YJ, Kim DJ, Kang ES, Ahn CW. Normative values of carotid artery intima-media thickness in healthy Korean adults and estimation of macrovascular diseases relative risk using this data in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006; 72 (2):183-9.
112. Junyent M, Gilabert R, Núñez I, Corbella E, Vela M, Zambón D, Ros E. Carotid ultrasound in the assessment of preclinical atherosclerosis. Distribution of intima-media thickness values and plaque frequency in a Spanish community cohort. *Med Clin (Barc)*. 2006;126 (14) :554.
113. Lee EJ, Kim HJ, Bae JM, Kim JC, Han HC, Park CS. Relevance of common carotid intima-media thickness and carotid plaque as risk factors for ischemic stroke in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Neuroradiol*. 2007;28(5):916-9.
114. Fernández L. Aplicaciones del ultrasonido diagnóstico en las complicaciones cardiovasculares de la diabetes mellitus. Cap. 9. En: Chacín L. *Diabetes y Enfermedad Cardiovascular*. Publicación de la Unidad de Diabetes del Hospital Vargas. 2006:197-218.
115. Chacín, N, Gomes S y col, Diabetes mellitus y arteriopatía periférica: correlación entre el índice tobillo brazo, engrosamiento del complejo íntima-media carotídeo y complicaciones crónicas. Caracas, Venezuela.
116. Gottsater, A, Ahlgren, AR y col. Decreased heart rate variability may predict the progression of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes. *Clin Auton res*. E pub May 2006 16(3) 228-34. Malmö, Sweden.
117. Gottsater, A, cols. Changing associations between progressive cardiovascular autonomic neuropathy and carotid atherosclerosis with increasing duration of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes complications*. 2005 Jul-Aug 19(4):212-7. Malmö Sweden.
118. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 20:1183-1197, 1997
119. Distiller, LA, Joffe, BI. Carotid artery intima media complex thickening in patients with relatively long- surviving type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes complications*. 2006; 20 (5) 280.
120. Aguirre T, Chávez V, Pimentel R. Prevalencia de Neuropatía Autonómica Cardiovascular en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 de un hospital general. *Rev Med Hered* 18 (3), 2007.
121. Estíbaliz J. Aterosclerosis subclínica medida mediante el grosor íntima media carotídeo en hiperlipemias primarias. Tesis doctoral. 010. Zaragoza, España.
122. Schoenhagen P, Tuzcu M. Imagenología de la Aterosclerosis en estudios de Progresión/Regresión: ¿Marcador sustituto o ventana directa para el proceso patológico de Aterosclerosis? *Arq Bras Cardiol* 2007; 88(2). Cleveland, USA.
123. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005; 111: 3481-8.
124. Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Lancet*. 2004; 363: 369-70.
125. Van Dam MJ, de Groot E, Clee SM, Hovingh GK, Roelants R, Brooks-Wilson A, et al. Association between increased arterial-wall thickness and impairment in ABCA1-driven cholesterol efflux: an observational study. *Lancet*. 2002; 359: 37-42.
126. Hovingh GK, Brownlie A, Bisioendial RJ, Dube MP, Levels JH, Petersen W, et al. A novel apoA-I mutation (L178P) leads to endothelial dysfunction, increased arterial wall thickness, and premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 1429-35.
127. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, Grobbee DE, Bots ML. Cardiovascular risk factors and increased carotid intima-media thickness in healthy young adults: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) Study. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 1787-92.
128. Krishnan P, Balamurugan A, Urbina E, Srinivasan SR, Bond G, Tang R, et al. Cardiovascular risk profile of asymptomatic healthy young adults with increased carotid artery intima-media thickness: the Bogalusa Heart Study. *J La State Med Soc*. 2003; 155: 165-9.
129. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987- 1993. *Am J Epidemiol*. 1997; 146: 483-94.
130. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb*. 1991; 11: 1245-9.
131. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hoffman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997; 96: 1432-7.
132. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med*. 1999; 340: 14-22.
133. De Groot E, Jukema JW, Montauban van Swijndregt AD, Zwinderman AH, Ackerstaff RG, van der Steen AF, et al. B-mode ultrasound assessment of pravastatin treatment effect on carotid and femoral artery walls and its correlations with coronary arteriographic findings: a report of the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31: 1561-7.

Epidemiología de la infección por HIV / SIDA en el Servicio de Medicina Interna III del Hospital Vargas de Caracas

Eukaris D. Maurera Peña*, Yajana Reyes Herrera*, Juan M. Guerrero Guerrero*, José D. Herde Rodríguez*, Andrés E. Capriles Wehrmann**; Melanie S. Díaz Solano**, Débora Echerman Pimentel**, Wilmary Quijada Lazo***

Resumen

Introducción: el descubrimiento de la infección por VIH/SIDA cumplió ahora treinta años y su epidemiología ha cambiado. El objetivo de esta investigación es describir la epidemiología de la infección en el Servicio de Medicina III del Hospital Vargas. **Métodos:** Estudio no experimental, descriptivo, transversal y retrospectivo. Se revisaron las historias de los pacientes del servicio con el diagnóstico de infección por VIH/SIDA en 2010. **Resultados:** La infección por VIH/SIDA representó la cuarta causa de hospitalización (5,10% de todos los egresos). En la población estudiada 73,8% eran hombres. El promedio de edad fue 39,76 + 10,65 años. El promedio de hospitalización fue 18,06 + 16,62 días. Los motivos de consulta más frecuentes fueron: síntomas respiratorios (26%), diarrea (21%), fiebre (9,5%) y lesiones de piel (7%). Se encontró: síndrome de desgaste orgánico (48,6%); neumonía bacteriana (35,7%); candidiasis orofaríngea y esofágica (28,57%); infecciones del tracto gastrointestinal (16,7%); nefropatía por VIH (14,3%) y Herpes Zoster (9,5%). **Conclusiones:** La casuística de pacientes con HIV en el servicio es similar a la observada en otros países de medianos y bajos ingresos. La infección constituye aún un problema para el Estado y los médicos, por ser la cuarta causa de ingresos al centro, generar estadías hospitalarias largas y altos costos.

Palabras clave: SIDA, VIH, epidemiología, Venezuela.

Abstract

Background: since the first description of AIDS, thirty years ago, HIV/AIDS infection has been widely studied; however, its epidemiology has changed. The main objective of this research has been to describe the epidemiology of this infection in the internal medicine service of Hospital Vargas, Caracas, Venezuela. **Methods:** A non-experimental, descriptive, cross-sectional and retrospective study was done. The medical records of all HIV patients admitted during year 2010 were reviewed. **Results:** HIV/AIDS was the fourth leading cause of hospitalization (5.10% of all discharges). As expected, 73.8% were male. The average age was 39.76 + 10.65 years, and the average hospital stay was 18.06 + 16.62 days. The most frequent causes of admission were: respiratory symptoms (26%), diarrhea (21%), fever (9.5%) and skin lesions (7%). We found HIV-wasting syndrome (48.6%), bacterial pneumonia (35.7%), oropharyngeal and esophageal candidiasis (28.57%), gastrointestinal tract infections (16.7%), HIV nephropathy (14.3%) and herpes zoster virus (9.5%). **Conclusions:** Our frequencies were similar to those observed in other middle and low income countries. The HIV infection is the fourth cause of admission to our hospital, generating long hospital stays and high costs. Therefore, is still a problem for the health providers and physicians.

* Residente del Postgrado de Medicina Interna. Hospital Vargas. UCV
** Estudiante de Medicina. Escuela de Medicina José María Vargas. UCV
*** Adjunto del Servicio de Medicina III. Hospital Vargas de Caracas/
Docente Escuela de Medicina José María Vargas. Universidad Central de Venezuela, Caracas.

Key words: AIDS, HIV, epidemiology, Venezuela.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR HIV / SIDA EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA III DEL HOSPITAL VARGAS DE CARACAS

Introducción

Durante el año 1981, en los EE.UU. de Norteamérica se reportaron los primeros casos de un síndrome clínico de depresión inmunológica y etiología desconocida en hombres que tenían sexo con hombres. Pese a que los médicos conocían tanto la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (antes *Pneumocystis carinii*), como el sarcoma de Kaposi, la aparición conjunta de ambas enfermedades en varios pacientes llamó la atención. La mayoría de estos pacientes eran hombres sexualmente activos, que mantenían relaciones con otros hombres y sufrían otras enfermedades crónicas que más tarde se identificaron como infecciones oportunistas y neoplasias asociadas a la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Luego de dos años de la aparición de los primeros casos, se aisló por primera vez un virus linfotrópico denominado HTLV-III, en pacientes con riesgo de desarrollar el síndrome clínico, denominado: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)⁽¹⁾.

En 1984 se desarrollaron los primeros métodos para la detección serológica del virus y en el año 85 se identificó su secuencia genética^(2,3). Esto fue el comienzo de lo que hoy se conoce como infección por VIH/SIDA; actualmente, esta entidad constituye una pandemia con impacto deletéreo en la calidad de vida de los pacientes infectados y sobre la economía mundial. En respuesta a este problema, la comunidad mundial, representada por: la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de Naciones Unidas (ONU) ha diseñado estrategias para la prevención y control de la enfermedad; en 1987 se creó el Programa Mundial sobre el SIDA y en 1996 el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONU/SIDA). Según palabras de ONU/SIDA, la infección por VIH/SIDA ha unido a la comunidad mundial de una forma que muy pocas crisis lo han hecho.

La epidemia hoy cumple treinta años y su epidemiología ha cambiado a nivel mundial. La infección ya no es un problema exclusivo de hombres que tienen sexo con hombres; muchos países han logrado estabilizar y aun reducir la tasa de nuevos

casos, pero ha aumentado la tasa de infección en mujeres y adolescentes del sexo femenino, además ha disminuido la asignación de recursos para el estudio, tratamiento y prevención de la epidemia⁽⁴⁾. Hasta el momento, se han reportado más de 60 millones de pacientes infectados, más de 25 millones de muertes relacionadas con la enfermedad y más de 35 millones de personas viviendo actualmente con infección por VIH o SIDA⁽⁵⁾. Según el último reporte de ONU/SIDA, 65 millones de personas habían sido infectadas por el virus hasta el año 2009; durante este mismo año, se reportaron 2.6 millones de nuevas infecciones y 1.8 millones de muertes relacionadas con SIDA⁽⁶⁾. Estos números confirman el cambio de patrón epidemiológico de la enfermedad si se comparan con las estadísticas del año 1997, en el cual se reportaron 3.2 millones de nuevas infecciones y 2.1 millones de muertes relacionadas con SIDA. Por otra parte, la terapia antirretroviral ha permitido que la expectativa de vida de los pacientes con infección por VIH sea similar a la expectativa de vida de la población general en países de altos ingresos⁽⁷⁾.

A pesar de la disminución de las nuevas infecciones y la mortalidad asociada a SIDA a nivel mundial, no todos los datos epidemiológicos son alentadores. En el año 2010, existían 15 a 16 millones de personas elegibles para tratamiento en países de medianos y bajos ingresos, como Venezuela. De estos pacientes, sólo 6.6 millones recibían terapia antirretroviral⁽⁶⁾. Más de la mitad de nuestros pacientes aún no tiene acceso al tratamiento, lo que los hace susceptibles de padecer infecciones oportunistas y otras enfermedades no infecciosas relacionadas con SIDA. Esto es especialmente preocupante en países con un número elevado de infecciones emergentes y reemergentes⁽⁸⁾.

El número estimado de personas viviendo en Venezuela con VIH/SIDA hacia finales de 2003 era de 107.280 personas. En el año 2004 se estimaba un total de 144.380 infectados con VIH y un total de 33.080 mujeres infectadas. Para el año 2015, se proyecta un total de 172.420 infectados y se estiman 15.000 muertes relacionadas con SIDA en Venezuela⁽⁹⁾. El aumento en la cobertura de tratamientos antirretrovirales pudiera disminuir el

número de muertes para el 2015; sin embargo, Venezuela aún estaría lejos de alcanzar la meta planteada por ONU/SIDA: cero muertes en el año 2015 y cero nuevas infecciones.

Con la introducción de la terapia antirretroviral, el perfil clínico de los pacientes ha variado de tal manera, que diversos estudios han demostrado un descenso de las complicaciones asociadas al deterioro inmunológico. Las repercusiones asistenciales de esta mejoría se han visto reflejadas en los diferentes ámbitos de la atención médica y se han traducido en un descenso de los ingresos de estos pacientes, de su morbilidad y de su evolución a SIDA^(10,11).

Las principales causas de hospitalización en pacientes VIH son: enfermedades gastrointestinales, particularmente diarreas por *Microsporidia*, *Cryptosporidium spp* e *Isoospora belli*; enfermedades respiratorias como neumonía bacteriana, micosis pulmonares e infección por *Pneumocystis jirovecii*; enfermedades cardiovasculares, infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium avium-intracellulare*; sepsis; enfermedades micóticas por *Candida sp*, *Cryptococcus neoformans* e *Histoplasma capsulatum*; infecciones por Citomegalovirus, Herpes virus y virus de Varicela Zoster; además de neoplasias asociadas al VIH como sarcoma de Kaposi, linfomas y carcinoma de células escamosas^(12,13).

Las infecciones continúan siendo el principal motivo de ingreso hospitalario para el año 2011, pero la hepatitis, la toxicidad medicamentosa y las neoplasias han aumentado en frecuencia e importancia, y en la actualidad constituyen problemas emergentes⁽¹⁴⁾. Los ingresos ocurren fundamentalmente en enfermos que no reciben tratamiento (mal cumplimiento, falta de acceso al tratamiento, hepatopatía grave o diagnóstico reciente de infección por el VIH), en aquéllos que presentan infecciones secundarias al síndrome de reconstitución inmunitaria o en los que no responden a las pautas terapéuticas empleadas.

El objetivo principal de esta investigación es describir las características epidemiológicas de la infección por VIH/SIDA en el Servicio de

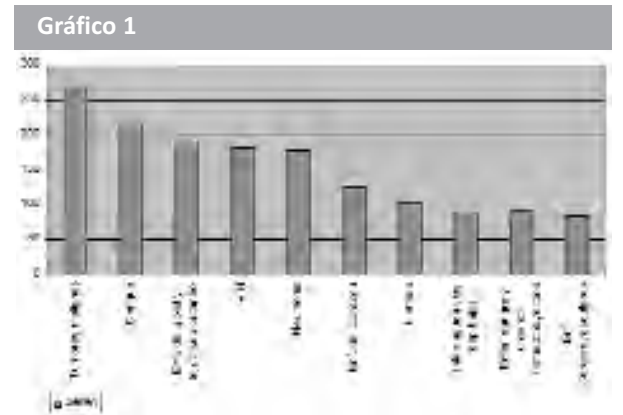
Medicina III del Hospital Vargas de Caracas y comparar estos datos con los reportados en la literatura en relación a la población mundial.

Métodos

Se realizó un estudio no experimental, de tipo descriptivo, de corte transversal y retrospectivo. Se revisaron las historias de todos los pacientes que egresaron del Servicio de Medicina III del Hospital Vargas de Caracas con el diagnóstico de Infección por VIH/SIDA durante el año 2010. En total, se contabilizaron 52 egresos con el diagnóstico de VIH/SIDA durante el 2010 en el Servicio de Medicina III, y estos egresos correspondían a 42 pacientes. Los datos clínicos epidemiológicos fueron obtenidos de las historias a través de un instrumento diseñado por los investigadores. Los datos recolectados fueron: edad en años, sexo, días de hospitalización, carga viral, conteo de CD4, tipo de actividad sexual, diagnóstico de ingreso y diagnósticos definitivos. La descripción de la muestra se realizó a través de estadística descriptiva de las variables, tomadas individualmente. Se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión.

Resultados

En el Hospital Vargas de Caracas, durante el año 2010, se egresaron 3.559 pacientes del área de hospitalización; 182 pacientes egresaron con el diagnóstico de infección por VIH/SIDA, lo cual correspondió a 5,10% de todos los egresos del centro de salud; la infección por VIH/SIDA representó la cuarta causa de hospitalización, según estadísticas del departamento de epidemiología de este centro. La duración promedio de la hospitalización por VIH/SIDA fue de 12 días (Gráfico 1).

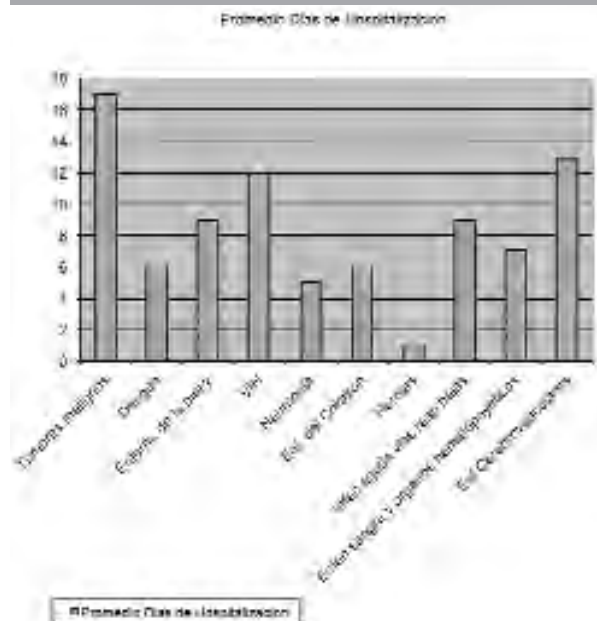


EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR HIV / SIDA EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA III DEL HOSPITAL VARGAS DE CARACAS

En el Servicio de Medicina III egresaron 324 pacientes durante el año 2010; 16% de los egresos del servicio relacionados con infección por VIH/SIDA. Estos 52 egresos corresponden a 42 pacientes del servicio; un grupo de pacientes ingresó en más de una oportunidad en el mismo año.

Los días de hospitalización de los pacientes ingresados en el servicio de medicina III con el diagnóstico de infección por VIH/SIDA varió entre 2 y 80 días, siendo el promedio de 18,06 + 16,62 días. El promedio de días de hospitalización de los pacientes con infección por VIH/SIDA categoría C fue de 20,08 + 17,4 días; el promedio de hospitalización de los pacientes con infección por VIH/SIDA categoría B fue de 7,6 + 3,91; no se hospitalizó ningún paciente con infección por VIH/SIDA categoría A. Aunque el tiempo de estadía hospitalaria aumentó en pacientes con entidades definitorias de SIDA, la diferencia entre grupos no fue estadísticamente significativa ($p=0,06$) (Gráfico 2).

Gráfico 2. Promedio días de hospitalización según patología. Hospital Vargas de Caracas. Año 2010



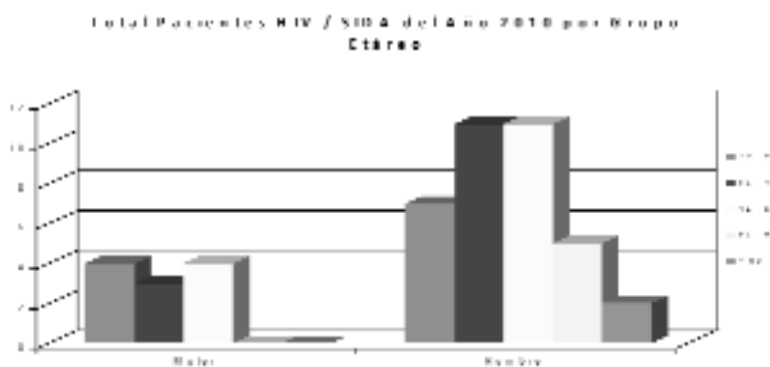
El 97,5% de los pacientes hospitalizados en el servicio conocía el diagnóstico de infección por VIH en el momento del ingreso hospitalario.

Los motivos de consulta más frecuentes en los pacientes hospitalizados fueron: síntomas respiratorios en 26% de los casos, diarrea en 21% de los casos, fiebre en 9,5% de los casos, lesiones de piel en 7% de los casos y con menor frecuencia otros síntomas como astenia, disnea de esfuerzo, dolor muscular y trastornos de la sensibilidad superficial.

El promedio de carga viral de los pacientes fue de 73.192 + 131.173 copias. Los valores de carga viral tuvieron una gran variabilidad en el grupo estudiado; fueron indetectables en la mayoría de los pacientes hospitalizados con infección por VIH categoría B y se observaron valores de carga viral mayor de 500.000 copias en pacientes con infecciones oportunistas definitorias de SIDA. El promedio de linfocitos CD4+ en el grupo fue de 165,4 + 209,7; nuevamente los valores fueron variables y los pacientes con entidades definitorias de SIDA presentaron niveles más bajos de linfocitos CD4+.

Cincuenta por ciento de los pacientes masculinos refirió mantener relaciones sexuales con hombres. El otro 50% manifestaba relaciones sexuales con mujeres y múltiples parejas sexuales. El promedio de edad de hombres y mujeres, que fue de 39,55 + 10,78 y 41,09 + 10,49 años respectivamente (Gráfico 3).

Gráfico 3. Distribución según edad de los pacientes egresados del servicio de medicina III



Al revisar los diagnósticos de egreso, un gran número de pacientes mostró condiciones relacionadas con inmunosupresión por la infección por el virus; sin embargo, un grupo de pacientes ingresó por enfermedades no relacionadas directamente con la infección por VIH, y otro grupo presentaba

de manera concomitante condiciones agudas o crónicas no relacionadas directamente con el virus y enfermedades defintorias de SIDA.

Dentro de las enfermedades asociadas al SIDA, se encontraron según frecuencia: síndrome de desgaste orgánico, en casi la mitad de los pacientes (48,6% de los casos); neumonía adquirida en la comunidad de origen bacteriano en 35,7% de los pacientes; candidiasis orofaríngea y esofágica en 28,57% de los casos; infecciones del tracto gastrointestinal (isoporiasis y amibiasis intestinal diagnosticadas por estudios coproparasitológicos) en 16,7% de los pacientes egresados del servicio; nefropatía por VIH en 14,3% y 9,5% lesiones de piel por Herpes Zoster.

Entre los pacientes que ingresaron con síntomas respiratorios, 16,7% fueron diagnosticados con infección por *Mycobacterium tuberculosis*, 7% con infección por *Pneumocystis jirovecii* y 7% con infección por *Histoplasma capsulatum*.

Se encontraron pruebas positivas para infección por hepatitis B en 7,1% de los pacientes. Se hizo el diagnóstico de sífilis latente en casi 5% de la población y de infección por virus de VPH a nivel del cuello uterino en una paciente.

Sólo se reportó la presencia de sarcoma de Kaposi como neoplasia asociada a SIDA; esta condición se presentó en 6 pacientes, lo cual corresponde a un 14% de la población. Aunque no son infrecuentes en el hospital, en esta serie no se reportaron casos de linfomas u otras neoplasias.

Un grupo de pacientes presentó diagnósticos no relacionados directamente con la infección por VIH/SIDA como motivo de hospitalización; un paciente ingresó a causa de fiebre por dengue, un paciente ingresó por síntomas neurológicos asociados al diagnóstico de porfiria hepática y un paciente ingresó con el diagnóstico de celulitis bacteriana. En general, el tiempo de hospitalización de estos pacientes fue menor que el de aquéllos que ingresaban por infecciones oportunistas o neoplasias asociadas a SIDA.

Otros diagnósticos encontrados en la población estudiada fueron: anemia normocítica normocrómica en más de un tercio de los pacientes (35,7%); la mayoría de estos casos presentaban niveles elevados de ferritina sérica, lo que hace pensar en el diagnóstico de anemia de enfermedades crónicas. Un paciente ingresó por hepatotoxicidad secundaria a medicamentos y un paciente por rabdomiolisis asociada a la terapia.

Discusión

La infección por HIV/SIDA es aún un problema de salud mundial, y en especial en países de medianos y bajos ingresos como Venezuela. Las complicaciones que surgen como resultado de la inmunosupresión por el virus (infecciones oportunistas y neoplasias asociadas al VIH) explican un gran número de los ingresos hospitalarios en los servicios de medicina interna de hospitales generales, como el Hospital Vargas de Caracas. En el grupo estudiado, la infección por el VIH/SIDA, estuvo relacionada con 5,10% de todos los ingresos hospitalarios y 16% de los ingresos en el Servicio de Medicina Interna III. La infección por VIH y sus complicaciones representó la 4ª causa de hospitalización en el centro durante el año 2010; otras series realizadas en el mismo hospital, reportan que esta condición constituyó la primera y segunda causas de hospitalización en años anteriores⁽¹⁵⁾.

La infección es más prevalente en individuos del sexo masculino, aunque la brecha que existe entre ambos sexos es cada vez menor. Según reportes de ONU/SIDA, la infección es cada vez más prevalente en mujeres y en adolescentes femeninas. La relación hombres: mujeres en la serie estudiada fue de 3:1; otras investigaciones encuentran más de 40% de pacientes del sexo femenino en el mismo centro⁽¹⁵⁾. Sólo la mitad de los pacientes de sexo masculino de la población estudiada eran hombres que tenían sexo con hombres, el otro 50% eran varones heterosexuales con múltiples parejas. A diferencia de las primeras descripciones de la enfermedad, en las que gran parte de los casos correspondían a varones homosexuales, usuarios de drogas endovenosas o pacientes con hemofilia⁽¹⁶⁾, hoy en día la infección por VIH es una condición que no discrimina raza, sexo o tipo de actividad sexual; es un problema de todos.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR HIV / SIDA EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA III DEL HOSPITAL VARGAS DE CARACAS

La infección afecta personas entre la tercera y la quinta décadas de la vida; el promedio de edad es similar en ambos sexos. En países de altos ingresos, la expectativa de vida de estos pacientes llega a ser similar al de la población general, gracias al empleo de terapia antirretroviral de gran actividad⁽⁷⁾. En países de medianos y bajos ingresos, como Venezuela, se estima que menos de la mitad de los pacientes infectados con indicación de iniciar tratamiento tiene acceso a la terapia antirretroviral^(6,17); esta realidad, hace que la infección disminuya la cantidad y la calidad de vida de un grupo de personas en edad productiva en países como el nuestro.

La estancia hospitalaria de los pacientes que ingresaron con el diagnóstico de infección por VIH/SIDA fue en promedio 18 días. El tiempo de hospitalización fue mayor en aquellos pacientes con condiciones asociadas a SIDA, que en los pacientes con infección por VIH que ingresaron por condiciones no definitorias de SIDA. La inmunosupresión y sus complicaciones generan altos costos para el Estado en hospitalización y tratamiento⁽¹⁸⁾.

Los motivos de consulta más frecuentes en los pacientes con HIV/SIDA fueron: síntomas respiratorios en 26% de los casos, diarrea en 21% de los casos, fiebre en 9,5% de los casos, lesiones de piel en 7% de los casos y con menos frecuencia otros síntomas como astenia, disnea de esfuerzo, dolor muscular y trastornos de la sensibilidad superficial. La mayoría de estos síntomas están relacionados con la aparición de enfermedades relacionadas con la inmunosupresión: infecciones oportunistas en primer lugar⁽¹²⁾, neoplasias asociadas al virus y lesiones directas del VIH sobre diversos tejidos. Dentro de las enfermedades asociadas al SIDA, se encontraron según frecuencia: síndrome de desgaste orgánico, neumonía adquirida en la comunidad de origen bacteriano, candidiasis orofaríngea y esofágica, infecciones del tracto gastrointestinal (isosporiasis y amibiasis intestinales diagnosticadas por estudios coproparasitológicos), nefropatía por HIV y lesiones de piel por Herpes Zoster. Aunque el síndrome de desgaste orgánico fue el diagnóstico más frecuente en los pacientes estudiados, las infecciones

oportunistas fueron la primera causa de hospitalización en los pacientes del servicio de medicina III durante el año 2010; este hallazgo es similar al descrito en otras series^(12,15).

Las infecciones más frecuentemente encontradas fueron enfermedades del tracto respiratorio producidas por bacterias, micobacterias y hongos; este hallazgo fue similar al descrito en la serie de Oletta y colaboradores en el año 2005-2006⁽¹⁵⁾. Dentro de las patologías respiratorias, se encontró la tuberculosis como causa importante de hospitalización, esta patología constituye una enfermedad reemergentes en nuestro medio, por lo cual se sugiere mejorar las medidas de prevención mediante la creación de programas que involucren la red primaria de salud.

La diarrea fue el segundo síntoma en frecuencia. Se registró infección por patógenos gastrointestinales como *E. histolytica* e *Isospora belli* en 16% de los casos. Se conoce que las patologías gastrointestinales en el paciente infectado por el VIH evolucionan hacia la cronicidad con frecuencia y tiene una morbilidad asociada importante. Los pacientes con SIDA y diarrea crónica consumen más recursos médicos, tienen menos calidad de vida, pierden peso con mayor rapidez y su supervivencia es menor.

Conclusiones

La casuística de pacientes con HIV en el servicio de hospitalización del Hospital Vargas de Caracas, es similar a la observada en otros países de medianos y bajos ingresos. La infección por HIV/SIDA constituye aún un problema para el Estado y los médicos clínicos del hospital, por ser la cuarta causa de ingresos al centro, por generar estadías hospitalarias largas y por consiguientes altos costos. Esta realidad, hace poco probable que países como Venezuela puedan alcanzar las metas planteadas por ONU/SIDA para el año 2015.

La infección por el virus ha cambiado sus patrones epidemiológicos. Sigue siendo más prevalente en hombres; sin embargo, la tasa de infección en mujeres crece cada vez más, así como el porcentaje de hombres heterosexuales infectados.

El avance en el tratamiento antirretroviral, ha permitido disminuir la morbi-mortalidad de los pacientes afectados por esta enfermedad. A pesar de esto, la tasa de ingresos hospitalarios en la población estudiada es aún elevada, lo cual indica la necesidad imperiosa de revisar los programas de información, educación sexual, prevención, diagnóstico temprano, tratamiento y vigilancia de resistencia antirretroviral primaria y secundaria que existen en el país.

Siendo la tuberculosis una de las principales causas infecciosas de ingreso en pacientes con infección por VIH/SIDA en Venezuela, se recomienda diseñar y establecer un protocolo de diagnóstico de esta enfermedad en los centros ambulatorios y demás redes de atención primaria.

Deben realizarse futuras investigaciones en el resto de los servicios del hospital, en otros centros de salud de Caracas y del interior del país. De igual manera, deben investigarse otras condiciones que puedan estar relacionadas con la evolución de la enfermedad (estrato social, nivel de instrucción, tiempo de diagnóstico, adherencia al tratamiento, condiciones de salubridad, etc) lo cual permitiría disminuir el riesgo de progresión de la enfermedad y la aparición de enfermedades relacionadas con la inmunosupresión. A este respecto, cabe destacar el importante rol que juegan los programas de salud dirigidos a la prevención de la transmisión de la enfermedad y programas que eviten la discriminación y trato inapropiado de los pacientes infectados.

Referencias

1. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983; 220:868-871.
2. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC. A method for the detection, isolation, and continuous production of cytopathic human T-lymphotropic retroviruses of the HTLV family (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science*. 1984; 224:497-500.
3. Wain-Hobson S, Sonigo P, Danos O, Cole S, Alizon M. Nucleotide sequence of the AIDS virus, LAV. *Cell* 1985; 40(1): 9-17.
4. UNAIDS. AIDS at 30: Nations at the crossroads. 2011. http://www.unaids.org/unaids_resources/aidsat30/aids-at-30.pdf
5. Dieffenbach C, Fauci A. Thirty Years of HIV and AIDS: Future Challenges and Opportunities. *Annals of Internal Medicine*. 2011;154(11):766:771
6. UNAIDS. OUTLOOK 30. 2011. http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/20110607_JC2069_30Outlook_en.pdf
7. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individual on combination antiretroviral therapy in high income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008;372(9635):293-299
8. Riveron R. Enfermedades emergentes y reemergentes: un reto del siglo XXI. *Rev Cubana Pediatr*. 2002;74(1):7-22
9. Castro E. Estudio de prevalencia de Trabajadoras sexuales y hombres gays en Margarita. *Rev.Soc.Bras.Med.Trop*. 1997; 30(3):255-256
10. Palella F, Delaney K, Moorman A, Loveless M, Fuhrer J, Satten G, et al. Declining, morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338(13): 853-860.
11. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P. Changing patterns of mortality across Europe in patients with HIV-1. *Lancet* 1998; 352(9142): 1725-1730.
12. Crum-Cianflone N, Grandits G, Echols S, Ganesan A, Landrum M, Weintrob A. Trends and Causes of Hospitalizations Among HIV-Infected Persons During the Late HAART Era: What Is the Impact of CD4 Counts and HAART Use?. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2010; 54(3):248-257
13. ONUSIDA. Enfermedades Oportunistas relacionadas con el VIH. Colección Prácticas Óptimas del ONUSIDA. 1999. http://data.unaids.org/publications/IRC-pub05/opportu_es.pdf
14. Valencia ME, Martín-Carbonero L, López M, Soriano V, Moreno V, González et al. Motivo de ingreso hospitalario en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad. *Med Clin* 2002; 119: 293-295.
15. Franco C, Ferrer H, Sánchez L, Oletta JF. Infecciones oportunistas en individuos VIH + hospitalizados. *Hospital Vargas de Caracas*. 2005-2006. *CIMEL* 2008; 13(2): 39-44
16. Centers for Disease Control (CDC). Morb Mortal Wkly Rep. Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)--United States. 1982;31(37):507-508, 513-514. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001163.htm>
17. Chequer P, Cuchi P, Mazin R, García Calleja JM. Access to antiretroviral treatment in Latin American countries and the Caribbean. *AIDS*. 2002;16 (3):50-57
18. Colin X, Lafuma A, Costagliola D, Lang JM, Guillon P. The cost of managing HIV infection in highly treatment-experienced, HIV-infected adults in France. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(1):59-68.

Paracoccidioidomicosis: presentación de dos casos

Juan Manuel Guerrero*, José Daniel Herdó*, Eukaris Maurera*, Carlos Boccardo*,
Enrique Vera*, Carlos Moros Gherzi

Resumen

Se presentan dos casos de Paracoccidioidomicosis. El primero, de sexo femenino, procedente del área urbana (Caracas), de 34 años de edad, quien fue ingresada en el Hospital Vargas de Caracas por referir fiebre, diaforesis e hiporexia y en quien se comprobaron lesiones nodulares en ambos campos pulmonares. Se hizo el diagnóstico de Paracoccidioidomicosis unifocal a través de la serología por inmunodifusión radial. Se hace énfasis en lo raro de la presencia de la afección en mujeres, domiciliada en zona urbana de la capital y con lesiones en la TC, sugestivas de metástasis. Estos tres hallazgos, en su conjunto, representan una rara presentación clínica de la Paracoccidioidomicosis unifocal. El segundo, un paciente masculino de 54 años de edad, albañil, con un tumor en región submaxilar y disnea, lo cual se acompañó de disfagia a sólidos, odinofagia, y disfonía. Se comprobó la existencia de lesiones pulmonares retículo-nodulares diseminadas en ambos campos pulmonares y un tumor transglótico. El diagnóstico de Paracoccidioidomicosis se comprobó por la biopsia de la lesión glótica, que reveló una lesión granulomatosa necrotizante, con imágenes compatibles de Paracoccidioides brasiliensis, confirmadas por coloración de Grocott y PAS. Se trata así de una Paracoccidioidomicosis crónica multifocal.

Palabras clave: Paracoccidioidomicosis- Micosis Sistémica. Lesiones retículo-nodulares pulmonares

Abstract

Two cases of Paracoccidioidomicosis are presented. The first, a female patient, from the urban area (Caracas), 34-year-old who was admitted to the Hospital Vargas de Caracas with fever, diaphoresis and hyporexia. In the chest X-ray nodular lesions were found in both lungs and the serological immunodiffusion for *P. brasiliensis* was positive. Unifocal paracoccidioidomycosis was diagnosed. We emphasise the unusual presence of this sickness in a woman from an urban area with a CT suggestive of metastasis. The second case is a male aged 54, a construction worker, with a tumor in the submandibular area and dyspnea, accompanied by dysphagia, odynophagia, and dysphonia. We confirmed the existence of pulmonary nodules scattered in both lungs and a transglottic tumor. The biopsy of glottic tumor revealed images compatible with *Paracoccidioides brasiliensis* mycosis with necrotizing granulomas, confirmed by PAS and Grocott staining. Multifocal chronic Paracoccidioidomycosis was diagnosed.

Key words: Paracoccidioidomycosis, Systemic Mycosis, Pulmonary nodular Lesions.

* Servicio de Medicina No 3 –Hospital Vargas de Caracas.
Cátedra de Clínica y Terapéutica A-Escuela Vargas-Facultad de Medicina-UCV.

Introducción

La paracoccidioidomicosis es causada por el *Paracoccidioides brasiliensis* (*P. brasiliensis*), hongo dimorfo dependiente de la temperatura, cuyo crecimiento levaduriforme sucede a 37° C y el micelia a 25°C⁽¹⁾. El hábitat preciso de *P. brasiliensis* es aún desconocido. El Dr. Dante Borelli, definió el término “reservarea” como aquellos espacios geográficos donde vive el agente infeccioso de la enfermedad en su micro-habitat extrahumano en el estado infectante; cuando este espacio es contactado por un ser humano, éste podrá adquirir el hongo, y según su respuesta inmune, desarrollar la enfermedad. Es un concepto complejo, que nace en la micología y que se ha sido mantenido a través del tiempo particularmente para el *P. brasiliensis*. Esta área se corresponde con los espacios comprendidos entre las áreas tropicales y subtropicales del ambos hemisferios. Se acepta que en la fase micelial se encuentra en la naturaleza a temperatura ambiente. La forma de transmisión se propone a través de la inhalación de las partículas infectantes denominadas conidias, que son producidas por el micelio a temperaturas menores de 26°C. Al ser inhaladas por el hospedero, migran a los alvéolos pulmonares, y una vez en el tejido pulmonar, debido a la temperatura, sucede la transformación a levadura, y se genera una reacción inflamatoria que en la mayoría de las veces logra limitar la infección. En oportunidades, se produce una lesión inflamatoria primaria en el parénquima pulmonar, que puede ser limitada por los nódulos linfáticos regionales, constituyendo el complejo pulmonar primario. Si la lesión no se limita, puede producirse enfermedad pulmonar y/o sistémica⁽²⁾.

La enfermedad fue descrita por primera vez en 1908 en Brasil por Lutz y Splendor⁽³⁾. En Venezuela O'Daly y Guerra realizaron el primer reporte en 1937⁽⁴⁾. Conant y Hotel describieron la existencia de las conidias en 1942⁽⁵⁾. En Brasil, en 1951 Neves y Bogliolo⁽⁶⁾ describieron la producción de “aleurias” (esporos que nacen terminal o lateralmente de una célula conidiógena), las que también fueron descritas en microcultivo por Borelli⁽⁷⁾.

El órgano afectado con mayor frecuencia en el adulto es el pulmón en un 90%, seguido por el compromiso mucocutáneo, y luego el ganglionar. Está descrita la afectación de otros órganos, como las glándu-

las suprarrenales, hígado, bazo, tubo digestivo, sistema nervoso central e inclusive peritonitis, como complicación de apendicitis de esta etiología^(2,8-15).

El diagnóstico se plantea en base a los hallazgos clínicos y epidemiológicos, y debe confirmarse la presencia del hongo a través de los métodos micológicos (directo y cultivo) de cualquier tipo de muestra (esputo, secreción ganglionar, exudados, secreciones) que permiten la visualización del hongo. Debido a su gran tamaño y forma característica (levaduras anisométricas, multigemantes) entre 12 y 60 micras de diámetro⁽¹⁶⁾ es fácil de identificar y con bajo costo. El cultivo de elección es agar Sabouraud a temperatura ambiente, y se observan unas colonias de color blanco a crema; con reverso marrón claro. La observación microscópica muestra hifas, artroconidias y clamidosporas intercalares y terminales. La serología de difusión radial en agar es la técnica más simple y efectiva para el diagnóstico, detecta los anticuerpos en un porcentaje variable que para algunos autores llega al 99%, mientras que otros no descartan la enfermedad frente a una serología negativa⁽¹⁷⁾. Existen nuevas técnicas inmunológicas como el inmunoblot, el cual detecta el gpm 43, que es el mejor marcador para diagnóstico y seguimiento de la enfermedad⁽¹⁶⁾. La administración intradérmica de paracoccidioidina, cuyo antígeno se prepara de la fase levaduriforme del hongo, su uso es actualmente limitado exclusivamente a estudios epidemiológicos^(3,6,16,18).

La paracoccidioidomicosis afecta principalmente al sexo masculino en una relación 15:1, entre la segunda y cuarta década de la vida. Ha sido clásicamente considerado de importancia epidemiológica el contacto frecuente y cercano con la tierra (agricultores)⁽¹⁶⁾.

Caso Clínico N° 1

Paciente femenina, de 34 años, natural y procedente del Edo. Vargas, de historia laboral relacionada con el corretaje de seguros y de hábitat urbano, sin historia previa de enfermedad o síntomas, hasta un mes previo a su consulta, cuando apareció rinorrea purulenta de 5 días de duración, autolimitada. Inició fiebre de 39°C, acompañada de escalofríos, astenia e hiporexia durante 3 días. A estos síntomas se sumó cefalea, tos no productiva y disnea de una semana de evolución, por lo que consultó e ingresó al Hospital

PARACOCCIDIOMICOSIS: PRESENTACIÓN DE DOS CASOS

Vargas de Caracas el 11/3/2010. Al examen físico: TA: 120/80 mm Hg., FC: 88 ppm, FR: 19 rpm, Temp: 37,5°C, IMC: 26,43. Buenas condiciones generales, consciente, hidratada, eupneica, fosas nasales permeables con hipertrofia bilateral de cornetes. La mucosa oral sin lesiones aparentes, la faringe ligeramente eritematosa. El tórax longilíneo, normoexpansible, ruidos respiratorios presentes, sin agregados. Evaluación semiológica cardiovascular normal. Abdomen blando, deprimible, sin visceromegalias. Ausencia de adenomegalias en sitios usuales de palpación y la evaluación neurológica sin alteraciones.

Laboratorio de ingreso

- Hematología Hb:11.5 mg/dl, Ht:35.3%, con patrón normocítico normocrómico, conteo leucocitario:16.200 células/m³, Neutrófilos: 69.7%, Monocitos:10.7%, Eosinófilos: 0.6%, Basófilos: 1.4%, Plaquetas: 338.000 cel/mm³
- Química Sanguínea: Na:137meq, K:4.3meq, Ca:9 meq, Cl:99 meq, Glic:93 mg%, BUN:9 mg%, Cr:0.7mg%, Bil T:0.58 mg%, Bil D: 0.28, Bil I:0.3, Albúmina: 4gr , Globulina:3.07, LDH:57.2, AST:31 U, ALT:43 U, GGT:7U, Fosfatasa Alc:465 U, Col T:151 mg%, Col-HDL:31, Col-LDL:101.7, TGC:92 mg%.
- Coagulación: PT: 25.6 seg, PTT: 42.5 seg, INR: 1.83.
- Uroanálisis y urocultivo: sin alteraciones ni crecimiento bacteriano.
- Serología para Dengue IgM e IgG: Negativas y serología para Influenza tipo A: Negativa.
- Proteína C Reactiva: Positiva 1/16 diluciones (96 mg/lit.)
- Hemocultivo (3): Sin desarrollo bacteriano.
- PPD: 0 mm (Negativo).
- Eco Abdominal: Hepatopatía Difusa sin otros hallazgos.
- TC de Senos Paranasales: Sinusopatía de ambos antros maxilares bilaterales y frontal derecho. Hipertrofia de cornetes medios e inferiores bilaterales, con disminución de la columna de aire respectiva. Septum desviado a la derecha.

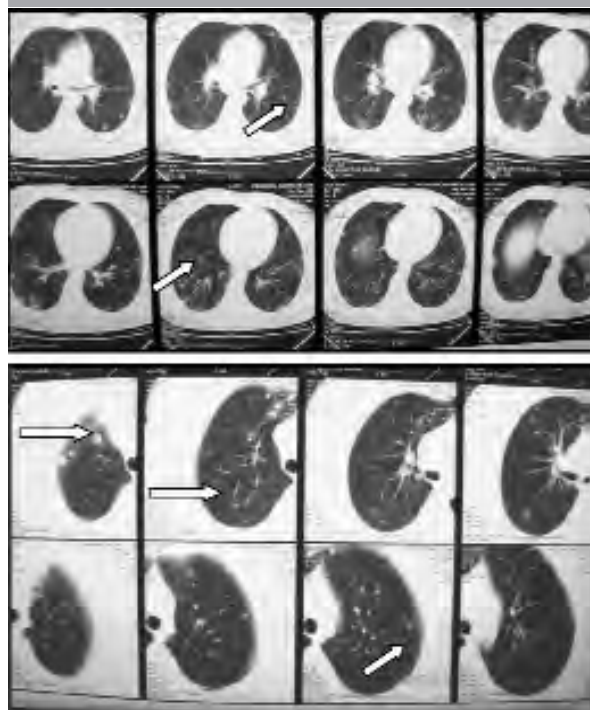
- Serología por inmunodifusión radial para hongos: Paracoccidioidina: Se detectaron anticuerpos circulantes contra el antígeno de Paracoccidioides brasiliensis. Dilución cualitativa: 1/32, con Histoplasmina, Coccidioidina y Aspergilina: Negativos.

Figura 1. Radiología de Tórax



Rx de Tórax: reforzamiento de trama vascular parahiliar derecha. Infiltrado nodular bilateral a predominio izquierdo en número de 3 aproximadamente en campo pulmonar superior y medio y 2 en campo pulmonar medio e inferior derecho. IC <0,5 cm.

Figura 2 y 3. Radiología de Tórax



- TC de Tórax: múltiples imágenes nodulares parenquimatosas compatibles con lesiones secundarias de tipo MT de primario a determinar.

Evolución: fiebre diaria los primeros tres días y se mantiene la tos seca, ocasional, no productiva en los primeros 10 días. Se decide tratamiento con Itraconazol 200 mg c/24 horas VO x por 1 año.

Caso Clínico N° 2

Se trata de paciente masculino de 52 años de edad, procedente de Ocumare, estado Miranda, con historia laboral en una fábrica de cemento durante 20 años, y para el momento de la consulta se desempeñaba como obrero de construcción. Su motivo de consulta fue aumento de volumen en región submandibular y dificultad para respirar.

Inicia su enfermedad actual el 1° de octubre de 2010, cuando nota aumento de volumen en región submandibular, acompañado de disfagia a sólidos, odinofagia, y disfonía; tal sintomatología persiste hasta el 1° de enero de 2011, cuando se asocia tos productiva y disnea a moderados esfuerzos. Refiere además, pérdida de peso desde el inicio de su enfermedad, que estimó en aproximadamente 10 Kg. Por estos motivos, acude a la consulta externa del Servicio de Otorrinaringología el 14 de enero de 2011, donde es evaluado y se evidencia por nasofaringoscopia, una lesión ocupante de espacio supraglótica. Se solicita evaluación por Servicio de Medicina Interna y el día 17 de enero y se decide su ingreso.

Dentro de los datos pertinentes: alergia a la penicilina, historia de tabaquismo desde los 16 hasta los 51 años, estimado en 35 paquetes/año, y refirió consumo de drogas ilícitas: marihuana y cocaína durante la juventud. Importante consumo de alcohol durante los fines de semana.

Examen Físico: T.A. 110/90 mm Hg., FC: 108 lpm, FP: 27rpm, peso 86 Kgr., Talla 1.74 mt., IMC 28.2. Kg./mt². Paciente en regulares condiciones generales. Taquipneico, afebril, deshidratado.

Piel morena, mucosas sin lesiones, llenado capilar menor de 3 segundos. La evaluación ORL reportó: oídos sin lesiones aparentes, septodesviación nasal

dextroconvexa obstructiva, mucosa eritematosa, edéntula parcial con enfermedad periodontal severa; tonsilas eutróficas. El cuello con movilidad activa y pasiva conservada, aumento de volumen en región submandibular de consistencia renitente, no doloroso, no adherido a planos profundos de 8 por 4 centímetros, sin fistulización ni flogosis; además, se palpan adenopatías laterocervicales. La evaluación del tórax demostró disminución de la expansibilidad pulmonar, con crepitantes bibasales, sin otros hallazgos. En el examen cardiovascular, el ápex no fue visible ni palpable, en la auscultación se encontró el segundo ruido aumentado de intensidad en el foco pulmonar y desdoblamiento fijo del segundo ruido, resto del examen sin otras alteraciones. El abdomen era blando, deprimible, no doloroso a la palpación superficial o profunda, no se palparon visceromegalias, y los ruidos hidroáereos eran normales. La evaluación neurológica fue normal en cuanto al examen mental, Fuerza Muscular (IV/V), reflejos osteotendinosos (II/IV), y la exploración del aparato fonador evidenció disfonía, que presentaba movimientos del velo del paladar y de la lengua sin alteraciones.

Paraclínicos de ingreso

- Hematología: Hb: 13,9 gr/dl, hematocrito: 42,9 mg/dl, Leucocitos. 11.400 cel/mm³, neutrófilos: 65.5 %, linfocitos: 21.4%, Plaquetas: 411.000/mm³.
- Química y electrolitos: K: 3,6 meq/l Na 135 meq/l: 93 meq/l, Glicemia; 83 g/dl , BUN: 7 , Creatinina: 1,4, Ácido Úrico 5,2, Bilirrubina total: 0,5 mg/dl, Bilirrubina Directa: 0,1mg/dl. Proteínas Totales: 7,9 gr/dl, Albúmina: 3,5 gr/dl, TGO: 24 UI, TGP: 14 UI.
- Gasometría Arterial: pH 7,45 Sat. O₂ 99% pO₂ 115 pCO₂ 34 HCO₃ 23.6 FiO₂: 0.3%
- La conclusión del electrocardiograma fue isquemia subendocárdica derecha.
- El ecocardiograma evidenció el ventrículo derecho dilatado, la aurícula derecha con dilatación severa sin trombos intracavitarios, la presión de la arteria pulmonar se midió en 60 mm Hg. La conclusión fue: función diastólica del VI deprimida, dilatación de cavidades derechas e Hipertensión Pulmonar.

PARACOCCIDIOMICOSIS: PRESENTACIÓN DE DOS CASOS

Figura 4. Rayos X de Tórax. Lesiones intersticiales difusas con patrón retículo-nodular. Cardiomegalia. Dilatación de la arteria pulmonar principal. Crecimiento concéntrico ventricular derecho

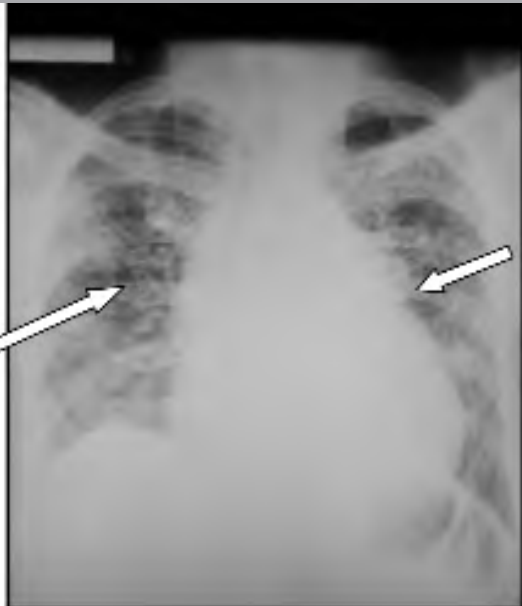


Figura 5. Tomografía de tórax. Lesiones intersticiales difusas con patrón de distribución reticular en tercio medio e inferior de ambos pulmones con respecto de tercio superior. Dilatación esofágica. Lesión ocupante de espacio en región paratraqueal que desplaza tráquea y corazón hacia el lado derecho. Elevación del hemidiafragma derecho.



Evolución: El paciente se mantuvo con disnea durante toda la hospitalización, la cual se acompañó de una saturación de PO₂ siempre menor a 60 mm Hg. A su ingreso se revisaron los hallazgos de la biopsia del tumor; ésta reportaba la presencia de “hifas”, sin otras descripciones, por lo cual se inició tratamiento con anfotericina B 50 mgr OD, vía intravenosa. Durante su hospitalización, se tomó muestra para serología de hongos, HIV y VDRL, así como cultivo bacteriológico y BK en esputo. Es evaluado nuevamente por el servicio de cirugía de tórax y ORL, quienes realizan nasofibrobroncoscopia el día 28/01/11 y reporta: rinofaringe dentro de límites normales, laringe con lesiones granulomatosas en la luz glótica, tráquea eritematosa y traqueomalacia a 2 cm por encima de la carina traqueal, árbol bronquial sin lesiones aparentes. Se realiza lavado bronquial y toma de muestra del tumor transglótico.

Se indica tomografía de tórax y cuello, donde se evidencia ocupación de espacio transglótico sin invasión hacia retrofaringe. Se confirman los hallazgos ecocardiográficos de hipertensión pulmonar leve, y se recibe el resultado de la serología para hongos que fue negativo para hongos dimorfos y *aspergillus*. El BK de esputo fue negativo. El cultivo de esputo reportó desarrollo de microbiota habitual.

La biopsia de tumor transglótico reportó en la coloración de hematoxilina eosina, inflamación crónica granulomatosa necrotizante con imágenes compatibles con *P. brasiliensis*. La descripción fúngica fue similar en las coloraciones de Grocott y PAS. La coloración de Ziehl-Nielsen fue negativa. La celularidad evaluada en el lavado bronquial fue negativa para malignidad, y el material describe como suficiente y satisfactorio para la evaluación y conclusión.

El paciente recibió tratamiento con Itraconazol 200 mg OD vía oral, presentando mejoría clínica y paraclínica, por lo cual se decide su egreso.

Discusión

La Paracoccidioidomycosis es una enfermedad fúngica de los países latinoamericanos, fundamentalmente Brasil, Venezuela y Colombia. En nuestro país, representa la segunda causa de infecciones por

hongos dimorfos. Aunque ambos casos se corresponden a la forma crónica de la enfermedad, y según los criterios del III Encuentro Internacional de Paracoccidioidomicosis realizado en Medellín en el año 1986⁽¹⁹⁾, las expresiones clínicas de cada paciente fueron distintas, una fue unifocal (caso 1) y la otra multifocal (caso 2); además, una de las diferencias más importantes estuvo en la metodología diagnóstica. Por un lado, el estudio anatomopatológico fue decisivo en el paciente con el tumor transglótico; y por el otro, la serología fue la guía en la interpretación de la primera paciente, cuya positividad fue estimada en forma cualitativa en 1/32 diluciones. Aunque la serología es un método indirecto del diagnóstico de la enfermedad, su interpretación individualizada puede llevar al éxito terapéutico, tal y como sucedió en este caso.

Las formas clínicas crónicas, corresponden a más del 90% del total de casos, especialmente en los pacientes entre 30 y 60 años de edad, la instalación clínica es gradual, incluyendo el compromiso progresivo del estado general, situación muy clara en el paciente masculino, quien tuvo síntomas por meses, pero menos clara en la paciente con pocos síntomas y signos, pero con un claro y severo compromiso pulmonar en los hallazgos imagenológicos⁽¹⁶⁾.

Los motivos de consulta más frecuentes varían en la literatura; para Recalde y col.⁽²⁰⁾ fueron: tos (39%), disnea (24%), hemoptisis (7%), disfonía (4%) y disfagia (3%), y para Tristano y col.⁽²¹⁾, el aumento de volumen en la región cervical fue el más importante^(20,21). Los síntomas son variables, y el extenso estudio de Recalde y col.⁽²⁰⁾ demostró la gran gama que puede estar presente: la tos en el 86%, el "catarro" en el 74%, la fiebre en el 65%, la pérdida ponderal en 62%, la astenia en el 46%, la disnea en el 41%, la hemoptisis 26%, la disfagia en el 25%, la diaforesis nocturna en el 24%, disfonía en el 25% y "chillido de pecho" en el 7%. Por su parte, Rodríguez y col.⁽²²⁾, señalaron muy temprano en la década de los 60, en nuestro país, en su serie de 120 pacientes, una frecuencia para la disfonía que alcanzó el 16,8% asociado a ulceraciones de la laringe, hecho que puede asociarse a la limitación de los métodos diagnósticos de la época, en contraste con el amplio estudio realizado en el paciente

presentado. Tanto los motivos de consulta como los síntomas descritos en las diferentes series, son la expresión clínica de los órganos principalmente lesionados. De igual forma, los hallazgos más importantes al examen físico en las series estudiadas son variables. La alteración de la semiología pulmonar según Rodríguez, Rincón y col.⁽²³⁾ fue escasa, conicidiendo con Recalde y col.⁽²⁰⁾, donde los primeros la describen apenas en el 58%. No obstante, Rodríguez y col.⁽²⁰⁾ encontraron hasta un 92% de alteraciones que refirieron como sibilantes y roncus, y los crepitantes y la disminución del murmullo vesicular se encontraron respectivamente en 15 y 26 %, respectivamente; probablemente, esta descripción se asocie también al diagnóstico muy tardío, por la larga evolución de la enfermedad.

En los pacientes aquí presentados, los síntomas que tenían, son parte de la constelación sintomática que reportan las investigaciones previamente señaladas. En la primera, la pérdida de peso, fiebre, hiporexia, cefalea y diaforesis, estuvieron presentes, con escasa semiología pulmonar y ausencia de hemoptisis⁽⁸⁾. El segundo paciente, por su parte, se correspondió suficientemente con los síntomas y signos pulmonares descritos en la literatura, y adicionalmente a los propios de la lesión transglótica. En síntesis, la presentación clínica de esta enfermedad es compleja y debe analizarse críticamente, incluyendo el compromiso silente de otros órganos, como la glándula suprarrenal⁽²⁴⁻²⁷⁾.

Esta enfermedad es muy infrecuente en mujeres, lo que justifica el análisis del primer caso. En 1977, Laguna y col., presentaron el primer caso femenino en Uruguay⁽²⁸⁾. En la serie de Recalde y col.⁽²⁰⁾, describen sólo una mujer de los 113 pacientes evaluados y Tristano y col.⁽²¹⁾, en el estudio retrospectivo de 1987 al 2000 realizada en Venezuela en el Hospital Domingo Luciani, sólo se encontraron 2 mujeres de los 30 pacientes con el diagnóstico la enfermedad. Se ha explicado la baja frecuencia de la enfermedad en mujeres, debido a la presencia de receptores 17- β -estradiol en el citoplasma del *Parracoccidioides brasiliensis*, los cuales, al estudiar su actividad in vitro, inhiben la transformación de la forma micelial a la levaduriforme, paso indispensable para que se establezca la infección⁽²⁹⁾.

PARACOCCIDIODOMICOSIS: PRESENTACIÓN DE DOS CASOS

Olivero y col.⁽²⁾, explican que las formas crónicas de la enfermedad se ubican en la adultez, debido a un prolongado período de incubación e historia natural de la enfermedad, que cursa con una larga etapa silente, previo al reconocimiento de las manifestaciones clínicas iniciales.

En cuanto a los factores de riesgo para la enfermedad, han sido considerados siempre los riesgos laborales, y los agricultores han sido descritos como con un oficio riesgoso. Se señala que también los hábitos de viviendas rurales y suburbanas, y el bajo nivel socioeconómico son factores de riesgo para adquirir la enfermedad^(1,2,18,23). Los hallazgos de Recalde y col.⁽²⁰⁾, apuntan adicionalmente a los obreros de la construcción en 8%, observado también por Olivero y col.⁽²⁾. Este dato se corresponde con los antecedentes laborales del paciente presentado. Por su parte, la mujer analizada no tenía antecedentes de riesgo frecuentes para adquirir la enfermedad; no obstante, Recalde y col.⁽²⁰⁾, nuevamente ofrecen datos que llaman la atención sobre un importante número de sus casos que provienen del departamento Central del Paraguay, región rica en áreas urbanas, lo cual a su juicio origina dudas sobre el asentamiento eminentemente rural de la enfermedad. En el segundo paciente, es planteable además, debido a su oficio durante 20 años en una planta de cemento, el diagnóstico diferencial con la neumoconiosis.

Acorde a las casuísticas que han sido citadas en esta revisión, se ha reportado que, el órgano afectado con mayor frecuencia en el adulto es el pulmón, en un 90% de los casos, y los estudios radiológicos practicados así lo ratifican. De esta forma, la serie de Recalde y col.⁽²⁰⁾, encontró en los estudios radiológicos diversas expresiones, entre ellas el patrón mixto (alvéolo-intersticial) como el más frecuente, y describe también infiltrados de tipo alveolar (51,9%) o intersticial (49,35%), presencia de cavidades (23,3%), ensanchamiento mediastinal (20,7%), bulas (9%) y “opacificación” de los senos costofrénicos, que se entiende como compromiso pleural (5,19%). La distribución bilateral y simétrica fue mayoritaria, con el clásico “respeto de bases y ápices”; que apenas se observó en el 28% de sus casos. Los dos pacientes presentados tenían com-

promiso radiológico pulmonar, aun en ausencia de signos pulmonares en uno de ellos. De allí la importancia de la evaluación integral del paciente con sospecha de la enfermedad, pero sin hallazgos clínicos respiratorios pertinentes, a través de la serología para hongos dimorfos. Esta necesidad se fortalece con las observaciones de Correa y col.⁽³⁰⁾, quienes en su estudio de 64 pacientes con paracoccidioidomicosis, que consultaron por manifestaciones extrapulmonares, encontraron que el 89 % presentaba patología pulmonar demostrable en el estudio radiológico del tórax, y 56.2% tenían cultivo de esputo positivo para el hongo en el momento del diagnóstico. En el mismo orden de ideas, Tristano y col.⁽²¹⁾, encontraron sobre 26 informes radiológicos, que 17 tenían infiltrado retículo-nodular bilateral, y el resto de los estudios no reportó alteración. Esto demuestra, por un lado, el compromiso pulmonar silente de esta enfermedad, y por el otro, la necesaria sospecha de la enfermedad cuando no hay un compromiso pulmonar evidenciable, descrito en algunas formas poco frecuentes de la enfermedad⁽¹⁰⁾. Por ende, se exalta la necesidad del conocimiento de la paracoccidioidomicosis a cabalidad, en los médicos que atienden países con riesgo para ella.

En la primera paciente presentada, las lesiones radiológicas y en la tomografía presentes en ausencia de otros síntomas que orientaran la enfermedad, señalaron la posibilidad de lesiones pulmonares de origen metastásico. Este hallazgo señala la necesidad de plantear a la paracoccidioidomicosis como un diagnóstico diferencial en aquellos pacientes con riesgo de sufrirla y sospecha de enfermedad oncológica pulmonar metastásica. Las lesiones de la paracoccidioidomicosis, son mejor visualizadas en la tomografía computarizada de alta resolución⁽²⁰⁾.

La Paracoccidioidomicosis, en su proceso de resolución post-tratamiento, suele curar por fibrosis. Por ello, existen pacientes con *cor pulmonale asociado* a este diagnóstico, tal y como el paciente descrito, que tiene hipertensión pulmonar sin otra explicación, luego de los estudios realizados. Demuestra también la larga evolución de la enfermedad, con un período asintomático que la mantuvo inadvertida^(31,32).

Los hallazgos relativos a la inmunodifusión doble en agar, señalaron la posibilidad diagnóstica en la paciente descrita. Ésta se reportó positiva con diluciones estimadas en 1/32 y revela anticuerpos circulantes contra el *Paracoccidiodes brasiliensis*, tal y como lo describen los autores, quienes señalan la detección de anticuerpos en casi el 99% de los casos, sobre todo en presencia de enfermedad pulmonar^(16,33). La serología positiva siempre debe ser interpretada dentro de la constelación sintomática de cada paciente; en esta paciente, orientó hacia el diagnóstico de la enfermedad y la decisión terapéutica fue eficaz. Sin embargo, el segundo caso presentado, tuvo este estudio serológico negativo, aun en presencia de lesiones pulmonares, tanto por radiología como por tomografía computarizada, y el diagnóstico definitivo se realizó por la biopsia de la lesión transglótica. La serología positiva suele estar en pacientes con compromiso pulmonar; sin embargo, Albornoz señaló hace ya varias décadas, que esta prueba puede ser negativa y no descarta la enfermedad activa⁽³³⁾. La serología es un instrumento sumamente útil en la interpretación diagnóstica de las enfermedades fúngicas. Fernández y col.⁽³⁴⁾, recuerdan la paracoccidiodina como prueba cutánea, pero ésta produce reacciones cruzadas con *Histoplasma capsulatum* y *Coccidioides immitis*, además de ser negativas en pacientes graves o portadores de SIDA, lo que limita su uso clínico y ha quedado para estudios epidemiológicos. Por otro lado, las descripciones histomorfológicas deben ser suficientes.

La revisión de la primera biopsia no aportó suficientes datos en el segundo paciente para concluir la etiología fúngica, el hallazgo aislado de "hifas" debe considerarse en el contexto clínico del paciente, y analizar la potencial etiología que esto significaría. En este paciente no tuvo relación etiológica, pues como ya señalamos, la forma fúngica a temperatura ambiente del *P. brasiliensis* es de levadura. La explicación de las hifas puede corresponder a formas infectantes localizadas de *Candida* spp, ubicadas en la superficie de la mucosa del tracto respiratorio, deformada por la enfermedad granulomatosa de base.

Nuestros casos corresponden así, el primero a la forma crónica unifocal, de acuerdo a los criterios establecidos que afecta un solo órgano, siendo el pulmón el afectado en un 25 % de los casos. La paciente, cuyo caso presentamos, tuvo un cuadro concomitante de sinusopatía con las alteraciones descritas previamente, pero no se encontró relación entre el hongo y los hallazgos morfológicos de la esfera otorrinolaringológica, por lo cual no podemos precisar su relación con la Paracoccidiodomicosis. El segundo corresponde a también a una forma crónica pero multifocal⁽²⁾.

Históricamente, el tratamiento había sido clasificado como difícil, y relacionado con complicaciones y recaída, como relata del Negro en su revisión de 1979⁽³⁵⁾. Actualmente, debido a la investigación médica relacionada con el aumento de frecuencia de las enfermedades fúngicas, se dispone de nuevas opciones terapéuticas y se sigue investigando al respecto. Los derivados azólicos, fungicidas que actúan en la membrana celular del hongo, aparecieron en los años setenta. Se consideran como los fármacos de elección para el tratamiento de la Paracoccidiodomicosis, debido a que son menos tóxicos y tienen tasas de recaída más bajas. Son utilizados durante al menos 6 a 12 meses, y el tratamiento de elección es el Itraconazol, a dosis usual de 200 mg día en adultos^(36,37). El Itraconazol es un triazol sintético, que no tiene los efectos secundarios de tipo endocrinológico del Ketoconazol. Su mecanismo de acción es la inhibición del C-14 alfa demetilasa (una enzima del Citocromo P450), bloqueando la demetilación del lanosterol y evitando la formación de ergosterol, que es el principal esteroide de la membrana fúngica. Este efecto, produce la desorganización y ruptura de la estructura fundamental de la membrana, afectando obviamente su funcionalidad, e inhibe así el crecimiento del hongo⁽³⁸⁾. Su eficacia clínica ha sido ampliamente descrita⁽³⁶⁾. Sin embargo, dada la complejidad de la enfermedad y su tratamiento, la investigación continúa^(38,42) a través de nuevas opciones, que incluyen investigaciones con el ajoen, antifúngicos diferentes y la aplicación de inmunoterapia dirigida al *P. brasiliensis*^(43,44).

Conclusión

Se presentan dos casos de Paracoccidiodosis, cuya documentación diagnóstica y expresión clínica fueron distintas (unifocal y multifocal).

PARACOCCIDIOMICOSIS: PRESENTACIÓN DE DOS CASOS

Ambos casos son importantes, porque enfatizan la necesidad de utilizar las opciones diagnósticas de forma racional y eficiente, demuestran la posibilidad de encontrar la enfermedad en el sexo femenino, señalan la posibilidad de complicaciones poco planteadas, como la hipertensión pulmonar secundaria a la fibrosis producida por la enfermedad y el consecuente cor pulmonale, además de la adecuada respuesta a los avances de la terapéutica médica.

Referencias

1. Borelli, D.: 1961-1962. "Hipótesis sobre ecología de Paracoccidioides". *Dermat. Venezol.* 3(1-2) 130-132
2. Olivero R, Domínguez A, Sánchez C,D-Liberti D: Diagnóstico de paracoccidioidomicosis en el Laboratorio de Micología de la Universidad de Carabobo durante catorce años (1992-2005) *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología* 2007;27(1): 349-363)
3. Negrón R. Paracoccidioidomicosis (South American blastomycosis, Lutz's mycosis). *Int J Dermatol* 1993;32:847-859.
4. O'Daly JA. Las Blastomycosis en Venezuela (Primera comunicación). *Boletín Hospital Vargas, Dto. Federal, (Vzla.)* 1937;36:127-156
5. Conant NF, Howell A. The similarity of the fungi causing South American Blastomycosis (paracoccidioidomycosis) and North American blastomycosis (Gilchrist disease). *J Investigat Dermatol* 5: 353-370, 1942
6. Neves JS, Bogliolo L. Researches on the etiological agents of the American blastomycosis. I Morphology and systematics of the Lutz' disease agent. *Mycopathol Mycol Appl* 5: 133-1423, 1951
7. Borelli D. Las aleurias de Paracoccidioides brasiliensis. *Resúmenes VI Cong. Venezolano Cienc. Med.* 1955. 2241-2253
8. Costa Viera RA, Lops A, Oliveira HV, et al. Anal Paracoccidioidomycosis: an unusual presentation of disseminated disease. *Rev Soc Bras Med Trop Nov -Dec* 2001;34:583-6.
9. Della-Fera G: Enfermedad de Addison por Paracoccidioidomycosis . Presentación de un caso y revisión de la literatura . *Med Intern (Caracas)* 1992;8(2): 77-82
10. Navas, T; Castillo, R; García, W; Mora, A; Zambrano, G; Sambrano, F; Badillos, J. Abdomen agudo quirúrgico: presentación infrecuente en una paracoccidioidosis sistémica *Med. interna (Caracas)*; 1994.10(1):25-9,
11. Moret Y,Rivera H, Cartaya M: Prevalencia de lesiones de la mucosa bucal diagnosticadas en el Laboratorio Central de Histopatología Bucal "Dr Pedro Tinoco" de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela durante el período 1986-1987. *Resultados Preliminares Acta Odontol Venez* 2007; 45(2):240-243
12. Olivetti, M; Stray, E; Gonza, H; Avataneo, D; Erpen, M; Fernández, J : Paracoccidioidomycosis del SNC : Neuroparacoccidioidomycosis. *Rev. Neurocir*; 2007; 9(1):21-25
13. Ramos, C; Echeverría Trejo, N; Romero, J; Ortiz, A. Manifestaciones bucales asociadas al paciente con virus de inmunodeficiencia (VIH) y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) *Rev. Soc. Méd.-Quir. Hosp. Emerg. Pérez de León*;31(1):9-16
14. Verona, R; Gamarra, J; Nava, E; Chávez, M; Perez, J; Valdivia, M: Paracoccidioidomycosis colónica: reporte de un caso .*Rev. Gastroenterol. Perú*; 1998 18(3):285-91
15. Marsiglia I, Pinto J: Adrenal cortical insufficiency associated with Paracoccidioidomycosis. *J Clin Endocr* 1968, 26:1109
16. Loreto T, Pérez Alfonzo R, Cavallera E, Oliver M : Paracoccidioidomycosis: Presentación inusual .*Dermatología Venezolana.* 2003;41(3):19-22
17. Reviákina V, Panizo M, Dolande M, Maldonado B. Micosis profundas sistémicas: Casuística del Departamento de Micología del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" durante cinco años (1997-2001). *Rev Soc Venez Microbiol* 2002; 22(2): 164-8.
18. Vargas Flores J, Vargas Hurtado R: Paracoccidioidomycosis Consultado el 10 de febrero de 2011 en http://antoniorondonlugo.com/blog/wp-content/uploads/2010/03/La-paracoccidioidomycosis-_libro-on-line.
19. Restrepo A. Paracoccidioidomycosis. En: Restrepo A, Robledo J, Leiderman E, Restrepo M, Botero D, Bedoya V, eds. *Fundamentos de Medicina: Enfermedades Infecciosas.* 6ta edición. Medellín (Colombia): Corporación para Investigaciones Biológicas, 2003; 327-337.
20. Recalde V; Paracoccidioidomycosis: Descripción de 113 casos. Consultado el 5 de febrero de 2011 en http://www.neumoparaguay.com/files/pcm_113casos.
21. Tristano A, Chollet ME, Pérez J, Wilson M, Tróccoli M_ Paracoccidioidomycosis : Experiencia en el Hospital "Dr Domingo Luciani" *Med Intern (Caracas)* 2000; 16(4): 220-229.
22. Rodríguez C, Martín F: La paracoccidioidosis brasiliensis en Venezuela. Estudio de 120 casos. *Observaciones clínicas Gaceta Médica de Caracas Año LXXIV 1966 No 1 -6:* 101-139
23. Rodríguez, C, Rincón NL,, Troconis García,G : Contribución al estudio de la paracoccidioidomycosis brasiliensis en Venezuela. Consideraciones sobre 62 casos estudiados con especial referencia a las localizaciones respiratorias consultado el 16 de febrero de 2011 en: <http://www.springerlink.com/content/k0201137w76u8163/>
24. Mantilla Hernández J, Angarita Africano A, Cárdenas Guevara M. Paracoccidioidomycosis diseminada con insuficiencia suprarrenal: reporte de un caso de autopsia revista de los estudiantes de la universidad industrial de Santander. Consultado el 21 de junio de 2011 en: http://www.medicasis.org/contenido/index.php?option=com_content&task=view&id=71&Itemid=
25. Della-Fera G: Enfermedad de Addison por Paracoccidioidomycosis . Presentación de un caso y revisión de la literatura . *Med Intern (Caracas)* 1992;8(2): 77-82
26. Marcelli J . Planigraphic study of the mediastinum and pulmonary cavitus in patients with paracoccidioidomycosis. *Rev Ibero Micol (Supplemet)* 1988.
27. Urdaneta E, Belfort E: Paracoccidioidomycosis. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría* 1965; 2:390-393
28. Laguna, M, Conti Díaz, I, Navarrete, HD: Paracoccidioidomycosis: A propósito del primer caso uruguayo en paciente de sexo femenino. *Rev Med Uruguay* 1998; 14:171-175
29. Vargas Flores J, Vargas Hurtado R. Paracoccidioidomycosis. Consultado el 10 de febrero de 2011 en http://antoniorondonlugo.com/blog/wp-content/uploads/2010/03/La-paracoccidioidomycosis-_libro-on-line_3.
30. Correa A, Restrepo A, Franco,L, Gómez I: Paracoccidioidomycosis: coexistencia de lesiones extrapulmonares y patología pulmonar silente. Descripción de 64 pacientes. *Acta Med Colombiana* 1991; 16(6): 304-308
31. Goihman Yahr, M: La Paracoccidioidomycosis. en: *Dermatología Rondón Lugo Industria Editorial Venezolana-Caracas .1ª Edición* 1996. pag, 693-699
32. Rodríguez Paredes, R: Micosis Pulmonares Consultado el 6 de abril de 2011 en <http://www.slideshare.net/ungiesitash/clase-10-micosis-pulmonares-ciclo-pasado>
33. Alborno M: Paracoccidioidomycosis Estudio clínico e inmunológico en 40 pacientes. *Arch Hosp. Vargas* 1976; 18(5-6):5-22
34. Fernández R, Arenas R : Paracoccidioidomycosis. Actualización. *Dermatología Rev Mex*, 2009;53 (1): 12-21

35. Del Negro GMB. Treatment of Paracoccidioidomycosis. *Revista da Associação Médica Brasileira* 1974;20(6):231-4.
36. Negroni R. Tratamiento actual de las micosis sistémicas endémicas. *Revista Iberoamericana de Micología* 1996;13:544-550.
37. Reyes M A , Weidmann J, Guardati M V, Díaz M G, Carbó Amoroso E, Henares J, Nardín M E, Méndez E, Iribas J L. Perianal Paracoccidioidomycosis Associated With Lepromatous Leprosy. *A Clinical Case Report* *Argent Dermatol* 2008; 89: 107-111. Consultada el 22 de junio de 2011 en <http://www.scie-lo.org.ar/pdf/rad/v89n2/v89n2a06>.
38. Pascuzzo - Lima C. Antifúngicos, en *Farmacología básica* 2008, Pascusso Lima C. pp 364 – 372. Consultada el 22 de junio de 2011 en: http://bibmed.ucla.edu.ve/edocs_bm UCLA/Material Didactico/farmacologia/farmbasica.pdf
39. Diomedi P.A, Nuevos antifúngicos: Las equinocandinas *Rev Chil Infect* 2004; 21 (2): 89-101
40. Denning D, Hope W. Therapy for fungal diseases: opportunities and priorities. *Trends in Microbiology* Vol.xxx No.x consultada el 21 de junio de 2011 en: <https://www.escholar.manchester.ac.uk/api/datastream?publicationPid=uk-ac-man-scw:77601&datastreamId=POST-PEER-REVIEW-PUBLISHERS>
41. Visbal G, San-Blas G, Murgich J, Franco H (2005) Paracoccidioides brasiliensis, paracoccidioidomycosis, and antifungal antibiotics. *Curr Drug Targets Infect Disord* 5: 211–226.
42. Gryscek R, Pereira R, Kono A, Patzina R, Tresoldi A, Shikanai-Yasuda M, Benard G. Paradoxical Reaction to Treatment in 2 Patients with Severe Acute Paracoccidioidomycosis: A Previously Unreported Complication and Its Management with Corticosteroids *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50(10):e56–e58 consultada el 21 de junio de 2011 en <http://cid.oxfordjournals.org/content/50/10/e56.full.pdf+html>
43. San-Blas G, Urbina JA, Marchán E, Contreras LM, Sorais F, San-Blas F. Inhibition of Paracoccidioides brasiliensis by ajoene is associated with blockade of phosphatidylcholine biosynthesis. *Microbiology* 1997; 143: 1583-1586.
44. Fernandes VC, Martins EMN, Boeloni JN, Coitinho JB, Serakides R, et al. Additive Effect of rPb27 Immunization and Chemotherapy in Experimental Paracoccidioidomycosis. 2011. *PLoS ONE* 6(3): e17885. Consultada el 21 de junio de 2011 en [doi:10.1371/journal.pone.0017885](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017885).



Sociedad Venezolana de Medicina Interna

Declaración de Maracaibo

Contrato Social de la Salud

24 de Mayo de 2007

Nosotros, médicos internistas venezolanos, reunidos en la ciudad de Maracaibo, con motivo del XIV Congreso Venezolano de Medicina Interna, en el ejercicio de nuestra especialidad, como ciudadanos conscientes de los retos sin precedentes que imponen los cambios sociales, políticos y económicos al ejercicio de nuestra profesión, y guiados por el propósito de alcanzar el bien común y al logro del dere-

cho de la salud de la sociedad, estamos decididos a contribuir mediante el perfeccionamiento de los valores internos de nuestra profesión, orientados por los principios éticos de no maleficencia, beneficencia, respeto a la autonomía de las personas y justicia; a cumplir los principios constitucionales y legales que amparan la salud de las personas, y para alcanzar estos fines nos comprometemos a:

- 1. PARTICIPAR Y PROMOVER JUNTO CON LOS DEMÁS CIUDADANOS EN LA DETERMINACIÓN DE PRIORIDADES DE LA ASISTENCIA SANITARIA.**
- 2. ESTIMULAR LA DEMOCRATIZACIÓN FORMAL DE LAS DECISIONES SANITARIAS.**
- 3. CONTRIBUIR A MEJORAR EL CONOCIMIENTO QUE TIENEN LOS PACIENTES SOBRE SUS DERECHOS BÁSICOS.**
- 4. REALIZAR NUESTROS ACTOS PROFESIONALES EN RESGUARDO DE LOS INTERESES Y EN PROCURA DEL BIENESTAR DE LOS PACIENTES, CON GARANTÍA DEL CUMPLIMIENTO DE SUS DERECHOS BÁSICOS.**
- 5. PROPICIAR EL RECONOCIMIENTO DE LAS ORGANIZACIONES DE PACIENTES COMO AGENTES DE LA POLÍTICA SANITARIA.**
- 6. TOMAR NUESTRAS DECISIONES PROFESIONALES CENTRADAS EN EL PACIENTE.**
- 7. INFORMAR, ORIENTAR Y EDUCAR A LAS PERSONAS MEDIANTE EL USO DE FUENTES DE INFORMACIÓN DE CALIDAD CONTRASTADA Y RESPETANDO LA PLURALIDAD DE LAS MISMAS.**
- 8. OFRECER EL RESPETO Y LA CONFIANZA MUTUA COMO PILARES DE LA RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE.**
- 9. ADQUIRIR LA FORMACIÓN Y ENTRENAMIENTO ESPECÍFICO EN HABILIDADES DE COMUNICACIÓN PARA PROFESIONALES Y OTRAS DESTREZAS QUE PERFECCIONEN NUESTRO DESEMPEÑO PROFESIONAL.**
- 10. A DECLARAR NUESTRA VOLUNTAD DE RESPETAR LOS VALORES, LA LIBERTAD Y LA AUTONOMÍA DE LAS PERSONAS Y COMUNIDADES CONSCIENTES E INFORMADAS.**

Hacia la integración nacional de la gestión de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna

