LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA Y LA INVESTIGACION EN LA ESPECIALIDAD

*Carlos A. Moros Ghersi**

La Sociedad Venezolana de Medicina Interna ha mantenido de manera permanente una labor muy dinámica en la promoción, estímulo y divulgación de la investigación en la especialidad.

Esta actividad es fundamental en la actualidad porque en medicina, la creación de conocimientos ha sido realmente impresionante, y esto se refleja en el ejercicio de la Medicina Interna por los cambios –algunos de ellos de gran magnitud– que los resultados de esos procesos investigativos han provocado en los aspectos preventivos, diagnósticos, terapéuticos y de rehabilitación en la amplia gama de entidades patológicas que integran el campo de acción del Internista. Tales fenómenos se explican debidamente por el hecho de que la práctica de la medicina "es dependiente de la suma total del conocimiento médico, el cual se basa en la inacabable cadena de descubrimientos científicos, observaciones clínicas, análisis e interpretaciones"[1].

Además, la sociedad actúa de esa manera, porque es su deber, por la naturaleza científica que tiene, el de propiciar que la investigación clínica sea una tarea primordial en el trabajo de sus miembros en los diversos organismos de salud. Es preciso que cada vez más, ella constituya una meta de los servicios de Medicina Interna de los hospitales y en las funciones que se cumplen en los ambulatorios y en todos los niveles de atención en los cuales actúa el Internista, por supuesto, dentro de las disposiciones que al respecto estableció la Federación Médica Venezolana en el Capítulo Cuarto del Código de Deontología Médica, aprobado en la LXXVI Reunión Extraordinaria de la Asamblea de esa Institución en Caracas, en 1985[2].

De la misma forma, para el cabal desarrollo de esas metas se ha hecho hincapié, como acaeció en el IV Congreso Venezolano de Medicina Interna[3], *en el requisito de establecer prioridades con programas a corto, mediano y largo plazo y la suficiente información sobre las fuentes de financiamiento de la investigación.*

En esa ruta, nuestra sociedad ha insistido también en el requerimiento de que los cursos de postgrado de Medicina Interna configuren en sus diseños curriculares, objetivos, contenidos curriculares y experiencias educativas que conviertan en una realidad esas ideas, de manera que los egresados tengan la metodología, la experiencia y la actitud necesaria para continuar en el camino de la investigación clínica e incluso para erigirse como dinámicos propulsores –una vez que culminen su entrenamiento y pasen a ocupar posiciones asistenciales y/o docentes– en la planificación y ejecución de programas de esa índole. En la Ponencia Central del VII Congreso Venezolano de Medicina Interna, tanto en lo concerniente al análisis de los diseños curriculares como en las proposiciones y conclusiones se hicieron las consideraciones pertinentes[4-9].

Esas recomendaciones son dignas de ser mantenidas siempre vigentes, si se toman en cuenta dos puntos esenciales: primero, como lo dice Howell[10], *que la investigación médica ha sido de tal magnitud que ha cambiado "desde la construcción de sistemas racionales para establecer correlaciones clinicopatológicas hasta la comprensión de las bases moleculares de la enfermedad" y segundo, que es imperativo que en ese contexto pensemos siempre en el aporte que individual y colectivamente se puede dar en Venezuela para intensificar el proceso de investigación en general, de la investigación médica y de la clínica en particular. Ello pasa por comprender que la investigación "no es, un oficio, una burocracia, sino una vocación, una actitud que se puede ejercer de las más diversas maneras"*[11].

M. Serrano[12] *acorde con esos principios anota, al precisar que el objeto de estudio de la investigación clínica "es el*

* Médico Internista. Editor de la Revista "Medicina Interna". Ex-presidente de la SVMI - Ex-Rector UCV.

hombre enfermo", que la misma "pudiera ser efectuada por la mayoría de médicos que ejercen la profesión y ven enfermos si se dedicaran a seguir algunas normas como la recolección sistemática de información y la cuantificación de esos datos mediante el conocimiento de algunas técnicas estadísticas de recolección y análisis de datos".

En cada circunstancia en que no se puedan exponer publicaciones en relación a estadísticas hospitalarias, de servicios o de consultas externas y por supuesto nacionales, sobre morbilidad y mortalidad en las diversas especialidades médicas o en general trabajos clínicos fundamentales, es un hecho negativo. Igualmente lo es, que existiendo esos trabajos no sean citados en artículos sobre la materia que se produzcan posteriormente en algún lugar del país. Hay que recordar siempre en cualquiera de los dos casos, que quedarse en la importación de los frutos de la ciencia hecha en otras latitudes es una alternativa que como dice Tünnermann[12], nos hará renunciar "a la posibilidad misma del desarrollo".

Por las razones anotadas, es realmente de trascendental importancia imprimirle vigor al papel que debe ocupar la investigación clínica en nuestra nación, que, por otra parte, no ha dejado de ser subestimada en el tiempo al creerse que ella no llenaba los requisitos exigidos en comparación a las características de la investigación básica. Marcel Roche[14], realizó una serie de apreciaciones al respecto hace ya 21 años. Creo adecuado hacer alusión a algunas de ellas, por la íntima relación que tienen con el tema que trato. En efecto, Roche, después de puntualizar que fueron los médicos a partir de Vargas, los "que le dieron el primer impulso a la investigación", explica que "pasada esa primera etapa de nuestra ciencia –la médica– surgen "nuevos científicos" a "pleno tiempo", sin preocupaciones profesionales prácticas y dedicados a la ciencia teórica y de laboratorio. Como es natural, ellos reniegan de sus antepasados médicos, le discuten la calidad de investigadores o al menos les exigen una actitud experimental activa para poder apodarles científicos y denigran de la actividad clínica como ciencia". Luego de analizar este aspecto afirmando que "el equívocó tiene al menos dos componentes, uno de orden práctico gremial y otro de naturaleza semántica", Roche expresó "es tiempo de que se revise la actividad clínica como fuente de conocimientos originales, por tanto como ocupación válida para verdaderos investigadores".

Después de evaluar los diversos grados de la investigación clínica y de la que está "más cercana a la ciencia experimental", anota: "Basta con hojear revistas especializadas como el Journal of Clinical Investigation para darse cuenta de la riqueza científica de ese enfoque".

Francisco de Venanzi[15] señala su valiosa connotación cuando hace énfasis en que la investigación en Medicina comprende: "1) la investigación básica o básica orientada, realizada para lograr una realidad más clara y profunda de la realidad biológica. 2) la investigación clínica que se realiza en función del diagnóstico, del pronóstico y del tratamiento de las enfermedades y 3) la investigación epidemiológica y sanitaria en general...".

De hecho, la investigación clínica ha pasado a ocupar un lugar destacado en el mundo. Bastaría puntualizar que para 1973, de acuerdo a Villanueva[16], de 116.850 trabajos publicados en 150 países sobre temas de medicina, 76.243 eran de Medicina Clínica y 40.607 de investigación biomédica. Su incremento sustancial es de tal magnitud en la actualidad, que sus efectos y los de la acción global de las investigaciones médicas, han introducido perspectivas distintas, transformaciones impresionantes, en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, como bien lo señalan Fletcher y Fletcher[17].

Otro dato que indica el alto grado de investigación clínica se refleja en la circunstancia de que el Journal of Clinical Investigation, sólo publica un tercio de los manuscritos que recibe y el New England Journal of Medicine el 15%[18].

Sin contradicciones ni antagonismos la debida apreciación de la investigación clínica debe ser visualizada en el marco conceptual que se deriva al enfocar correctamente el hecho cierto de que todos los tipos de investigación en medicina que cita De Venanzi, son fundamentales, más aún si se toma conciencia como bien lo afirma Avila Bello[19] que la investigación en salud es "una actividad multisectorial".

Aparte de la actitud doctrinaria señalada al inicio de este Editorial, que ha mantenido la Sociedad Venezolana de Medicina Interna sobre la investigación, le ha conferido también un sitial especial en todas las programaciones que efectúa, ya que aparte del interés que le ha dado al tema en sus congresos en sus diferentes actividades y en las ponencias, mantiene desde el primero de ellos, la sección de trabajos libres, dedicada a la exposición de los trabajos de investigación que realizan sus miembros en todo el país, los cuales han representado aportes sustanciales en la investigación clínica nacional en Medicina Interna. Un detallado análisis de los correspondientes a los cuatro últimos congresos lo presentamos en el IX Congreso en Maracaibo este año.

Además, instauró por iniciativa del Dr. Eddie Kaswan, presidente de la Junta Directiva en el período 1982-84, las Jornadas de Egresandos en la cual los cursantes de postgrado de Medicina Interna presentan sus Trabajos Especiales de Investigación (TEI). Fue la primera sociedad en hacerlo, lo cual ha sido emulado por otras, sin duda, por los excelentes resultados que ha tenido. En ella se entrega el premio al mejor trabajo y dos menciones honoríficas.

En 1985, fundó ésta revista "Medicina Interna", que en sus 12 volúmenes, ha sido un excepcional vehículo para la publicación de los trabajos de investigación de sus miembros.

Finalmente, en el IX Congreso que se celebró este año en Maracaibo, la Junta Directiva Nacional que tuvo como presidente al Dr. Rito Prado, y la Comisión Organizadora, cuyo máximo directivo fue el Dr. César Cuadra, dedicaron la Ponencia Central –que se publica íntegramente en este número de la revista– al tema "La investigación en Medicina Interna", la cual fue coordinada por el Dr. Rafael Vargas Arenas.

Estamos seguros que la Junta Directiva actual, que preside el distinguido miembro de nuestra sociedad Dr. Ramón Castro, intensificará las acciones necesarias para hacer de la investigación clínica una función a cumplir por todos los internistas de Venezuela, al lado de la elevada misión asistencial que diariamente efectúan. Es el camino que ella demanda con fuerza en esta etapa histórica, ya que como bien lo indicó Frank Davidoff al asumir el cargo de Editor de la revista Annals of Internal Medicine[20], "Quizás la Medicina Interna, más que ninguna otra disciplina, está identificada con la ciencia".

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. The Editors: The practice of medicine. En: Harrison's Principles of Internal Medicine. MaGrow-Hill, inc. Thirtheen edition. 1994. Vo. 1. pp. 1-6.
2. Código de Deontología Médica aprobado durante la LXXVI Reunión Extraordinaria de la Federación Médica Venezolana realizada en Caracas el 29-3-85. Rev. Fed. Med. Venez. Caracas Venezuela 1993; 1 (3-4): 133-153.
3. Moros Ghersi, CA: La Medicina Interna y las subespecialidades médicas en el campo de la investigación clínica. Principios fundamentales de la investigación clínica. Realidades y perspectivas. Memorias del IV Congreso Venezolano de Medicina Interna. 1986. Ponencia Central pp. 186-211.
4. Essenfeld de Sekler, E.; Montes de Oca, I.: Análisis curricular de los postgrados universitarios de Medicina Interna en Venezuela. Med. Intern. (Caracas); 1992: 8 (4): 156-61.
5. Prado, R; Castro, R.: Hacia una transformación de los currículos en las perspectivas de las funciones del Internista. Med. Intern. (Caracas) 1993; 9 (3): 109-11.
6. López JE; Marcano, M: Formación doctrinaria y el perfil del Internista en el proceso de renovación curricular. Med. Inter. (Caracas) 1993; 9 (1): 6-12.
7. Navarrete, L.: Atención primaria y postgrado de Medicina Interna en la Universidad de Oriente. Med. Intern. (Caracas) 1993; 9 (1): 13-14.
8. Moros Ghersi, CA: El currículo como estrategia en la formación de los Internistas. Med. Intern. (Caracas) 1992; 8 (4): 149-55.
9. Conclusiones y recomendaciones del análisis de los diseños curriculares de los postgrados universitarios de Medicina Interna. Med. Intern. (Caracas) 1993; 9 (1): 19-23.
10. Howell, JD: Historia de la Medicina. En: Kelley: Medicina Interna. Editorial Médica Panamericana. 1992. Segunda edición, pp. 6-9.
11. Roche, M.: Descubriendo a Prometeo. Monte Avila Editores. 1975. 1ª edición pp. 156.
12. Serrano, M.: Investigación Clínica. UCV. Ediciones de la Biblioteca. 1983. 1ª edición pp. 39.
13. Tunnermann, C.: De la Universidad y su problemática. Ediciones UDUAL. 1980. 1ª edición, pp. 124.
14. Roche, M.: Descubriendo a Prometeo. op. cit. pp. 155-156.
15. De Venanzi, F.: Intervención. En: Los objetivos y la productividad de nuestra investigación biomédica. Publicaciones de la facultad de Medicina. UCV. 1983. pp. 61.
16. Villanueva, JR: Universidad, investigación y sociedad. Ediciones Universidad de Salamanca. 1980. 1ª edición. pp. 69.
17. Flectcher R. H.; Fletcher, S.: What is the future of Internal Medicine? Ann. Intern. Med. 1993; 119 (11): 1.144-45.
18. Relman, AS: Are we a filter or a sponga? N. Eng. J. Med., 1978; 299:197.
19. Avila Bello JL: La investigación científica en la Facultad de Medicina de la UCV. Revista de la Facultad de Medicina. UCV. 1983; 6: 145.
20. Davidoff, F.: Editorial: The future ofAnnais. Ann. Intern. Med. 1995; 122 (5): 375-6.

PONENCIA CENTRAL

IX CONGRESO VENEZOLANO DE MEDICINA INTERNA
LA INVESTIGACION EN MEDICINA INTERNA

UNA VISION DE LA LABOR INVESTIGATIVA DEL INTERNISTA A TRAVES DE SUS PUBLICACIONES EN LA REVISTA "MEDICINA INTERNA" Y DE SUS TRABAJOS LIBRES PRESENTADOS EN LOS ULTIMOS CUATRO CONGRESOS VENEZOLANOS DE LA ESPECIALIDAD.

*Carlos A. Moros Ghersi**

Francisco de Venanzi[1] señalaba en una exposición sobre la investigación en Medicina, que la misma comprendía varios aspectos: a) la investigación básica o básica orientada, que se efectúa para logar una realidad más clara y profunda del proceso biológico; b) la investigación clínica que se realiza en función del diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las enfermedades y c) la investigación epidemiológica y sanitaria en general, que comprende el análisis de las características patológicas de la comunidad, del desarrollo de nuevos métodos preventivos y curativos para grandes conglomerados de la población, el estudio de las condiciones socioeconómicas que inciden sobre los perfiles patológicos de las colectividades y las prospecciones estadísticas que permiten solidificar mejor la imagen de las enfermedades.

El internista, quien ejerce sus labores en los diversos niveles de salud, acorde a lo estipulado en la definición sobre la especialidad[2], atiende al hombre sano o enfermo desde la adolescencia hasta la senectud y lleva a cabo funciones de asistencia, de investigación y de docencia en los diversos centros y hospitales en los que trabaja.

Por razones inherentes a su ejercicio profesional, su labor investigativa está fundamentalmente orientada a la investigación clínica, aunque las misiones relevantes que ejerce en el sistema nacional de salud, abarca también áreas comprendidas en el tercer grupo que menciona De Venanzi, referente a la investigación epidemiológica y sanitaria.

* Médico Internista. Editor de la Revista "Medicina Interna". Ex-presidente de la SVMI - Ex-Rector UCV.

El objetivo de éste trabajo, es analizar la labor investigativa del Internista a través de sus publicaciones en la Revista "Medicina Interna", órgano oficial de la S.V.M.I. y de sus trabajos libres presentados en los últimos cuatro Congresos Venezolanos de la Especialidad (V, VI, VII y VIII).

Para ello, se revisaron los Trabajos Originales y los correspondientes a la sección "Presentación de Casos Clínicos", de los once volúmenes de la revista Medicina Interna, las Memorias de los Congresos V, VI, VIII y las revistas donde se publicaron los resúmenes del VIII[3, 4, 5, 6, 7].

En cuanto al procedimiento utilizado, se evaluaron los siguientes parámetros: 1) Procedencia de las investigaciones, 2) Nº de autores en cada uno de ellas. 3) Temas u objetivos aparentes más resaltantes de los trabajos, tomando como base el esquema usado por Félix Eduardo Castillo[8] y 4) Metodología utilizada por los autores en cuanto a si obedecían a ensayos o experimentos prospectivos.

RESULTADOS

1) Se analizaron 95 artículos originales en los once volúmenes de la revista Medicina Interna, 37 atinentes a la sección "Presentación de casos clínicos" de la misma y 645 trabajos libres presentados en los Congresos Nacionales mencionados.

2) De los 95 trabajos originales publicados en la revista, el 96,84% provino del sub-sector público de atención médica y el 3,15% del sub-sector privado. Las

instituciones públicas de las cuales emanaron el mayor número de dichos trabajos fueron: Hospital Vargas de Caracas (21,05%), Hospital Militar "Carlos Arvelo" de Caracas (14,89%); Hospital Universitario de Caracas (13,82%); Hospital General del Oeste "Los Magallanes" de Caracas (13,82%) y Hospital Domingo Luciani de Caracas (8,51%). Del Hospital Central de Valencia, Miguel Pérez Carreño de Caracas y de los del Estado Bolívar el 3,19% respectivamente, el Antonio María Pineda de Barquisimeto el 2,12% y del Angel Larralde de Valencia 2,12%.

3) En lo que respecta a los 37 artículos sobre Presentación de Casos Clínicos, el 91,89% fue realizado por Internistas pertenecientes a Instituciones del subsector público de atención médica. El 10,81% emanó de centros privados. Las cinco instituciones del sector público que tuvieron mayor porcentaje en dichas publicaciones fueron: Hospital Vargas de Caracas y Hospital Universitario de Caracas (24,32% cada uno); Hospital General del Oeste "Los Magallanes" de Caracas el 13,51%; Hospital "Angel Larralde" de Valencia el 10,81%. Los hospitales Central de Valencia y Militar "Carlos Arvelo" de Caracas publicaron el 5,40% cada uno. 32 artículos (84,48%) correspondieron a presentaciones de un solo caso.

4) De los 645 trabajos libres de los cuatro Congresos que fueron evaluados, el 97,51% derivó de instituciones del sub-sector público de atención médica y 2,40% del privado.

5) Desde el punto de vista geográfico, el mayor número de trabajos presentados por los internistas (prácticamente el 70%) provino del Distrito Federal (Caracas) 41,70%, del Estado Carabobo: 22,01% y del Estado Bolívar 6,04%, 5% se llevaron a cabo 13 trabajos multicéntricos (2,01%). No obstante lo anteriormente expresado, son muy encomiables los esfuerzos realizados en los otros Estados, que aunque con porcentajes menores, ejercieron una destacada labor investigativa a través de los trabajos libres.

6) Las instituciones que presentaron mayor número de trabajos de investigación en los Congresos objetos de éste estudio fueron: Hospital Vargas de Caracas (20,15%); Hospital Universitario "Angel Larralde" de Valencia (10,85%), Hospital Central de Valencia (9,61%); Hospital Universitario de Caracas (5,89%); Hospital Militar "Carlos Arvelo" de Caracas (4,18%); Hospital "Miguel Pérez Carreño" de Caracas (3,25%); Hospital General del Oeste "Los Magallanes" de Caracas (2,63%); Hospital "Raúl Leoni" de San Félix - Estado Bolívar (2,63%); y Hospital Ruíz y Páez en Ciudad Bolívar (2,01%). En 23 trabajos no se pudo precisar la procedencia.

7) En cuanto al número de autores por trabajos científicos, el 76,83% de las publicaciones originales de la revista, el 94,58% de las correspondientes a la sección "Presentación de Casos Clínicos" de la misma y el 97,32% de los 645 Trabajos Libres de los Congresos fueron realizados por más de un autor.

8) En lo que a Temas u Objetivos aparentes más relevantes de los trabajos científicos de los internistas, se señala lo siguiente:

   a) El 28,42% de los Trabajos u Objetivos originales (revista) y el 36,65% de los trabajos libres correspondieron a Descripción o Análisis Crítico de casuísticas (aspectos científicos naturales y aspectos culturales o sociológicos).
   b) El 28,42% de las publicaciones originales de la revista y el 9,61% de los trabajos libres de los Congresos, se originaron en actividades destinadas a exploraciones de Laboratorio (Métodos, parámetros bioquímicos, estructurales y fisiológicos).
   c) El 11,52% de los Trabajos Originales de la Revista y el 4,49% de los Trabajos Libres del Congreso pertenecieron a la categoría de Métodos de Diagnóstico (Innovaciones, análisis crítico, experiencias).
   d) El 23,15% de los trabajos originales (revista) y el 19,37% de los Trabajos Libres (Congreso) versaron sobre evaluación de medicamentos.
   e) El 4,21% de los artículos originales (revista) representaron trabajos sobre evaluación de procedimientos quirúrgicos.

9) De 37 artículos sobre presentación de casos clínicos en los volúmenes de la revista "Medicina Interna", 31 (83,78%) correspondieron a un sólo caso y se expusieron también 130 comunicaciones sobre presentación de un sólo caso en los Trabajos Libres del Congreso (20,15% del total de los 645 evaluados).

10) El 86,3% de los trabajos Originales publicados en la Revista Medicina Interna de 1985 a 1995 y el 48,21% de los Trabajos Libres presentados en los Congresos fueron de índole prospectiva.

CONCLUSIONES Y DISCUSION

1) Existe sin duda alguna, un manifiesto interés de los Internistas de Venezuela por la investigación clínica, el cual con grados variables de desarrollo se hace así presente en prácticamente todos los Estados del país.

2) No se describe en la integralidad de los trabajos las fuentes de financiamiento para las investigaciones realizadas. Esa ausencia en la información de las observaciones recogidas en diversos eventos, permiten inferir que los Internistas laboran en investigación clínica sin recibir apoyo económico suficiente, lo cual confiere a la tarea que se lleva a cabo una connotación muy significativa de vocación y de conceptualización de la investigación en la especialidad como prioritaria, en función del desarrollo científico, tecnológico y social del país.

3) Acorde a los resultados expuestos es evidente que la investigación en Medicina Interna se efectúa casi exclusivamente en los Hospitales y Centros del Sub-Sector Público de Atención Médica.

4) No obstante lo asentado en la conclusión número uno sobre la expansión de la labor investigativa de los internistas en el país, el estudio revela que las tres primeras entidades con desarrollo más notorio en la investigación son Distrito Federal (Caracas), Estado Carabobo y Estado Bolívar. Como puede desprenderse de los resultados, la existencia de Cursos de Postgrado de Medicina Interna no necesariamente se vincula con una labor investigativa importante. No se revisan otras revistas ni otros Congresos donde pudieran participar Internistas, lo cual impide hacer afirmaciones que no sean las que resultan de éste estudio, sobre el estado actual de la productividad investigativa en la especialidad a nivel nacional.

5) En cuanto a las instituciones, se puntualizan en los resultados los Hospitales en los cuales, los Internistas tienen mayor número de trabajos científicos presentados o publicados, que se convierten así en elementos fundamentales del desarrollo de la investigación en las entidades a los cuales perteneces. Las diferencias en cuanto a la productividad investigativa se refiere, deben ser objeto de trabajos especiales para ve en que medida influyen los recursos, las motivaciones, las políticas de los Hospitales, de los departamentos, Servicios y Cátedras, la percepción que de esa tarea tienen los internistas y cualquier otro factor inmerso en ese problema, ya que, de esa evaluación dependerá en buena medida el ascenso de la labor investigativa, evitar su declinación o estancamiento y la puesta en marcha de planes y programas indispensables para el incentivo que requiere tan importante misión de la Medicina Interna en beneficio de la atención de la colectividad, sobre todo si recordamos con José Luis Avila Bello[9], que la investigación en salud se define "como una actividad multifactorial que ha de planearse y evaluarse tanto o más sobre la base de su importancia social como sobre la base de sus méritos científicos".

6) En cuanto a los niveles de atención médica en los cuales se realiza la investigación, es evidente que ella se centra en los Hospitales como puede ser percibido fácilmente por los resultados expuestos.

7) Por los datos provenientes del número de autores por trabajo científico, se concluye que hay la tendencia manifiesta en los Internistas de efectuar investigación clínica en equipos.

8) De los objetivos o temas más resaltantes de los trabajos analizados se desprenden las siguientes conclusiones:

   a) La investigación que se lleva a cabo, es en una buena proporción casuística. Dichos trabajos constituyen verdaderos aportes clínicos sobre muy diversas y numerosas patologías en nuestro medio. En este sentido coincido con la apreciación de Castillo[1], quien analizó lo concerniente al IV Congreso. Conforman así, puntos de referencias de primer orden para el ejercicio de la especialidad y por supuesto para la elaboración de futuros trabajos. Más aún, la importancia de los mismos es también la de permitir que los internistas y otros médicos tengan casuísticas comparativas nacionales, lo cual es un índice del avance científico de la medicina nacional que facilitará conjugar nuestras propias estimaciones con las derivadas estadísticas extranjeras. En efecto, la falta de dichas estimaciones o el déficit de información sobre los logros alcanzados aquí en ese campo, hace que predominen, a veces en forma sustancial en artículos clínicos, las citas de autores de otros países.

   b) Existe una mayor cooperación entre la investi-

gación clínica y la básica, evidenciada en los trabajos referentes a exploraciones de laboratorio (métodos, parámetros bioquímicos, estructurales y fisiológicos) como lo evidencian las estadísticas reseñadas, así como de aquellos destinados a innovaciones en los métodos de diagnóstico.

c) Los resultados reflejan que se le ha dado una especial consideración a los ensayos terapéuticos, aunque probablemente no en la proporción deseable, los cuales configuran una labor investigativa de gran importancia en los momentos actuales por la expansión de la industria de los medicamentos y los problemas relacionados con el uso de ellos en diferentes y cuantitativamente importante número de entidades nosológicas.

d) Los trabajos de orden epidemiológico, si bien aparecen en todos los grupos de artículos revisados, lo cual es una medida de la importancia que se les asigna, requieren ser concebidos y realizados con mayor intensidad por las propias características de la práctica profesional del Internista.

9) Respecto a las presentaciones de comunicaciones sobre un sólo caso, las mismas responden en una alta proporción, acorde a la valoración efectuada, a los principios que rigen las investigaciones, es decir, que tengan por objeto describir una patología no conocida a nivel internacional, nacional o local o que presenten hallazgos clínicos, de laboratorio o de cualquier otro procedimiento diagnóstico o terapéutico que constituyan un hecho nuevo, relevante o atípico.

   Muchas referencias científicas tienen secciones especiales para esta actividad científica y así la iniciamos en la nuestra en 1986.

10) Finalmente, es digno de resaltar en cuanto al tipo de diseño y metodología científica empleados que los trabajos originales publicados en la revista fueron en un 82% prospectivos y que los Trabajos Libres presentados en los cuatro Congresos Nacionales de Medicina Interna provinieron de estudios prospectivos en un 48,221%, todo lo cual señala avances bien importantes en la función de investigación que nos corresponde llevar a cabo. Esta característica se hace más notoria al observar que la investigación efectuada, se apoya en la tecnología médica y en instrumentos de complejidad y costos medio y altos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1) De Venanzi, F.: Intervención en: "Los objetivos y la productividad de nuestra investigación biomédica". Publicaciones de la Facultad de Medicina Interna. Editor N. Contreras. Caracas, 1983; p 61.

2) Circular A. Sociedad Venezolana de Medicina Interna.

3) Trabajos Libres. Memoria del V Congreso Venezolano de Medicina Interna. Barquisimeto. 1988.

4) Trabajos Libres. Memoria del VI Congreso Venezolano de Medicina Interna. Caracas. 1990.

5) Trabajos Libres. Memoria del VII Congreso Venezolano de Medicina Interna. Puerto La Cruz, 1992.

6) Resúmenes de trabajos libres presentados en el VIII Congreso Venezolano de Medicina Interna realizado del 10 al 14 de mayo de 1994 en Puerto Ordaz. Med. Int. (Caracas) 1994; 10 (3) 72-88.

7) Resúmenes de trabajos libres presentados en el VIII Congreso Venezolano de Medicina Interna realizado el 10 al 14 de mayo de 1994 en Puerto Ordaz. Med. Int. (Caracas) 1994; 10 (3) 121-136.

8) Castillo T, FE: El Médico Internista y la investigación clínica en Venezuela. Med. Int. (Caracas). 1986; (2): 92-96.

9) Avila Bello, JL: La investigación científica en la Facultad de Medicina de la U.C.V. Revista de la Facultad de Medicina U.C.V. 1983; 6: 145.

10) Castillo T, FE: El Médico Internista y la investigación clínica en Venezuela. Art. cit.

PONENCIA CENTRAL

IX CONGRESO VENEZOLANO DE MEDICINA INTERNA
LA INVESTIGACION EN MEDICINA INTERNA

REFLEXIONES SOBRE LA INVESTIGACION CIENTIFICA EN MEDICINA INTERNA

Alicia en el País de las Maravillas

"Yo digo lo que pienso, o pienso lo que digo, después de todo es lo mismo", ¿no es cierto? dijo Alicia.
"No. Ciertamente no es lo mismo", dijo el Sombrerero Loco.
(Alice's adventures in Wonderland, Lewis Carroll).

*Bernardo Rodríguez Iturbe**

La investigación científica en las últimas dos décadas del siglo XX se ha caracterizado por un crecimiento explosivo y por una complejidad creciente. El tema que me corresponde analizar presenta varias dificultades, la primera definir lo que representa investigación en Medicina Interna. Por una parte, casi cualquier investigación biológica tiene repercusiones directas o indirectas en la práctica de la Medicina Interna. Si nos limitamos a las publicaciones en las revistas de medicina nos encontramos ante el hecho de que solamente en la sección de Medicine General & Internal, el Science Citation Index lista 121 revistas, en la sección Medicine Miscellaneous, donde encabeza la lista J. Hosp Infect, aparecen 38, en Medicine Research and Experimental están 50. Por otra parte, no es factible estudiar las investigaciones realizadas "por internistas" puesto que una gran parte de los investigadores que forman parte de los departamentos de medicina interna de las mejores universidades no son internistas o no practican medicina. De hecho, por cuanto la reputación, promoción y permanencia académica dependen actualmente de las contribuciones científicas, el sistema funciona seleccionando los investigadores más productivos y no necesariamente los mejores médicos. Finalmente, la revisión superficial de las publicaciones que aparecen en revistas de amplia difusión entre internistas o subespecialistas permite apreciar el número creciente de investigaciones cuyas características las hacen inaccesibles a la gran mayoría de los médicos practicantes. Tanto es esto cierto que las sociedades médicas y los editores hacen esfuerzos definidos para no perder el contacto con la práctica médica en sus congresos y revistas.

Reconociendo éstas dificultades, he definido mis comentarios como "reflexiones" que no presumen de tener ningún rigor científico, ni pretenden establecer límites precisos entre investigación básica o clínica, ni categorías entre investigaciones. Pretendo reflexionar sobre tres interrogantes: ¿existe investigación científica en Medicina Interna en Venezuela? ¿Es posible la investigación científica en los departamentos académicos de Medicina Interna en Venezuela? ¿Es indispensable la formación de médicos investigadores en Venezuela?

¿Existe la investigación en Medicina Interna en Venezuela?

"Presente la evidencia", dijo el Rey "y sin nerviosismo, o lo haré ejecutar inmediatamente".
(Alice's adventures in Wonderland, Lewis Carroll)

El internista y el subespecialista que practica medicina sin relación con un centro académico, no deben entrar

* Médico Nefrólogo. Investigador Universidad del Zulia. Hospital Universitario de Maracaibo y Departamento de Inmunología.

en un análisis de prevalencia de investigadores entre internistas, es otra su función y de ellos no se espera que investiguen. La pregunta que debe responderse es si existe investigación en los departamentos académicos de Medicina Interna en nuestro país, porque si es válido exigir que la investigación sea una actividad cultivada por una masa crítica de internistas en hospitales dependientes de la universidad y en aquellos donde la universidad avala entrenamiento de futuros internistas. A los efectos de esta conferencia definiré investigación científica como la que aparece publicada en forma de artículo original en una revista listada en los índices internacionales de impacto; esto lleva implícito un proceso de revisión por pares y competencia por el espacio disponible con otros trabajos sometidos a consideración de la revista. Investigador es quien publica, en promedio, por lo menos una investigación científica por año. En Venezuela, el número de investigadores que no están clasificados como tales en el Sistema de Promoción al Investigador (SPI) del CONICIT es probablemente menor de 2% (Rodríguez Iturbe B. Investigación e investigadores en la región zuliana, no publicado). De manera que mis comentarios están basados en el listado del SPI, a pesar de que pudieran existir algunas excepciones a esta regla.

La información del área de Maracaibo y sus hospitales docentes pudiera ser un reflejo de la situación en el resto del país. Existen en Maracaibo 4 hospitales donde la Universidad avala postgrados en Medicina Interna y especialidades y en ellos trabajan 153 médicos internistas y subespecialistas de alguna manera relacionados con la docencia empleados por la Universidad del Zulia (LUZ) o el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social (M.S.A.S.) o ambos. Nueve de ellos reconocidos como investigadores por el SPI. O sea 5.8%. Esta cifra no es particularmente alarmante si se toma en cuenta que solamente 3% de los profesores universitarios de LUZ son investigadores activos[2]. Pero un análisis más profundo demuestra que 7 de los internistas que hacen investigación están en el mismo hospital, en el mismo Servicio y en el mismo Laboratorio. En tres de los cuatro hospitales docentes no existe ningún miembro de los departamentos de Medicina Interna que pueda calificarse como investigador activo.

CONCLUSIONES

1) La investigación científica es excepcional en los departamentos académicos de Medicina Interna en Venezuela.
2) Existen centros específicos con actividad substancial de investigación que concentran investigadores.

¿Es posible la investigación en los Departamentos de Medicina en Venezuela?

"¿Quién eres niña?"

"Buenos" contestó a Alicia, "ahora no lo sé. Desde esta mañana he sido varias cosas a la vez".

(Alice's adventures in Wonderland, Lewis Carroll).

En otros países, la necesaria priorización del uso de recursos disponibles ha hecho plantear el debate de si debe financiarse la investigación de científicos que distraigan parte de su tiempo en la práctica médica: o se es investigador o se es médico[1]. Dicho de otra manera, si el cuidado de pacientes hace imposible la dedicación que necesita la investigación de avanzada en el mundo actual, caracterizado por un ritmo de cambios cuya celeridad era impensable hace sólo 20 años.

Creo que este debate en Venezuela se plantea a niveles mucho más primitivos. Mientras los países invierten porcentualmente cada vez más recurso en ciencia, el estado venezolano no entiende a la ciencia como un elemento de apoyo al desarrollo. Independientemente del discurso efectista, los científicos son simplemente compañeros de viaje: otras bocas que el estado debe alimentar porque tienen derechos adquiridos con el nacimiento[3]. Por ende, no se trata de si es posible investigar en Medicina Interna sino de evaluar que posibilidades reales existen para la investigación –en general– en base a la contestación de algunas de las siguientes preguntas:

¿Puede asignarse al investigador un sueldo que le permita vivir decentemente? ¿Es posible financiar investigación cuyos costos aumentan en forma impredecible con la inflación y la depreciación monetaria?

¿Pueden establecerse y mantenerse revistas periódicas y/o sistemas de información actualizada?

¿Pueden desarrollarse grupos de investigación cuando gastos que representan caja chica en otros países son considerados casi suntuarios?

¿Puede planificarse a mediano plazo en circunstancias donde el estado no puede o no quiere hacer una planificación coherente?

¿Es indispensable la formación de médicos investigadores en Venezuela?

"¿Cuál es el camino?", preguntó Alicia.

"Eso depende de dónde quieras ir", contestó el gato.

"No he decidido a donde quiero ir", dijo Alicia.

"Entonces no importa cual camino escojas", contestó el gato.

(Alice's adventures in Wonderland, Lewis Carroll).

Cualquier reforma o modificación en la manera de ejercer la medicina tiene un impacto sobre la investigación biomédica[4] pero la respuesta a la pregunta del enunciado, prima fascie, es probablemente negativa. En principio, la Sociedad de Medicina Interna debería velar por mantener la calidad de atención médica evaluando y exigiendo un nivel apropiado de competencia profesional. Este nivel de competencia está cada vez más comprometido por el empobrecimiento de los hospitales, la sustitución de política académica por el uso de la academia con fines políticos y las simplificaciones curriculares implementadas por la Facultad de Medicina en los últimos 20 años, en busca del escurridizo "médico que Venezuela necesita", el cual pareciera que debe ser cada vez más ignorante en medicina[5, 6]. A mi juicio la responsabilidad ineludible de la Sociedad de Medicina Interna es tomar las riendas de la acreditación de especialistas (requisito para aprobación de residencias, cuantificación de experiencia adquirida durante entrenamiento, exámenes de certificación y recertificación). Sin embargo, además - "no en vez" de lo anterior debería promoverse el entrenamiento de médicos investigadores porque no hacerlo significaría renunciar a la esperanza de ejercer posiciones de liderazgo y al efecto de contaminación benéfica que ejerce la investigación y los investigadores sobre la calidad de la práctica médica, es quizás interesante reflexionar que la calidad en entrenamiento y la educación es la mejor manera de transformar el talento crudo en talento productivo[7].

CONCLUSION

Debe abrirse un debate sobre la posibilidad de diseñar programas de preparación básicas y departamentos clínicos de las más alta calidad (definidos por evaluadores externos), donde el egresado pueda tener los títulos de especialista y PhD en forma conjunta. Evaluar los resultados de estos programas en las universidades del exterior donde funcionan hace varios años para definir su utilidad y factibilidad en Venezuela.

REFERENCIAS

1. Shaywitz DA. The physician-scientist: dual or dwelling. Harvard alumni Bulletin. Summer 1995, 52-56.
2. Romero R. Informe de Gestión del Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico. Universidad del Zulia. 1995.
3. Rodríguez Iturbe B. La ciencia frente a la sociedad (editorial). Invest Clin 30: 59-63, 1989.
4. Marrison L. Health care reform and the research community. Clin Res. 41-601. 1993.
5. Rodríguez Iturbe B. Venezuela: Health Care and Medical Education. Ann Intern Med 88, 125-126. 1978.
6. Rodríguez Iturbe B. Comentarios sobre la situación curricular de los estudios médicos de la Universidad del Zulia. Acta Cientifica Venezolana 29: 143-146. 1978.
7. Fordis M. Scientist, societie, and science education. Clin Res 41: 165-178. 1993.

PONENCIA CENTRAL

IX CONGRESO VENEZOLANO DE MEDICINA INTERNA
LA INVESTIGACION EN MEDICINA INTERNA

LA INVESTIGACION APLICADA EN MEDICINA INTERNA

*Dimas Hernández Morales**

El concepto de la Investigación Clínica, como disciplina científica se remonta a 1880. Esta investigación utilizó como método fundamental la recolección de los datos a la cabecera del enfermo y estableció que la investigación en animales era indispensable cuando no se podían obtener todas las respuestas con la observación.

"La patología experimental no puede ser, como ocurre a veces, una ciencia independiente que lideriza el estudio de las enfermedades. El método decisivo de aproximación, es y será siempre la observación del paciente".

El concepto emitido sobre la Investigación Clínica a finales del siglo XIX, no obtuvo gran aceptación hasta 1920 cuando la realización de un estudio clínico minucioso, de observación clínica y laboratorio, logró introducir la terapia insulínica para la Diabetes y la dieta hepática para la Anemia Perniciosa. A partir de este momento el lugar del Investigador Clínico fue aceptado[1].

La Investigación Clínica Aplicada depende de los avances y descubrimientos de la Investigación Básica y se enriquece con ellos, pero se caracteriza por su interés en la aplicación y consecuencias prácticas de los conocimientos. La Investigación Clínica Aplicada busca el conocer para hacer, para actuar, para construir, para modificar; le preocupa la aplicación inmediata sobre una realidad circunstancia, antes que el desarrollo de teorías de valor universal. La distinción entre investigación Aplicada y Básica es a menudo superficial, y puede depender simplemente de que la materia investigada sea o no de importancia práctica[2].

La investigación Clínica ha aportado un gran caudal de conocimientos.

El estudio clínico del paciente con enfermedades en los diferentes órganos y sistemas, ha permitido obtener información sobre fisiología y fisiopatología, la cual de otra manera hubiera sido sumamente difícil de obtener. Actualmente la Investigación Clínica ha alcanzado un gran avance en los países desarrollados, permitiendo enormes adelantos en el estudio de nuevas epidemias tales como el SIDA.

Para el desarrollo de la Investigación Clínica se necesita la presencia de un investigador que reúna una serie de atributos; iniciativa y espíritu emprendedor, disposición para encarar las dificultades y vencerlas, utilizando su ingenio e iniciativas propias, perseverancia, espíritu aventurero, cierta insatisfacción con lo ya conocido y con las ideas prevalentes y ansiedad para comprobar su propio juicio. Probablemente los dos atributos esenciales del investigador son un amor para la Ciencia y una curiosidad insaciable. Usualmente, la persona atraída por la investigación es aquella que retiene más instinto de curiosidad que lo corriente. Como en casi todos los caminos de la vida, los requisitos para obtener éxito en la investigación, son una buena inteligencia, motivación intensa, voluntad para el trabajo duro y tenacidad en los propósitos. También necesita el investigador poseer la suficiente imaginación para representarse en su mente ciertos procesos que no pueden observarse, y formular hipótesis[3]. Además de poseer estos atributos, el Investigador Clínico debe tener un gran desarrollo de la capacidad de observación, para poder identificar el hallazgo clínico poco común o no visto hasta el momento, que le permite iniciar una investigación.

* Médico Internista. Coordinador de la Unidad de Investigación del Departamento Médico. Escuela Vargas. FM. UCV.

En el desarrollo de la investigación Clínica debe haber una preparación previa, el planteamiento de objetivos generales, específicos e hipótesis para confirmar o negar, posteriormente se obtendrán resultados los cuales se analizarán y permitirán sacar algunas conclusiones[4].

Es importante resaltar algunos elementos[5] que han influído en la Investigación Clínica; uno de ellos es la "Casualidad" - "Atención a lo imprevisto". Esta atención a lo imprevisto ha permitido grandes descubrimientos en la historia de la Medicina. El buen investigador presta atención a toda observación o acontecimiento inesperado ofrecido por la casualidad, e investiga todos aquellos que le parecen más promisorios. La "Hipótesis" - "La primera obligación de las ideas en la Ciencia es la de ser útiles e interesantes aún más que ser verdaderas", Wilfred Trotter. La hipótesis es la técnica mental más importante del investigador y su función principal consiste en sugerir nuevos experimentos u observaciones. Otra de sus funciones es la de ayudarnos a ver la significación de un objeto o evento que de otro modo no tendría ninguna. Las hipótesis no deben ser fines en sí mismas, sino utilizarse como medios para descubrir nuevos hechos. Hay que tener precauciones en el uso de las hipótesis: a) no aferrarse a ideas inútiles. b) disciplina intelectual para subordinar las ideas a los hechos; Claude Bernard decía: "Aquellas personas que tienen fe excesiva en sus teorías o ideas, no sólo están mal preparados para efectuar descubrimientos, sino aún más, son pobres observadores"; c) examen crítico de las ideas; y d) evitar los conceptos erróneos.

"Imaginación" - "Si se poseen observaciones y experimentos precisos como base de trabajo, la imaginación se convierte en el arquitecto de la teoría física", Tyndall. Mientras que la imaginación es fuente de inspiración cuando buscamos nuevos conocimientos, puede también ser peligrosa si no está disciplinada; una imaginación fértil necesita ser balanceada mediante la crítica y el juicio.

"Intuición": Es una idea esclarecedora que brota de súbito en la mente, la cual ha sido preparada previamente mediante la meditación prolongada del problema.

"La Razón": Es la guía principal de nuestras acciones. El papel que la razón desempeña en la investigación, consiste no tanto en hallar nuevos hechos; como interpretarlos, verificarlos y desarrollarlos.

"Observación": "El conocimiento proviene del hecho de notar repeticiones y semejanzas en aquellos acontecimientos que se suceden alrededor de nosotros", Trotter. La observación efectiva involucra el notar algo y darle significación con otro algo conocido o notado anteriormente.

"Dificultades": La resistencia mental en contra de las nuevas ideas se debe, en parte, a la oposición que existe a desplazar las ideas establecidas. Por lo general, los hechos nuevos no son aceptados, a menos que puedan correlacionarse con conocimientos existentes. Por consiguiente, los descubrimientos prematuros usualmente se descuidan.

Una resistencia mental instintiva e irrazonable es la base real del conservatismo y del excesivo escepticismo.

"Estrategia": "Trabaje, termine, publique". M. Faraday. La estrategia general de la investigación consiste en trabajar siempre con algún objetivo muy claro en la mente, a pesar de lo cual se debe a la poca formación para investigar, la baja prioridad que significa la investigación y el poco tiempo disponible[6]. Para fomentar la investigación en el Internista Generalista se le debe permitir un entrenamiento, de al menos dos años, en ramas biomédicas y junto a investigadores de experiencias para que de esta manera adquiera la formación necesaria; además, se le debe permitir ocupar, al menos 1/3 de su tiempo, en actividades relacionadas con la investigación[7].

En nuestro país no existe esa preocupación, y la obligación exclusiva del Internista Generalista es cumplir actividades docentes - asistenciales y administrativas en los servicios de Medicina Interna.

BIBLIOGRAFIA

1) Beeson PB. One hundred years of american internal medicine. Ann Int Med 1986; 105: 436-44.

2) Ander - Egg E. Introducción a las técnicas de investigación social, 6ta. edición, Editorial Humanitas. Buenos Aires, 1977, pp. 33-4.

3) Beveridge WB. El arte de la investigación científica. 1a. Edición. Ediciones de la Biblioteca de la UCV, Caracas, 1966. pp: 211-59.

4) Vera A. Metodología de la investigación, la edición. Editorial Kapeluz. Buenos Aires. 1968. pp-31-5.

5) Beveridge WB. Idom pp: 51-182.

6) Levey GS, Sherman CR, Gentile MA, Hough LJ, Dial TH, Jolly P. Postdoctoral research training of full-tiem faculty in academic departments of medicine. Ann Int Med 1968: 109: 414-8.

7) Friedman RH, Pozen JT. The academic viability of general internal medicine. Ann Int Med 1985; 103: 439-44.

PONENCIA CENTRAL

IX CONGRESO VENEZOLANO DE MEDICINA INTERNA
LA INVESTIGACION EN MEDICINA INTERNA

MODELOS DE INVESTIGACION CLINICA CON BASE EPIDEMIOLOGICA EN MEDICINA INTERNA

*Darío Novoa Montero**

INTEGRACION DE LAS OBSERVACIONES CLINICAS EN EL CAMPO EPIDEMIOLOGIGO

Los aportes de la medicina clínica, de la anatomía patológica y los datos de laboratorio y otros datos paraclínicos son las bases para la descripción y definición pragmática (por lo menos estandarizada o comparable) de las enfermedades. Al acumular dichas descripciones se establece la frecuencia de la enfermedad en estudio en cualquier grupo humano determinado. Estos datos pueden ser científicamente analizados con el apoyo de la bioestadística. De la simbiosis de estas dos actividades surge la producción de trabajos epidemiológicos basados en grupo clínico de estudio, es decir la epidemiología clínica.

La epidemiología no es una ciencia pura, es una ciencia fundamentalmente aplicada que se interesa en solucionar problemas médicos o paramédicos prácticos. Necesita de la contribución de muchas disciplinas para lograr sus propósitos. Uno de los principios objetivos de la epidemiología es buscar un mejor y más profundo conocimiento de la etiología de las enfermedades # 2. Esto se puede lograr a través de inferencias que se formulen gracias a trabajos de investigación en los que se comparan grupos de enfermos y de no enfermos, o de expuestos y no expuestos a determinados factores que se presumen sean de riesgo con respecto del proceso morboso que se estudia en un momento dado. El objetivo que se persigue fundamentalmente es formular inferencias con base en los resultados que se obtengan a través de muestras (y raramente de poblaciones completas) en trabajos de investigación que se empleen uno o varios modelos o submodelos que se sintetizan en la tabla 3. Esperamos que el lector interesado pueda revisarlos por su propia cuenta y pueda discernir las diferencias entre ellos.

LA INVESTIGACION CLINICA Y LA INFERENCIA EPIDEMIOLOGICA

Los médicos clínicos clásicos han tenido buen "ojo clínico". Sin que hayan sido grandes científicos han cristalizado sus diagnósticos basándose en su propia experiencia personal, aparentemente no sistematizada. Hoy día resulta inaceptable para cualquier revista científica publicar resultados que sólo se fundamenten en la experiencia y maestría de cualquier clínico por muy notable que sea. De allí que las observaciones clínicas en grupos humanos deben ser tratadas a través de la inducción científica para que merezcan ser publicadas. En la figura 1 parte izquierda, proponemos el modelo de diagnóstico clínico inductivo; y en la parte derecha de la Figura 1 proponemos el modelo de la inducción epidemiológica[3, 4]. De la relación dinámica y dialéctica de ambos procesos inductivos surge la clínica médica con base epidemiológica (epidemiología clínica). La metodología sistematizada e imbricada y reiterativa entre los procesos de ambos "embudos" inductivos surge la clíni-

* Médico Internista. Cardiólogo. Epidemiólogo de enfermedades crónicas. Laboratorio Multidisciplinario de Investigación Clínico-Epidemiológica. Departamento de medicina. ULA.

ca médica con base epidemiológica (epidemiología clínica). La metodología sistematizada e imbricada y reiterativa entre los procesos de ambos "embudos" inductivos y ayuda al médico a formular científicamente el diagnóstico clínico individual[2, 4], y las inferencias basadas en el colectivo clínico epidemiológico[5]. De esa manera, puede lograr que sus conclusiones se apliquen a la prevención clínica individual[3] o que tenga proyección social en comunidades.

La epidemiología descriptiva ayuda a determinar la distribución de una enfermedad en una población en tiempo, lugar y persona (edad, sexo, ocupación, etc.)[1, 2, 6] el que permite formular conclusiones aplicables a grupos humanos y a cada paciente determinado en la práctica clínica. La investigación clínica con enfoque epidemiológico es el marco de la atención médica integral para lograr el mejoramiento de la salud en los grupos humanos. El acto médico clínico individual de los tiempos modernos está impregnado por la aplicación del contenido de investigaciones epidemiológicas en grupos humanos (estudios que van de la salud a la enfermedad) (parte izquierda de la Figura 2) o que se han llevado a cabo en los centros hospitalarios o en otros dispensadores de atención médica (estudios que van de la enfermedad a los resultados de la enfermedad) (parte derecha de la figura 2). Ello contribuye claramente a que la formulación del pronóstico individual en cada caso clínico tenga una base más sólida que la que tenía hace unas décadas. El clínico moderno con que emplea el criterio epidemiológico puede predecirle a un paciente determinado las probabilidades de la ocurrencia de cierto tipo de complicación, inhabilitación, nuevo tipo de morbilidad o la cercanía o alejamiento de la muerte que estaría por venir si el paciente no disminuyera la exposición al factor o a los factores que lo están agrediendo (parte derecha de la Figura 2 adaptada a Friedman)[6]. Sea el clásico ejemplo de los trabajos pioneros, gracias a los cuales se conoce mucho sobre la influencia de fumar cigarrillos o dejarlos de fumar. Son los trabajos de Doll et al[7-10], Hammond et al[11-12] y Dorn[13], que constituyen evidencia contundente de los aportes de la epidemiología. Así se pudo establecer la disminución de la mortalidad en los no fumadores[7, 9, 11-13], su relación con el cáncer de pulmón[8], la disminución de la supervivencia entre los fumadores con relación a los no fumadores en médicos británicos[9], o con respecto a la población general[11], con respecto al cáncer bronquial[10], y con respecto a otras enfermedades[13].

LOS GRUPOS DE COMPARACION (CONTROLES) EN LOS ESTUDIOS CLINICO-EPIDEMIOLOGICOS PARA LOGRAR UNA INFERENCIA BIOESTADISTICAMENTE VALIDA.

Las series clínicas per se (parte izquierda de la Tabla) carecen de grupo de comparación, por lo que prácticamente nunca son concluyentes para formular un cuerpo de doctrina inductivo-deductivo de aplicación específica. Las investigaciones clínico-epidemiológicas, en cambio, que basan sus inferencias en resultados comparados con los que se obtienen en grupos testigos (parte derecha de la Tabla). Los hallazgos clínico-epidemiológicos permiten hacer inferencias sólidas y válidas y aplicarlas al ejercicio cotidiano. La Tabla 2 presente en negritas cada uno de los grupos testigo de acuerdo con los tres modelos fundamentales que se presentan en la Figura 3. El interesado podrá leer la ponencia completa que se distribuirá en el evento y, por supuesto, leer los capítulos pertinentes de la referencia 4.

SIGNIFICADO DE LOS DISEÑOS EPIDEMIOLOGICOS PARA EL QUEHACER CIENTIFICO DEL CLINICO PRACTICO Y DE LOS PROFESIONALES QUE TRABAJAN EN EL CAMPO CLÍNICO DE LA SALUD.

En esta Ponencia deseamos a los médicos clínicos, y a los profesionales afines, sobre la necesidad actual de ir más allá de la recopilación de las tradicionales series clínicas (parte izquierda de Tabla 1) que con tanta frecuencia vemos publicadas en las revistas médicas de nuestros países. Se les estimula a emprender estudios que empleen la epidemiología analítica de modo que las inferencias sobre los problemas de salud que se hagan a nivel de los hospitales e instituciones docentes de postgrado sean de mayor valor científico-clínico-epidemiológico. Se entiende que el material de trabajo clínico-epidemiológico más asequible y relativamente fácil de manejar, a pesar de múltiples fallas en la recolección de datos, es el de los pacientes hospitalizados, o las series de pacientes vistos en las consultas externas que manejan grandes o medianos grupos humanos en nuestras especialidades clínicas, en las cuales bien que mal existen registros bastante objetivos (historias médicas, antropométricas, electrocardiogramas, ecografías, reportes quirúrgicos, biopsias, necropsias, etc.) que permiten al medio realizar trabajos de calidad publicable en revistas de calidad nacional o internacional.

TABLA 1

CLASIFICACION COMPRENSIVA DE LOS PRINCIPALES TIPOS DE ESTUDIOS A REALIZAR EN AREAS DE LAS CIENCIAS DE LA SALUD

GRUPO I: Los estudios realizados sin material clínico.

Tipo 1: Aplicables a enfermedad humana y sin finalidad epidemiológica.

1. Estudios experimentales aplicables a enfermedad humana a través del desarrollo de modelos animales: (a) Aspectos fisiológicos. (b) Aspectos bioquímicos. (c) Aspectos patológicos-microbiológicos [postulados de Koch], o no microbiológicos).

2. Estudios observacionantes aplicables a enfermedad humana a través de grupos animales: (a) Aspectos fisiológicos. (b) Aspectos bioquímicos. (c) Aspectos patológicos (microbiológicos [Postulados de Koch), no microbiológicos).

Tipo 2: Aplicables a enfermedad humana y con finalidad epidemiológica.

1. Estudios experimentales (aspectos fisiológicos, patológicos): (a) experimentos naturales. (b) Experimentos planeados por el investigador. (c) Experimentos teóricos y matemáticos.

2. Estudios observacionales (aspectos fisiológicos, bioquímicos, patológicos). Modelos: (a) Descriptivos. (b) Transversales, (c) Prospectivos concurrentes y no concurrentes.

Tipo 4: No aplicables a enfermedad humana: No se consideran pertinentes en este esquema de clasificación.

GRUPO II: Los estudios realizados con material clínico

Tipo 1: La investigación observacional clínica per se o sin enfoque epidemiológico (modelos fundamentalmente descriptivos).

1. La observación de un caso clínico raro.

2. La observación de casos clínicos esporádicos agrupados para sugerir etiologías o plantear hipótesis.

3. Los estudios clínicos seridos realizados en instituciones, conjunto de instituciones, médicos aislados o equipos de médicos (sin o con "controles", pero que se hacen sin criterio epidemiológico).

4. Otros tipos de estudios (observaciones anatomopatológicas, terapéuticas, inmunológicas, radiológicas, etc.).

Tipo 2: La investigación experimental realizada empleando marcadores biológicos humanos paraclínicos. En ellos el material clínico que se aporta es considerado per se, en relación con los grupos de estudio del que proceden para estimar su concordancia, su consistencia, y en general, su validez: (a) Aspectos fisiológicos. (b) Aspectos bioquímicos. (c) Aspectos patológicos (microbiológicos o no microbiológicos).

Tipo 3: La investigación clínica con enfoque epidemiológico.

A. Observacionales

(1) Descriptivos (sin hipótesis previa).

(2) Prueba de una hipótesis determinada (analíticos)

1. Estudios transversales

   – Estudios de prevalencia en grupos (con una definición pragmática de enfermedad).
   – Estudios de tamizaje (grupos de alto riesgo)
   * en serie
   * en paralelo
   – Estudios de prueba versus prueba
   * Las dos pruebas miden la misma variable.
   * Las dos pruebas miden variables distintas.

2. Estudios retrospectivos (de caso-control).

3. Estudios prospectivos (longitudinales)
   – Concurrentes (contemporáneos)
   * Longitudinal concurrente por cohortes
   * Longitudinal concurrente por estudios transversales sucesivos.
   – No concurrentes (no contemporáneos)
   * Longitudinal no concurrente por cohortes
   * Longitudinal no concurrente por estudios transversales sucesivas anteriores.
   – Longitudinal mixto prospectivo no concurrente + prospectivo concurrente.
   – Longitudinal mixto transversal + prospectivo concurrente.

4. Evaluación observacional de estudios y cuidados médicos.
   – Estudios "antes-después" (pasado-presente, presente-futuro). Estudios de eficacia, efectividad y eficiencia comparadas.
   – Estudios de comparación simultánea (pasado-pasado, presente-presente) para estimar eficacia, efectividad y eficiencia comparada.

B. Experimentales (por definición, con hipótesis previa)

(1) Experimentos naturales.

(2) Experimentos planeados por el investigador.

1. Estudios etiológicos.

2. Experimentos clínicos (pruebas terapéuticas).

3. Experimentos profilácticos
   – Prevención primaria
   – Prevención secundaria

4. Estudios de intervención de factores de riesgo de enfermedad.

5. Evaluación experimental de servicios y cuidados médicos.
   – Ensayo experimental aleatorio (presente-futuro).

6. Estudio experimental de eficiencia, efectividad y eficiencia (presente-futuro solamente).

7. Estudios experimentales de validez de prueba versus prueba.

TABLA 2

LOS GRUPOS DE COMPARACION (CONTROLES)* EN LOS DIVERSOS TIPOS DE DISEÑOS EPIDEMIOLOGICO

I. ESTUDIO OBSERVACIONALES

1. Transversales (de corte) – Casos - **no casos**
2. Retrospectivos – Casos - **controles**
3. Prospectivos (de cohorte)
   a) Expuestos Enfermos - No enfermos
   b) **No expuestos** Enfermos - No enfermos

II. ESTUDIOS EXPERIMENTALES

1. EXPERIMENTOS NATURALES O PLANEADOS (ESTUDIOS DE INVESTIGACION O ETIOLOGICA).
   a) Expuestos – Enfermos - No casos
   b) **No expuestos** – Enfermos - No casos

2. EXPERIMENTOS TERAPÉUTICOS O PROFILÁCTICOS PLANEADOS POR EL INVESTIGADOR.

Terapéuticos

   a) Tratados – Mejorados - No mejorados
   b) **No tratados** – Mejorados - No mejorados

Profilácticos

   a) Vacunados – Aparición - no aparición de enfermedad
   b) **No vacunados** – Aparición - no aparición de enfermedad

* Los grupos escritos en negrita corresponden a los de comparación en cada modelo o submodelo

FUENTE: Novoa Montero D[5] (revisado).

TABLA 3
DIVERSAS FUENTES DE CASOS Y DE CONTROLES EN ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS RETROSPECTIVOS

CASOS	CONTROLES
Todos los casos diagnosticados en la comunidad (en los hospitales, en otros servicios médicos, incluidos los consultorios privados).	Muestra* de la población general de la comunidad.
Todos los casos diagnosticados en una población de la población general.	No-casos en una muestra de la muestra general, o de una sub-muestra de la población general.
Todos los casos diagnosticados en todos los hospitales de la comunidad.	Muestra de pacientes en todos los hospitales de la comunidad que no sufran igual enfermedad o condición semejante que está siendo estudiada en los casos.
Todos los casos diagnosticados en un solo hospital.	Muestra de pacientes diagnosticados con otras enfermedades en el mismo hospital de donde fueron seleccionados los casos.
Todos los casos diagnosticados en uno o más hospitales.	Muestra de individuos que son vecinos del caso o viven en la misma área.
Casos seleccionados por cualquiera de los métodos arriba expresados.	Esposos, parientes de los casos. Víctimas de accidentes.

* Cuando se usa el término "muestra" significa "muestra probabilística".

Fuente: Lilienfeld A., Lilienfeld D[2].

Se estima que, en una primera etapa los médicos internistas y médicos en estudios de postgrado, pueden llevar a cabo múltiples retrospectivos (o de caso - control) (Tablas 1, 2 y 3), ya que son abundantes los datos existentes en nuestras facultades de medicina y hospitales universitarios. Ese modelo de estudio debería estimular el aprendizaje y las labores de investigación en los médicos internos y residentes que estén realizando el postgrado en medicina interna y otras especialidades clínico-quirúrgicas. La correcta escogencia de grupos-control pertinentes fue sistematizada magistralmente por Lilienfeld y la presentamos en la Tabla 2[5]. Los diseños son los de prevalencia (transversales), los estudios prospectivos (longitudinales) y los experimentales (especialmente ensayos clínicos ya formados y para el personal de investigación estable en nuestras instituciones (Tablas 1, 2). Especial mención amerita la realización de estudios de eficacia, efectividad y eficiencia que son prioritarios en los países subdesarrollados y en vías de desarrollo, como lo destaca M. Szklo recientemente en un Simposio del II Congreso Regional de la EE.A (Asociación Internacional de Epidemiología) celebrado en Cuernavaca (México) enero, 1994[14], quien dice textualmente:

"These considerations suggest that Latina American epidemiologist ought to assign high priority to studies of effectiveness of intervinations, at the expense of etiologic studies and studies evaluating efficacy. An important exception is the assessment of risk factors specific to Latin America, such as the examination of the role of Chagas infection in the development of myocrdiopathy"[14].

En nuestra Unidad de Medicina Interna, Facultad de Medicina de la U.L.A y Lab-MICE, hemos desarrollado 23 cursos de Epidemiología Clínica (1978-1996) en los que tanto médicos internistas como médicos y no médicos de otras disciplinas han elaborado más de 200 proyectos con las bases que aquí presentamos. Creemos que es imperativo no esperar más tiempo para que en nuestras universidades se produzca los tipos de investigación que proponemos en esta Ponencia. La versión más completa de este resumen se presentará en forma de monografía en el IX Congreso Venezolano de Medicina Interna.

REFERENCIAS:

1. MacMahon B, y Pugh TF: Epidemiology, Principles and Methods. Little Brown and Company, Boston 1970.

2. Lilienfeld AM, Lilienfeld DE: Fundations of Epidemiology. 2ª edition. Oxford University. Press. New York. Edición en Español. Fundamentos de Epidemiología. Fondo Exclusivo Interamericano. México, 1983.

3. Novoa Montero D. La Metodología Aplicada al Diagnóstico Clínico. Trib. Med. Ven: 1) 29 (9) 354, II) 29 (9) 355, III) 29 (10) 356, IV) 29 (11) 357, V) 29 (12) 358. Caracas 1970.

4. Novoa Montero D. El diagnóstico clínico inductivo estructurado. (Metodología y praxis). Mimeografiado. Unidad de Medicina Interna y Laboratorio Multidisciplinario de Investigación Clínico-Epidemiológica (lab-MICE). Apartado Postal Nº 6, Fax (58) (74) 636950 Mérida 5101A (Venezuela) 1996.

5. Novoa Montero D. Epidemiología Clínica para Investigadores en Hospitales, Modelos Básicos de Investigación Clínico-Epidemiológica en Ciencias de la Salud, 3ª edición offset. Laboratorio Multidisciplinario de Investigación Clínico-Epidemiológica (Lab-MICE). Apartado Postal Nº 6. Fax (58) (74) 636950. Mérida 5101A (Venezuela) 1996.

6. Friedman GD. Principios de Epidemiología. Capítulo X. Editorial Panamericana. México, 1975.

7. Doll R. and Hill AB. The mortality of doctors in relations to their smoking. A second Report, Brit. Med. J.I.1954; 1.451-5.

8. Doll R. and Hill AB. Lung cancer and other causes od death in relation to smoking. A second report on the mortality of British doctors. Brit. Med. J. II. 1956; 1.071-81.

9. Doll R and Hill AB. Mortality in relation to smoking: ten year's, observations of British doctors. Brit. Med. J. II. 1964; 1.399-1.410 ó 1.460-7.

10. Doll R. Cancer bronchique et tabac. Bronches (París), 1966; 16: 1.399-1.410.

11. Hammond EC and Horn D. The relationship between human smoking habits and death rates a follow—up study of 187, 766 men. JAMA. 1954; 155: 1.316-1.328,

12. Hammond NC and Horn B, Smoking and death rates. Report on founty-four month follow-up of 187, 783 men. JAMA. 1954; 155: 1.316-1.328,

13. Dorn, HF. Tobacco consumption and mortality from cancer and other diseases. Public Health Rep. 1959; 74: 581-93.

14. Szklo M. Estudios epidemiológicos de efectividad: una prioridad en Latinoamérica. Simposium Epidemiología: restricciones, retos y oportunidades en Latinoamérica. Resúmenes (Abstracts) II Congreso Regional de la Asociación Internacional de Epidemiología. Cuernavaca. Morelos. México, 24-26 enero, 1994. p. 15.

PONENCIA CENTRAL

IX CONGRESO VENEZOLANO DE MEDICINA INTERNA
LA INVESTIGACION EN MEDICINA INTERNA

INVESTIGACION Y POSTGRADO EN MEDICINA INTERNA

*Rafael E. Vargas-Arenas**

I. INTRODUCCION

La función fundamental de las Universidades Venezolanas, como instituciones al servicio del Estado y como bien lo contempla el Artículo 3º de la vigente ley que las rige, es el que: "Las Universidades deben realizar una función rectora en la educación, la cultura y la ciencia. Para cumplir esta misión, sus actividades se dirigirán a crear, asimilar y difundir el saber mediante la investigación y la enseñanza; a completar la formación integral iniciada en los ciclos educacionales anteriores; y a formar los equipos profesionales y técnicos que necesita la nación para su desarrollo y progreso". La generación de conocimiento para ayudar al país a superar la inmensa brecha científica y tecnológica que nos separa de los países más desarrolladas y para que tal conocimiento se revierta en beneficios de nuestros connacionales, es a nuestro juicio, lo más relevante dentro de todos los considerandos de la Política Nacional de Postgrado establecida por el Consejo Nacional de Universidades (C.N.U.), derivada de lo contemplado en la mencionada Ley[1].

El énfasis en la investigación, no se hace con igual profundidad en los tres tipos de cursos de postgrado que la Universidad Central de Venezuela (UCV) y otras Universidades Nacionales ofrecen para la obtención de títulos académicos. En los Cursos de Especialización, cuyo objetivo fundamental es formar profesionales en el campo de la salud para que obtengan habilidades y destrezas en un área determinada del conocimiento, el tiempo hasta ahora que se le ha venido destinando a las actividades de investigación ha sido muy limitado. La brecha que existe entre este tipo de curso, en que la actividad investigativa es realmente marginal y las Maestrías y los Doctorados primordialmente orientados a la formación de Profesionales de la investigación, es considerable; en el caso particular de las Maestrías, el énfasis siempre ha sido hacia la formación Metodológica, y en el Doctorado hacia la realización de investigaciones Original en Forma Autónoma, es decir, el máximo grado académico para lograr la génesis del conocimiento.

El mayor porcentaje del tiempo útil en los Postgrados de Especialización, lo consumen las obligaciones asistenciales y el cumplimiento de actividades académicas de un programa predeterminado. El tiempo útil que los médicos cursantes de Postgrado de Especialización pueden dedicar a la investigación, no está bien definido; por lo que muchos la consideran como poco importante y no obligatoria; si a esto, sumamos la crisis permanente que enfrentan nuestros postgrados en lo asistencial, las dificultades de financiamiento, el desconocimiento de la metodología de la investigación y la falta de una dirección académica adecuada, explican las actitudes de rechazo hacia esta actividad, no sólo por parte de estudiantes sino de los profesores directamente responsables de la marcha del postgrado.

Los Postgrados de Medicina Interna, no escapan a las dificultades que enfrentan otros postgrados (PG) de Especialización en diversas disciplinas clínicas, en lo que respecta a la investigación. En este resumen consideramos algunos aspectos relacionados con la investigación

* Médico Internista. Ex-Director de la Comisión de Postgrado de la FM-UCV. Expresidente de ASEREME

y postgrados de Medicina Interna, basados en la experiencia que ha acumulado la Comisión de Estudios de Postgrados (CEPG) de la Facultad de Medicina (FM) de la Universidad Central de Venezuela (UCV) en los últimos años.

II) POSTGRADOS DE MEDICINA INTERNA E INVESTIGACION EN LA FM DE LA U.C.V.

La FM de la U.C.V., tiene adscritos en la actualidad seis cursos de PG de Medicina Interna, que funcionan en seis hospitales importantes de la zona Metropolitana de Caracas: Hospital Universitario de Caracas, Hospital Vargas, Hospital "Miguel Pérez Carreño", Hospital "José Gregorio Hernández", Hospital "Doctor Domingo Luciani" y Hospital Militar "Carlos Arvelo".

Anualmente, después de participar en un estricto proceso de selección controlado por la U.C.V., ingresan un promedio de cincuenta cursantes. La duración del curso es de tres años; la forma de impartir la enseñanza de la Medicina Interna, no ha cambiado sustancialmente desde que se crearon dichos cursos, hecho que es en gran medida compartido por universidades del extranjero y aunado a una disminución del interés de aspirantes por ellos, en Venezuela. Estados Unidos y otros países[2]. Durante los tres años de formación, los médicos residentes, comparten actividades docentes escolarizadas, con responsabilidades asistenciales en las áreas de emergencia, hospitalización y consulta externa. Aunque la universidad lo exige según el aparte "d" del Artículo 22º del Reglamento de Estudios de Postgrado (REPG) la "presentación y aprobación de un trabajo especial de acuerdo a la normativa del curso"[3], más del 90% del tiempo, los cursantes lo dedican a actividades docentes programadas y a cumplir con sus obligaciones asistenciales. La exigencia del tal requisito, ha determinado que un alto porcentaje de los cursantes que ingresan, no egresan con título universitario, situación que es favorecida por el reconocimiento como Especialistas que hacen las comisiones de credenciales de los Colegios Médicos donde se inscriben los egresados de las residencias universitarias, con título o sin título univertario.

En un análisis realizado por el Doctor J.A. Puchi F., sobre la productividad de los cursos de Especialización de la FM/UCV, en relación a egresados y Trabajo Especial de Investigación (TEI) aprobados entre 1987 y 1991[4], el autor considera que los siguientes factores pueden haber influido para la no realización del TEI:

2.1. Defectos en los Diseños Curriculares.

2.2. Escasa vinculación entre los cursos y unidades de investigación de la FM/UCV.

2.3. Carencia de políticas y líneas de investigación.

2.4. Falta de claridad y flexibilidad en los requisitos, niveles de exigencia, objetivos terminales y criterios de evaluación de los TEI.

2.5. Reducida disponibilidad de Tutores y Asesores.

2.6. Falta de rasgos especiales orientados hacia la investigación en los cursantes seleccionados.

A pesar de esto, en el mismo trabajo se deja ver que la productividad (Especialista con TEI Aprobados/Egresados) pasó de 16,5% a 69,5% en los egresados de 1991.

En el caso particular de Medicina Interna, nosotros encontramos una productividad alta entre 1988 y 1992, fluctuando ésta en las promociones egresadas en esos años, entre 69,5% y 95,3%[5]. En los últimos años la tendencia no parece ser la misma; en las cuatro últimas promociones de Médicos Internistas desde el año 1990, han egresado después de cumplir con todos los requisitos, incluyendo el TEI, 85 de 195 (43,5%) que se inscribieron al comienzo de los cursos. Existen atenuantes para esta baja proporción de egresados con título universitario; entre los que destaca está, el incremento considerable del número de renuncias durante éste período derivadas de la situación socioeconómica que enfrenta el país y el hecho, que de las dos últimas promociones (1992-1994; 1993-1995), 64 alumnos todavía podrían presentar el TEI dentro de las prórrogas ordinarias y extraordinarias contempladas en el REGP de la UCV y en la normativa del TEI de la FM.

El nivel de exigencia del TEI en nuestra FM es bastante alto, sobre todo, si de compara con otras facultades de la UCV. El anteproyecto una vez aprobado por el Comité Académico de Curso y el Comité de Etica de la Institución sede, es sometido a una subcomisión de expertos que revisa los aspectos metodológicos, normativos y de estilo del mismo, antes de su aprobación.

En las cuatro últimas promociones antes mencionadas 195 cursantes de postgrado de Medicina Interna han presentado 109 anteproyectos de TEI; hasta el momento 67 de dichos anteproyectos (61,4%) fueron presentados como documento finalizado a la CEPG-FM/UCV y 50 de ellos(74,65%) de los 67 anteproyectos) fueron aproba-

dos por cumplir con los requisitos exigidos. Diecisiete (25,4%) de los TEI entregados, no fueron aprobados o defendidos por razones diversas.

De 104 TEI de Medicina Interna aprobados entre 1987-1995, entregados por 107 egresados, la mayoría (98; 94,23%) fueron el producto de trabajos prospectivos. En 5 el estudio fue una investigación experimental con material clínico empleando marcadores biológicos; 17 fueron estudios observacionales descriptivos; 76 fueron catalogados como analíticos transversales o prospectivos y 6 retrospectivos. Las cinco patologías estudiadas con mayor frecuencia fueron: Diabetes Mellitus: 11 veces (10,57%) VIH-SIDA: 11 (10,5%). Hipertensión Arterial: 10 (9,6%), Enfermedad Coronaria: 7 (6,73%). LES y otras Enfermedades Autoalérgicas: 7 (6,73%). Las cinco áreas estudiadas con mayor frecuencia fueron: Cardiovascular: 22 veces (21,15%), Infectología: 22 (21,15%). Ciencias Básicas: 16 (15,38%), Endocrinología y Metabolismo: 14 (13,46%) y Hematología: 10 (9,61%).

Es necesrio destacar, que la calidad de los trabajos, así como el número de ellos se ha venido incrementando en el curso del tiempo, a pesar de los factores negativos creados por la deprimente situación asistencial de las instituciones de salud donde los cursos de postgrado de Medicina Interna asientan. A nuestro modo de ver el efecto positivo alcanzado hasta el momento, es el producto de varios factores; a mayor nivel de exigencia de la dirección de la CEPG-FM/UCV y de los Comité Académicos para el cumplimiento en lo cualitativo y cuantitativo del requisito del TEI, el desarrollo progresivo de líneas de investigación en los cursos; la realización anual de cursos de introducción a la investigación y de cursos especiales para tutores, la exigencia de Título Universitario para ser miembro de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna (S.V.M.I.), la exigencia del mencionado Título por Universidades Nacionales y Extranjeras para poder realizar actividades en ellas mismas como alumno o profesor y el incentivo creado por los premios a lso mejores TEI en las Jornadas de Egresados de la S.V.M.I. y por la CEPG-FM/UCV.

III. CONSOLIDACION DE LA ACTIVIDAD INVESTIGATIVA EN LOS POSTGRADOS DE MEDICINA INTERNA.

Buscando la consolidación definitiva de la actividad investigativa en los postgrados de Medicina Interna adscritos a la CEPG-FM/UCV, el Comité Académico de la Disciplina presentó en las V Jornadas de Análisis de Postgrado celebradas en Caracas en noviembre de 1995, una reformulación curricular, que entre los objetivos más relevantes a alcanzar, destaca el incremento en la formación en investigación de los cursantes[6]. En este sentido la reforma curricular propone de manera homogénea para todos los cursos, las asignaturas Metodología de la Investigación I y II con un total de seis créditos, en el segundo y tercer períodos, con el fin de preparar al estudiante en las técnicas básicas para la ejecución del TEI. Este se desarrollará en forma progresiva desde el primer año con la elaboración del anteproyecto, hasta la entrega del manuscrito definitivo en el último cuatrimestre del tercer año.

El éxito de esta empresa debe estar apuntalado por la consolidación de las líneas de investigación en las sedes, el apoyo financiero adecuado y la formación de los recursos humanos para funciones de tutoría y asesoría.

IV. CONCLUSIONES

4.1. La investigación ha sido hasta ahora una actividad marginal en los cursos de PG de Especialización en Medicina Interna. En el futuro, debe ser considerada como elemento cardinal en la formación del Internista, teniendo como meta el que desarrolle actitudes positivas hacia la misma, para que aplicando el método científico pueda encauzar el conocimiento que adquiera en el ejercicio de su profesión, evaluarlo sobre bases sólidas científicas y difundirlo adecuadamente en actividades docentes, en eventos científicos y en publicaciones biomédicas. La formación de postgrado debe establecer las bases sólidas para que en el futuro, individualmente si es su motivación, el Internista desarrolle su capacidad de generar conocimiento nuevo y se establezca como un profesional de la investigación clínica.

4.2. Se requiere reformulaciones curriculares en los pensa de Postgrados de Medicina Interna en la FM de las diversas Universidades Nacionales, para lograr el objetivo de formación orientada de manera relevante hacia la investigación.

4.3. El Sistema de Educación Superior no necesita, ser reorientado de un todo, en forma tal, que para el caso específico de los Médicos Internistas, los programas permitan su fácil inserción en las Maestrías y Doctorados.

V. RECOMENDACIONES

5.1. Reformulación curricular de los pensa de los cursos de PG de Medicina Interna, en donde se reserve un porcentaje del tiempo útil, a actividades relacionadas con la investigación: asignaturas básicas como metodología de la investigación y bioestadística, seminarios de investigación y actualización bioestadística, seminarios de investigación y actualización bibliográfica, elaboración temprana del anteproyecto y ejecución del proyecto para que el TEI sea entregado, antes de la culminación del curso.

5.2. Desarrollo de líneas de investigación y de una red de información adecuada, sustentadas con personal humano y equipos dentro y fuera de las sedes.

5.3. Financiamiento adecuado de los proyectos para lo que se debe recurrir a los CDCH, CONICIT e instituciones afines.

5.4. Unir los esfuerzos y recursos las CEPG con las direcciones de investigación de las Facultades de Medicina.

5.5. Formación de Tutores y Asesores.

5.6. Generalización en todo el país de los premios y menciones especiales a los mejores TEI.

5.7. Difusión adecuada del trabajo realizado, con versiones del TEI adaptadas las exigencias de publicaciones periódicas nacionales y extranjeras.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Política Nacional de Educación de Postgrado. Consejo Nacional de Universidades de la República de Venezuela. Secretariado Permanente. Documento publicado en la Gaceta Oficial Nº 35.210; Caracas: 13 de mayo de 1993. Reproducida: En Postgrado (UCV Caracas). 1993; 1 (1): 73-8.

2. Part HM y Markert RJ. Short Papers: Predicting the First Year Performances of International Medical Graduates in an Internal Medicine Residency. Acad Med. 1993; 68 (11): 856-58.

3. Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad Central de Venezuela. En: Prospecto de Estudios de Postgrado de la Universidad Central de Venezuela, año 1996. Editado por la Coordinación Central de Estudios de Postgrado. Vicerrectorado Académico. Enrique Nabarro F. (ed). Impresos Veigoni. S.R.L. (Caracas) 1995 pp: 12-27.

4. Puchi JA. Editorial: Productividad investigativa y Estudios de Postgrados Clínicos. Postgrado en Medicina (UCV, Caracas), 1993; 2 (1): 2-4.

5. Vargas Arenas RE. Productividad investigativa de los Cursos de Especialización en Medicina Interna. Comisión de Estudios de Postgrado, Facultad de Medicina, UCV. Postgrado en Medicina (UCV, Caracas), 1993; 2 (3): 63-65.

6. Comité Académico de Disciplina de Medicina Interna. Comisión de Estudios de Postgrado. Facultad de Medicina UCV, reformulación del Curso de Postgrado de Medicina Interna. Caracas. Documento consignado en la Facultad de Medicina Interna, en febrero de 1996: p. 36.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES DE LA PONENCIA CENTRAL "LA INVESTIGACION EN MEDICINA INTERNA" DEL IX CONGRESO DE LA ESPECIALIDAD CELEBRADO EN MARACAIBO DEL 21 AL 25 DE MAYO DE 1996

*Rafael E. Vargas Arenas**

Ponentes: Carlos A. Moros Ghersi, Bernardo Rodríguez Iturbe, Dimas E. Hernández Morales, Darío Novoa Montero

CONCLUSIONES:

1. Dentro del amplio espectro de actuaciones del Médico Internista, la investigación debe ser considerada un área prioritaria en función del desarrollo científico, tecnológico y social del país.

2. El análisis actual de la labor investigativa del Internista a través de sus publicaciones en la revista "Medicina Interna" y de sus trabajos libres presentados en los últimos cuatro Congresos Venezolanos de la Especialidad, muestra que esta actividad ha alcanzado cierto grado de desarrollo en el país, aunque este no ha sido uniforme en las entidades federales ni dentro de ellas.

3. No existe un enfoque político-administrativo nacional que propicie esta actividad fundamental en departamentos académicos de Medicina Interna. Existen pocos centros específicos con actividad sustancial de Investigación que concentren investigadores.

4. La investigación se efectúa casi exclusivamente en hospitales y centros del sub-sector público de Atención Médica; es de tipo "estudio de series clínicas" predominante, sin apoyo económico suficiente, producto de trabajo en equipo y apoyada en tecnología médica y en instrumentos de complejidad y costos medios y altos.

5. La Investigación ha sido hasta ahora una actividad marginal en los cursos de postgrados de Especialización en Medicina Interna. En el futuro debe ser considerada como elemento cardinal en la formación del Internista, teniendo como meta el que desarrolle actitudes positivas hacia la misma, para que aplicando el método científico pueda encauzar el conocimiento que adquiera en el ejercicio de su profesión, evaluarlo sobre bases sólidas científicas y difundirlo adecuadamente en actividades docentes, en eventos científicos y en publicaciones biomédicas. La formación de postgrado debe establecer las bases sólidas para que en el futuro, individualmente si es su motivación, el Internista desarrolle su capacidad de generar conocimiento nuevo y se establezca como un profesional de la investigación clínica.

6. El Sistema de Educación Superior necesita, a nivel nacional ser reorientado de un todo, en forma tal y en el caso específico de los Médicos Internistas, que los programas de múltiples salidas permitan su fácil inserción en las Maestrías y Doctorados clínicos.

7. La revista "Medicina Interna" y los Congresos Nacionales de la Especialidad, constituyen elementos importantes en el estímulo de esta actividad y en la difusión de los productos de investigación de los Médicos Internistas. La Sociedad Venezolana de Medicina Interna debe no solo mantener sino superar el nivel de excelencia que hasta ahora han tenido ambos vehículos de difusión.

---

* Coordinador de la Ponencia

II. RECOMENDACIONES:

1. Propiciar que los médicos clínicos vayan más allá de la recopilación de las tradicionales series clínicas y emprendan estudios que empleen la Epidemiología Analítica, de modo que las inferencias sobre los problemas de salud que se hagan a nivel de los hospitales e instituciones docentes de postgrado, tengan un mayor valor científico-clínico-epidemiológico.

2. Estimular como primer eslabón a que los Médicos Internistas y los cursantes de postgrado de la Especialidad, lleven a cabo múltiples estudios retrospectivos (o de caso control), ya que son abundantes los datos existentes en nuestras facultades de medicina y hospitales universitarios; mediante este modelo de estudio se estimularía el aprendizaje de las labores de investigación y la culminación exitosa de estudios en tiempos limitados. Los diseños clínico-epidemiológicos que exigen mayor tiempo, constituirían el segundo eslabón de la cadena, recomendable para el equipo de médicos clínicos ya formados y para el personal de investigación estable de los departamentos académicos de Medicina Interna.

3. Reformular los currícula de los cursos de postgrado de Medicina Interna en donde se reserve un porcentaje de tiempo mayor a actividades relacionadas con la investigación.

4. Desarrollar en los departamentos de Medicina Interna, líneas de investigación y una red de investigación adecuada, sustentada con personal humano y equipos dentro y fuera de las sedes.

5. Lograr financiamiento adecuado de los proyectos para lo que se debe recurrir a los CDCH, CONICIT e instituciones afines.

6. Realizar programas de formación de Tutores y Asesores en los departamentos académicos de Medicina Interna.

7. Generalizar en todo el país, premios y menciones especiales para los mejores Trabajo Especiales de Investigación realizados por egresados de los cursos de postgrado de Medicina Interna.

8. Difundir adecuadamente el trabajo realizado, con versiones del TEI y de los trabajos presentados en Jornadas y Congresos, adaptadas a las exigencias de publicaciones periódicas nacionales y extranjeras.

Para concluir, se recomienda con particular énfasis, que la Sociedad Venezolana de Medicina Interna asuma una posición más determinante como propiciador de esta actividad en los niveles formativos y de ejercicio de la Especialidad, con acciones materializadas a través de su Comisión Permanente de Postgrado e Investigación.

ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA EN PACIENTES CON ANEMIA DREPANOCITICA*

*María C. Caamaño C.**, César A. Cabrera R.**, Omaira Amador**.*

RESUMEN

Se presenta un trabajo prospectivo, caso-control con relación 2:1, para medir los niveles de anticuerpos anticardiolipina del tipo IgM e IgG, en pacientes drepanocíticos del Hospital General del Oeste y que no tuviesen evidencias de infección, drogas o patologías protrombóticas. Se estudiaron 20 pacientes de los cuales 7 eran heterocigotos y 11 homocigotos, siendo estos últimos quienes presentaron las crisis dolorosas.

Los niveles de IgM no se elevaron, mientas que los niveles de IgG, presentaron una diferencia estadísticamente significativa al compararse con el grupo control. ($p < 0,05$).

Durante las crisis todos los pacientes recibieron tratamiento convencional remitiendo las mismas.

Se concluye que los niveles de IgG, se corresponden con los episodios de crisis dolorosa, por lo que se propone su uso experimental en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento para determina su rol definitivo en esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: *Anemia Drepanocítica - Anticuerpos Antifosfolípidos - Anticuerpos Anticardiolipina.*

ABSTRACT

We present a case control study, 2:1, to measure the levels of Anticardiolipin Antibodies type IgM and IgG in patients with Sickle Cell Anemia who didn't have clinical evidence of infection, use of drugs o pro-thrombotic medical disorders. Our group was constituted by 2 patients, 7 of them heterozygous and 11 of them homozigous wich had all the painful crisis. The levels of Anticardiolipin Antibodies type IgM didn't increase, while the IgG titers increased with significant difference compared to the control group. All the patients with painful crisis received conventional treatment with total remission of them. We conclude that the IgG levels correspond with the painful crisis, so we propose their experimental use for the diagnosis, treatment and follow-up to determine their rol in sickle cell anemia.

KEY WORDS: *Sickle Cell Anemia - Antiphospholipid Antibodies - Anticardiolipin Antibodies.*

INTRODUCCION

La Anemia Drepanocítica es una causa importante de morbilidad entre individuos de raza negra. Cerca de un 8% de los americanos son heterocigotos y un 0,5% de los niños son homocigotos,[1] mencionándose que en Venezuela se presenta en un 4,7% como individuos heterocigotos[2].

Este desorden hereditario en forma de patrón Mendeliano clásico, como codominancia autosómica se caracteriza por una lesión molecular específica, la sustitución de valina por ácido glutámico en el sexto residuo de la cadena Beta de la hemoglobina[1]. Esto determina que los hematíes del paciente con anemia drepanocítica presentan, durante los estados de hipoxemia una deformidad característica en forma de hoz, que produce obstrucción de arteriolas y capilares, conduciendo a isquemia e inclusive infarto tisular.

La microfotografía electrónica revela la presencia de fibras de hemoglobina aglomeradas. Cada fibra consiste en un polímero helicoidal, de 14 bandas, el polímero es estabilizado por uniones hidrofóbicas entre valina 6 y el sitio complementario en otra porción de la cadena Beta de una banda adyacente. Este fenómeno se ve afectado además por la presencia de hemoglobina no S[3].

La habilidad de los glóbulos rojos para atravesar la microcirculación depende en gran parte de su adaptabilidad. En la hipoxemia, la formación de polímeros falci-

* Trabajo especial de investigación para optar al título de Especialista en Medicina Interna. Postgrado de Medicina Interna. Hospital General del Oeste "Dr. José Gregorio Hernández". Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.

** M. C. Caamaño C. y C. A. Cabrera R. egresados autores. O. Amador: tutor.

formes hace al glóbulo rojo rígido y como resultado podría obstruir el flujo capilar. Si la polimerización ocurre antes de que el hematíe escape del capilar, la obstrucción se presenta, lo cual da como resultado hipoxia tisular, mayor desoxigenación y mayor deformidad. Este círculo vicioso puede amplificar la obstrucción microscópica en un área mayor de infarto[1].

La célula falciforme, dependiente de oxígeno es usualmente reversible, sin embargo, la membrana de la célula SS está suficientemente dañada para que la célula pierda potasio y agua, lo que lleva a la formación de las células falciformes irreversibles. La proporción de células falciformes irreversibles varía considerablemente.

Existe una correlación aproximada entre la cantidad de hemoglobina S intraeritrocitaria y la susceptibilidad de esta célula al trastorno drepanocítico. Los hematíes del portador, que está virtualmente asintomático suelen contener menos del 50% de HbS. Por el contrario, los enfermos sintomáticos suelen tener una concentración del 85% al 95%. La valoración cuantitativa de la hemoglobina S es particularmente importante para la diferenciación del rasgo drepanocítico.

Debido a la presencia de otras hemoglobinas, como la F, se puede encontrar diversidad de presentaciones clínicas, ya que la HbF inhibe la polimerización de la HbS, protegiendo a aquellas células del fenómeno de deformación, las que carecen de HbF tienen alto riesgo de transformarse en células irreversibles. Estas células irreversibles, rígidas, son retiradas de la circulación por secuestro a nivel del Sistema Retículo-Endotelial, disminuyendo la vida media del mismo a un promedio de 15 a 20 días, produciendo así una anemia hemolítica crónica[4].

Son desencadenantes del fenómeno de deformidad en forma de hoz la acidosis y el aumento del 2 difosfoglicerato (2-DPG); así como la policitemia y los procesos fisiopatológicos que deshidratan el glóbulo rojo como los estados hipertónicos, particularmente en la médula renal que pueden causar deformidad a nivel local e infartos papilares.

Clínicamente, se trata de una enfermedad sistémica, de allí que puede afectar cualquier órgano y se presenta con una gran diversidad de cuadros clínicos que incluyen la crisis dolorosa, la crisis aplásica, de secuestro, las úlceras crónicas en miembros, el infarto esplénico y necrosis aséptica del fémur, que son el resultado del daño orgánico y falla tisular debido a los efectos acumulativos de la vaso-oclusión y la hemólisis crónica.

La anemia hemolítica severa se presenta en homocigotos SS con un nivel de hematócrito de un 18 a un 30%. La anemia empeora si hay supresión de la eritropoyesis. Como resultado de la anemia crónica se produce cardiomegalia y miocardiopatía aunque es inusual la enfermedad de vasos coronarios[5].

Hay dos causas principales de crisis aplásica: la infección y el déficit de ácido fólico. La infección reduce transitoriamente la eritropoyesis, particularmente la infección por parvovirus[5].

Asociado con los fenómenos vaso-oclusivos recurrentes se encuentran las crisis dolorosas; éstas atacan particularmente abdomen, tórax y extremidades. El dolor se debe a oclusión de pequeños vasos periféricos, lo que lleva a isquemia tisular.

Los infartos pulmonares llevan a pérdida progresiva de la función pulmonar y cor pulmonale.

Los infartos óseos son comunes y resultan en osteopenia y artritis secundaria. La necrosis aséptica de cabeza de fémur se presenta de 1 a 15% y las osteomielitis por Salmonella son más frecuentes que en la población general. Son comunes las úlceras en la piel, sobre todo a nivel pretibial[5].

Es frecuente la pérdida progresiva de la función renal con hematuria e hipostenuria. Según progresa la disfunción renal se desarrolla hiperuricemia y gota.

Hay priapismo hasta en un 5%, siendo este recurrente y capaz de producir impotencia[5].

En pacientes femeninas se producen complicaciones durante el embarazo, particularmente pérdidas fetales, mortinatos, infartos placentarios, pre-eclampsia y prematuridad[6].

Los accidentes cerebro-vasculares ocurren entre 4 y 17% principalmente en la infancia, con recurrencia de hasta un 5%. La hemiplejia y las convulsiones son complicaciones frecuentes[7].

Son frecuentes la isquemia e infarto esplénico, que llevan a disfunción del órgano por fibrosis. Como resulta-

do los pacientes se autoesplenizan y se hacen susceptibles a infecciones por gérmenes capsulados[8]. La crisis de secuestro esplénico es precipitada usualmente por las infecciones interrecurrentes con hipovolemia, anemia severa y choque.

Por otra parte, los estados de hipercoagulabilidad consisten en un grupo de desórdenes pre-trombóticos con un aumento del riesgo para fenómenos tromboembólicos, presentándose en ciertas condiciones clínicas, que incluyen trauma, cirugía, inmovilidad, síndrome nefrótico, neoplasias, embarazo y defectos de las proteínas plasmáticas. Estas condiciones han sido calificadas como estados de hipercoagulabilidad e incluye el tema que nos ocupa.

Los Anticuerpos Antifosfolípidos conformados por los Anticuerpos Anticardiolipina y el Anticoagulante Lúpico, los cuales forman el Síndrome de Trombosis por Antifosfolípidos son también defectos adquiridos de proteínas plasmáticas asociadas con trombosis y pueden ser los defectos de proteínas plasmáticas más comunes asociados con trombosis arterial y venosa. El diagnóstico de laboratorio de dicho síndrome puede resumirse en la figura 3.

El Síndrome por Antifosfolípidos se presenta debido a la aparición de autoanticuerpos circulantes contra los fosfolípidos cargados negativamente durante la fase HII de la formación de membrana[9]. Los hallazgos clínicos comprenden trombosis arterial y venosa, abortos, trombocitopenia y ocasionalmente livedo reticularis, hipertensión pulmonar, valvulopatías, desórdenes neurológicos y trombosis renal y retiniana[1].

El hallazgo de esta estrecha asociación a trombosis ha introducido un factor de riesgo medible y potencialmente tratable, en ciertos grupos de pacientes[11, 12, 13].

La Anticardiolipina es una inmunuglobulina con actividad antifosfolipídica. Los anticuerpos anticardiolipinas son heterogéneos, con picos de inmunoglobulinas separadas del mismo isotipo, predominantemente del tipo IgG, IgM e IgA, con diferente especificidad inmunológica[14].

Los anticuerpos anticardiolipinas IgG, están asociados a eventos trombóticos. Los anticuerpos anticardiolipinas IgM, están asociados a procesos infecciosos previos e inducidos por drogas. Los subtipos de IgG (IgG2-IgG4) se han asociado al Síndrome Antifosfolípidos Primario.

El Síndrome de Trombosis por Antifosfolípidos se clasifica en dos tipos clínicamente diferenciados:

1.- Síndrome de Trombosis por Anticoagulante Lúpico.

2.- Síndrome de Trombosis por Anticuerpos Anticardiolipina.

Aunque los dos son muy similares, hay diferencias clínicas, de laboratorio y bioquímicas; especialmente en relación con la prevalencia, causas, fisiopatología, clínica y de tratamiento.

El Síndrome por Anticuerpos Anticardiolipina es más común que el Síndrome por Anticoagulante Lúpico, con una razón de 5:1. Ambos se asocian con trombosis, óbito fetal y trombocitopenia en orden decreciente de prevalencia, sin embargo el Síndrome de anticuerpos anticardiolipina es más comúnmente asociado a trombosis arterial y venosa, incluyendo trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar, coronariopatía prematura, accidente cerebrovascular y enfermedad vascular retiniana.

El Síndrome por Anticoagulante Lúpico, aunque a veces se asocia a trombosis arterial, más comúnmente se asocia con trombosis venosa. Así también el Síndrome o Anticuerpos Anticardiolipina desarrollan trombosis más predecible que aquellos con Síndrome por Anticoagulante Lúpico[10].

Aunque ambas entidades pueden verse en Lupus Eritematoso Sistémico, otros desórdenes autoinmunes y del tejido conectivo, así como también en linfomas; la mayoría de los individuos que desarrollan trombosis por Anticardiolipinas o Anticoagulante Lúpico son sanos y no tienen otra condición clínica subyacente, por lo cual se clasifican como Síndrome Antifosfolípido Primario[11].

El Síndrome Antifosfolípido asociado con Anticuerpos Anticardiolipina puede dividirse a su vez en cuatro subgrupos:

tipo I: pacientes con trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar.
tipo II: pacientes con arteriopatía coronaria y trombosis arterial periférica.
tipo III: pacientes con trombosis retiniana o cerebrovascular.
tipo IV: pacientes con superposición de los tipo I, II y III.

Además, se asocian drogas en este Síndrome por Antifosfolípidos como la fenitoina, Fansidar, fenotiacinas, quinidina, quinina, hidralazina, procainamida, alfa-interferón y cocaína, los cuales se han asociado a IgM[12].

Existen diferentes anticuerpos y pueden no estar presentes en todos los pacientes, siendo el test más específico y sensible la determinación por medio de Elisa con un 80% de sensibilidad[13].

Los mecanismos por los cuales ocurre la trombosis no están del todo claros, sugiriéndose efectos sobre las membranas plaquetarias, las células endoteliales y componentes de la cascada de la coagulación como protrombina, proteína C y la proteína S[14]. Además, en 1990 dos grupos independientes reportaron el hecho de que los Anticuerpos Anticardiolipina no estaban dirigidos solamente contra la cardiolipina, debido al hecho de que la IgG purificada de pacientes con Anticardiolipina positiva no unían la cardiolipina a menos que estuviese presente una proteína plasmática, la B2-glicoproteína[15]. Un modelo hipotético para el mecanismo de trombosis propone el daño endotelial persistente o la activación plaquetaria que conduce a la exposición de la superficie aniónica de los fosfolípidos de membrana. Las proteínas plasmáticas como la B2-glicoproteína y la protrombina-Ca +, que tienen alta afinidad por los fosfolípidos, son relativamente abundantes y podrían unirse a la superficie lipídica, exponiendo así nuevos epitopes. La respuesta inmune estaría dirigida a las proteínas plasmáticas modificadas, más que a los lípidos[16].

Otras teorías sugieren:

a. disminución de la fibrinólisis;
b. inhibición de la unión protrombina-calcio-factor X a las micelas fosfolipídicas, impidiendo la conversión de protrombina en trombina;
c. activación de anticuerpos antiplaquetarios;
d. inhibición de anticoagulantes endógenos como la trombomodulina, la proteína C y la precalicreína.

Las membranas de la célula drepanocítica presentan una fase HII aumentada por lo cual se han asociado ambas entidades[17], determinándose que los Antifosfolípidos se encuentran frecuentemente elevados en pacientes con Anemia Drepanocítica.

Reflexionando sobre la relación patológica final que puede existir en estas dos entidades señaladas, tenemos por un lado fenómenos trombóticos de la microcirculación propios de la Anemia Drepanocítica y por otro lado las lesiones trombóticas inducidas por el Síndrome Antifosfolípidos; lo cual nos lleva a inferir un final común: la lesión tisular indistinguible en su consecuencia y de allí parte la interrogante sobre el sinergismo de ambos mecanismos durante la Crisis Drepanocítica, es decir, si realmente aumentan los títulos de Antifosfolípidos lo suficiente como para producir un efecto sinérgico con la enfermedad de base, lo cual llevaría a una lesión final común de mayor envergadura.

Es así como nos planteamos el estudio del comportamiento de Anticuerpos Antifosfolípidos durante los períodos con y sin crisis para respaldar esta interrogante.

OBJETIVOS GENERALES

I. Demostrar la presencia de Anticuerpos Antifosfolípidos en pacientes drepanocíticos.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

I. Conocer la frecuencia de los Anticuerpos Anticardiolipinas en la población drepanocítica estudiada.

II. Determinar los títulos de Anticuerpos Anticardiolipinas en pacientes drepanocíticos con y sin crisis.

III. Demostrar la presencia de valores de Anticuerpos Anticardiolipinas elevados durante las crisis.

IV. Determinar si existen diferencias ente pacientes homo y heterocigotos con respecto a los niveles de Anticardiolipinas.

HIPOTESIS

I. En pacientes con Anemia Drepanocítica, existe un aumento de la frecuencia de trombosis que se relaciona con niveles más elevados de Anticuerpos Anticardiolipina.

II. Pacientes homocigotos tendrían niveles superiores de Anticuerpos.

III. Los niveles elevados de Anticuerpos Anticardiolipinas se relacionan con un mayor índice de trombosis y otras complicaciones propias del Síndrome Antifosfolípidos.

IV. Durante los períodos sin crisis los niveles de Anticuerpos son menores que en los períodos con crisis.

MATERIAL Y METODOS

Se condujo un estudio prospectivo exploratorio, del tipo caso-control, entre las fechas del 1-5-1994 al 9-10-95, con pacientes provenientes del Servicio de Hematología del Hospital General del Oeste, lo cual sumó un total de 22 pacientes y 10 controles.

Se tomó como criterio de inclusión a los pacientes con diagnóstico de Anemia Drepanocítica con una edad superior a los 12 años.

No se incluyeron en este estudio pacientes con:

1. enfermedad autoinmunes documentadas;
2. enfermedades infecciosas en un período previo de seis meses;
3. embarazo y puerperio;
4. antecedente de ingesta de fármacos anticoagulantes, anticonceptivos orales y drogas como fenitoina, Fansidar, fenotiacinas, quinidina, quinina, hidralazina, procainamida, alfa-interferón y cocaína;
5. neoplasias que condicionen estado protrombótico;
6. inmovilidad prolongada;
7. obesidad;
8. hemopatías;
9. nefropatías.

Todos los pacientes fueron sometidos a una exhaustiva revisión de sus historias clínicas, obteniéndose datos con respecto a su edad, sexo, criterios de enfermedad, número de hospitalizaciones previas y motivos de consulta, realizándosele además un examen físico integral.

Del total de pacientes seleccionados, se tomaron muestras de sangre venosa para determinar:

- Anticuerpos Anticardiolipinas
- VDRL
- PT y PTT
- HIV
- Electrofóresis de Hemoglobina
- Sicledex
- Hemoglobina y Hematócrito

Las muestras de suero obtenidas de nuestros pacientes fueron procesadas en el Laboratorio de Investigaciones del Centro Nacional de Reumatología del Hospital Clínico Universitario, donde se ha estandarizado una técnica con la finalidad de detectar anticuerpos anticardiolipinas.

Determinación de Anticuerpos Anticardiolipinas: por inmunoensayo de fase sólida a través del método de ELISA (Enzyme Lynked Inmuno Sorbent Assay).

En este método:

1. Se fija la cardiolipina como antígeno (Sigma Chemical, St Louis, M.O.) a una fase sólida (microplacas del cultivo).

2. Se agrega la muestra sospechosa de contener el anticuerpo homólogo.

3. Se agrega una antiinmunoglobulina, considerada anticuerpo secundario (Anti-IgG o IgM) marcada con una enzima peroxidasa.

4. Se incorpora el sustrato de la enzima (ABTS). El resultado se obtiene a través de la concentración de anticuerpos presentes en la muestra, la cual sería directamente proporcional a la cantidad del producto enzimático formado, el cual se mide espectofotométricamente.

Los resultados se expresan en densidad óptica (D.O.) o unidades internacionales.

Para la obtención de valores normales, en éste laboratorio, fueron estandarizadas 100 muestras de individuos considerados clínicamente sanos, con 7 desviaciones standard de observancia sobre el promedio de cada isotipo IgG o IgM.

Los valores considerados normales con éste método son los siguientes:

IgG: menor o igual a 0.300 D.O.
IgM: menor o igual a 0.7 D.O.

Determinación del PT: las muestras fueron procesadas en el Laboratorio Central del Hospital General del Oeste. Se extrajeron a cada paciente 2,5 cc de sangre venosa a la que se le agregó 0,25 cc de citrato de sodio.

Se centrifugaron dichas muestras, obteniéndose plasma que posteriormente se incubó a 37°C durante 9 segundos. A través de pipeta automática se extrajeron 50 Lambdas de plasma a lo que se le añadió 100 Lambdas de reactivo Neoplastina (Freeze dried tromboplastin prepared from fresh cerebral tissues).

Dicha mezcla se introdujo en un coagulómetro marca STA Diagnostico STAGO, dando resultados en segundos con valores normales ente 11 y 13 segundos.

Determinación del PTT: se tomaron 5 Lambdas de plasma previamente incubado con técnicas similares a las anteriores, añadiéndose posteriormente 50 Lambdas del reactivo conocido como C.K - prest para actividad parcial de Tromboplastina.

Dicho reactivo está formado por 2 componentes: Reagent 1: Cefhalin (preparado subtitulado de plaquetas acordado por Bell-Alt) y Reagent 2: Buffer (suspensión de Kaolín) 5 mg de Kaolín por cc.

Dicha mezcla se incubó por 18 segundos a 37°C. añadiéndose posteriormente 100 Lambdas de cloruro de calcio. La lectura se realizó en el coagulómetro STA Diagnóstico STAGO, siendo los valores ente 28 y 3 seg.

Determinación cualitativa del VDRL: se inactivó el suero obtenido de los pacientes con baño a 56°C por 30 minutos. El reactivo a usar, fue la cardiolipina (un látex) que contiene el antígeno del treponema.

Se mezclaron 510 Lambdas de suero más 50 Lambdas de látex, se colocó en un rotador por 4 minutos y se observó en el microscopio con objetivo 10X la formación de la aglutinación.

La investigación de las células drepanocíticas se realizó colocando una gota de solución de metabisulfito recién preparada sobre un portaobjetos. Con un asa de platino, se colocó una gota de sangre obtenida con anticoagulante. Se colocó un cubreobjetos y se dejó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente se examinó la muestra en el microscopio, re-examinando la misma a los 3 minutos si el resultado inicial fuera negativo, reportándose como positivo o negativo para células drepanocíticas.

En aquellos pacientes que no contaban con Electroforesis de Hemoglobina, se les realizó la misma con las técnicas básicas de diagnóstico de Hemoglobinas anormales según protocolo del Banco Municipal de Sangre del Distrito Federal.

Todos los datos fueron registrados en una Hoja de Protocolo de Investigación (Ver anexo).

El análisis estadístico utilizado para la interpretación de los resultados fue la t de Student.

RESULTADOS

Del total de 22 pacientes con diagnóstico de anemia drepanocítica que fueron evaluados, se excluyeron 2, uno de ellos por presentarse la crisis simultáneamente con un proceso infeccioso (neumonía basal derecha) y otra por encontrarse en período de puerperio precoz, por lo cual nuestro grupo quedó constituido por 20 pacientes con diagnóstico de Anemia Drepanocítica y 10 sujetos sanos como grupo control.

En el grupo de pacientes con Anemia Drepanocítica se encontraron 11 pacientes del sexo masculino (55%) y 9 pacientes del sexo femenino (45%), con edades comprendidas ente los 17 y los 62 años, con una edad promedio de 30,2 años. por su arte el grupo control se constituyó por 5 pacientes masculinos (50%) y 5 pacientes femeninas, con edades comprendidas entre los 25 y 34 años, con una edad promedio de 28,8 años (Cuadros I y II).

CUADRO I

DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO DE PACIENTES DREPANOCITICOS

Paciente	Edad	Sexo	Paciente	Edad	Sexo
1	62	M	11	18	F
2	33	F	12	23	M
3	25	F	13	29	F
4	34	M	14	31	M
5	24	F	15	44	F
6	22	M	16	17	M
7	28	M	17	23	F
8	35	F	18	21	M
9	36	M	19	29	M
10	27	M	20	33	F
			X = 30,2 años		

CUADRO II

DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO DE PACIENTES CONTROLES

Paciente	Edad	Sexo
1	27	M
2	29	M
3	28	F
4	25	F
5	29	F
6	29	M
7	30	M
8	34	M
9	27	F
10	30	F
	X = 28,8 años	

Los niveles de Hemoglobina de los pacientes drepanocíticos oscilaron entre los 4,8 y los 13 gamos/dl (x = 8,0 gr/dl) y el Hematócrito entre 20 y 39% (x = 23,9%). (Cuadro III).

CUADRO III

NIVELES DE HEMOGLOBINA Y HEMATOCRITO EN PACIENTES DREPANOCITICOS

Paciente	Hb	Hto	Paciente	Hb	Hto
1	13,0	39,0	10	11,0	33,0
2	7,4	21,4	11	8,2	24,5
3	7,2	21,2	12	8,7	26,3
4	7,2	8,2	13	7,4	21,4
5	10,0	30,0	14	6,9	22,0
6	6,6	20,0	15	10,3	30,7
7	5,8	19,3	16	4,5	17,5
8	9,0	28,0	17	10,2	30,0
9	4,8	14,7	18	6,3	18,9
			19	6,2	18,1
			20	11,0	33,0

X = 8,08 gr/dl x = 23,9%

En todos los pacientes se obtuvo la confirmación del fenómeno falciforme; sin embargo sólo a 18 de los pacientes (90%) se les logró obtener resultados de la Electrofóresis de Hemoglobina, lo cual permitió agrupar a dichos pacientes en 11 homocigotos (55%) y 7 heterocigotos (35%). (Cuadro IV).

CUADRO IV

RESULTADOS DE ELECTROFORESIS DE HEMOGLOBINA EN PACIENTES DREPANOCITICOS

Paciente	Sickledex	Electrofóresis (%)
1	+	33
2	+	homocigoto
3	+	NR
4	+	homocigoto
5	+	50
6	+	homocigoto
7	+	36
8	+	43
9	+	homocigoto
10	+	homocigoto
11	+	62
12	+	homocigoto
13	+	41
14	+	homocigoto
15	+	29
16	+	homocigoto
17	+	homocigoto
18	+	homocigoto
19	+	homocigoto
20	+	NR

En cuanto a la distribución con respecto al número de hospitalizaciones previas y s motivo de consulta, (Cuadro V) se observó que 12 pacientes (60%) tuvieron durante su vida al menos un episodio de hospitalización previa (x = 1,15), desglosándose como motivos de consulta:

a. Controles: 7 pacientes (45%)

b. Crisis dolorosa: 11 pacientes (55%), asociándose en un mismo paciente un episodio de priapismo (5%), siendo todos ellos pacientes homocigotos (100%), de tal manera que fue en estos 11 casos de pacientes en crisis dolorosa en los que se pudo hacer una segunda determinación de niveles de Anticuerpos Anticardiolipinas con respecto a sus niveles basales intercrisis.

En estos pacientes, al estudiar el comportamiento cuantitativo de los Anticuerpos Anticardiolipina del tipo IgM durante los períodos con y sin crisis se obtuvo que ninguno de ellos presentó títulos positivos (x = 0,1746 D.O. y x = 0,149 D.O. respectivamente), sin evidenciarse una diferencia estadísticamente significativa ente ambos estados (p > 0,05). (Cuadros VI y VII).

Con respecto a los niveles de Anticuerpos Anticardiolipinas del tipo IgG se determinó que en 8 de los 11 pa-

CUADRO V

MOTIVOS DE CONSULTA Y NUMERO DE HOSPITALIZACIONES PREVIAS EN PACIENTES DREPANOCITICOS

Paciente	M. Consulta	Nº Hosp.
1	control	0
2	dolor	0
3	control	0
4	dolor	1
5	control	0
6	dolor	> 5
7	control	1
8	control	0
9	priapismo	> 5
10	dolor	0
11	control	1
12	dolor	1
13	control	1
14	dolor	1
15	control	0
16	dolor	1
17	dolor	3
18	dolor	2
19	dolor	1
20	control	0

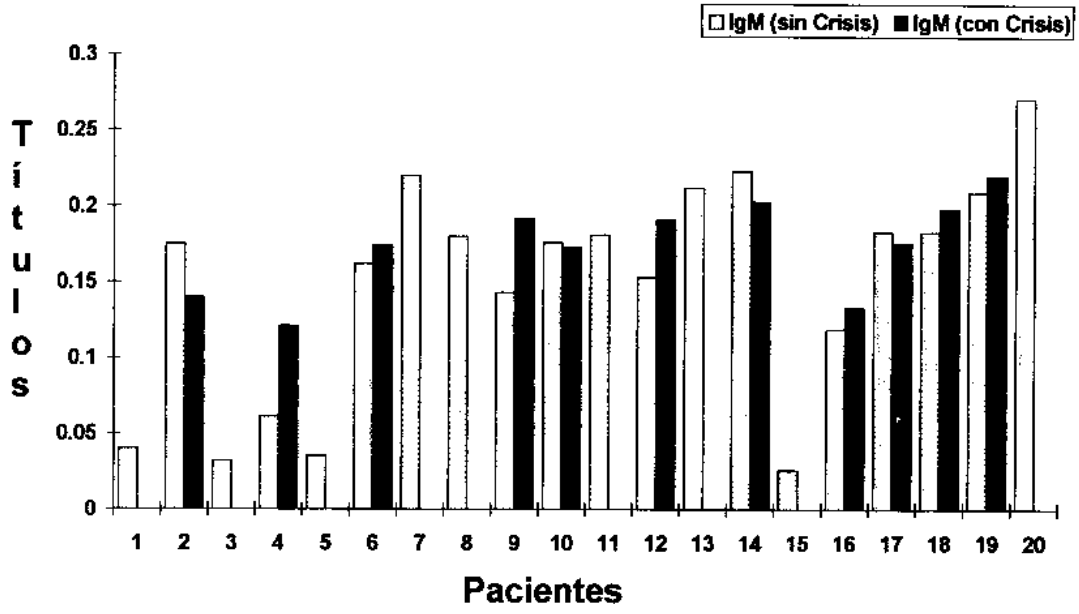
CUADRO VII

COMPORTAMIENTO CUANTITATIVO DE LOS ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINAS IgM

Paciente	IgM (sin Crisis)	IgM (con Crisis)
1	0.04	
2	0.175	0.14
3	0.032	
4	0.061	0.121
5	0.035	
6	0.162	0.174
7	0.22	
8	0.18	
9	0.143	0.192
10	0.176	0.173
11	0.181	
12	0.153	0.191
13	0.212	
14	0.223	0.203
15	0.026	
16	0.119	0.133
17	0.183	0.176
18	0.183	0.198
19	0.209	0.22
20	0.271	
X = 0,149 D.O Sn-1 = 0,073		X = 0,1746 D.O Sn-1 = 0,031

CUADRO VI

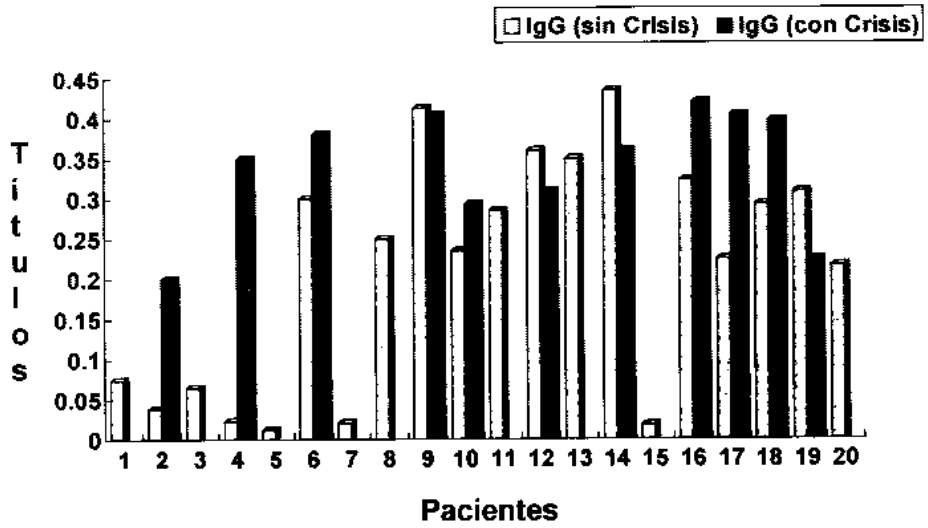
COMPORTAMIENTO CUANTITATIVO DE LOS ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINAS IgM



cientes que presentaron crisis dolorosas (72,7%) se pudieron verificar títulos positivos de los mismos (x = 0,34 D.O.), así como en 7 pacientes (35%) durante el período intercrisis (x = ,21 D.O.); determinándose una diferencia estadísticamente significativa entre ambos estados (< 0,05). (Cuadros VIII y IX).

CUADRO VIII

COMPORTAMIENTO CUANTITATIVO DE LOS ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINAS IGG



CUADRO IX

COMPORTAMIENTO CUANTITATIVO DE LOS ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINAS IgG

Paciente	IgG (sin Crisis)	IgG (con Crisis)
1	0.074	
2	0.038	0.2
3	0.065	
4	0.023	0.35
5	0.012	
6	0.3	0.381
7	0.021	
8	0.25	
9	0.413	0.405
10	0.235	0.293
11	0.285	
12	0.36	0.31
13	0.35	
14	0.435	0.36
15	0.018	
16	0.323	0.421
17	0.225	0.405
18	0.293	0.398
19	0.309	0.224
20	0.217	

X = 0,21 D.O.
Sn-1 = 0,1442

X = 0,34 D.O
Sn-1 = 0,075

Cuando los pacientes drepanocíticos sin crisis fueron comparados con los controles, no se observó ente ellos diferencias estadísticamente significativas tanto con respecto a los niveles de Anticuerpos Anticardiolipinas del tipo IgM o del tipo IgG (p > 0,5). (Cuadro X y Gráfico 1).

CUADRO X

COMPORTAMIENTO CUANTITATIVO DE LOS ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINAS IgM e IgG EN CONTROLES

Paciente	IgM	IgG
1	0.024	0.101
2	0.123	0.3
3	0.221	0.211
4	0.071	0.032
5	0.03	0.01
6	0.321	0.22
7	0.026	0.07
8	0.245	0.213
9	0.411	0.6
10	0.37	0.174

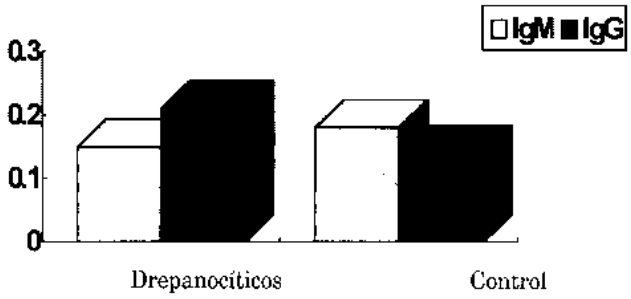
X = 0,18 D.O.
Sn-1 = 0,14169

X = 0,139 D.O
Sn-1 = 0,097

GRAFICO 1

COMPARACION DE MEDIAS ENTRE PACIENTES DREPANOCITICOS SIN CRISIS Y CONTROLES

Pacientes	IgM	IgG
Drepanocíticos	0.1492 D.O.	0.21 D.O
Control	0.18 D.O.	0.139 D.O



Por otra parte al ser comparados entre sí los pacientes drepanocíticos con respecto a su característica de pacientes homo o heterocigotos, no hubo sin embargo diferencias estadísticamente significativas con respecto a sus niveles de IgG o IgM.

Ninguno de nuestros pacientes o controles presentó prolongación de los tiempos de coagulación, así como tampoco se observó positividad en los resultados de VDRL o HIV en este grupo estudiado.

DISCUSION

La Anemia Drepanocítica es una de las enfermedades hereditarias cuyos mecanismos fisiopatológicos han sido mayormente estudiados, así como su relación con los eventos clínicos que dichos pacientes presentan. En nuestro estudio, realizado con pacientes provenientes de nuestro centro, con historia de Anemia drepanocítica, obtuvimos un porcentaje elevado de pacientes homocigotos, lo cual es razonable teniendo en cuenta que son precisamente éstos los pacientes que presentan mayor número de complicaciones, por lo cual requieren un seguimiento más estrecho de su evolución clínica así como presentan un mayor número de ingresos por emergencia debido a crisis lo cual constituyó el objetivo a evaluar en nuestro trabajo.

Mundialmente existe un gran interés en el estudio de los Anticuerpos Antifosfolípidos y su relación con la Anemia drepanocítica fue descrita por primera vez en 199 por el Dr. Kucuk[9]. Considerando esta relación previamente descrita y tomando en cuenta que en la práctica clínica se hace necesario la búsqueda continua de métodos que permitan en primera instancia determinar la presencia y luego observa la evolución de la crisis drepanocíticas es que surgió el planteamiento inicial de nuestra investigación.

En nuestro trabajo encontramos que los Anticuerpos Anticardiolipinas del tipo IgM no presentaron una variación estadísticamente significativa ($p > 0,05$) por lo cual carecerían de utilidad para el diagnóstico o seguimiento de los pacientes en crisis.

En el estudio de la literatura mundial[15, 19, 2, 21], los niveles de IgM se encuentran elevados en pacientes que toman ciertas drogas así como en pacientes que presentan procesos infecciosos, que suelen ser los factores desencadenantes de las crisis dolorosas en los pacientes drepanocíticos, pero que en nuestro estudio constituyeron criterios de exclusión. Pudiera entonces inferirse que las crisis que no presentan un factor desencadenantes identificable como pudieran serlo los procesos infecciosos, no suelen acompañarse de elevación de los títulos de IgM. Cabría entonces plantearse la evaluación de dichos niveles en pacientes que presenten procesos infecciosos asociados y su utilidad para su seguimiento.

Po otra parte, con respecto a los niveles de IgG, en ausencia de los factores desencadenantes ya mencionados, se determinó una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) lo cual plantea la utilidad de dicho parámetro en la interpretación clínica del cuadro. Varias publicaciones han trabajado sobre la idea de que los títulos de Anticuerpos Anticardiolipina específicamente de IgG pueden ser importantes para la determinación de cuáles pacientes se encuentran en alto riesgo para el desarrollo de fenómenos trombóticos[22, 23, 24], con una incidencia global de complicaciones trombóticas en las series de Anticardiolipinas que han sido reportadas en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en un 42%, mientras que en promedio, en pacientes con Síndrome Antifosfolípido Primario se encuentran en un 22%. Sin embargo la presentación clínica de los fenómenos trombóticos varió desde la tromboflebitis y el tromboembolisimo pulmonar hasta los accidentes cerebrovasculares y los infartos de miocardio, todos ellos

ausentes en el grupo por nosotros estudiado, que en su totalidad se manifestaron como episodios de crisis dolorosa.

En particular, la serie estudiada se caracterizó por niveles discretamente elevados de IgG y ausencia de fenómenos trombóticos, lo que nos plantea la posibilidad de que los mismos se encuentren en relación con títulos mayores de dichos Anticuerpos.

Por otro lado, al plantearnos que las complicaciones inherentes a la presencia de Anticuerpos Anticardiolipinas como son los fenómenos trombóticos incidan de manera significativa en los pacientes drepanocíticos, nos permite cuestionar un aspecto de obvia relevancia, como es: evaluar las implicaciones que estos tienen tanto en el seguimiento como en los aspectos terapéuticos.

Nuestro trabajo permitió evaluar la presencia de títulos de Anticuerpos durante el episodio doloroso asociado a la oclusión de pequeños vasos, a diferencia virtualmente la mayoría de los estudios, los cuales fueron obtenidos en pacientes con historia previa de eventos trombóticos. Un estudio previo realizado en nuestra Institución estudió asimismo el comportamiento de los Anticuerpos Anticardiolipinas en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico, obteniendo resultados similares a nuestro estudio[25].

Con respecto a los aspectos terapéuticos que se siguieron en nuestros pacientes, debemos mencionar que los mismos tuvieron crisis no complicadas que se resolvieron con tratamiento médico convencional (hidratación, oxígenoterapia y analgesia). En un estudio reciente, que evalúa el uso de altas dosis de metilprednisolona en bolus durante la crisis dolorosa en niños y adolescentes con Anemia Drepanocítica, se obtuvo que la duración de la crisis es más corta en los pacientes que recibieron el esteroide, sin embargo éstos presentaron rebote del dolor al discontinuar el mismo más frecuentemente que aquellos pacientes que recibieron placebo[26].

En relación a los pacientes con Síndrome Antifosfolípidos, múltiples regímenes terapéuticos han sido propuestos, sin embargo este punto sigue siendo controversial. Así se han ensayado esquemas a base de heparina subcutánea, aspirina, anticoagulantes orales, esteroides, azathioprina, ciclofosfamida y múltiples combinaciones de éstos[27].

El tratamiento va dirigido contra las manifestaciones asociadas a la obstrucción de pequeños y grandes vasos. El tratamiento a largo plazo con anticoagulantes orales es recomendable aún cuando la oclusión venosa o arterial hubiese ocurrido en los años anteriores[28].

En pacientes asintomáticos el tratamiento no está indicado, ya que sólo el 10 al 15% de los pacientes con Anticuerpos Anticardiolipinas desarrollarán complicaciones trombóticas a largo plazo[28].

El hecho de que la anemia drepanocítica base su fisiopatología principalmente a nivel de pequeños vasos, hace diferente la predisposición a trombosis, se observó que a pesa del aumento de los niveles de IgG, hubo ausencia de trombosis, lo cual no hace recomendable el uso de estas opciones terapéuticas.

Es por ello que debiera plantearse la posibilidad de realizar estudios ulteriores que permitan evaluar el uso de dichos esquemas terapéuticos en pacientes drepanocíticos con altos niveles de Anticuerpos Anticardiolipinas.

CONCLUSIONES

I.- En el grupo de pacientes drepanocíticos estudiado se presentó una elevación de los niveles de Anticuerpos Anticardiolipinas tipo IgG estadísticamente significativa con respecto al grupo control.

II.- Los pacientes drepanocíticos de nuestro estudio que tuvieron elevación de los Anticuerpos Anticardiolipinas tipo IgG presentaron fundamentalmente crisis dolorosas.

III.- En el presente estudio no se demostró elevación de los títulos de Anticuerpos Anticardiolipinas tipo IgM así como tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo control.

BIBLIOGRAFIA

1. Bunn H.F. Disorders of Hemoglobin. En Isselbacher K., Braunwald E., Wilson J., Martin J., Fauci A., Kasper D., editors. Harrison's principles of Internal Medicine. MacGraw-Hill. 1994; 1.734-42.

2. Pérez-Requejo, J.L. Anemias por Hemoglobinas Anormales. En: Hematología Básica. Valencia. Editorial Coculsa. 1984; 119-34.

3. Lehman H., Huntsman R.S., Casey ., Lang A., Lorkin P., Comings D. Trastornos eritrocitarios. Anemias por anomalías globínicas. En: Hematología. Salvat. 1983; 529-58.

4. Burdick E. Sickle cell disease. Postgrad. Med. 1994; (96): 17-15.

5. Trimble M., Bell D., Brien W., Hachinsky W. The antiphospholid syndrome. Pevalence among patients with stroke and transient ischemic attacks. Am. J. Med. 1990; 88: 593-97.

6. Hess D. Stroke associated with antiphospholipid antibodies. Stroke. 1992; 2 (Suple); 123-28.

7. Adkile A., McKie K., Adeodu O., Sulze A., Liu J., McKie V et ak. Spleen in sickle cell anemia. Comparative studies of Nigerian and U.S. patients. Am. J. Hematol. 1993; 42: 38-83.

8. Bick R., Baker W. The antiphospholipid and thrombosis syndromes. En: Common bleeding and clotting disorders. Med. Clin. Noth Am. 1994; 78; 3: 667-84.

9. Kucuk O., Gilman-Sachs A., Beaman K., Lis L. and Westerman M. Antiphospholid antibodies in sickle cell disease. Am. J. Hematol. 1993; 42: 380-83.

10. Vianna J., Khamashta M., Ordi-Ros J., Font J., Cervera R., López A. et al. Comparison of the primary and secondary antihosholipid syndrome: a european multicenter study of 114 patients. Am. J. Med. 1994; 96: 3-9.

11. Hughes G. The antiphospholipid syndrome. Ten years on. Lancet. 1993; 342: 341-44.

12. Galli M., Confurius P., Maasen C. Anticardiolipin antibodies (ACA) are directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. Lancet. 1990; 335: 1.544-47.

13. Nezl H., Hunt J., Krillis S. New aspects of anticardiolipin antibodies. Clin. Exp. Rev. 1990; 8: 525-27.

14. Bevers E., Galli M. Co-factors involved in the antiphospholipid syndrome. Lupus. 1992; 1: 51-54.

15. Love P., Santoro S. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in sistemic luus erythematous (SLE) and in non SLE disorders. Pevalence and clinical significance. Ann. Intern. Med. 1990; 112: 682-98.

16. Harris E., Chan J., Asherson R., Abu V., Gharavi A., Hughes G. Thombosis, recurrentfetal loss and thrombocytopenia. Pedictive value of the anticardiolipin antibody test. Arch. Intern. Med. 1986; 146: 2.153-56.

17. Westernan M., Kleps R., Unger L., Kucuk O., Lis L. Non-lamellar phases in sickle red cell membanes. Clin. Res. 1992; 40: 425-a.

18. Rauch J., Tannenbaum M., Jannoff A. Distinguishing plasma lupus anticoagulants from anti-factor antibodies using hexagonal HII phase phospholipids. Thromb. Hemost. 1989; 62: 892-96.

19. Vaarala O., Palosou T., Kleemola M., Aho K. Anticardiolipin response in acute infections. Clin. Inmunol. Inmunopathol. 1986; 41: 8-15.

20. Frampton G., Winer J., Cameron J., Hughes R. Severe Guillain-Barré syndrome: an association with IgA anticardiolipin antibody in a series patients. J. Neuroinmunol. 1988; 19: 133-39.

21. Canoso R., De Oliveira R. Chlorpromazine-induced anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant: absence of thrombosis. Am J Hematol. 1988; 27: 272-75.

22. Gharavi A., Harris E., Asherson R., Hughes R. Anticardiolipin (a-CL) isotypes a study of their clinical relevance. (Abstact). Clin. Rheumatol. 1986; 5: 154-55.

23. Gharavi A., Harris E. Asherson R., Hughes R. Anticardiolipin antibodies: isotype distriburion and phospholipid specificiy. Ann Rheum Dis. 1987; 46: 1-6.

24. Coulam C., McIntyre J., Wagenknecht D., Rote N. Interlaboratoy inconstances in detection of anticardiolipin antibodies. Lancet. 1991; 335: 865.

25. Colella E., Romero J. Comportamiento de los anticuerpos anticadiolipinas en accidente cerebrovascular isquémico. Caracas: Univ. Central de Venezuela, 1992.

26. Griffin T., McIntye D., Buchanan G. High-dose intravenous methylprednisolone therapy for pain in children and adolescents with sickle cell disease. N Engl. J. Med. 1994; 33: 733-37.

27. Arnout J., Spitz B., Wittevrongel C., Vanrusselt M., Van Assche A., Vermylen J. Highdose intavenous inmunoglobulin treatment of a pregnant patient with an antiphospholipid syndrome: inmunological changes associated with a successful outcome. Thromb. Haemost. 1994; 71: 741-47.

28. Ordi-Ros J., Pérez-Pemán P., Monasterio J. Clinical and therapeutic aspects associated to phospholipid binding antibodies (Lupus anticoagulant and Anticardiolipin antibodies). Haemostasis. 1994; 24: 165-74.

ENALAPRIL: EFECTOS SOBRE LA PROTEINURIA Y EL CONTROL METABOLICO DE LA GLICEMIA EN DIABETICOS TIPO II NORMOTENSOS

Virginia Salazar M, Martha Sánchez Z.*, Alfredo Martínez Conde*.*

RESUMEN

Fundamento: *El riesgo de proteinuria en pacientes diabéticos tipo I y II, depende del grado de hiperglicemia, tiempo de evolución de la enfermedad y factores de riesgo asociados, tales como hipertensión arterial. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), han demostrado un efecto renoprotector en estos pacientes y una mejoría en el control metabólico de la glicemia, independientemente de las modificaciones de las cifras tensionales.*

Objetivos: *El presente estudio se realizó para determinar si el enalapril (IECA), puede disminuir la proteinuria y mejorar el control metabólico de la glicemia en diabéticos tipo II normotensos, a corto plazo (12 semanas).*

Diseño del estudio: *De un total de 128 pacientes diabéticos tipo II normotensos, reclutados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" y en la Fundación Antidiabética de San Martín, se seleccionaron 13 pacientes por presentar proteinuria > 15 mg/24 hrs. Se distribuyeron al azar, en 2 grupos: grupo A (enalapril: 10 mg/d) y grupo B (control: 1 tab. placebo/d). En ellos se determinó las cifras de depuración de creatinina sensibilizada con cimetidina (DCsc, proteinuria en 24 hrs., hemoglobina glicosilada (HbA1c), glicemia en ayunas y presión arterial media (PAM), antes de inicia el tratamiento y 12 semanas después.*

Resultados: *En el grupo A, la DCsc se incrementó en 5,7% y la proteinuria en 24 hrs. disminuyó en 29,6% (356,65 a 251 mg) (p < .5). Igualmente la HbA1c descendió en 9,13% y la glicemia en ayunas presentó una reducción considerable de 4,75%, con respecto a los valores al iniciar el estudio (p < 0.05). La PAM no sufrió cambios significativos durante el estudio (p > 0.1). La comparación de estos resultados con el grupo B demostró que eran estadísticamente significantes (p < 0.05).*

Conclusiones: *El enalapril logró disminuir significativamente y a corto plazo (12 semanas), los niveles de proteinuria, DCsc, HbA1c y glicemia en ayunas en diabéticos tipo II normotensos con nefropatía. La droga fue bien tolerada y no produjo efectos adversos importantes.*

ABSTRACT

This study was undertaken to determine if enalapril can diminish proteinuria and achieve a better control of glicemia in normotensive diabetic patients. Indepently of changes in blood pressure, 13 normotensive type II diabetic patients who had proteinuria >150 mg/24/hs. Were selected and randomized to receive enalapril 10 mg/day (Group A) or placebo (Group B). Measurement of creatinine clearance with cimetidine (DC sc), 24 hour proteinuria, glicosilated hemoglobin (Hb A1c) fasting glicemia and mean blood pressure (PAM) at the start of treatment and 12 weeks later.

In group A patients DC sc rose by 5.7% and 24 hour proteinuria diminished in 29.6% (356,65 to 25/mg p<0.05). HB A1c decreased by 9.13% and fasting glicemia by 40.75% at the end of the study. Here were no significant changes in mean blood pressure during the study. Comparison of these results with those of Group B were statistically significant (p<0.05) the drug was well tolerated with no important adverse effects.

INTRODUCCION

La diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID) es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por hiperglicemia, dislipidemia, hiperinsulinemia y complicaciones sistémicas que incluyen enfermedad macrovascular (ocular, renal, sistema nervioso, aparato cardiovascular, etc.), enfermedad macrovascular prematura y una variedad de neuropatías clínicas. La asociación específica de la enfermedad microvascular y la neuropatía con la diabetes y la relación de éstas dos complicaciones con la duración de la enfermedad, su-

* Trabajo Especial de Investigación para optar al título de Especialista en Medicina Interna, Postgrado de Medicina Interna. Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Facultad de Medicina. UCV

gieren que están vinculadas a hiperglicemia crónica, mantenida en el tiempo. El control estricto de los niveles de glicemia ha demostrado detener o disminuir el inicio de las complicaciones crónicas[1, 2, 3].

La mayoría de los tejidos afectados por la diabetes (retina, riñón y nervios), son libremente permeables a la glucosa, así el incremento de la concentración de glucosa en sangre aumenta la acumulación intracelular de la misma y sus productos metabólicos. El mecanismo propuesto por el cual la hiperglicemia produce daño celular comprende: a) el incremento de la acumulación de polioles (sorbitol), a través de la vía de la aldosa reductasa, ocasionando edema endotelial, oclusión en pequeños vasos e isquemia y b) la glicosilación prematura de productos proteicos finales[4, 5].

La evaluación exacta del control crónico de la glicemia, es una de las mayores dificultades en el manejo del paciente diabético, puesto que ellos pueden mostrar grandes fluctuaciones en la glicemia y las determinaciones simples y aisladas de la glucosa sanguínea, se correlacionan pobremente con el nivel medio de la misma. Por este motivo, la medición de la HbA1c ha ganado aceptación como método de evaluación del control de la glicemia en diabéticos[6].

Las hemoglobinas glicosiladas son hemoglobinas unidas a la glucosa u otros carbohidratos, en alguno de los muchos sitios de la molécula de hemoglobina (Hb). La glicosilación no ocurre durante la biosíntesis de ésta, se lleva a cabo por reacciones no enzimáticas y acontece lentamente durante la vida media de la célula roja madura (12 días). Es directamente dependiente de los niveles circulantes de glucosa y por lo tanto, provee una medida útil para evaluar el grado crónico de hiperglicemia que existe en un paciente dado, en varias semanas anteriores, sin modificarse por cambios agudos correctivos en el nivel de glucosa plasmática[6, 7].

La cromatografía de eritrocitos hemolizados ha demostrado cuatro componentes menores de la Hba (HbA1a1 - HbA1a2 - HbA1b1 - HbA1c). La fracción HbA1 ó hemoglobina rápida (a causa de su pronta dilución por columna), se produce por modificaciones no enzimáticas y conformacionales de la HbA y abarca cerca del 6% de la Hb total de la persona normal. La HbA1c comprende aproximadamente 2/3 de éstos componentes menores y está incrementada en presencia de hiperglicemia, ésta forma de Hb combina la glucosa con la valina N-terminal de la cadena ß para formar una base schiff aldimina[7].

La enfermedad renal es un problema significativo en la población diabética. Cerca del 35 - 45% de los diabéticos tipo I desarrollan nefropatía en el curso de la enfermedad (generalmente entre los 15 a 20 años de evolución) en los diabéticos tipo II, la prevalencia se estima ente 10-20%. A pesar de esta baja prevalencia, el impacto sobre la enfermedad renal en los diabéticos tipo II es sustancialmente mayor, puesto que esta población de diabéticos es más numerosa[8, 9].

La nefropatía diabética es una causa conocida de morbilidad y mortalidad prematura en estos pacientes. Esta complicación se manifiesta inicialmente por un estado de hiperfiltración glomerular, seguido de un aumento en la excreción de albúmina urinaria (microalbuminuria) que generalmente es subclínica y que progresa a albuminuria franca (proteinuria) y falla renal terminal. El control de los niveles de glicemia ha demostrado detener o prevenir el comienzo de la albuminuria y su empeoramiento en el tiempo[10].

La hiperglicemia causa hipertensión intraglomerular e hiperfiltración renal. El incremento de la presión glomerular ocasiona el depósito de proteínas en el mesangio y la membrana basal, que finalmente llevan a la glomeruloesclerosis intercapilar, proteinuria, hipertensión e insuficiencia renal crónica, que son características de la nefropatía en estos pacientes. La hipertensión intraglomerular resulta de un desbalance entre la vasodilatación antes del glomérulo (arteriola aferente) y la vasoconstricción después de él (arteriola eferente), dependiente ente otros factores, de la Angiotensina II[11, 12].

En un estudio reciente, se encontró que en diabéticos tipo I con menos de 25 años de evolución y valores de HbA1c menores de 8,1%, el riesgo de microalbuminuria variaba poco aunque era mayor que en sujetos normales; en contraste, cuando la HbA1c era mayor de 8,1%, el riesgo se elevaba sustancialmente[13].

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), tal como el enalapril, han sido ampliamente estudiados en diabetes mellitus, principalmente en pacientes insulino-dependientes con nefropatía, debido a su efecto terapéutico sobre la función renal, además de su acción antihipertensiva, sin ocasionar efectos adversos sobre el control metabólico[14].

Se han publicado numerosos estudios con IECA en diabéticos insulino-dependientes (DMID) con nefropatía incipiente o manifiesta, tanto en hipertensos como normotensos, donde se ha demostrado una reducción de la albuminuria y atenuación en la declinación de la TFG, sin modificar las cifras de presión arterial[15, 16, 17, 18, 19]. El mecanismo del efecto antiproteinúrico de los IECA ha sido investigado en animales de experimentación y se ha propuesto que éste se debe a una acción compleja que ellos ejercen a nivel glomerular:

1. Reducen la presión intraglomerular incrementada.
2. Disminuyen la contracción de las células mesangiales.
3. Mejoran el coeficiente de filtración[20].

Por lo tanto, el enalapril ha demostrado ser efectivo, tanto en la prevención como en el tratamiento de la nefropatía diabética manifiesta, logrando un efecto protector sobre el riñón[21, 22].

A nivel metabólico, los IECA han demostrado incrementar la sensibilidad de los receptores a la acción de la insulina, ocasionando la reducción de la glucosa plasmática en ayunas[23, 24]. Recientemente se han reportado casos aislados de hipoglicemia severa en pacientes diabéticos que reciben IECA[25]. Igualmente, fue publicado a principios del año 1995 un estudio clínico muy interesante, donde se concluye que el tratamiento antihipertensivo con enalapril mejora el almacenaje de glucosa y la sensibilidad a la insulina en pacientes diabéticos tipo II hipertensos. En los pacientes tratados con enalapril durante 4 semanas comparado con un grupo placebo, la sensibilidad a a insulina periférica se incrementó en un 30% ($p < 0.05$); del mismo modo, hubo mejoría en el nivel de HbA1c, lipoproteína HDL y en la excreción de microalbuminuria. En este trabajo se comenta otro mecanismo por el cual el enalapril puede mejora la resistencia a la insulina y la utilización de la glucosa sanguínea. Se propone que por su efecto vasodilatador, al disminuir los niveles plasmáticos de angiotensina II y de noradrenalina en la pared de los vasos de resistencia, se incrementa el flujo sanguíneo en el músculo esquelético (el cual se encuentra disminuido en los pacientes diabéticos) y mejora así la utilización y almacenaje de glucosa por parte de éste[26].

Las anteriores observaciones nos han motivado a diseñar el presente Protocolo de Investigación, donde se definió la influencia del enalapril como IECA, sobre el control metabólico de la glicemia y su efecto sobre la proteinuria, en pacientes diabéticos tipo II normotensos con nefropatía, a corto plazo (3 meses). En base a la bibliografía revisada con el apoyo del sistema Med-line, no se encontró una investigación similar, donde se evaluaran todos los parámetros clínicos y paraclínicos considerados en este estudio.

OBJETIVOS

Generales

1. Demostrar que el enalapril disminuye la proteinuria y mejora el control metabólico de la glicemia en pacientes diabéticos tipo II normotensos, a corto lazo (3 meses).

Específicos

1. Determinar si el enalapril mejora el metabolismo glucídico en diabéticos tipo II al disminuir la concentración de la HbA1c.
2. Correlacionar si la disminución de la concentración de HbA1c influye en la modificación de la proteinuria a corto plazo.
3. Demostrar que el uso de enalapril en pacientes diabéticos tipo II normotensos, es un tratamiento seguro y sin mayores riesgos en ésta población.

POBLACION Y METODOS

Pacientes

Los pacientes que ingresaron al estudio, pertenecían a un grupo de 128 diabéticos no insulino-dependientes normotensos, atendidos en la consulta del Servicio de Medicina Interna del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" y de la Fundación Antidiabética de San Martín. La selección de los pacientes comenzó desde el mes de enero hasta septiembre de 1995, cada paciente que se incorporó al protocolo (droga o placebo) fue seguido por tres meses y debía cumplir los siguientes **criterios de inclusión:**

1. Menores de 65 años de edad, de ambos sexos.
2. Diabéticos no insulino-dependientes con más de 5 años de diagnóstico clínico.

3. Indice de masa corporal (IMC) menor de 32

4. Normotensos: Presión arterial media (PAM) menor de 80 mmhg o presión arterial sistémica menor de 140/90 mmhg.

5. Depuración de creatinina sensibilizada con cimetidina mayor de 50 cc/min.

6. Proteinuria persistente mayor de 150 mg/24 hrs.

7. Ausencia de nefropatía por otras causas (nefrolitiasis, pielonefritis crónica, etc.).

8. No embarazadas.

Sólo 13 pacientes cumplieron con éstos criterios y participaron en el estudio, 7 hombres y 6 mujeres con edad promedio de 59,15 años (rango de 49-65 años) (ver tabla Nº 1). Todos los pacientes estaban en tratamiento regular con dieta e hipoglicemiantes orales (Sulfonilureas o Biguanidas) a dosis individuales, los cuales no se modificaron durante la investigación.

TABLA 1

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES

	Grupo A	Grupo B
Nº de pac. (n)	7	6
Edad (x) años	56.71	62
Rango (años)	49 - 65	53 - 65
Sexo (masc./fem.)	3/4	4/2
IMC (x)	25.62	25.95
PAM (x) mmhg	71.42	74.44
Evolución (x) años	11.40	11.50

(x) Promedio
IMC: Indice de masa corporal
PAM: Presión arterial media
Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Servicio de Medicina Interna

Diseño del Estudio

Se realizó un estudio prospectivo, aleatorio, doble ciego, comparado con placebo durante 9 meses. Los pacientes seleccionados se distribuyeron al azar, en dos grupos (A y B), de 7 y 6 individuos respectivamente:

Grupo A: Enalapril 10 mg/día.

Grupo B: Control 1 tab. placebo/día.

Los pacientes recibieron el tratamiento durante un lapso de 12 semanas, con evaluación clínica mensual determinando cifras de presión arterial: media en 3 oportunidades durante la consulta, en posición supina; tolerancia oral a las drogas; efectos colaterales: tos, reacción de hipersensibilidad, etc.

Las drogas fueron suministradas, de acuerdo al grupo al que pertenecían los pacientes, en empaques debidamente sellados e identificados (grupo A - grupo B) que contenían 30 tabletas y que se reponían mensualmente después de la evaluación clínica.

El inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (enalapril) y la droga placebo fueron aportados por un laboratorio farmacéutico.

A todos los pacientes se les realizó historia clínica completa y fueron evaluados, previo al inicio del tratamiento, por Licenciadas en Nutrición quienes los instruyeron para seguir una dieta hipocalórica de 1.600 cal/día (55% carbohidratos, 35% lípidos y 15% proteínas), normosódica.

Las determinaciones de laboratorio se realizaron en 2 oportunidades: antes de iniciar el tratamiento y a los 3 meses (12 sem). Se evaluó el grado de hiperglicemia a través de los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y cifras de glicemia en ayunas. Las pruebas de funcionalismo renal incluyeron: nitrógeno ureico (BUN) y creatinina sérica, tasa de filtración glomerular medida a través de la depuración de creatinina sensibilizada o corregida con cimetidina y la proteinuria en 24 horas.

Mediciones

Determinación del índice de masa corporal (IMC):

El IMC se calculó para cada paciente de acuerdo a la fórmula:

$$IMC = Peso/talla\ 2$$

El peso y talla se determinó en una balanza calibrada que fue la misma en ambas mediciones.

Determinación de la presión arterial media (PAM):

La presión arterial fue medida con un esfingomanómetro de mercurio en 3 oportunidades por consulta, en posición supina, obteniéndose un promedio mensual para cada paciente, por 3 meses. la PAM se calculó mediante la fórmula:

PAM = Pr. sistólica - Pr. diastólica + 1/3 Pr. diastólica

VN: PAM < 80 mmHg o TA < 140/90 mmHg.[27].

Determinación de la hemoglobina glicosilada (HbA1c):

El grado o control de la hiperglicemia se evaluó a través de la cuantificación de la HbA1c. Se determinó previamente la HbA1, por el método de Cromatografía de Afinidad (Helena GLYCO-Tek Affinity Column Method), cuyo rango normal es 4,3 - 7,7%. Un componente de la HbA1, la HbA1c químicamente más específica, se calculó según la fórmula:

HbA1c = 0.600227 x HbA1 + 1.168905 (VN:3.7 - 5.8%)[28].

Las muestras de sangre para la cuantificación de la HbA1c fueron tomadas al inicio del estudio y a las 12 semanas del tratamiento, se almacenaron bajo refrigeración a 2°C para luego, en una sola corrida, obtener los resultados.

Determinación de la proteinuria en 24 hrs:

La proteinuria fue determinada antes y al finalizar el tratamiento, por la recolección de orina en 24 horas y la cuantificación de proteínas a través de un método turbidimétrico por precipitación del albúmina al reaccionar con el ácido sulfosalicílico al 3%, la turbidez se mide fotométricamente a 450 - 620 nm, cuya sensibilidad es de 10-25 mg/lts[29]. Se consideró como proteinuria valores mayores a 150 mg/24 hrs en un volumen urinario mayor de 1200cc/24 hrs[15].

Determinación de la tasa de filtración glomerular (TFG):

La TFG, como índice de funcionalismo renal, se estimó por el cálculo de la depuración de creatinina, la cual fue sensibilizada con un bloqueante de los receptores histamínicos H2 (cimetidina), a la dosis de 4 mg v.o. c/12 hrs., administrada 48 hrs antes de la recolección de la orina de 24 hrs. y hasta finalizada la misma. La finalidad de cuantificar la depuración de creatinina sensibilizada con cimetidina (DCsc), es bloquear la secreción tubular renal de creatinina que ocurre en un 20-30%, a través de la competencia con un catión orgánico como es la cimetidina y que la creatinina eliminada por el riñón sea sólo reflejo de la filtrada por el glomérulo, de este modo se obtendrá un valor confiable sobre la TFG[3, 31, 32]. Los valores de la depuración de creatinina se obtuvieron mediante la fórmula:

$$\text{DepCr} = \frac{\text{Vol. u / 1.440 x Cr. o}}{\text{Cr. s}} \quad [\text{ x 0,85 en mujeres}]$$

Vol. u: volumen urinario; Cr o: creatinina en orina; Cr. s: creatinina sérica

Los valores de la DCsc fueron corregidos con 1,73 m^2 de superficie corporal.

Análisis Estadístico

El análisis estadístico de los resultados obtenidos, se realizó en base a la diferencia de dos medias muestrales pareadas con variables dependientes e independientes. Se estimó la diferencia de las variables: proteinuria, depuración de creatinina, glicemia, HbA1c y PAM intra e intergrupo, antes y después del tratamiento, aplicando la técnica estadística de t de student, con un nivel de significancia de 0,05.

RESULTADOS

De 128 pacientes DMNID, normotensos, considerados durante el tiempo de reclutamiento (9 meses), sólo 13 (10,1%) presentaron proteinuria > 150 mg/24 hrs. Estos 13 pacientes, distribuidos en los grupos A (n = 7) y B (n = 6), con enalapril y placebo, respectivamente, fueron tratados y seguidos cada uno durante 12 semanas, culminando satisfactoriamente el estudio.

Los pacientes de ambos grupos A y B, no presentaron diferencias estadísticamente significantes (p > 0,1) antes de iniciar el estudio (ver tabla Nº 2).

TABLA 2

COMPARACION INTERGRUPO ENALAPRIL/CONTROL ANTES DEL TRATAMIENTO

	Grupo A X	Grupo B X
Edad (x) años	56.71	62
IMC (kg/m^2)	25.62	25.95
Evolución (años)	11.14	11.50
PAM (mmhg)	71.42	74.44
Glicemia (mg%)	241.8	236.16
HbA1c (%)	9.85	9.89
Proteinuria (mg/24 hrs)	356.65	355.60
Dep. Creatinina (ml/min/1,73 m^2)	66.17	67.42

X Promedio
IMC: Indice de masa corporal
PAM: Presión arterial media
HbA1c: Hemoglobina glicosilada

Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo"
Servicio de Medicina Interna

En el grupo A (enalapril) al finalizar el estudio (ver tabla Nº 3), la DCsc promedio se incrementó en 5,7% (66,17 a 69,95 ml/min/1,73 m²), siendo dicho aumento significativo ($p < 0.05$). La proteinuria en 24 hrs. disminuyó en 29,6% (356,65 a 251 mg) ($p < 0.05$). La HbA1c descendió en 9,13% (9,85 a 8,95%), siendo esta diferencia intragrupo estadísticamente significativa (< 0.05). Los valores promedios de glicemia en ayunas en este grupo, tuvieron una reducción considerable de 4,75% (241,85 a 143, 28 mg%) ($p < 0.002$). La PAM no sufrió cambios significativos durante el estudio (> 0.1).

TABLA 3

COMPARACION INTRAGRUPO ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO GRUPO ENALAPRIL

	Antes X	Después X	p
Dep. Creatinina (ml/min/1.73 m²)	66,17	69,95	< 0.05
Proteinuria (mg/24 hrs)	356,65	251,00	< 0.05
HbA1c (%)	9,85	8,95	< 0.05
Glicemia (mg %)	241,85	143,28	< 0.05
PAM (mmhg)	71,42	72,37	> 0.1

X Promedio
PAM: Presión arterial media
HbA1c: Hemoglobina glicosilada
Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo"
Servicio de Medicina Interna

En el grupo B (Control) (ver tabla Nº 4), la comparación intragrupo demostró que al final del tratamiento, no hubo variaciones significativas en los que respecta a proteinuria de 24 hrs., HbA1c, glicemia en ayunas y PAN ($p > 0.1$). Sólo la DCsc experimentó un descenso significativo de 13,4% (67,42 a 58,36 ml/min/1,73 m²), (< 0,05).

TABLA Nº 4

COMPARACION INTRAGRUPO ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO GRUPO CONTROL

	Antes X	Después X	p
Dep. Creatinina (ml/min/1,73 m²)	67,42	58,36	< 0.05
Proteinuria (mg/24 hrs)	355,60	364,00	> 0.1
HbA1c (%)	9,89	11,11	> 0.1
Glicemia (mg %)	236,16	236,00	> 0.1
PAM (mmhg)	74,44	71,66	> 0.1

X: Promedio; PAM: Presión arterial media; HbA1c: Hemoglobina glicosilada
Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Servicio de Medicina Interna

La comparación intergrupo A y B, antes y después del tratamiento (ver tablas Nº 5, 6, 7, 8, 9, 10 y los gráficos Nº 1, 2, 3, 4, 5), pudo demostrar diferencias significantes ($p < 0.05$) a favor del enalapril, en lo que respecta a cambios en la HbA1c, DCsc, proteinuria en 24 hrs. y la glicemia en ayunas.

En relación a la aparición de efectos colaterales, asociados al tratamiento, sólo 1 paciente del grupo A (14,28%) presentó prurito leve generalizado, autolimitado, que no ameritó ser retirado del protocolo.

TABLA 5

COMPARACION INTRAGRUPO ENALAPRIL/CONTROL DESPUES DEL TRATAMIENTO

	Grupo A X	Grupo B X	p
Dep. Creatinina (ml/min/1,73 m²)	69,95	58,36	< 0.05
Proteinuria (mg/24 hrs)	251,00	364,00	< 0.05
HbA1c (%)	8,95	11,11	< 0.05
Glicemia (mg %)	143,28	223,00	< 0.025
PAM (mmhg)	72,37	71,66	> 0.1

X Promedio
PAM: Presión arterial media
HbA1c: Hemoglobina glicosilada
Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo"
Servicio de Medicina Interna

TABLA 6

VALORES ABSOLUTOS Y PROMEDIOS DE LA HbA1c (%) EN LOS GRUPOS A Y B, ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO

Pacientes (n)	GRUPO A			GRUPO B		
	XA	XD	XA-XD	XA	XD	XA-XD
1	9,6	8	1,6	10	12,6	-2,6
2	11,3	8,37	2,93	9,05	9,79	-0,74
3	12	11,4	0,6	9,2	7,8	1,4
4	9,1	9,6	-0,5	6,5	6,9	-0,4
5	11,9	12,5	-0,6	12,6	16,8	-4,2
6	7,05	6,63	0,42	12	12,8	-0,8
7	8,01	6,15	1,86	-	-	-
Media (X)	9,85	8,95	0,9	9,89	11,11	-0,44

XA: antes del tratamiento
XD: después del tratamiento
XA-XD: diferencia
(-): incremento
(+): disminución

TABLA 7

VALORES ABSOLUTOS Y PROMEDIOS DE LA PROTEINURIA (mg/24 hrs) EN LOS GRUPOS A Y B, ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO

Pacientes (n)	GRUPO A			GRUPO B		
	XA	XD	XA-XD	XA	XD	XA-XD
1	573	194	379	160	166	-6
2	115	110	55	752	788	-36
3	497	363	134	195	174	21
4	380	398	-18	224	278	-54
5	492	374	118	598	520	78
6	213	150	63	205	258	-53
7	176	168	8	-	-	-
Media (X)	356,65	251	105,57	355,6	364	-8,33

TABLA 8

VALORES ABSOLUTOS Y PROMEDIOS DE LA PAM (mmhg)EN LOS GRUPOS A Y B, ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO

Pacientes (n)	GRUPO A			GRUPO B		
	XA	XD	XA-XD	XA	XD	XA-XD
1	76,66	80	-3,34	73,33	73,33	0
2	66,66	73,33	-6,67	76,66	76,66	0
3	73,33	66,66	6,67	73,33	76,66	-3,33
4	63,33	80	-16,67	66,66	73,33	-6,67
5	73,33	73,33	0	80	90	-10
6	70	60	10	76,66	73,33	3,33
7	76,66	73,33	3,33	-	-	-
Media (X)	71,42	71,66	0,95	74,44	77,66	-3,22

TABLA 9

VALORES ABSOLUTOS Y PROMEDIOS DE LA CREATININA (ml/min/1,73 m²) EN LOS GRUPOS A Y B, ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO

Pacientes (n)	GRUPO A			GRUPO B		
	XA	XD	XA-XD	XA	XD	XA-XD
1	49	60	-11	92,34	76,24	16,1
2	80	86	-6	58,27	43,8	14,47
3	54,8	61,32	-6,52	68,5	51,7	17,43
4	63,3	68,4	-5,1	77,39	72,65	4,74
5	53,17	43,4	9,75	50,34	47,91	2,43
6	92,5	97,28	-4,78	57,7	58,52	-0,82
7	7,42	73,3	-2,8	-	-	-
Media (X)	66,17	69,95	-3,77	67,42	58,36	9,5

\XA: antes del tratamiento XD: después del tratamiento
XA-XD: diferencia (-): incremento (+): disminución

TABLA 10

VALORES ABSOLUTOS Y PROMEDIOS DE LA GLICEMIA (%) EN LOS GRUPOS A Y B, ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO

Pacientes (n)	GRUPO A			GRUPO B		
	XA	XD	XA-XD	XA	XD	XA-XD
1	150	110	40	229	296	-67
2	350	190	160	261	186	75
3	405	208	197	174	180	-6
4	164	143	21	149	124	25
5	365	165	200	451	366	85
6	120	90	30	153	186	-33
7	139	97	42	-	-	-
Media (X)	241,85	143,29	98,56	236,16	223	13,16

XA: antes del tratamiento (-): incremento
XD: después del tratamiento (+): disminución
XA-XD: diferencia

GRAFICO 1

COMPARACION DE LOS VALORS PROMEDIOS DE HbA1c EN LOS GRUPOS A Y B. ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO

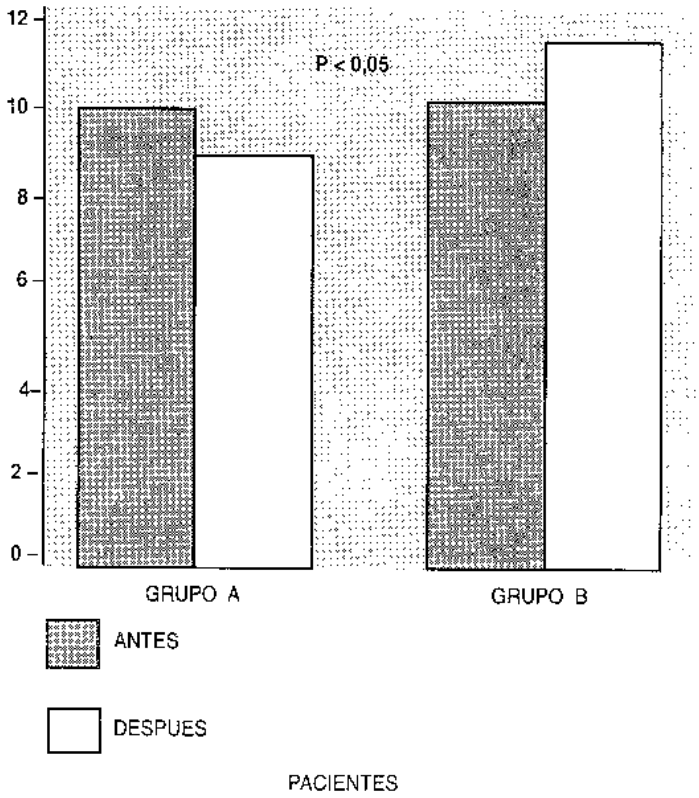


GRAFICO 2

COMPARACION DE LOS VALORES PROMEDIOS DE PROTEINURIA EN LOS GRUPOS A Y B, ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO

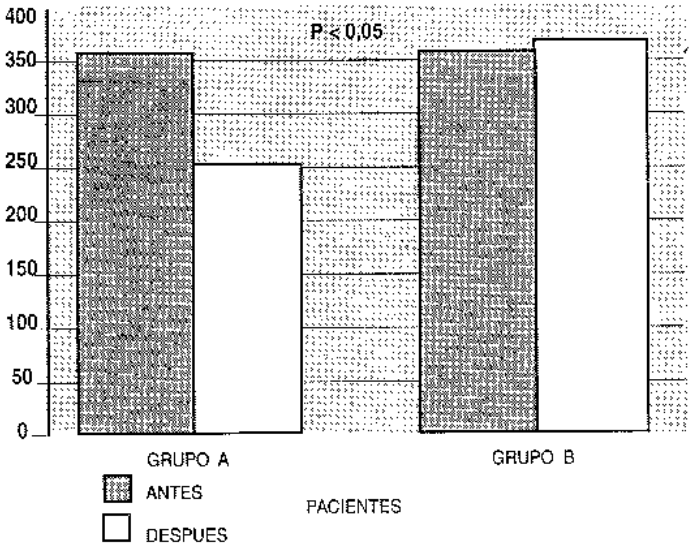


GRAFICO 3

COMPARACION DE LOS VALORES PROMEDIOS DE LA PAM* EN LOS GRUPOS A Y B ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO

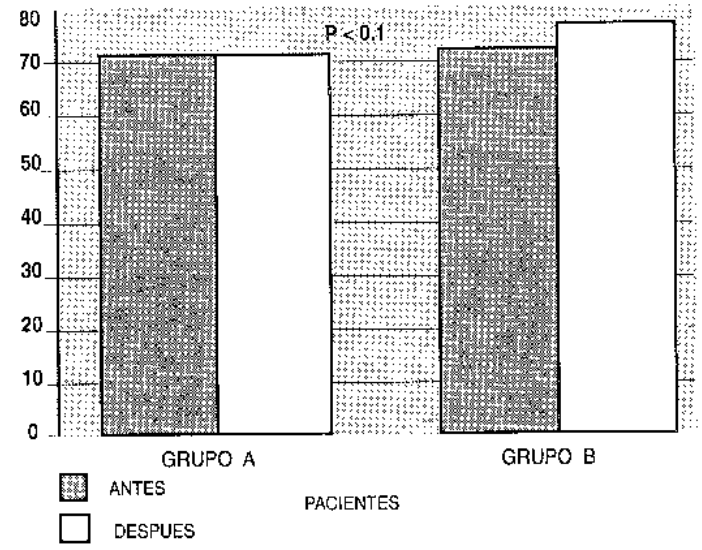


GRAFICO 4

COMPARACION DE LOS VALORES PROMEDIOS DE LA DEP CREATININA EN LOS GRUPOS A Y B, ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO

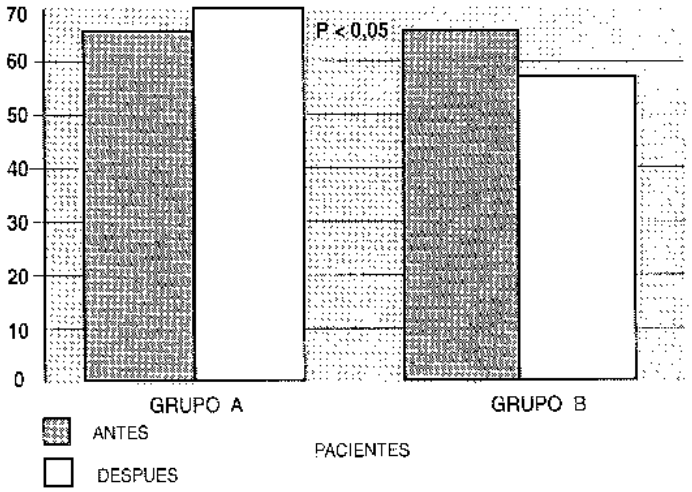
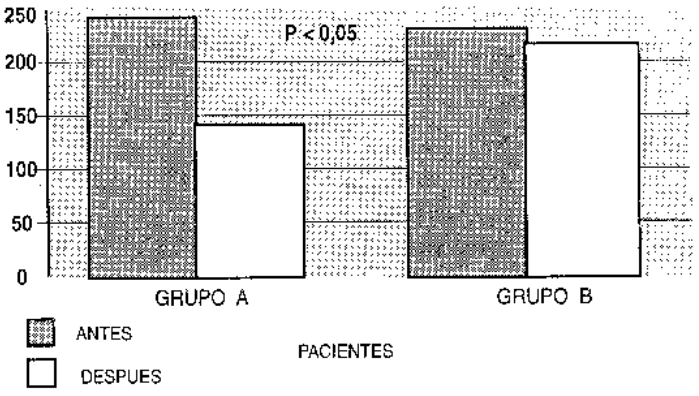


GRAFICO 5

COMPARACION DE LOS VALORES PROMEDIOS DE LA GLICEMIA EN LOS GRUPOS A Y B, ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO



DISCUSION

En el presente estudio encontramos que el riesgo de proteinuria en los pacientes diabéticos no insulino-dependientes normotensos, es sólo del 10,1%, a pesar de un tiempo medio de evolución de la enfermedad de 11,14 ± 5,22 años. Esta baja incidencia se corresponde con lo observado en algunos estudios clínicos donde ha sido demostrado que la hipertensión arterial (HTA) en los pacientes diabéticos, es un factor agravante o acelerante en la aparición precoz de la nefropatía[12, 20].

En los pacientes tratados con enalapril a corto plazo (12 semanas), se pudo constatar una mejoría notable de la función renal, determinada a través de la reducción de la proteinuria y la elevación de la TFG, lo cual es indi-

3. Los efectos teraéuticos alcanzados por el enalapril en nuestros pacientes, fueron independientes de su acción antihipertensiva conocida.

4. El enalapril fue bien tolerado por todos los pacientes y no provocó efectos colaterales mayores, tales como hipotensión arterial, que ameritara la suspensión y retiro del mismo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Nathan DM. Long-tern complications of diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993; 328: 1.676-85.

2. Clack C., Lee A. Prevention and treatment of the complications of diabetes millitus. N Engl J Med. 1995; 332 (18): 1.21-7.

3. Diabetes control and complications trial research group (DCCT). The effect of intensive treatment of diabetes on the develoment and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993; 329: 977-86.

4. Brownlee M. Glycation and diabetic complications. Diabetes. 1994; 43: 836-41.

5. Edelstein D, Brownlee M. Mechanistic studies of advanced glycosylation end product inhibition by amino-guaridine. Diabetes. 1992; 26-9.

6. Bunn HF. Evaluation of glycosylated hemoglobin in diabetic patients. Review of the biochemistry, clinical significance and use of glycosylated hemoglobin in diabetes. Diabetes. 1981; 613: 327-9.

7. Wyngaarden J, Smith LL, Bennet C. Cecil textbook of medicine. Diabetes Mellitus, tomo 2. Ed. WB Saunders. 19th de 1.291-1.310.

8. Carella M., Gossain V., Rovner D, et al. Early diabetic nehropathy. Review article. Arch Intern Med. 1994; 154 (28): 625-30.

9. Sirmon M., Kirkpatrick W. Diabetic nephroathy: New directions in management. Renal Failure. 1991; 13: 51-9.

10. Bakris G., Sten J. Diabetic nephroathy. Disease-a-Month. 1993; 39 (8): 573-612.

11. Perneger T., Brancati F, Whelton P, et al. End-stage renal disease attributable diabetes mellitus. Ann Intern Med. 1994; 121: 912-8.

12. Mahnensmith R. Diabetic Nephropathy: a comprehensive approach. Hospital Practice. 1993; 15: 129-45.

13. Krolewski A., Laffel L., Krolewski M, et al. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1995; 332 (18): 1.210-7.

14. Materson B., Preston R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in hyertesion. Review article. Arch Intern Med. 1994; 154 (14): 513-23.

15. Mogensen C. Angiotensin converting enzyme inhibitors and diabetic nephropathy. BMJ. 1992; 34 (8): 327-8.

16. Hallab M., Gallois Y., Chatellier G, el al. Comparison of reduction in microalbuminuria by enalapril and hydrochlorothiazide in normotensive patients with insulin deendent diabetes. BMJ. 1993; 36 (16): 175-82.

17. Elving L.,m Wetzels J., Nobel E, et al. Captopril acutely lowers albuminuria in normotensive patients with diabetic nephropathy. Am J Kidney. 1992; 2 (6): 559-63.

18. Sano T., Kawamura T., et al. Effects of long-term enalapril treatment on persistent micro-albuminuria in well-controled hypertensive and normotensive NIDDM patients. Diabetes Care. 1994; (5): 420-4.

19. Ravid M., Savin H., et al. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting ensyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive tipe II diabetic patients. Ann Intern Med. 1993; 118 (8): 577-81.

20. Leonetti G., Cuspide C. Choosing the right ACE inhibitiors. A guide to selection. Drugs. 1995; 49 (4): 516-35

21. Kelleher C. ACE Inhibitors in the prevention and therapy of diabetic nephropathy. What is their role? Drugs. 199; (5): 639-45.

22. Lebovitz HE., Wiegmann TB., et al. Renal protectic effects of enalapril in hypertensive NIDDM: role of baseline albuminuria. Kidney-Int-Suppl. 1994; 45: 150-5.

23. Baba T, Kodana T. Effect of chronic treatment with enalapril on glucose tolerance and serum insulin in non-resistent Japanese patients with essential hypertension. N Engl J Med. 1989; 8: 868-73.

24. Donnelly R. Angiotensin converting enzyme inhibitors and insulin sensitivity: metabolic effects in hypertension diabetes and heart failure. J Cardiovasc Pharmacol. 1992; 20 (11): 38-44.

25. Herings R, De Boer A., et al. Hypoglycaemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyrne. Lancet. 1995; 345 (13): 1.195-8.

26. Vourinen-Markkola V., Yki-Jarvinen H. Antihypertensive therapy with enalapril improves glucose storage and insulin sensitivity in hipertensive patients wiht non-insulin-dependent diabetes mellitus. Metabolism. 1995; 44 (1): 85-9.

27. The national high blood pressure education program coordinating committee. The fifth report of the joint national committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. October, 1992; 1-51.

28. Laboratories Helena. Helena glyco-tek affinity column method. 1992; 6.

29. Kaplan L, Pesca A. Técnicas de laboratorio. Química clínica. Fisiopatología y métodos de análisis, ed. Medica Panamericana. 1989; 341-84.

30. Roubenoff R., Drew H., et al. Oral cimetidine improves the accuracy and precision of creatinine clearance in lupus nephritis. Ann Intern Med. 1990; 113 (7): 51-6.

31. Hilbrands LB., Artz MA., et al. Cimetidine improves the reliability of creatinine as a marker of glomerular filtration. Kidney Int. 1991; 40 (6): 1.171-6.

32. Van Acker B., Koomen GC., et al. Creatinine clearance during cimetidine administration for measuremente of glomerular filtration rate. Lancet. 1992; 340: 1.326-9.

ENFERMEDAD DE GAUCHER

Milton Bonsanto; Trinidad Sánchez**; Alejandro Sánchez***; Carlos Natera*****

RESUMEN

Se presenta un caso de enfermedad de Gaucher en una paciente de 19 años quien consultó por dolor abdominal.

Al examen físico presentaba palidez y hepato-esplenomegalia importante.

Había pancitopenia y B-gluco cerebrosidos disminuidos con un nivel de 1,14 mmol (V-N = 6–17). La biopsia de médula ósea mostró histiocitos con corpusculos de grasa.

Con esplenectomía se obtuvo un brazo de 2.100 gr en el cual se encontraron células de Gaucher.

Se presenta una revisión breve de la enfermedad

PALABRAS CLAVE: *Gaucher - esplenectomía.*

ABSTRACT:

A case of gaucher's disease in a 19 years old girl is presented.

The patient consulted because of abdominal pain en physical examination she was pale and an important hepatosplemegaly was found.

Laboratory slowed pancytopenia.

B-Glucocerebrosidase was 1,14 moler. (norrmal values 6–17 mmol).

A bone marrow biopsy showed hystiocites with fat droplets.

Splenectomy was performed, it weighed 2.1 gr and hystologically it showed gaucher cell.

A brief review of the disease is done.

KEY WORDS: *Gaucher disease - Splenectomy.*

INTRODUCCION

La Enfermedad de Gaucher, es el trastorno por depósito de lípidos más frecuentes. Está caracterizada por acumulación de glucocerebrósidos en el sistema reticuloendotelial.[1] La causa se debe a una deficiencia autosómica recesiva de la enzima ß-Glucocerebrosidasa. De las tres formas de la enfermedad, el tipo I es la más común con afectación de hígado, bazo y huesos, los tipos II y III son más raros con escaso compromiso del sistema nervioso central.[2] Aunque esta enfermedad fue descrita hace aproximadamente 100 años, recientes progresos en su conocimiento han sido debido a exploraciones enzimáticas y biología molecular.

* Médico Internista
** Médico Hematólogo
*** Médico Patólogo
**** Residente Asistencial
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario "Dr. Manuel Núñez Tovar". Maturín, Edo. Monagas.

CASO CLINICO

Paciente femenina de 19 años de edad, seis meses antes de ingreso presentó epigastralgia de intensidad progresiva irradiada a hipocondrio izquierdo, sin concomitante.

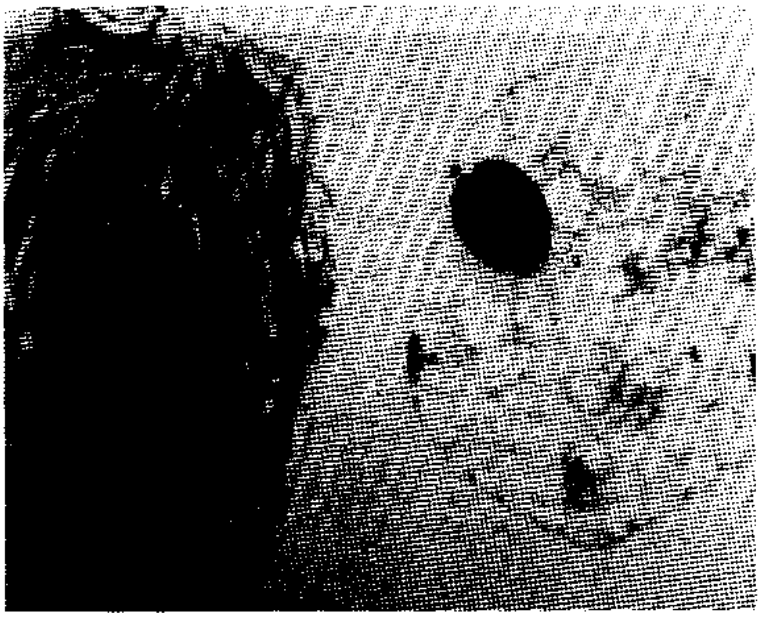
Antecedentes Familiares: padres vivos, una hermana fallecida por "hemorragia" y esplenomegalia.

Examen Físico: signos vitales estables. palidez cutáneo mucosa. Pinguéculas bilaterales. Cardiopulmonar normal. Abdomen: hepatoesplenomegalia de grandes proporciones. Lesiones cicatriciales y equímosis en miembros inferiores.

Laboratorio: Pancitopenia. PT normal. PTT prolongado. Proteinograma normal.

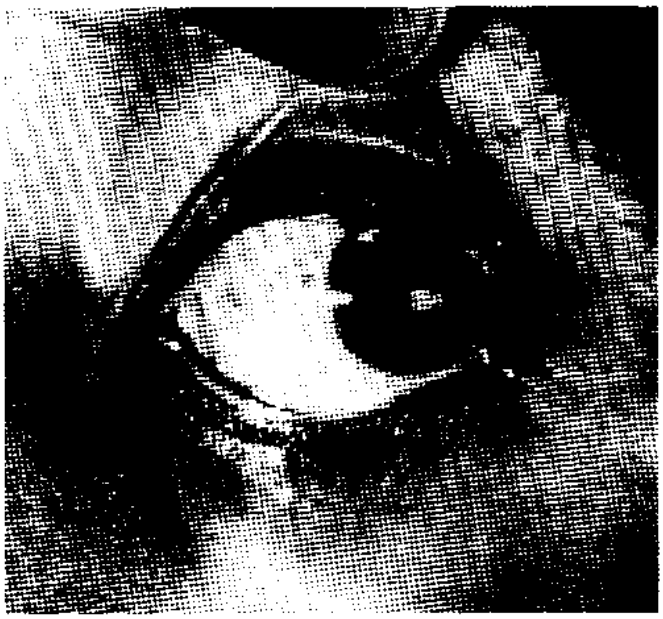
Eco: hepatomegalia moderada, esplenomegalia Grado IV. Médula ósea: histiocitos impregnados con lípidos. Determinación de ß-Glucoceebrosidasa: 1,14 mmol (VN: 6–17 mmol). Madre: 3,81 mmol.

FOTO 1



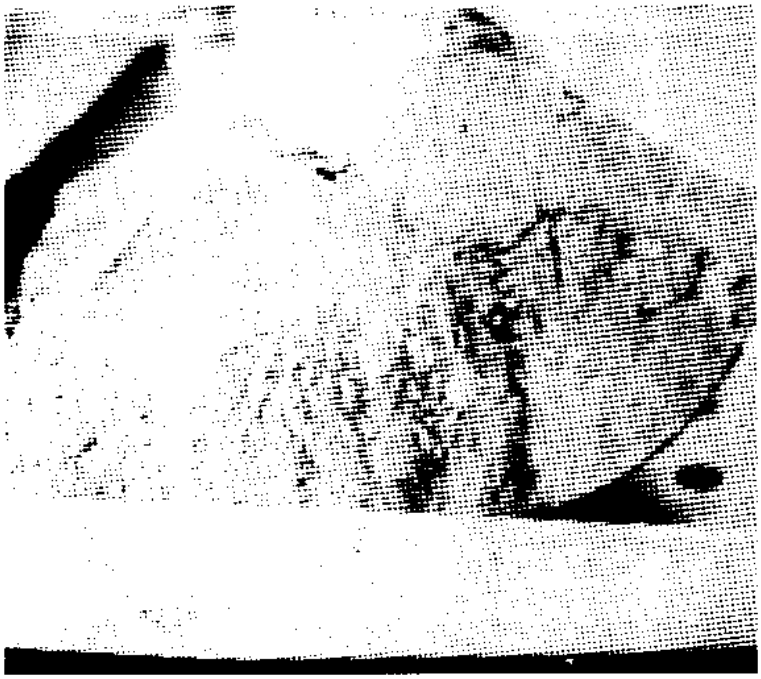
A la izquierda: Histiocito lipoide, células de Gaucher con citoplasma de aspecto de "eclofán arrugado". Derecha: histocito lipoide de Enfermedad de Niemann-Pick.

FOTO 2



Pinquéculas en ángulo interno del ojo

FOTO 3



Corte transversal del bazo, con presencia de áreas de izquemia y hemorragias.

FOTO 4

Abdomen con Hepatoesplenomegalia

El 2-6-93: esplenoctomía total, bazo de 2,1 kg, con áreas de infarto. Microcélulas del sistema reticuloendotelial con aspecto Gaucher. Rx de huesos largos normales.

DISCUSION

El primer reporte de Enfermedad de Gaucher fue publicado en 1882, pero los desórdenes patológicos e histológicos fueron descritos unos años después. Ente 1901 y 1919, Brill, Mandelbaum y Libmas describieron estos hechos y designaron el trastorno como Enfermedad de Gaucher.[3] El conocimiento de la historia natural es muy variable en cuanto a la expresión clínica, severidad y es de importancia crucial en éstos pacientes.

El tipo I afecta hígado, bazo y huesos largos. Es el más frecuente.

El tipo II cursa con síntomas neurológicos y afectaba pacientes jóvenes.

El tipo III es llamado la forma juvenil.

La esplenectomía se realiza usualmente para aliviar la distensión abdominal y la pancitopenia. En 1982, Lee revisa la relación ente esplenectomía y enfermedad ósea en 239 pacientes y encontró que los pacientes esplenectomizados y no esplenectomizados tenían igual incidencia de enfermedad ósea, de ésta forma concluye que éstas variables eran independientes.[4]

La hepatomegalia es frecuente en la enfermedad, aproximadamente 70% en las diversas series estudiadas, sin embargo no es tan relevante como la esplenomegalia. Anormalidades de su función son poco frecuentes y muy pocos los casos de hipertensión portal e insuficiencia hepática, los cuales están asociados a mal pronóstico y un incremento de complicaciones pulmonares. El espectro de las lesiones óseas va desde asintomáticos hasta dolor intenso y fracturas, el estudio con tecnecio radiactivo incrementa la concentración en los huesos terminales y prominencia de los riñones. Los signos radiológicos van desde necrosis avascular de las cabezas femorales hasta deformidad en matraz de Erlenmeyer en la extremidad distal de fémur.[5]

La participación pulmonar es importante para el pronóstico, la evaluación puede revelar severa hipoxemia y anormalidades en la difusión de gases, con Rx de tórax normal o infiltrado difuso bilateral con o sin lesiones pleurales. Los mecanismos no son bien conocidos, probablemente se deban a sustancias vasoactivas que no son depuradas en el hígado enfermo.

El diagnóstico de la enfermedad puede ser determinado por la identificación de las típicas células de Gaucher en la médula ósea, hígado o bazo, sin embargo no son enteramente específicas y pueden aparecer pseudo-células de Gaucher en diversos trastornos hematológicos.

El estudio enzimático de ß-Glucocerobrosidasa Acida de Leucocitos, está disponible desde 1970, es bastante específico y relativamente simple de realizar; y debería se usado más frecuentemente en el proceso de diagnóstico.[6]

A menor edad de presentación clínica es más severa la enfermedad; esto ha sido demostrado desde hace años, y nos lleva a la conclusión que la edad es un criterio de severidad de la afección.

El análisis de la mutación del ADN, es el mejor método para pronóstico de la enfermedad; en pacientes con genotipos 1226 G/1226 G, tienen tendencia a ocurrir más tarde que los síntomas clínicos que los pacientes con otros genotipos tales como el 1226 G/1448 C y 1226 G/84 GG. La mutación del 1448 C, da severas manifestaciones clínicas y son las más frecuentemente encontradas en los pacientes con formas neuropáticas de la enfermedad.[7]

El número de pacientes con Enfermedad de Gaucher asintomática se puede incrementa en un futuro por el análisis molecular de rutina, como despistaje en la población heterocigótica.[8]

Nuevos tratamientos son efectivos, por ejemplo, el reemplazo enzimático en pacientes con enfermedad sintomática y factores de riesgos; pero al mismo tiempo es muy costoso y limitado en su disponibilidad. De esta forma la indicación de este tratamiento necesita ser evaluada claramente tomando en consideración la evolución natural del proceso.

BIBLIOGRAFIA

1. Zimram Ari, Kay Andrea, Gelberet Tarri. Gaucher Disease. Medicine, 1992. 71 Nº 6.
2. Beandet Al. Gaucher's Disease. 1987. N Engl J Med 316: 619-621.
3. Bearther, E. Gaucher's Disease. N Engl J Med 1991. 325: 1354-136.
4. Ashkenazi, Zairov R. Effect of splenectomy on destructive bone changes in children with chronic Gaucher Disease. Eur J Pediatr 1986. 145: 138-141.
5. Bearther, E. Gaucher's Disease. Rev Blood 1988. 2: 59-70.
6. Bortor, N. W; Brady, R. O. Replacement therapy for inhereted enzyme deficienty macrohage. Targeted glucocerobrosidase for Gaucher's Disease. N Engl J Med 1991. 324: 1464-147.
7. Martin, D.W.; Mayes. P.A.; Rodwell, V.W. Bioquímica de Harper. Edit El Manual Moderno. Nov Edición. 1984. 660 pp.
8. Stein Jay. Medicina Interna. Salvat Editores S.A. 1984.

IX CONGRESO VENEZOLANO DE MEDICINA INTERNA

MARACAIBO - DEL 21 AL 25 DE MAYO DE 1996

TRABAJOS LIBRES

RESUMENES

1) UTILIDAD EN LA MEDICION OCASIONAL DE LOS PARAMETROS: GLICEMIAS EN AYUNO, GLICEMIA POSTPRANDIAL A LAS DOS HORAS Y MICROALBUMINURIA.

Maluff, Chekre; Lckert, Ilendrick; Lagado, José M.; Salas, Josmir M. - San Felipe - Estado Yaracy

Se realizó un estudio explicativo no experimental y transversal, en el área de influencia del ambulatorio "Rafael Pereira" con el propósito de determinar la relación ente el control metabólico y la aparición de microalbuminuria en rango patológico en pacientes diabéticos con quince o menos años de diagnósticada la enfermedad, seleccionándose 30 diábeticos. Completaron el estudio 27, a quienes se les determinó tres glicemias en ayuno y pospandrial a las dos horas junto con tres microalbuminurias en la segunda orina del día, encontrándose predominio del sexo femenino (85%). El 56% se controla con hipoglicemiantes orales y 22% con dieta. El 55,6% presentó pobre control metabólico. El 62,5% de los que cumplen tratamiento tenían microalbuminuria entre 5-9 años de diagnosticada. El 55,6% tienen microalbuminuria en rango fisiológico. Se demostró que no hay relación entre microalbuminuria en rango patológico y los niveles de glicemia en ayuno y postprandial a las dos horas (p 0,094), por lo que se sugiere usar otros parámetros de control metabólico como lo es la Hb Alc glicosilada a el test de fructosamina, que son de mayor costo que los usados en esta investigación.

2) PREVALENCIA DE DIABETES MELLITUS EN INDIVIDUOS MAYORES DE 55 AÑOS. MUNICIPIO PIRITU.

Ugarte, Maribel; Coppin, Antonia; Marinela. U.N.E F.M., Estado Falcón.

La Diabetes Mellitus constituye una de las enfermedades crónicas más frecuentes en el anciano. Representa un problema de salud pública; debido a los altos costos que genera y al importante papel que juega en la disminución de la calidad de vida del anciano, por lo que se decidió realizar un estudio con la finalidad de determinar la prevalencia de Diabetes Mellitus en individuos mayores de 55 años, en la capital del Municipio Píritu, Edo. Falcón. Fueron estudiados 89 individuos, constituyendo una muestra de 74,2% de la población total. Para diagnóstico, fueron utilizados los criterios establecidos por la OMS. La prevalencia encontrada fue de 20,2%, siendo la edad predominante la de los grupos de 55-59 y 80-84 con un 22,2% respectivamente. De los individuos estudiados, 18 (20.2%) fueron Diabéticos según los criterios establecidos para la investigación, de los cuales 12 (66,66%), resultados diabéticos con diagnósticos previo de la enfermedad. De éstos o (33,33%) fueron diagnosticados por primera vez. El 66,7% presentó antecedentes familiares de diabetes. Los otros fueron de factores de riesgo: Ingestión elevada de Carbohidratos (28,6%), Sedimentarios (16,7%), Obesidad (14,3%).

El 50% recibía tratamiento combinado (dieta + hipoglicemiantes orales), 16,7% tratamiento a base de dieta exclusivamente, y solo uno (1) realizaba ejercicio regularmente. El tipo de fármaco empleado fue la Glibenclanida: 83,3%, Gliclazida: 8,3% y Clorpropamida: 8,3%. En el anciano el manejo de esta enfermedad debe orientarse hacia un buen régimen dietético, tratando de minimizar el uso de fármacos, no solo por los riesgos que ellos representan, sino por lo difícil que resulta la regularidad, control y vigilancia en este grupo de edad. La Diabetes Mellitus debe ser tomada en consideración como causa de morbimortalidad e incapacitante en individuos ancianos.

3) INFECCIONES EN PACIENTES DIABETICOS ADMITIDOS AL HOSPITAL ANTONIO MARIA PINEDA. BARQUISIMETO.

Torres Orozco; Lourdes Milagro; Cedeño José. Hospital Antonio María Pineda, Barquisimeto.

Con la finalidad de determina la frecuencia de las infecciones en los pacientes diabéticos durante su admisión y hospitalización, se estudiaron 71 pacientes: 63 no insulino dependientes y 8 insulino dependiente, a los cuales se les tomó muestras para cultivos según el tipo de infección, para identificar las bacterias y determina su respectiva sensibilidad antimicrobiana. Las bacterias predominantes fueron bacilos gram negativos en un 57,29%, fundamentalmente debido a infección en piel y tejidos blandos en los miembros inferiores con un 74,6%. El porcentaje de pacientes

infectados durante su hospitalización fue de 8,45%. La sensibilidad fue similar en las bacterias aisladas y la resistencia se observó en los aminoglucósidos. Estos resultados confirman que las infecciones en los pacientes diabéticos son causadas por bacilos gram negativos. Se recomienda la toma de cultivos ante toda infección en los pacientes diabéticos.

4) NEUROPATIA AUTONOMICA CARDIOVASCULAR EN PACIENTES DIABETICOS NO INSULINO DEPENDIENTES.

Figuera Chacín, Yemina; Tineo, Antonia; Tovar, Ana.
Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Dr. Manuel Núñez Tovar, Maturín, Edo. Monagas.

La neuropatía autonómica cardiovascular es una complicación frecuente en pacientes diabéticos, que implica un incremento en la mortalidad y morbilidad, en el riesgo preoperatorio y muerte súbita. Se estudiaron 30 pacientes diabéticos no insulino dependientes ente 35 y 68 años (15 masculinos y 15 femeninos) y 30 controles sanos ente 35 y 65 años (18 masculinos y 12 femeninos) no diabéticos a quienes fue realizado Electocardiograma convencional de 12 derivaciones, luego prueba de RINES VALCARDI (RV), igualmente se evaluaron signos y síntomas de neuropatía autonómica no cardiovascular. Se encontró que el promedio de puntuación RV fue menor (14,4) en los diabéticos que en el grupo control (31,7) ($p < 0,010$). Para la frecuencia cardíaca, los pacientes diabéticos presentaron un mayor predominio (83,9) que los controles (77,9) ($p < 0,052$) y dentro del grupo de diabéticos, la frecuencia cardíaca fue mayor en pacientes con RV < 15 (89,4) en comparación con aquella de los pacientes con RV > 15 (78,4) ($p < 0,016$). El grupo de diabéticos tuvo mayores valores de glicemia (185,5 mg%) que los controles (82,5mg%) ($p < 0,010$). No se encontraron diferencias significativas para la edad en ambos grupos. Se encontró una relación negativa significativa ($p < 0,05$) entre el RV con la edad, la frecuencia cardíaca y los años de evolución de la enfermedad en pacientes diabéticos y no significativa con los niveles de glicemia. En el grupo de diabéticos, se encontraron síntomas de hipotensión postural en 40,0 de los casos con RV < 15 y en 6,7% de los casos RV > 15 ($p < 0,040$). La pérdida de sensación miccional ocurrió en 53,3% de los casos con RV < 15 y en 20,0% de los casos con RV > 15 ($p < 0,064$). En cuanto a las diarrreas periódicas nocturnas, el 4% ocurrió en pacientes con RV < 15 y el 20,0% en pacientes con RV > 15 (no significativo). En los diabéticos, se encontró impotencia en el 44,4% de los casos con RV < 15 y 0,0% de los casos con RV > 15 ($p < 0,092$. En conclusión, el 5% de los pacientes diabéticos presentaron Neuropatía Autonómica Cardiovascular determinada por el método de Rines Valcardi, por lo que se sugiere su realización para el diagnóstico precoz.

5) NIVELES DE INSULINA PLASMATICA EN DIABETICOS NO INSULINODEPENDIENTES.

Urdaneta Carruyo, Geritza Margarita.
Unidad de diabetes. Hospital General del S. Maracaibo.

A fin de cuantificar los niveles plasmáticos de insulina en los diabéticos no insulinodependientes y de correlacionarlos con el control metabólico, perfil lipídico, tensión arterial e índice de masa corporal, se estudiaron 30 diabéticos no insulinodependientes. Se les determinó en condiciones basales, glicemia, insulinemia, HbAlc, úrea, creatinina y perfil lipídico; luego fueron sometidos a una sobrecarga glucosada oral con determinación de glicemia e insulinemia a los 12 minutos. Todos presentaron cifras de úrea y creatinina normales. La insulina basal fue variable: 2% presentó cifras ente 0-4 µUl/ml, 56,67% ente 5-14 µUl/ml, 20% ente 15-35 µUl/ml, y 3,33% niveles superiores a 35 µl/ml. La insulina basal se correlacionó positiva y significativamente con el IMC ($r = 0,23$; $p < 0,05$) y negativamente con HDI-c ($r = 0,42$; $p < 0.05$). La correlación entre insulina basal y presión diastólica ($r = 0,13$) y sistólica ($r = 0.067$) aunque débil fue significativa ($p < 0.05$). La respuesta pancreática por la insulinemia a los 12 minutos del inicio de la sobrecarga glucosada) se asoció negativamente y significativamente (p (0,05) con el tiempo de evaluación ($p = 0,49$), glicemia basal (- 0,57) y HbAlc ($r = -0,29$). El índice G/I (basal) fue menor en los obesos indicando indirectamente una respuesta insulínica más pronunciada y compensatoria ya que la glicemia en este grupo disminuyó. Los pacientes cuyo colesterol total fue superior a 200 mg/dl presentaron en promedio una relación G/I (basal) menor que aquellos con cifras normales de colesterol; lo mismo se observó con los triglicéridos, LDL-c colesterol/HDL. Los resultados sugieren variabilidad en los niveles de insulina en los diabéticos tipo II y demuestran el efecto nocivo de la hiperglicemia crónica y persistente sobre la célula beta.

7) MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES INSULINO-DEPENDIENTES CON CETOACIDOSIS DIABETICA.

Laviera, Magaly Jiménez, Norling; Baabel, Nasser; Araujo, Juan; Ordoñez Amelia; Torres, Lenis. Departamento de Medicina Interna. Hospital Chiquinquirá. Maracaibo-Venezuela.

Con el objeto de conocer la casuística, manejo y frecuencia de una complicación metabólica en pacientes insulinodependientes jóvenes como es la cetoacidosis diabética, se realizó una revisión retrospectiva de todos los casos de diabetes tipo I en jóvenes con diagnóstico y criterios ya establecidos, obtenidos en el archivo de Historias Médicas del Hospital Chiquinquirá, Maracaibo, entre los años 1992-1995. Se tomaron como variables la edad del paciente, el sexo, factores desencadenantes, causas, seguimiento regular a las consultas y la importancia que tiene la educación del paciente y su familias. Se encontraron 33 casos de diabetes insulino-dependiente en pacientes jóvenes con diagnóstico por clínica y exámenes complementarios. En este trabajo se concluye que la morbilidad de diabetes insulino-dependiente en este período fue baja. Además que la mortalidad en la cetoacidosis no se presentó lo cual indica un buen manejo del paciente en nuestra emergencia. La incidencia según la edad se registró con más frecuencia entre los 11 y 20 años de edad de la adolescencia siendo la etapa más difícil de la vida, con un 39,4%, sexo masculino con un 6,6%, y dentro de los factores desencadenantes más frecuentes fueron los factores infecciosos, seguidos de transgresión dietética y deshidratación, el factor emotivo representó un 9%. Se analizó la asistencia a las consultas, observándose en forma irregular en un 60%, abandonándose posteriormente y un 39% no acudieron. Una vez hecho el diagnóstico tratar en lo posible de concientizar y educar a los padres y al enfermo con respecto a dicha patología y las consecuencias que puede traer un mal control de tratamiento y el no realizar una dieta adecuada.

8) PENFIGO ERITEMATOSO O ENFERMEDAD DE SENEAR-USHER. PRESENTACION DE UN CASO.

Mateo María, Strochia Lila, Pérez Lolimar. Centro de especialidades médicas El Trigal. Valencia, Edo. Carabobo. 1995.

La enfermedad de SENEAR USHER es de origen autoinmune, caracterizada por disolución de los puentes intercelulares.

El Penfigo eritematoso es considerado con enfermedades autoinmunes como: L.E.S., Timomas, Miastenia.

Presentamos el caso de una mujer de 37 años natal de la localidad, de oficios del hogar; quien consultó por aparición de eritema facial y placas eritemato-descamativas que afectaban tórax anterior, hombros y brazos, región lumbosacra, surcos nasogenianos y retroauriculares; de aparición progresiva sin afectación del estado general. Concomitantemente ampollas tensas predominántemente en brazos y dorsos de las manos, de contenido líquido clara. Signo de nikilsky positivo. Las lesiones descritas tenían un mes de evolución, y habían sido tratadas como un síndrome de Steven Jhonson con esteroides sistémicos sin obtener mejoría.

Fueron realizados estudios de laboratorio, inmunológicos, RX de tórax, Ecosonografía abdominal obteniendo resultados normales. El test de Tzanck fue positivo (células acantolíticas).

La biopsia de piel reportó: Amollas epidérmicas subcorneas con células acantolíticas e infiltrado inflamatorio perivascular superficial. Recibe tratamiento con prednisona 1 mgs/Kg/día y tratamiento tópico obteniendo respuesta satisfactoria al mes de tratamiento.

9) LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: RELACION CLINICO-INMUNOLOGICA.

Aral, Kadúo; Salvetti, Rolando; González Nancy; Monzón, Ana; Wallis, Verónica; Rodríguez Ernesto; Sánchez, Mario.
Hospital Universitario de Caracas. U.C.V. UN. Hemato-Oncología. MSAS. U.C.V.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad cuya base fisiopatológica no está bien establecida y de espectro clínico variado, correspondiendo al sistema nervioso central (CNC) gran parte del total de sus manifestaciones clínicas. Se estudió la actividad del SNC desde el punto de vista clínico y de laboratorio, determinando la variabilidad inter-observador en la aplicación de un sistema de medición de actividad lúpica (SLAM) y la existencia de cambios en variables inmunológicas tanto en suero como en el LCR comparando seis pacientes con seis controles sanos. La concordancia interobservador fue aceptable para el SLAM (Kappa = 0,65).

Los niveles de C4. CH50 e IgM en suero fueron significativamente menores en los pacientes que en los controles ($p < 0,05$, mientras que en LCR no se observaron diferencias.

10) ACTIVACION DE LINFOCITOS T EN PACIENTES LUPICOS CD28/B7

Dra. Ana Matilde Antúnez B.; Dr. Iván L. Stekman.

Sección de Investigación. Centro de Enfermedades Reumáticas. Hospital Universitario de Caracas.

El presente trabajo evalúa la actividad del linfocito T en pacientes lúpicos a través de la vía de co-estimuladora CD28, utilizando los anticuerpos monoclonales (ACM) 9,3, OKT3 y el ligando natural B7. Los linfocitos T, aislados de sangre venosa de veintitrés (23) pacientes y de igual número de individuos normales, se activaron en placas de microcultivo durante 72 horas con el ACM 9,3 o con las células que expresan el ligando natural P815/B7BB1 + en presencia de OKT3. Se midió la respuesta proliferativa de los linfocitos T vía CD3/CD28 estimulados con los ACM OKT3 y 9,3. Se determinó la proposición óptima de la respuesta proliferativa de los linfocitos T vía CD3/CD28-B7BB1 +; se realizó un ensayo de inhibición con el ACM B7BB1 y de estimulación de los linfocitos T preactivados con 9,3. Los resultados demuestran que la respuesta proliferativa en los linfocitos T de los pacientes y de individuos sanos es sinérgica cuando se estimulan con los ACM 9,3 y OKT3. Las células que expresan el ligando natural B7, al ponerse en contacto con los linfocitos de los pacientes y controles en presencia de OKT3 , producen activación en términos de proliferación a través de la vía CD28-B7.

11) MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.

Adrianna, Esteva María H., Vivas Jorge. Unidad de Reumatología. Hospital Central, San Cristóbal-Táchira.

Se evaluaron en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LEX), la morbilidad, mortalidad y frecuencia de manifestaciones cardiovasculares. Se realizó un estudio retrospectivo, transversal en 36 pacientes con criterios diagnósticos de LES (ARA; 1982), presentaron manifestaciones cardiovasculares; de ellos cuatro (4) casos en el momento de diagnóstico de la enfermedad, y el resto durante la evolución de la misma.

El grupo etario afectado se encontró entre los 36 y 45 años de edad, siendo el sexo femenino predominante en la muestra estudiada (88,3%). La disnea y el dolor torácico fueron los síntomas más frecuentes (41.6%). En el 8,3% de los casos se evidenció soplo cardíaco. Las manifestaciones cardiovasculares encontradas en este grupo de LES fueron, Pericarditis (41,6%), Miocarditis (16,6%), Hipertensión Arterial (16,6%), y endocarditis de Libman-Sacks (16,6%). No se demostró la presencia de enfermedad coronaria en esta serie. Uno de los casos falleció debido a Septicemia.