

A LA MEMORIA DEL DR. ADOLFO STAROSTA CON MOTIVO DEL X CONGRESO VENEZOLANO DE MEDICINA INTERNA

*Mario Ogni C.**

Honrar Honra...

Honramos hoy la memoria del insigne profesional, de la medicina, el Dr. Adolfo Starosta, cuyas encomiables virtudes humanas y méritos profesionales han dejado profunda huella en el campo de la ciencia y de la Medicina Interna en nuestro país.

El mes de octubre se cumplió el primer aniversario del fallecimiento del Dr. Starosta, hijo ilustre de Cojedes. De él heredamos la excelencia de su saber y su disciplina científica, puesta de manifiesto en su valiosa praxis médica y en su obra, en la que podemos observar una inigualable experiencia y dedicación al desarrollo de la medicina.

Al recordar su fértil y destacada trayectoria científica, descubrimos una prolija labor en el campo de la investigación, que ha contribuido a mejorar la calidad de la Medicina Interna.

Como profesor en la Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica A de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, el Dr. Starosta dio inicio a la consulta de enfermedades del colágeno, en el Hospital Universitario de Caracas, que fue el germen de lo que es hoy la reumatología en nuestro país.

Fueron grandes sus aportes a la historia clínica, los cuales marcaron giros definitorios para el presente y el futuro de la Medicina Interna, esenciales para el rol que esta disciplina ha asumido con respecto a las sub-especialidades médicas.

Al terminar su brillante carrera en la escuela del Hospital Vargas, de la Universidad Central de Venezuela, el Dr. Starosta se radicó temporalmente en Valencia, donde conoció y trabajó con el Dr. Berning, Catedrático de la Universidad de Hamburgo a quien debemos el contacto de nuestros médicos con la medicina Europea. Los caminos del Dr. Starosta se abrieron y, después de estudiar en la Universidad de Cornell en los Estados Unidos, una metódica formación académica multidisciplinaria nutrió fértilmente su pensamiento científico.

En Estados Unidos, después de trabajar en el Bellevue Hospital, en el Memorial Sloan Kettering Center for Cancer and Allied Diseases de Nueva York, se interesó por el estudio de las Enzimas Séricas-Transaminasas y LDH en el infarto del miocardio; colaboró con el Dr. Wroblewski en la recolección de muestras de sangre para la evaluación enzimática del infarto del miocardio, lo cual despertó su interés en aplicar la determinación de enzimas como auxiliar del diagnóstico clínico.

El Dr. Lyerd Mayers influyó en su interés por las Leucemias y los Linfomas, y el Dr. Ewing lo interesó en los Tumores Sólidos. De la mano del Dr. Karnousky investigó los principios de Quimioterapia para el Cáncer y se dedicó a aplicar revisiones exhaustivas a los agentes quimioterapéuticos, a no descartar a priori, sin estudios comparativos adecuados, el uso de ciertos agentes quimioterapéuticos relativamente antiguos a favor de los más modernos.

A su regreso de los Estados Unidos en 1956, el Dr. Starosta aplicó en Caracas sus novedosos e importantes conoci-

* Profesor de la Cátedra de Clínica y Terapéutica A. Escuela de Medicina Luis Razetti U.C.V. Vice-Presidente de la S.V.M.I

tos tanto en el Hospital Universitario como en el Hospital Oncológico Luis Razetti. En este último centro hospitalario fundó luego el Servicio de Medicina Interna con el apoyo de su Director, el Dr. Guzmán Blanco, lo que dio origen a la participación formal de la Medicina Interna en el cuidado de los pacientes con cáncer.

Entre las publicaciones del Dr. Starosta caben destacar “*El estudio enzimático, citológico y electroforético del líquido sinovial en las artropatías*”, con especial referencia a la deshidrogenasa láctica y sus isoenzimas, editado en 1965; y “*Contribución al estudio de las enfermedades del colágeno, revisión de 150 casos observados en la Cátedra de Clínica Médica*” A, entre 1956 y 1966.

Fue en 1956 Miembro Fundador de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, y Presidente de esta Sociedad en el año 1962, un gran honor para todos nosotros. Fue Miembro Titular de la Sociedad Venezolana de Reumatología y Miembro de la Sociedad Venezolana de Oncología.

En memoria del Dr. Starosta brindamos un gran reconocimiento a su calidad profesional y a sus virtudes humanas.

Por: El legado que nos ha dejado a nosotros, médicos Internistas.

Por: Sus aportes significativos al desarrollo de la Medicina Interna.

Por: Su personalidad integradora y ductora de grupos médicos.

Por: Su notable actividad docente.

Por: Su vocación y probidad al servicio de nuestra Sociedad.

Por: Constituir un paradigma para las presentes y futuras generaciones de médicos.

Que su vida y su obra sirvan de estímulo y guía, y que a nosotros sus discípulos, nos genere el compromiso de ser fieles a su ejemplo.

IMPLICACIÓN DE LA FUNCIÓN ENDOTELIAL EN EL MANEJO DE LA DIABETES

Luis E. López Gómez*

Con los avances tecnológicos de las últimas décadas de este siglo, se ha producido una verdadera revolución en el conocimiento de los mecanismos de producción de las enfermedades y ello, tiene implicaciones determinantes en el manejo terapéutico de las mismas. Ejemplo de ello, es el tratamiento de los pacientes que padecen Diabetes Mellitus particularmente los del tipo 2. La mejor comprensión de las alteraciones íntimas que produce la enfermedad a nivel del organismo y particularmente a nivel de la Función Endotelial, nos ha hecho entender que el daño orgánico por Diabetes comienza mucho antes que la demostración de las cifras alteradas de glicemia y ello es más evidente en parientes de diabéticos que aún no han desarrollado la enfermedad.

Efectivamente, el descubrimiento por el Dr. Furchgott y colaboradores¹, en el año 1985, de la existencia del Factor Relajador Derivado del Endotelio (FRDE) lo cual le valió la adjudicación del Premio Nobel de Medicina del año 1998, ha ocasionado una verdadera revolución médica. Estudios posteriores de Salvador Moncada y su grupo² demostraron que ese FRDE no es otra cosa que el Óxido Nítrico.

Hoy sabemos que el Endotelio no constituye simplemente una barrera de protección anatómica del vaso sanguíneo separando su pared de la sangre que circula por su interior, sino que aprendimos que el Endotelio es un verdadero *Órgano endocrino*, quizás el más grande de la economía ya que si

se despliega, llega a alcanzar el tamaño de seis canchas de tenis y con múltiples funciones de tipo *Endocrino* o sea, medida por sustancias que a través del torrente sanguíneo ejercen acción a distancia; también *Paracrino* o sea productor de sustancias que ejercen acción en las células vecinas y además *Autocrino* o sea, por medio de sustancias y mediadores que ejercen su acción dentro de las mismas células que las produce. Todo ello es posible por la capacidad del Endotelio de mantener un equilibrio perfecto esquematizado de la siguiente manera (fig. 1).

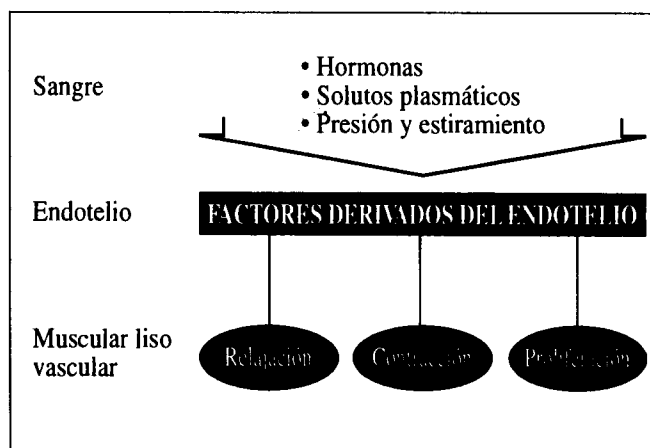


Figura N° 1. El endotelio actúa como un órgano sensible a los cambios intravasculares. Por medio de receptores en la pared de célula endotelial recibe las señales y elabora respuestas para el músculo liso vascular. Estas respuestas derivadas del endotelio se realizan por medio de sustancias que son vasodilatadoras, vasoconstrictoras o que tienen efecto sobre la proliferación y el crecimiento de las células musculares.

* MTSVMI/MASVC/FACP
Profesor Clínica Médica UCV.

Como podemos apreciar, el Endotelio responde a numerosos estímulos externos y reacciona en forma muy compleja ante los mismos, generando respuestas que pueden ser nocivas para el organismo. Es importante resaltar entonces que el Endotelio ejerce influencias en:

- Permeabilidad
- Transporte de lípidos
- Actividad metabólica
- Influencia el tono y estructura vascular
- Actúa en trombosis y lisis
- Actúa tanto en la respuesta inmune, como en la inflamación, en el crecimiento y en las metástasis tumorales

Influye en la angiogénesis, campo en el cual hay estudios muy importantes actualmente, particularmente en el manejo de crecimiento tumoral y de enfermedad coronaria (fig. 2).

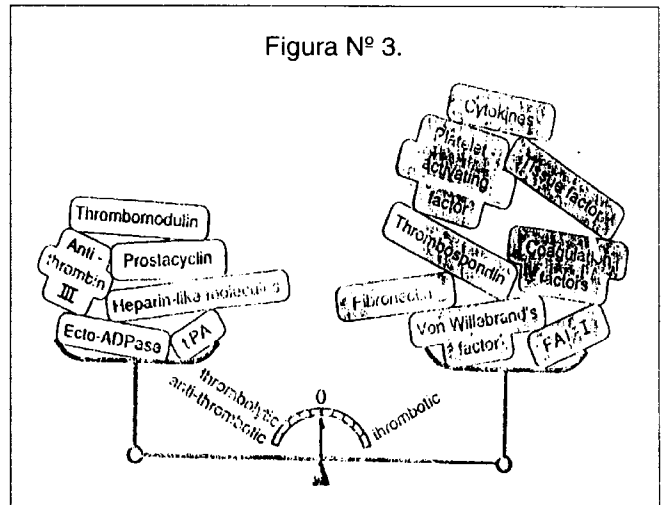
Figura Nº 2.

Funciones del Endotelio

- Contener la sangre y los elementos formes de la misma al interior de los vasos sanguíneos.
- Actuar como interfase para el intercambio selectivo de sustancias entre los compartimientos intra y extravasculares.
- Controlar el tono vascular.
- Modificar y amplificar la reacción inflamatoria.
- Mantener la tromborresistencia fisiológica.
- Regular la proliferación y migración de las células musculares lisas, fibroblastos y macrófagos.

Es muy importante que el Endotelio puede ser comparado en su función a una balanza en uno de cuyos platos está la producción de factores "beneficiosos" y en el otro los factores "dañinos" (fig. 3).

Figura Nº 3.



Hay un ligero predominio de los factores beneficiosos, por ejemplo hay una ligera vasodilatación mediada por Óxido Nítrico y que se opone al efecto constrictor de la Endotelina. Ese es el estado normal, pero al romperse ese equilibrio y comenzar a predominar los factores negativos o "dañinos", surge un estado de alteración anatómo-funcional conocido como *Disfunción endotelial*. Hay una gran cantidad de enfermedades o situaciones que pueden determinar la aparición de una disfunción endotelial, entre otros:

1. Factores de riesgo de enfermedad coronaria ya conocidos:

No modificables: Raza
Sexo
Edad
Herencia

Modificables: Hipertensión Arterial
Dislipidemias
Tabaquismo
Diabetes
Obesidad
Sedentarismo
Estrés

2. Otros factores:

Tóxicos
Sepsis

Disrupción mecánica
 Medios de contraste
 Microorganismos: Clamydia,
 Citomegalovirus, Helicobacter
Radicales libres
 Hierro, cobre Hemocisteína

La Disfunción Endotelial trae como consecuencia:

Vasoconstricción
 Vasoespasmo
 Trombosis
 Aterosclerosis

Como se evidencia en la figura 4, todo este proceso de Disfunción Endotelial se traduce en el inicio y progresión de la placa de ateroma, que finalmente desembocará en caso de no limitarse el proceso, en los procesos isquémicos manifestación clínica de las enfermedades aterotrombóticas y cuyo mecanismo íntimo desde el punto de vista fisiopatológico, no es del espectro de la presente revisión (fig. 4-a) (fig. 4-b).

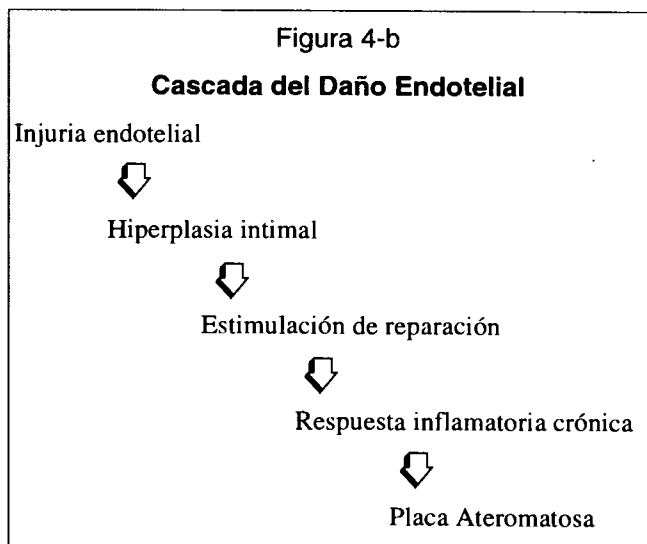
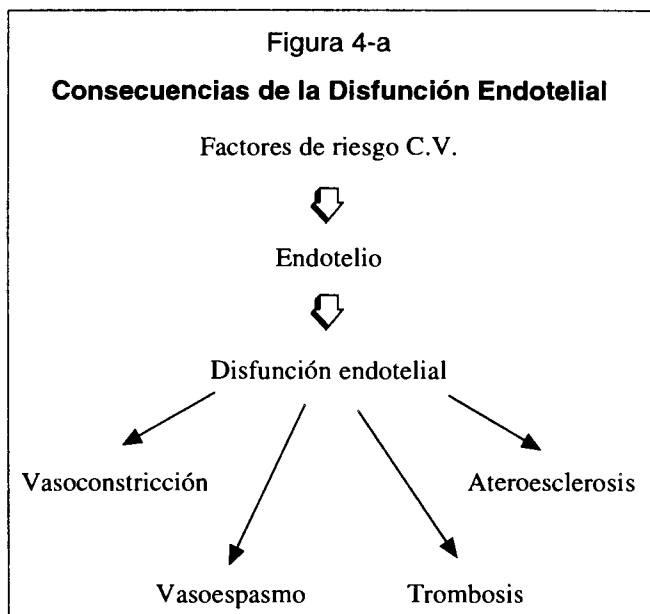


Figura 4-b. Secuencia de eventos que en forma crónica convierten la disfunción endotelial en una lesión vascular ateromatosa.

En 1985, el estudio de Framingham³ evaluó la incidencia de riesgo de Enfermedad Coronaria en pacientes entre 45 y 74 años de edad, diabéticos o no diabéticos. Los resultados fueron impresionantes. En los varones el ser diabético se asociaba a un riesgo de enfermedad coronaria 2.4 veces mayor que en el no diabético y en las mujeres la diferencia era aún mayor, ya que las diabéticas tenían un riesgo 5.1 veces mayor de padecer enfermedad coronaria que las no diabéticas. La posible explicación de ello, es que la menopausia introduce otro factor de riesgo de enfermedad de arteria coronaria adicional a la diabetes.

En 1992 se analizaron de nuevo los resultados del estudio Framingham, en rangos de edades menores (35-64 años) y de nuevo, se corroboró que tanto los hombres como las mujeres diabéticos tienen mayor riesgo de padecer enfermedad de arteria coronaria, pero además, también mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares en una forma general. Efectivamente: para Enfermedad de Arteria Coronaria se duplica la incidencia en varones diabéticos y se cuadruplica en las mujeres diabéticas con relación a los no diabéticos.

La incidencia de Insuficiencia Cardíaca es de 8 veces mayor en el varón diabético y de 10 veces mayor en la mujer diabética.

También hay diferencias significativas en los diabéticos de ambos sexos en cuanto a la incidencia de claudicación intermitente y de Accidentes Cerebrovasculares.

Entonces, de una manera general basándonos en la evidencia clínica y epidemiológica podemos pensar, que el diabético cualquiera que sea su sexo y a diferentes edades y particularmente el de tipo II, está más propenso a sufrir aceleración del proceso de aterotrombosis y sus manifestaciones clínicas y esto ha llevado a la decisión de que el paciente diabético *es considerado paciente de alto riesgo de enfermedad aterotrombótica y que por consiguiente, debe ser manejado con criterios de prevención secundaria desde etapas tempranas de la enfermedad*. Posteriormente, analizaremos más ampliamente este enunciado.

Uno de los estudios que mayor influencia ha tenido en los nuevos conocimientos relacionados a la evolución en el tiempo y la aparición progresiva de la enfermedad vascular del diabético es el estudio de París⁵ el cual se realizó con 7.028 varones a lo largo de 30 años: hicieron determinaciones de Insulina Plasmática en ayunas y postprandial de dos horas y paralelamente glicemias; presión arterial, triglicéridos y búsqueda de evidencias clínicas de enfermedad arterioesclerótica. Se puso de manifiesto en el estudio, que hay un incremento progresivo de la enfermedad arterioesclerótica y se acelera su desarrollo a partir de la edad de 50 años y ello coincide con una elevación franca de triglicéridos, alteración de la tolerancia a la glucosa y detención y descenso de las cifras de Insulina plasmática. Estas observaciones y las realizadas por Reaven y su grupo⁶ y corroboradas posteriormente por DeFronzo y sus colaboradores⁷ concluyeron con lo que se denominó Síndrome de Raven o Síndrome X o Síndrome de Resistencia a la Insulina y que hoy en día se conoce como *Síndrome Metabólico* para cuyo diagnóstico deben estar presente en el paciente los siguientes elementos:

- Obesidad central o visceral
- Dislipidemia
- Hipertensión Arterial
- Hiperinsulinismo
- Evidencias de enfermedad ateromatosa:
- Cardiopatía isquémica u otros

Se ha establecido y se acepta actualmente que la Diabetes

tipo 2 evoluciona en una forma progresiva como un Síndrome Metabólico de incremento a la resistencia a la Insulina y agotamiento pancreático posterior. Parece existir un elemento genético de base en este tipo de patología.

Todos estos procesos tienen como substrato común la aparición de una *Disfunción endotelial*, la cual es responsable de las alteraciones vasculares del tipo de microangiopatías así como de las de tipo macroangiopatías en el diabético. Como lo que nos interesa establecer fundamentalmente es la relación con enfermedad coronaria, nos referiremos específicamente al *Mecanismo íntimo de producción de las segundas* enfocado desde el punto de vista de la Disfunción Endotelial.

Efectivamente, en el diabético se presentan una serie de alteraciones que describiremos brevemente a continuación:

Alteraciones vasomotoras

En un estudio similar al de Furchgott¹, pero, realizado en animales diabéticos, se pudo demostrar que hay pérdida de la relajación arterial ante el estímulo con Acetilcolina, lo cual pone en evidencia la presencia de una disfunción endotelial. Cuando se hace un experimento en humanos utilizando la prueba de hiperemia reactiva⁸, se pone en evidencia que ante el estímulo endotelial del flujo arterial brusco que se provoca al hacer la prueba, en los diabéticos en comparación con los no diabéticos, hay una pérdida de la dilatación arterial y hay una reducción del flujo inmediato y en tomas sucesivas al comparar con voluntarios sanos. Esto se explica porque la disfunción endotelial se caracteriza por reducción de la síntesis de Óxido Nítrico o por inactivación del mismo.

Un estudio reciente publicado en la revista Lancet⁹, estableció una relación de la variación del diámetro y del flujo arterial con los niveles de Hemoglobina glicosilada en el sentido de que a mayor nivel de la misma, menor flujo y menor dilatación arterial, lo que corroboró la información obtenida desde el punto de vista experimental. (fig. 5).

Adicionalmente, se postula que hay alteraciones tanto en la síntesis como en la actividad del Óxido Nítrico (OxN). Efectivamente, en presencia de hiperglicemia se ha documentado una reducción de la producción y/o acción del Óxido Nítrico y también se ha demostrado una reducción de la actividad de la Na +K+ ATPasa que regula el tono vascular y es estimulada por el OxN¹⁰⁻¹¹. Las causas no están claras, pero, se ha planteado que la oxidación de la glucosa genera

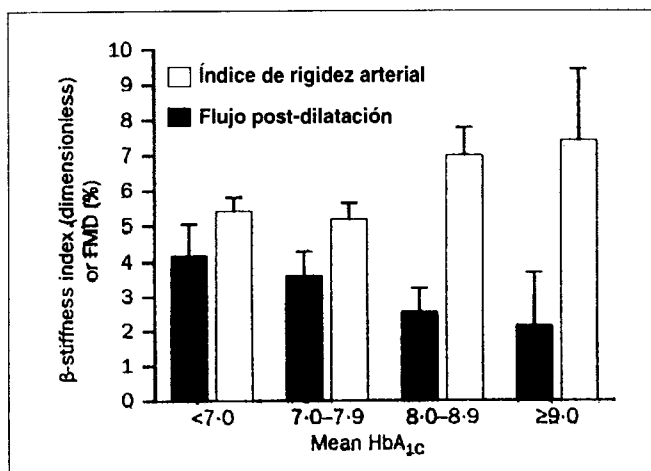


Figura N° 5. Índice b de rigidez y FPD en relación con la HbA1C media (6-12 meses de seguimiento) en pacientes con Diabetes tipo I en el Estudio de Intervención de Diabetes de Estocolmo.

radicales libres que pueden inactivar al OxN y se ha logrado neutralizar este efecto mediante el uso de Probucof y de Vitamina C (agentes antioxidantes). Además, la hiperglicemia parece ser responsable de una reducción de la actividad de los mecanismos antioxidantes endógenos como el ciclo del Glutacion (glut. Redox). Este ciclo depende de la Glutacion Reductasa que consume NADPH. Cuando hay hiperglicemia, se activa la Aldosa Reductasa que transforma la Glucosa a Sorbitol y de allí a Fructosa; esta vía también consume NADPH y por competencia puede inhibir el ciclo glut-Redox y favorecer así la producción del ion Hidroxilo, uno de los radicales libres más potentes¹²⁻¹³. Otra de las consecuencias de la hiperglicemia es la unión no enzimática de la glucosa con los grupos amino de las proteínas que por consiguiente se glicosilan. La persistencia del proceso, desemboca en la síntesis de los productos finales de la glicosilación avanzada (AGEs), mediante un proceso irreversible. Estos AGEs son capaces de inactivar el OxN y esto se demuestra ya que luego de la administración de Aminoguanidina que es un inhibidor de la formación de los AGEs se normaliza la función endotelial¹⁴.

Sin embargo, lo mencionado hasta ahora, no explica de un todo la disfunción endotelial del endotelio sometido al efecto de elevadas concentraciones de glucosa por tiempo prolongado y se postula entonces, que debe haber producción de un

vasoconstrictor independiente y entre ellos, se menciona a los Prostanoides y en particular la Tromboxano A2 y a su precursor la Prostaglandina PGH₂¹⁵.

Alteraciones protrombóticas

Como ya conocemos, la célula endotelial desempeña un papel fundamental en el mantenimiento del equilibrio de los mecanismos de coagulación desencadenados por las plaquetas en respuesta a injurias. Efectivamente, en el diabético hay un incremento en la producción del PAI-1 inhibidor de la proteína activadora del Plasminógeno (tPA) iniciadora de la fibrinólisis. Aparentemente en los pacientes con Diabetes tipo 2, hay un incremento en los niveles de proinsulina que estimulan directamente la síntesis de PAI-1, fenómeno presente también en las personas con resistencia a la Insulina. Otro elemento que contribuye a esto es la hipertrigliceridemia presente en el diabético, que analizaremos más ampliamente en otro aparte¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸. Se ha demostrado la elevación de los niveles de Factor de Von Willebrand producido por la célula endotelial y esto aparentemente sucede muy temprano y pudiese ser un *Marcador temprano de disfunción endotelial*¹⁹. Hay además por deficiencia de efectos del OxN y de la PGI₂ un aumento de la agregabilidad y adhesividad plaquetaria. Adicionalmente, se ha demostrado un aumento de los niveles de Fibrinógeno. Todo esto como es fácil imaginarse, conforma un espectro procoagulante en el paciente diabético.

Alteraciones proliferantes

Otra de las funciones del Endotelio mediada por el OxN, es la atracción y migración celular, la proliferación y transformación en fibroblastos. Los ya mencionados AGEs tienen receptores en las células endoteliales, macrófagos, células del músculo liso y fibroblastos. El enlace a dichos receptores induce la liberación de Citoquinas (IL 1 b, TNF a) que estimulan el engrosamiento de la pared arterial. Efectivamente, hay un aumento de la adherencia de los monocitos a la célula como se demostró en un estudio realizado en 1996 por Hodgerbrugge y colaboradores²⁰ (fig. 6).

Esto también sucede para las plaquetas; efectivamente, en el estudio de Tschöpe²¹ se demostró que los niveles de Selectina (molécula de adhesión) eran más elevados en las plaquetas de pacientes diabéticos en comparación con las plaquetas de personas sanas (fig. 7).

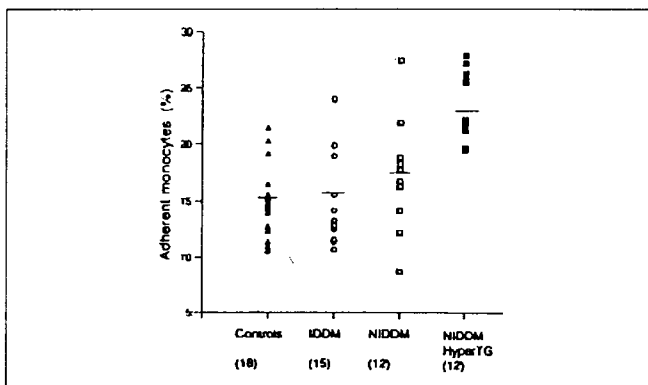


Figura N° 6. Adherencia de los monocitos a las células endoteliales en sujetos controles y pacientes con Diabetes tipo 1, tipo 2, así como diabéticos tipo 2 con una concentración > 2,5 mm/dl. Están representados los valores individuales y medios.

La Insulina in vitro también estimula la migración y proliferación de la célula muscular lisa probablemente por su enlace con receptores para factores de crecimiento similares a la Insulina (IGF-1). Esto es importante en pacientes con resistencia a la Insulina y particularmente en pacientes con Síndrome Metabólico.

Oxidación de Lipoproteínas

En la gráfica siguiente, se explica por qué el diabético padece en forma acelerada de los procesos de formación de las placas de ateroma (figura 8 a y b).

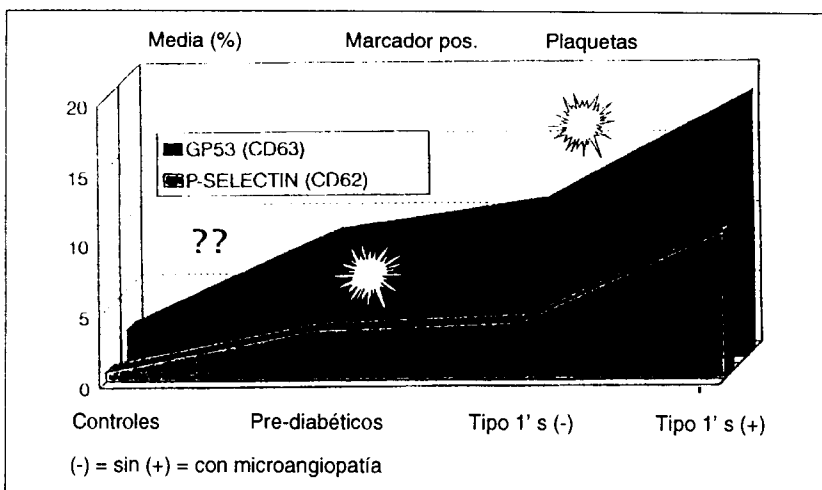


Figura N° 7. Positividad en Niveles de la P. Selectiva (y GP53 Lisosomal) en plaquetas de pacientes con historia de diabetes comparado con normales.

Efectivamente, en el diabético, la LDL que se produce es fundamentalmente la LDL de tipo B la cual es pequeña y densa, que entre sus características presenta la facilidad de pasar más rápidamente la barrera endotelial y además es más rápidamente oxidada que la LDL de tipo A y ello le permite ser englobada con más avidez por el macrófago formando así las células espumosas que son la base de la matriz lipídica de la placa ateromatosa. Adicionalmente, los procesos de glicosilación determinan una mayor oxidación de las LDL y ello las transforma en elementos quimotácticos para otros monocitos los cuales se adhieren en mayor cantidad a las células endoteliales y tienen una más fácil penetración a la íntima y por supuesto, localización subendotelial contribuyendo así a la transformación de monocitos en macrófagos y cerrando el ciclo. La modificación metabólica de las LDL por conjugación no enzimática con glucosa y la glicolización resultante, hace que las LDL no sean fácilmente reconocidas por sus receptores y entonces sean ávidamente captadas por los macrófagos. Estudios recientes han demostrado que existe una correlación entre la Hemoglobina glicosilada (HbA1c) y el tiempo de oxidación de la LDL que se hace más corto, a medida que aquella aumenta²². Además, las reacciones oxidativas de la glucosa y de las proteínas glicosiladas generan radicales libres de oxígeno que pueden llegar a lesionar a la célula endotelial (inducen apoptosis)²³. Como consecuencia de las alteraciones de la actividad de la Lipasa- Lipoproteica hepática, endotelial y del adipocito, dependiente de Insulina, como sucede en pacientes con resistencia a la Insulina o con deficiencia de Insulina, se produce una elevación de Triglicéridos que tiene consecuencias dañinas tales como incremento del estado procoagulante y también favorecedor de la síntesis de LDL del tipo B, y contribuye a la reducción de niveles de HDL, lo cual al final llevará a fenómenos de trombosis y al aumento y aceleración en la formación de la placa.

Las consecuencias de todo lo mencionado anteriormente son alteraciones características del perfil lipídico en los pacientes diabéticos. Efectivamente, tanto en los pacientes con diabetes tipo 1 como en los Diabéticos tipo 2 hay alteraciones similares de los mismos y en resumen, se puede decir que se presenta el siguiente espectro de lípidos en pacientes no controlados:

Las consecuencias de todo lo mencionado anteriormente son alteraciones características del perfil lipídico en los pacientes diabéticos. Efectivamente, tanto en los pacientes con diabetes tipo 1 como en los Diabéticos tipo 2 hay alteraciones similares de los mismos y en resumen, se puede decir que se presenta el siguiente espectro de lípidos en pacientes no controlados:

Diabéticos tipo 1:

Colesterol total algo elevado
 LDL Colesterol algo elevado tipo B
 HDL Colesterol muy reducida
 VLDL Colesterol elevada
 Elevación acentuada de Triglicéridos
 Aumento de Quilomicrones
 Lipemia postprandial

Diabéticos tipo 2

Colesterol total algo elevado
 LDL colesterol algo elevado tipo B
 HDL colesterol muy reducido
 VLDL Colesterol elevado
 Elevación acentuada de Triglicéridos
 Aumento de Quilomicrones
 Lipemia postprandial

Ya mencionamos previamente el mecanismo de la elevación de los Triglicéridos (falta de actividad de la Lipasa Lipoproteica hepática, del adipocito y endotelial dependiente de Insulina).

Los niveles elevados de VLDL ricas en triglicéridos se deben a un aumento de su producción, que resulta de un incremento

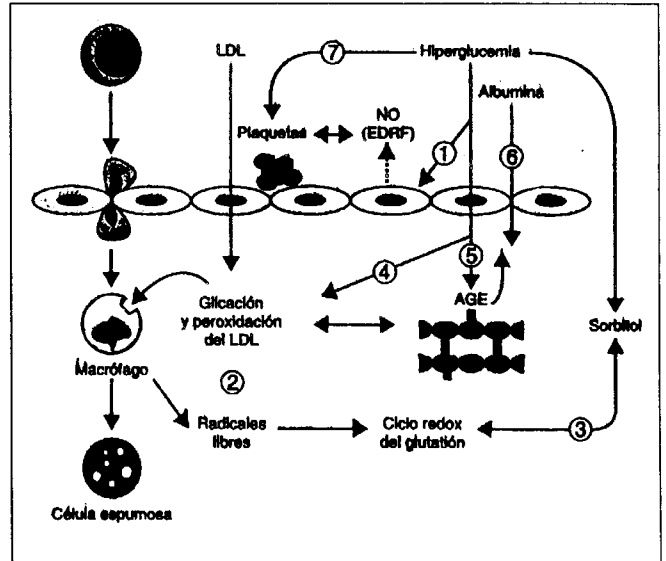


Figura 8-a. Efectos aterogénicos directos de la hiperglucemia.

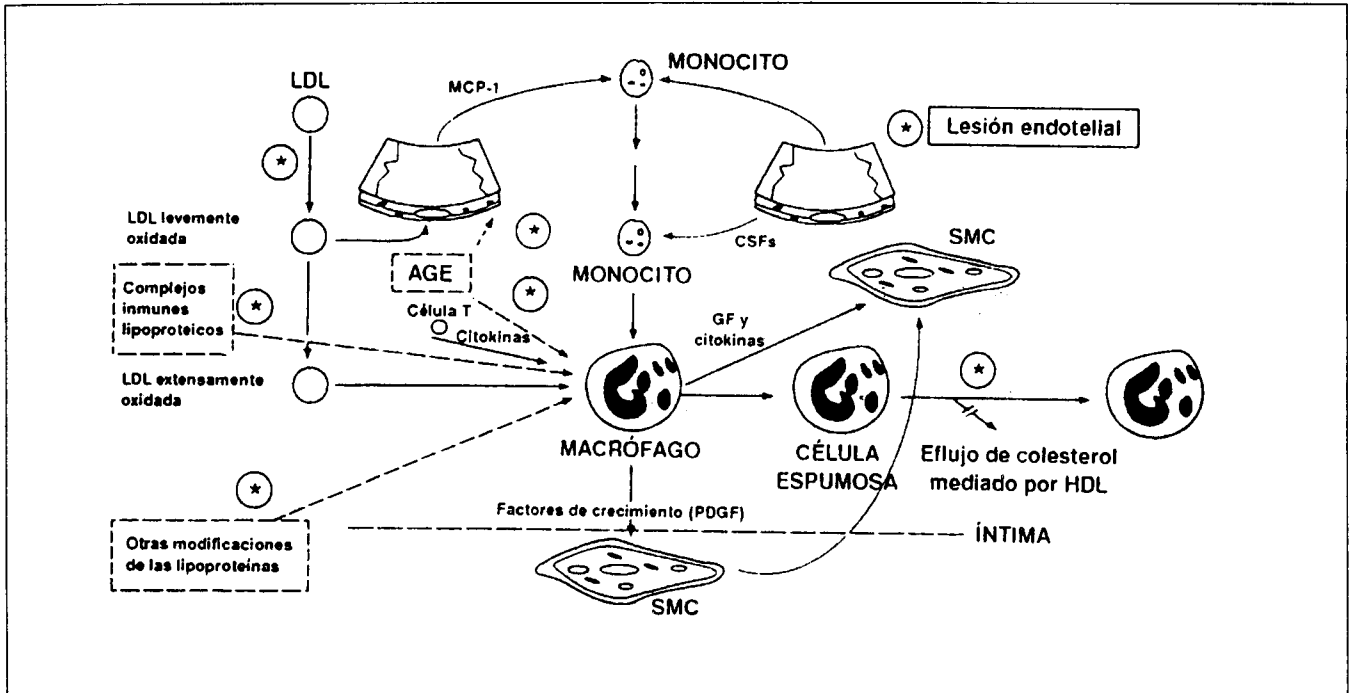


Figura 8-b. Patogénesis de la placa aterosclerótica en diabetes. Efectos potenciales de la diabetes mellitus sobre múltiples pasos en la aterogénesis. Los asteriscos indican sitios que pueden estar modificados en la diabetes. AGE, productos finales glicosilados avanzados; CSFs, factores estimulantes de colonias; GF, factores de crecimiento; MCP, proteína quimiotáctica de monocitos; PDGE, factor de crecimiento derivado de las plaquetas; SMC, células musculares lisas. Adaptado de Bierman¹⁰ por autorización de American Heart Association, Inc.

en la movilización de los Ácidos Grasos libres y una disminución en su depuración debido a la reducción de actividad de la Lipasa Lipoproteica (fig. 9).

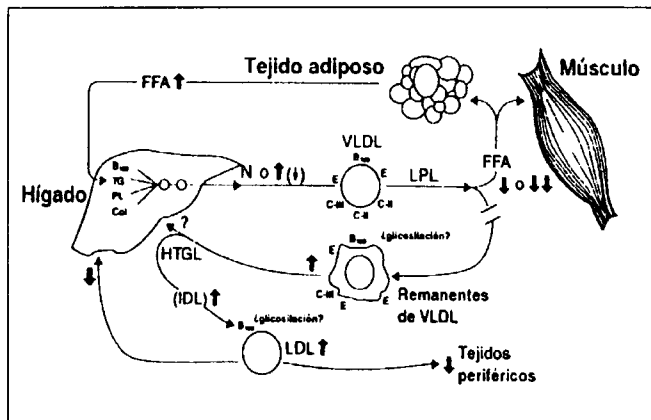


Figura N° 9. Metabolismo de VLDL y LDL en DMDI. FFA, ácidos grasos libres. Adaptado de Ginsberg¹⁹, con autorización

Los niveles elevados de LDL pueden deberse a una reducción en la cantidad de receptores de LDL y por supuesto con su consecuencia en la reducción de la depuración o a cambios en las características de la membrana celular que reduzcan la fijación de la LDL y la función de los receptores, a los niveles elevados de VLDL o a la glicosilación de la LDL, que bloquea el catabolismo de la LDL mediado por receptores.

La reducción de los niveles de HDL también se relaciona con la falta de actividad de la Lipasa Lipoproteica y particularmente tiene que ver con alteraciones de la función de la Lipasa hepática, lo cual modifica no solamente la síntesis de HDL, sino también su tipo, ya que hay menos producción de HDL-2 que es la más importante.

El estudio PROCAM24 demostró que existe un *Perfil lípido de alto riesgo* en el cual la incidencia de enfermedad coronaria se incrementa *Diez veces* y que está definido por:

Elevación de Triglicéridos > 200 mg %

Reducción de HDL Colesterol < 35 mg %

Relación LDL/HDL Colesterol > 5

Es fácil darnos cuenta que el Diabético entre otras alteraciones, presenta ese perfil lipídico y eso nos lo define como un paciente de alto riesgo y nos permite retomar lo mencionado al comienzo de esta revisión en el sentido de que debe *Ser*

manejado con criterios de prevención secundaria desde los primeros momentos del descubrimiento de su enfermedad.

Adicionalmente a lo ya mencionado, debemos recordar lo descrito con relación al estado procoagulante del diabético y conformaremos un espectro de mecanismos por los cuales el diabético sufre un desarrollo acelerado de enfermedad aterosclerótica y los cuales resumimos a continuación:

Aterogénesis en diabetes

- Dislipidemia (anormalidades de las lipo y apolipoproteínas)
- Glicosilación de proteínas plasmáticas y de pared arterial
- Oxidación de lipoproteínas
- Estado procoagulante
- Resistencia a la Insulina/hiperinsulinemia
- Biología celular (proliferación de Célula Muscular Lisa favorecida por hormonas, factores de crecimiento y citoquinas y además formación acelerada e incrementada de células espumosas por incremento de migración de monocitos, transformación en macrófagos y presencia de LDL pequeña y densa y además oxidada).

IMPLICACIONES CLÍNICAS

La disfunción endotelial explicada a lo largo de esta revisión, es una seria razón para explicar por qué la persona con diabetes tiene todas las de perder con relación al desarrollo de enfermedad coronaria, tenga o no otros factores de riesgo asociados.

Definitivamente, los factores de riesgo deben ser tratados en una forma más temprana y más contundente en el diabético si se pretende reducir el riesgo. Efectivamente, el consenso de ILIB para el manejo de las dislipidemias en Latinoamérica recomienda un nivel de Triglicéridos menor de 150 mg % en el diabético y no se acepta una cifra de Colesterol total mayor de 200 mg %, con la tendencia a llevarla a 180 mg %, así como, un nivel de LDL Colesterol que debe ser entre 100 y 130 mg %. El HDL Colesterol debe estar por encima de 45 mg % en las mujeres y 55 mg % en los varones²⁵. Recientemente se reportó un subestudio del estudio de las 4S, en el cual se comprobó que la población diabética con enfermedad

coronaria redujo su riesgo de un nuevo evento cardiovascular tanto o más que el resto con un tratamiento dirigido a bajar los niveles de LDL Colesterol²⁵.

Aún existe controversia con relación al papel de la hiperglicemia ya que no existe una evidencia sólida que demuestre en forma definitiva, el beneficio de normalizar la glicemia para reducir la incidencia de enfermedad coronaria en las personas con diabetes. Recientemente, el reporte del estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)²⁶ estableció una mejor correlación de los niveles de Hemoglobina glicosilada (Hb A1c) con la aparición de enfermedad coronaria en los diabéticos. Se recomienda actualmente una cifra de HbA1c de alrededor de 6 a 7% como meta para realmente pensar que se está influyendo en la progresión de la enfermedad macrovascular.

Efectivamente, como se mencionó antes, en el estudio realizado por Lehmann y colaboradores⁹, se demostró claramente que con la prueba de la hiperemia reactiva, existe una correlación entre los niveles de HbA1c y el diámetro y flujo posterior a la liberación del torniquete: cuanto más elevado el nivel de HbA1c, hay menor dilatación refleja y menor flujo.

Un excelente marcador de disfunción endotelial en el diabético es la aparición de microalbuminuria y se ha determinado que los diabéticos con microalbuminuria tienen un riesgo 4 veces mayor de mortalidad cardiovascular que las personas con microalbuminuria no diabéticas. En consecuencia, la presencia de microalbuminuria implica un tratamiento más intensivo de la diabetes y de los factores que puedan contribuir al desarrollo de enfermedad macrovascular.

CONCLUSIÓN

Todos los tratamientos no farmacológicos y farmacológicos que han demostrado ser efectivos para mejorar función endotelial deben ser aplicados en *forma temprana* en el manejo de la diabetes. Un ejemplo de ello, es la tendencia actual a utilizar los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) tempranamente para la nefroprotección del diabético. Si utilizamos estos recursos de una manera juiciosa y racional y tenemos presente que el diabético debe tratarse desde su descubrimiento con *Criterios de prevención secundaria*, estaremos reduciendo o retardando la aparición de las complicaciones macrovasculares resultado

del proceso de aterosclerosis acelerada característico de ellos.

Recordemos las sabias palabras del Dr. Elliot P Joslin quien en 1927 afirmaba: "Creo que la causa principal del desarrollo prematuro de arterioesclerosis en la diabetes, aparte del envejecimiento, es un exceso de grasa: un exceso de grasa en el cuerpo (obesidad), un exceso de grasa en la dieta, y un exceso de grasa en la sangre. La diabetes comienza con un exceso de grasa y los diabéticos mueren por un exceso de grasa, anteriormente por coma, recientemente por arterioesclerosis". Efectivamente, en un trabajo publicado en diciembre de 1998 por Anastasiou y colaboradores en *Diabetes Care*²⁶ se plantea que puede haber evidencias de disfunción endotelial en pacientes sujetos normoglicémicos con predisposición a desarrollar una diabetes tipo 2 como es el caso de mujeres con historia de diabetes gestacional y ello evidencia que las alteraciones del endotelio y sus consecuencias son relevantes en el desarrollo de las complicaciones de la misma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Furchgott, RF; Zawadzki, JV. The obligatory role of the endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-376.
2. Moncada, S.; Palmer, R.; Higgs, E. The discovery of nitric oxide as the endogenous nitrovasodilator. *Hypertension*. 1988; 12:365-372.
3. Kannel, WB. Lipid, diabetes, and coronary heart disease: Insights from the Framingham Study. *Am Heart J*. 1985; 12:573-579.
4. Wilson, PWF.; Kannel, WB. In *Hyperglycemia, Diabetes and Vascular disease*. Ruderman, N et al. (eds). New York. Oxford, 1992. P 21-29.
5. Fontbonne, AM.; Eschwège, EM. Insulin and Cardiovascular disease. Paris Prospective Study. *Diabetes Care* 1991; 14(6): 461-69.
6. Reaven, GM. Banting Lecture 1988: Role of Insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-607.
7. DeFronzo RA.; Ferranini, E. Insulin Resistance: a Multifaceted Syndrome Responsible for NIDDM, Obesity, Hypertension, Dislipidemia and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Diabetes Care* 1991; 14:173-94.
8. Celermeyer, DS.; Sorensen, KE. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340:1111-15.
9. Lehmann, ED.; et al. Non-invasive assessment of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Lancet* 350(Suppl): S114-S119.
10. Cohen, RA. Dysfunction of vascular endothelium in diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 87:V67-V76.
11. Porta, M. The effects of high glucose on endothelial cell function. En Rifkin, H.; et al. *Diabetes* 1991. Amsterdam: Excerpta Medica; 1991: 683-688.

-
12. Kashiwagi, A.; Kikkawa, R. Abnormal glutathione redox cycle in cultured human endothelial cells for the pathogenesis of diabetic vascular complications. En Rifkin, H.; et al. *Diabetes* 1991. Amsterdam. Excerpta Medica; 1991: 679-682.
 13. Ceriello, A.; Dello Russo, P.; et al. High glucose induces antioxidant enzymes in human endothelial cells in culture. Evidence linking hyperglycemia and oxidative stress. *Diabetes* 1996; 45(4): 471-7.
 14. Chakir, M. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 996; 54(1): 45-51.
 15. Ceriello, A.; Quatraro, A.; Giugliano, DM. Diabetes mellitus and hypertension: the possible role of hyperglycaemia through oxidative stress. *Diabetologia* 1993; 36: 265-66.
 16. Khawand, CE.; Jamart, J.; et al. Hemostasis variables in type 1 diabetics without demonstrable vascular complications. *Diabetes Care* 1993; 16: 1137-1145.
 17. Schneider, DJ.; Nordt, TK.; Sobel, BE. Stimulation by proinsulin of expression of plasminogen activator inhibitor type 1 in endothelial cells. *Diabetes* 1992; 41:890-895.
 18. Miaello, M.; Boeri, D.; et al. Increased expression of tissue plasminogen activator and its inhibitor and reduced fibrinolytic potential in human endothelial cells cultured in elevated glucose. *Diabetes* 1992; 41: 1009-1015.
 19. Morise, T.; Takeuchi, Y.; et al. Increased plasma levels of Immunoreactive Endothelin and Von Willebrand Factor in NIDDM Patients. *Diabetes Care* 1995; 18(1): 87-89.
 20. Hodgerbrugge, N.; Verherk, A.; et al. Hypertriglyceridemia enhances Monocyte Binding to Endothelial Cells in NIDDM. *Diabetes Care* 1996; 19(10): 1122-25.
 21. Tschoepe, D. Adhesion molecules influencing atherosclerosis. *Diabetes Research And Clin Prac.* 1996; 30 Suppl: S19-S24.
 22. Aschner M., P. Disfunción endotelial en diabetes mellitus. *RCC* 1998; 6(5): 287-291.
 23. Baumgartner-Parzer, SM.; Wagner, L.; et al. High glucose-triggered apoptosis in cultured endothelial cells. *Diabetes* 1995; 44(11): 1323-27.
 24. Assman, G.; Schulte, H. Relation of high density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease. (The PROCAM experience). *Am J Cardiol* 1992; 70: 733-37.
 25. Garber, AJ.; Vinik, A.; Crespin, SR. Detection and management of lipid disorders in diabetic patients: a commentary for clinicians. *Diabetes Care* 1992; 15: 1068-74.
 26. Pyorala, K.; Pedersen, TR; et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20: 614-20.
 27. Turner, RC; Millns, H.; et al. For the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *Br Med J* 1998; 41 (suppl): A7.
 28. Anastasiou, E.; Lekakis, JP.; et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 2111-15.

EL MÉDICO INTERNISTA: RECURSO HUMANO IMPRESCINDIBLE EN UN SISTEMA DE SALUD

Mario Ogni C.*
Héctor Marcano A.**

Los avances científicos y tecnológicos paulatinamente incrementan el costo de la salud y sabemos que los recursos son finitos y las demandas infinitas, esto lleva a decidir cuánto del Producto Interno Bruto, debe ser dedicado a salud y en dónde debe ser invertido para mayor eficacia y eficiencia, por lo tanto la atención primaria de salud es primordial por ser realizada por generalistas con atención holística del paciente, familia y comunidad, a bajo costo y con resolución de más del 80% de los problemas de salud, lo cual no puede ser realizado por especialistas de campo limitado, quienes no tienen la visión integral del generalista y muchas veces necesitan de exámenes o tecnología costosa, y en muchos casos innecesarios. Un País con recursos limitados debe formar generalistas en un 50%, lo cual lleva a reestructurar las necesidades de especialistas en el país y a las Universidades dirigir sus esfuerzos a formar generalistas que permanezcan como tales y al M.S.A.S., a utilizar estos médicos en el sistema de salud ofreciendo cargos bien remunerados, posibilidades de promoción, recursos, que disminuya la subespecialidad que conllevaría a un mayor costo en educación y luego en la atención médica. Para prestar atención médica de buena calidad y a un bajo costo debe existir un esfuerzo

mancomunado de la sociedad, universidad y gobierno en la reestructuración del sistema de salud, en donde la atención primaria sea la base fundamental y es aquí donde el Internista Generalista prestaría una excelente contribución con visión integradora y de resolución de problemas a bajo costo, y excelente servicio al solucionar un altísimo porcentaje de los problemas médicos, fomentar la salud en la prevención, atención y rehabilitación, así como también disminuyendo la innecesaria hospitalización¹.

SITUACIÓN DE LA MEDICINA INTERNA EN LOS ÚLTIMOS TREINTA AÑOS

“SALUD PARA TODOS EN EL AÑO 2000”

Esta consigna proveniente de la Declaración de Alma Ata en 1978², constituye en el fondo un llamado de la comunidad mundial, al esfuerzo y estímulo de la atención primaria para el logro de este ambicioso objetivo.

Si bien esto luce improbable como todos sabemos, ello no disminuye en modo alguno la importancia y solidez de la atención y cuidados primarios dentro del Sistema Nacional de Salud de cualquier Nación, sea desarrollada o no. La Medicina Interna como disciplina integradora y holística tiene indudablemente un fuerte papel que jugar dentro de esta concepción, sin embargo, ello no se ha llevado a cabo como era de esperarse debido a una serie de circunstancias que analizaremos brevemente.

* Profesor de la Cátedra de Clínica y Terapéutica A. Escuela de Medicina Luis Razetti U.C.V. Vice-Presidente de la S.V.M.I.

** Profesor de la Cátedra de Clínica y Terapéutica A. Escuela de Medicina Luis Razetti U.C.V. Tesorero de la S.V.M.I.

*** Conferencia en la Academia Nacional de Medicina. Noviembre 1998

SITUACIÓN DE LA MEDICINA INTERNA EN LOS ÚLTIMOS 30 AÑOS

La especialidad ha experimentado múltiples vaivenes en el curso de los años. Un impacto particular fue provocado por el inmenso desarrollo tecnológico de la medicina y la expansión del conocimiento médico que dieron origen a la creación de sub-especialidades dentro de la Medicina Interna, las cuales se tornaron mas atractivas en términos económicos e incluso profesionales, cambiando el estamento de Frerichs y Leyden, al fundar la Sociedad Alemana de Medicina Interna en 1882 "El cultivo del intelecto es la base fundamental y el cerebro el mejor instrumento", estableciendo otros paradigmas dentro del ejercicio médico. De tal manera que en la década de los 80, las dos terceras partes de los Internistas de Estados Unidos, se dedicaban posteriormente a una sub-especialidad, y en Venezuela este fenómeno alcanzó el 80%.

Esta situación ha sido analizada incluso en los Congresos Nacionales de Medicina Interna y se involucran en su génesis diversos factores tales como:

- 1.- Falta de continuidad en las políticas oficiales, que llevaron a la creación de los cursos de post-grado.
- 2.- Eliminación de la división de Medicina Interna del M.S.A.S.
- 3.- Efectos de la práctica médica prevalente.
- 4.- Factores relacionados con diseños curriculares.
- 5.- Conceptos poco claros de la especialidad.
- 6.- Factores económicos.
- 7.- Utilización de la Medicina Interna como prelación de sub-especialidades clínicas³.

También ha sido analizada por el American College of Physicians en Norteamérica, donde los factores que afectan la elección de la Medicina Interna como especialidad han sido⁴:

- 1.- Énfasis en sub-especialidad y el paciente hospitalizado.
- 2.- Visión negativa de la Medicina Interna durante entrenamientos previos.
- 3.- Falta de exposición a cuidados primarios y ambulatorios.
- 4.- Pocos modelos de Generalistas.

- 5.- Campo de conocimiento extenso y cambiante que resulta intimidante.

Ello generó desaliento dentro de la Medicina Holística, quienes se sintieron menospreciados e incluso afectado desde el punto de vista económico.

Sin embargo este fenómeno trajo consigo el debilitamiento de la atención primaria, con el incremento de los gastos y costos en niveles superiores de atención, y un deterioro en la salud del pueblo venezolano; por supuesto, aunado a otros factores que no entraremos a analizar en estos momentos.

Esta situación presente no solo en Venezuela, sino en otras partes del mundo, particularmente en EE.UU, donde los enormes gastos financieros y los costos gigantescos que generaba la manutención del sistema estadounidense llevaron nuevamente las miradas hacia la atención primaria como una alternativa eficaz, tanto para mejorar los niveles de gastos como para proporcionar atención de alta calidad a bajo costo. Ello conlleva necesariamente al relanzamiento y fortalecimiento de la Medicina Interna como la especialidad llamada a ocupar ese importante espacio y rendir dividendos y beneficios a la salud del pueblo Venezolano.

EL MÉDICO INTERNISTA EN LA EMERGENCIA

Los Servicios de Emergencia son Departamentos de creciente complejidad con capacidad para prestar asistencia activa y óptima que será continuada en otra dependencia donde luego será ubicado el paciente. A las emergencias acuden pacientes que requieren diversos niveles de atención desde casos ambulatorios hasta situaciones de muerte inminente sea por enfermedad o accidente. La atención a cada nivel requiere de amplia formación integral en el diagnóstico y terapéutica, y de adecuada utilización de procedimientos y destrezas propias para el enfermo en condición de urgencia. Son múltiples las patologías que pueden requerir atención de emergencia y muy variadas las conductas iniciales posibles; en esta situación el Médico Internista se hace sentir ya que ante la diversidad de situaciones está integralmente formado y su participación es decisiva. Para el médico internista resulta fácil ampliar su campo hacia áreas específicas de la medicina de emergencia que para otros especialistas con menor formación integral.

En los portadores de patologías médicas de urgencia actúa directamente el Médico Internista mediante un rápido y preciso diagnóstico e instaurando la terapéutica adecuada, incluyendo apoyo vital avanzado. En otros con problemas quirúrgicos el Internista colabora con el diagnóstico y en pacientes con trauma grave presta medidas de soporte vital.

En pacientes con patología médica que requieren cirugía de urgencia el Médico Internista evalúa, y compensa los problemas antes de la intervención.

En condiciones menos urgentes, el Médico Internista es también de invaluable utilidad por su capacidad de discriminación de múltiples problemas y servir en la orientación diagnóstica y su eventual referencia.

En este medio con diversos especialistas y equipos multidisciplinarios de trabajo cobra importancia la figura del Médico Internista; su actitud médica global, su capacidad para discriminar, ponderar, equilibrar, su facilidad para trabajar en grupo, su protección al paciente se constituye en el factor fundamental de los servicios de emergencia. Por lo antes señalado el Médico Internista debe asumir las funciones de organizar y dirigir los servicios de emergencias actuando con diversos pacientes y patologías que ameritan una atención integral.

Para concluir, el 70% de todas las consultas de emergencia la resuelven Médicos Internistas en la propia emergencia o en los servicios de Medicina Interna⁵.

PAPEL DEL INTERNISTA EN LOS NIVELES SUPERIORES DE ATENCIÓN

Uno de los problemas más antiguos que han afectado la organización hospitalaria en Venezuela es la muy frecuente ausencia de la departamentalización, en nuestro centro de atención de tercer nivel. Ello ha llevado a la creación de feudos cada uno con funcionamiento y organización independiente, lo que ha implicado en muchos casos la desvinculación entre los diversos servicios, con retardo en la atención de interconsultas, prolongación de estancia hospitalaria y duplicidad de esfuerzos y gastos.

Nosotros creemos firmemente en que el funcionamiento en forma de departamentos podrá agilizar la dinámica hospitalaria, reducir tiempo de estancia dentro del centro y además reducir considerablemente los costos en salud. El Médico

Internista es quien por naturaleza propia debe asumir esta tarea y por ende la dirección de dichos departamentos, donde además debe mantener la responsabilidad directa sobre el enfermo.

La política antidepartamental dificulta una sana administración e insiste en una distribución diferencial de camas por servicios, lo cual estimula el aislamiento y aleja los recursos de la demanda real.

Asimismo los servicios de apoyo diagnóstico deben estar centralizados con personal idóneo para la técnica que ejecutan y no fraccionados.

El funcionamiento en departamentos, lograría la unión beneficiosa del Internista Generalista con el especialista de campo limitado compartiendo responsabilidades en el cuidado médico, complementándose para lograr una mejor calidad de asistencia enlazándose como unión beneficiosa y no como una competencia⁶.

En el trabajo hospitalario es donde tradicionalmente se ha desarrollado el Médico Internista, logrando excelentes resultados en la asistencia, docencia e investigación, pero con los cambios en la asistencia médica, deberá además cumplir una exitosa labor en la consulta externa⁷.

En Terapia Intensiva el Médico Internista por su carácter generalista puede ser de extraordinaria utilidad al contribuir al cuidado de múltiples patologías en diversos pacientes en condiciones críticas, en unión con especialistas de campo limitado.

El Internista como lo ha demostrado la experiencia de múltiples servicios de Medicina Crítica ha sido exitoso en cumplir esta misión, pues muchos de los jefes de estos servicios son Internistas⁸.

MEDICINA INTERNA Y ATENCIÓN PRIMARIA DE SALUD

En nuestro país, el cual está sumido en una profunda crisis económica y con un presupuesto deficitario dedicado a la salud, se hace imperativo el uso racional de los recursos, los cuales deben ser utilizados donde se provea el máximo bienestar al menor costo. En concordancia con la declaración de Alma Ata, la política de salud debe estar orientada a los cuidados primarios, y los médicos encargados de la misma deben ser Generalistas (Pediatras, Obstetras y Médicos

Internistas), los cuales podrían resolver el 80% de los problemas médicos y de la comunidad con alta eficacia y eficiencia y a bajo costo⁹.

El Médico Internista por su experiencia y calidad en la relación interpersonal con el enfermo desde el punto de vista humano y científico, la comprensión y atención de la salud y la enfermedad en forma integral, su capacidad de observación clínica y adecuado uso de recursos paraclínicos es el llamado a realizar este tipo de atención primaria, la cual tiene por características las siguientes:

- 1.- Primer contacto con el servicio de prestación.
- 2.- Fácil acceso.
- 3.- Continuidad en la atención.
- 4.- Integración en la asistencia.

Estas características establecen las condiciones necesarias para considerar a los médicos como aptos para esta prestación de servicio¹⁰.

Consideramos necesario reorientar la atención médica a los cuidados primarios sin que ello signifique un descuido en los otros niveles de atención, docencia e investigación, porque no significa el abandono de los avances científicos y tecnológicos sino su utilización racional.

Es en los cuidados primarios donde la Medicina Interna como Especialidad integradora en la atención médica se presenta con un vasto y promisorio campo de acción, en el cual se beneficiaría tanto la especialidad como la población al obtener una excelente atención a bajo costo.

Por lo tanto consideramos necesario un Sistema Nacional de Salud, en el cual la equidad, eficiencia, cobertura universal y participación social sea su característica, la estrategia en atención primaria sea su base fundamental y la descentralización una necesidad. Lo anterior así plasmado da origen a los Sistemas Locales de Salud (SILOS), que comprenden una población determinada, un área geográfica definida, y una unidad técnico administrativa.

De acuerdo a la OPS¹¹, los SILOS son concebidos como un conjunto de recursos de salud interrelacionados y organizados mediante un criterio geográfico poblacional, en zonas urbanas y rurales, diseñadas a partir de las necesidades de la población definidas en términos de riesgo y asumiendo la responsabilidad de la atención de los individuos, las familias,

los grupos sociales, y el ambiente con capacidad de coordinar los recursos disponibles sectoriales o extra sectoriales, facilitar la participación social y contribuir al desarrollo del sistema nacional de salud al cual vigoriza y confiere una nueva direccionalidad.

Para su cabal funcionamiento los SILOS requieren integrar los recursos de salud, incluidos los hospitales, centros y puestos de salud en una red de servicios interrelacionados con niveles de atención acordes con las necesidades de salud de la población.

En cuanto a la asistencia se refiere, los SILOS deben lograr un cabal funcionamiento de los tres niveles de atención, aplicando los postulados de Levell y Clark: Promoción, restauración, y rehabilitación de la salud, "guardando una intensidad y una proporción entre ellos según el caso el nivel de atención, el grupo poblacional y otros".

En la medida en que la dotación y capacidad del personal del primer nivel de atención permita referir menos casos a los otros niveles y que en general los dos primeros niveles asuman una adecuada capacidad resolutive ello redundará en la eficacia y eficiencia de los tres niveles, y se podrá dar respuesta a los desafíos de equidad, calidad, y eficiencia¹².

La medicina ambulatoria adquiere así una importancia relevante y se considera uno de los pilares fundamentales de los SILOS.

Los Médicos Internistas como generalistas con una gran experticia clínica realizan su trabajo con la mayoría de sus pacientes en forma ambulatoria; además dadas las propiedades inherentes al ejercicio de la Medicina Interna generalista ella ofrece la posibilidad a un denso sector de la población desde la adolescencia hasta la senectud, de ser atendido por un médico integral debidamente entrenado en los aspectos teóricos y prácticos y ante variadas y múltiples manifestaciones patológicas dentro del campo de la clínica médica, con la aplicación de los principios básicos de la promoción, curación, y restauración de la salud y que además por la experiencia que posea sea igualmente capaz en el entorno de la eficacia y eficiencia de resolver un elevado porcentaje de los problemas que lo afectan, que es uno de los lineamientos básicos de los SILOS.

Esto coloca al Internista Generalista como eje fundamental de la medicina ambulatoria el cual a través de su entrenamiento lograría una asistencia de altísima calidad y a

bajo costo, y el recurso humano estaría conformado por más de dos mil Internistas y en los 18 post-grados universitarios de los cuales egresan 110 internistas anualmente, los generalistas del futuro. No aprovecharlos significaría una pérdida irreparable para la sociedad, la universidad y el país.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ogni M, Castro R, Cuadra C. Medicina Interna en 1996. Análisis de la Especialidad. *Med. Intern.* Caracas 1996; 12:33-36.
- 2.- Conferencia de Alma-Ata: O.M.S./Uniceff 1978.
- 3.- Moros Ghersi C.A. Historia de la Enseñanza de Post-Grado de Medicina Interna en Venezuela (1959-1966). *Med. Intern.* Caracas 1996; 12(1): 23.
- 4.- American College of Physicians. Posición Paper. The Role of the future internist defined. *Ann Intern. Med.* 1994; 121: 616.
- 5.- Cavallin E. El Internista en los Servicios de Emergencia. *Med. Intern.* Caracas 1986; 2: 34-35.
- 6.- Pérez G., Castro R., Boccardo C., Troccoli M., Salazar E., Anselmi M., Pacheco E. Ponencia Central VI Congreso Venezolano de Medicina Interna. Caracas 1990. memorias.
- 7.- Wuani H, Prado R, Rajoy A, Ogni M, Duque J, Paiva A, Documet H, Pérez R. Ponencia Central VI Congreso Venezolano de Medicina Interna. Caracas 1990. Memorias.
- 8.- López Gómez L.E. Papel del Médico Internista en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Med. Intern.* 1985; 1: 230-231.
- 9.- Montes de Oca I. El Internista y los Cuidados Primarios. *Med. Intern.* 1985. 1: 149.
- 10.- Montes de Oca I. La Medicina Interna una especialidad imprescindible en los diferentes cuidados médicos en salud pública. *Med. Inter.* 1989 5: 113-124.
- 11.- Organización Panamericana de la Salud. Desarrollo y Fortalecimiento de los Sistemas Locales de Salud. Washington D.C. Documento C.D. 33/14 1989.
- 12.- Moros Ghersi C.A. El Internista y los Sistemas Locales de Salud (SILOS) *Med Intern.* 1991; 7:99-104.

RESISTENCIA A LA INSULINA Y ACTIVACIÓN PLAQUETARIA

Sydney González*, Esther Sandra* y Norma Bosch**

RESUMEN

Objetivos: Demostrar la presencia de activación plaquetaria en pacientes con DM tipo 2 de reciente diagnóstico no tratados y en individuos hiperinsulinémicos no diabéticos.

Pacientes y Métodos: Se usó una campaña de despistaje para DM. Se incluyeron 29 pacientes; 4 tenían DM con hiperinsulinemia (grupo A), 9 tenían hiperinsulinemia sin DM (grupo B), 9 eran diabéticos (grupo C) y 7 voluntarios representaron los casos controles (grupo D). Se realizaron los siguientes exámenes a todos los pacientes: perfil lipídico completo, glicemia e insulina plasmática en ayunas, fibrinógeno, volumen medio plaquetario y activación plaquetaria a través de citometría de flujo.

Resultados: Usando el método estadístico ANOVA, las comparaciones intergrupales del Índice de Masa Corporal, insulina y glicemia plasmática en ayunas fueron significativas.

Cuando comparamos la activación plaquetaria entre los grupos B y C, $p=0,381$ (n.s.). En contraste al comparar los pacientes del grupo B (hiperinsulinémicos sin DM) con los casos controles se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa, $p=0,000$.

Conclusión: Los pacientes hiperinsulinémicos sin DM tienen una activación plaquetaria incrementada similar a los pacientes con DM.

Palabras Claves: Hiperinsulinemia, diabetes mellitus, activación plaquetaria.

ABSTRACT

Objective: To demonstrate the presence of platelet activation in untreated patients with recent diagnosis of DM 2, compared with healthy individuals, who had hyperinsulinemia.

Patients and Methods: We used a screening survey of DM. Among the 29 patients included 4 were hyperinsulinemic with DM (group A), 9 had hyperinsulinemia without DM (group B), 9 were diabetic (group C), and 7 volunteers were control cases (group D). Tests done to all were the following: complete lipid profile, fasting glucose, fasting insulin, fibrinogen, platelet mean volume and platelet activation was measured by flow cytometry.

Results: Using the ANOVA statistical method, the intragroupal comparison of body mass index, insulin and glucose were significant. When we compared platelet activation among both group B and C, $p=0,381$ (n.s.). In contrast, when comparing patients of group B (hyperinsulinemic, non-diabetic) with control cases, a statistical significant difference was obtained, $p=0,000$.

Conclusion: Non diabetic hyperinsulinemic patients have an increased platelet activation similar to diabetic patients.

Key words: Hyperinsulinemic, diabetes mellitus, platelet-activation.

* Residentes post-grado Medicina Interna. Hospital General del Oeste. Los Magallanes. Caracas.

** Hematólogo. Banco Municipal de Sangre. Caracas.

Trabajo Galardonado con Premio Carlos Moros Ghersi; otorgado por la SVMl.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares representan la mayor causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes diabéticos no insulino dependientes. El rol de la hiperglicemia está claramente relacionado con el daño a la microvasculatura, pero su participación en la aterogénesis de los grandes vasos es aún controversial⁽¹⁾. El conocimiento de la homeostasis de la glucosa ha crecido, la resistencia a la insulina emerge claramente como una importante causa de intolerancia a la glucosa que progresa hacia diabetes tipo 2, y puede además jugar un papel muy importante en otras condiciones patológicas⁽³⁾.

Se atribuye un papel importante a las plaquetas activadas en la aterosclerosis de los pacientes diabéticos^(4,5,6). Las plaquetas de los pacientes diabéticos muestran hiperagregabilidad y un alto nivel de activación plaquetaria, esto se observa también en pacientes con diabetes de reciente comienzo⁽⁴⁾. Las alteraciones por la hiperreactividad plaquetaria tales como: positividad de P-selectina, detección de niveles de micropartículas o incrementos de la agregación plaquetaria están asociados a la producción de eventos trombóticos^(7,9), donde la formación de los microtrombos plaquetarios pueden participar tanto en el desarrollo como en la progresión de la aterosclerosis en estos pacientes, independientemente de la coexistencia de hiperlipidemia⁽⁹⁾. Las plaquetas activadas operan por tres mecanismos: 1) microembolización de capilares, 2) progresión local de lesiones vasculares preexistentes por secreción de sustancias vasoconstrictoras, mitogénicas y oxidativas⁽⁹⁾; y 3) estableciéndose una asociación entre la generación de radicales libres y la activación plaquetaria⁽¹³⁾; estos mecanismos pueden contribuir a eventos arteriales trombóticos de pronóstico limitado⁽⁹⁾. La P-selectina y niveles de micropartículas son indicadores de la activación plaquetaria y se encuentran significativamente altos en los pacientes diabéticos; así como también los niveles del PAI-I (Inhibidor del activador del plasminógeno)⁽³⁾. Se conoce que estas micropartículas tienen actividad protrombinasa, sugiriendo que ellas pueden promover las complicaciones vasculares en pacientes a los que se les induce diabetes y pueden ser usados como marcadores de enfermedad vascular^(3,6); hay resultados que sugieren que las partículas derivadas de las plaquetas están involucradas en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis en pacientes con diabetes mellitus⁽⁷⁾. Otro marcador de activación y función plaquetaria es el volumen medio plaquetario, el cual está aumentado en patologías que representan factores de riesgo cardiovas-

cular tales como diabetes mellitus tipo 2 e hipercolesterolemia y en la actualidad se estudia su importancia epidemiológica, particularmente la trombomegalia como factor de riesgo relacionado a enfermedad vascular⁽⁴⁾. Estudios anteriores han demostrado la importancia de las propiedades funcionales de las plaquetas en pacientes diabéticos; las cuales incrementan su capacidad de formación de tromboxano y del número funcional de los receptores de glicoproteínas GPIb y GPIIb/IIIa, que participan en la adhesión y formación de agregados plaquetarios⁽⁹⁾.

Existen múltiples formas de estudiar la función plaquetaria. La agregación plaquetaria es la más ampliamente utilizada y aceptada en los laboratorios clínicos; sin embargo, para ciertos propósitos, resulta limitado en su sensibilidad y especificidad. Actualmente la citometría de flujo se introduce como un método ideal para evaluar la activación de las plaquetas, siendo sensible y específico; ha sido útil además en la detección de marcadores de activación plaquetaria y en la expresión de la P-selectina (CD62P), la cual es un componente de membrana de organoides intracitoplasmáticos, que también sirve para estudiar la presencia de agregados plaquetarios y de micropartículas, así ha demostrado gran utilidad en la investigación clínica de la activación plaquetaria^(2, 20).

El rol del stress oxidativo y la activación plaquetaria en el desarrollo y la evolución de las complicaciones vasculares en la diabetes no está claro. Ellas pueden ser la consecuencia de enfermedad vascular establecida o un factor de contribución para la evolución de la aterosclerosis⁽⁷⁾. En muchos diabéticos, se han observado alteraciones en el componente de la coagulación y la fibrinólisis; estas alteraciones fueron estudiadas extensamente debido a sus interrelaciones con el desarrollo de lesión vascular aterosclerótica. Un incremento de la tendencia a formar trombos, está relacionada con el síndrome de resistencia a la insulina; en éstos aumenta la concentración de fibrinógeno, factor VII, factor de von Willenbrand y del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-I)⁽¹³⁾.

Las plaquetas de los pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2 tienen un incremento de la sensibilidad a la agregación en respuesta a los agonistas, incluyendo ADP, colágeno, ácido araquidónico, PAF o trombina, aunque se ha encontrado diferencias entre esta hipersensibilidad sea primaria o secundaria al establecerse la enfermedad vascular debido a los

hallazgos de plaquetas hipersensibles en pacientes no diabéticos con complicaciones vasculares^(5, 11). Sin embargo, en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, en niños diabéticos se encuentra esta alteración en ausencia de complicación vascular⁽⁵⁾: al igual que en las plaquetas de los diabéticos de reciente instalación y en individuos con riesgo marcado de presentar diabetes⁽¹²⁾. Se ha reportado hiperactividad plaquetaria y/o activación de plaquetas circulantes en muchas otras condiciones como: angina inestable, infarto del miocardio agudo, angioplastia, puentes coronarios, accidentes cerebrovasculares, hábito de fumar, hiperlipoproteinemia, stress emocional, ejercicio y plaquetas almacenadas para transfusiones⁽²⁾.

Se ha establecido una clara relación entre la resistencia a la insulina y la progresión hacia diabetes, manifestándose con un aumento de la glucosa plasmática en ayunas e intolerancia glucosada, por otra parte; el síndrome de resistencia a la insulina está reconocido como un factor de riesgo cardiovascular, se acompaña usualmente de niveles bajos de HDL, hipertensión e hipertrigliceridemia, la cual es un índice del aumento de LDL, e incremento de los niveles de PAI-I⁽¹⁴⁾. Estos conceptos nos hacen pensar en que hay correlación con aterogenicidad, y el PAI-I es un factor de riesgo cardiovascular, probablemente porque inhibe la fibrinólisis. De esto se desprende que la resistencia a la insulina contiene un gran número de elementos que pueden aumentar el riesgo cardiovascular^(14, 18).

Se ha observado que gran número de individuos obesos son resistentes a la insulina, la intolerancia a los carbohidratos en sujetos con sobrepeso está asociada a disminución de la sensibilidad a la insulina y un incremento al riesgo de desarrollo de diabetes tipo 2⁽¹⁵⁾. El camino más práctico de verificar resistencia a la insulina parece ser la medición de concentración de insulina plasmática en ayunas, ya que valores altos de insulina en plasma reflejan resistencia a la insulina y son predictivos de desarrollo de diabetes⁽²¹⁾. Hay evidencia de que los niveles de insulina son altos en poblaciones que están predispuestas a prematura o excesiva enfermedad vascular y que niveles elevados de insulina están asociados con enfermedad de los grandes vasos en pacientes diabéticos no insulino dependientes; también se ha encontrado hiperinsulinemia con niveles de glicemia normales o solo ligeramente elevados⁽¹⁶⁾ en individuos que aunque no son obesos en base a su peso y talla son parecidos metabólicamente a personas con obesidad: son hiperinsulinémicos,

predispuestos a diabetes mellitus tipo 2 e hipertrigliceridemia y con enfermedad cardíaca coronaria prematura. En conclusión, la resistencia a la insulina está relacionada a enfermedad cardiovascular y muchas de sus manifestaciones y está asociada a otros factores de riesgo conocidos⁽¹⁹⁾.

Por este motivo, nosotras quisimos evaluar la activación plaquetaria en pacientes con hiperinsulinemia: diabéticos y no diabéticos.

En base a todas las evidencias citadas nos planteamos evaluar la activación plaquetaria en paciente hiperinsulinémicos aún en ausencia de criterios diagnósticos de diabetes.

OBJETIVOS

General

Demostrar la activación de las plaquetas de individuos con Diabetes Mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico no tratados y de individuos con hiperinsulinemia que no tienen diabetes.

Específicos

- 1.- Describir el comportamiento de las plaquetas en individuos con resistencia a la insulina.
- 2.- Demostrar que las plaquetas activadas son capaces de liberar factores o activar células que puedan lesionar el sistema vascular y producir lesión.
- 3.- Establecer una relación entre la activación plaquetaria en pacientes con resistencia a la insulina y la progresión de enfermedad vascular una vez concluida esta primera evaluación.

HIPÓTESIS

“Si la hiperinsulinemia se acompaña de activación plaquetaria, entonces este efecto aumentará el riesgo de enfermedad cardiovascular”.

POBLACIÓN, MATERIALES Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio transversal, descriptivo con comparaciones intergrupales cuya recolección de datos fue realizada entre marzo y octubre de 1998; el reclutamiento de pacientes se efectuó en base a los siguientes criterios de inclusión:

1) Pacientes de ambos sexos, 2) edad comprendida entre 30-55 años, 3) Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico no tratados, sin complicaciones agudas o crónicas y 4) pacientes hiperinsulinémicos, con o sin diabetes. Como criterios de exclusión se tomaron: 1) antecedentes clínicos de enfermedad coronaria, vascular periférica o cerebro-vascular, 2) antecedentes de tabaquismo crónico, 3) hiperlipidemia y 4) Hipertensión arterial. Se seleccionaron las muestras realizándose cuatro campañas de despistaje de diabetes en el Hospital General del Oeste, en la población de Catia, para lo cual utilizamos el método de glicemia capilar en ayunas con cintas reactivas para Glucometer®, se logró realizar esta prueba a 350 individuos de los cuales 32 tuvieron glicemia capilar en ayunas por encima del valor establecido según los criterios del reporte del comité de expertos en el diagnóstico y clasificación de diabetes mellitus⁽¹⁾; a éstos se les realizó: 1) Historia clínica, 2) Cuestionario o autoreporte para identificar la presencia de enfermedad cardiovascular⁽¹⁹⁾, 3) perfil de química sanguínea: TAG, colesterol total, HDL, LDL, VLDL, fibrinógeno, niveles de insulina y glucosa plasmática en ayunas. El grupo control fue seleccionado al azar entre adultos sanos, siguiendo la misma metodología clínica y paraclínica que a los individuos seleccionados como pacientes, de ellos 9 individuos presentaron hiperinsulinemia y se pudieron incluir como un grupo de hiperinsulinemia sin diabetes. Siete sujetos sanos conformaron el grupo control.

La muestra quedó constituida por cuatro grupos, definidos como: 1) pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con hiperinsulinemia (n=4), 2) Pacientes no diabéticos con hiperinsulinemia (n=9), 3) pacientes diabéticos sin hiperinsulinemia (n=9), 4) grupos control (n=7).

Medición de glicoproteínas de la membrana plaquetaria.

Para la realización de esta técnica se seleccionó a dos controles y a cuatro pacientes con hiperinsulinemia, no diabéticos, sometidos a los mismos criterios de inclusión y exclusión para el protocolo de estudio a los que por punción de la vena antecubital se obtuvo 2,7 ml de sangre total en tubos Vacutainer® con citrato de sodio al 3,8% utilizando el Kit Cytoquant™ Platelet (Laboratorios Diagnostica Stago 92600 ASNIERES-SURSEINE FRANCE) para medición de glicoproteínas de membrana plaquetaria, GpIIb/IIIa, GpIb,

GpIIIa y GPMI40; luego de fijadas las plaquetas la intensidad de fluorescencia es medida por citometría de flujo. La intensidad de fluorescencia es directamente proporcional al número de glicoproteínas expresada en la superficie de las plaquetas.

Medición de P-Selectina (CD62P)

A todos los grupos se le tomó muestras de acuerdo a la siguiente técnica: de la vena antecubital sin torniquete y con scalp N° 21, se descartó 3 ml de sangre completa (para evitar activación), extrayéndose 4,5 ml para ser colocado en tubos Diatube Vacutainer® (tubos con inhibidores de activación plaquetaria). Las muestras se sometieron a centrifugación (800 rpm) por 15 min a temperatura ambiente para separar plasma rico en plaquetas (PRP). Se colocaron 50 µL de PRP en tubos de polipropileno 12x75 mm se añadió 10 µL de CD4IaFITC (Pharmlingen a Becton Dickinson Company) para identificar las plaquetas y 10 µL de CD62PE (P-selectina) (Beeton Dickinson Company). Luego de 10 minutos, las muestras fueron incubadas a temperatura ambiente con concentraciones de ADP 0,15 µM por cinco minutos en un mezclador orbital a 120rpm; posteriormente son fijadas añadiendo paraformaldehído al 2%, e incubadas por 10 min a temperatura ambiente luego son diluida con 1 ml de PBS (buffer fosfato salino pH 6). Después a 2 horas las muestras fueron analizadas por citometría de flujo⁽²⁰⁾.

Citometría de flujo

Para la adquisición y análisis se utilizó el Citómetro de flujo FACSort (Becton Dickinson Immunocytometry Systems 2350 Qume Drive San José, CA 95131 1807) Software Lysis II. Se realizó la adquisición de 20.000 plaquetas, las cuales fueron identificadas por las propiedades de dispersión de la luz del rayo láser y la emisión de fluorescencia acoplada al anticuerpo CD4Ia (FSC/CD4IaFITC). Para medir activación plaquetaria se usó CD62PE (P-selectina) acoplado a ficoeritrina. La adquisición fue realizada en modo logarítmico velocidad baja (low setting). Los detectores fueron los siguientes: Threshold 268 FSC E00 SSC 290 FLI 545 FL2 615. Para el análisis de las plaquetas se dibujaron tres regiones utilizando un mapa de puntos (Dot Plot) con los parámetros antes descritos lo cual permitió la identificación de plaquetas libres (R1), microagregados (R2) y agregados (R3) y para el análisis de activación se

diseñó un segundo mapa de puntos en las regiones ya descritas con los parámetros CD4I FITC/CD62-PE lo cual permitió identificar el % de activación (figura 1).

Todas estas pruebas fueron analizadas y procesadas en el Hospital General del Oeste "Dr. José Gregorio Hernández" y Banco Municipal de Sangre del Distrito Federal en Caracas, Venezuela.

Análisis Estadístico

Las variables serán analizadas de forma descriptiva basándose en medidas de tendencia central y porcentaje, las variables (Glicemia e insulina plasmática en ayuno, colesterol total, HDL, LDL, fibrinógeno, IMC y VMP) serán comparadas intragrupalmente utilizando la prueba de Bartlett por homogeneidad de varianza y confirmado con la prueba de Kruskal-Wallis. Las comparaciones de las variables no homogéneas (variables de activación plaquetaria) serán analizadas usando una prueba no paramétrica, la prueba Mann-Whitney

o Wilconxon para dos muestras, equivalente a Kruskal-Wallis para dos grupos. La prueba exacta de Fisher se utilizará para comparar las variables IMC e insulina plasmática.

RESULTADOS

Para seleccionar los pacientes por grupo, se evaluó un total de 350 individuos, de los cuales 32 (9,14%) tuvieron glicemia capilar > de 126mg/dl; 22 (8,75%) cumplieron con los criterios de inclusión, se constituyen los grupos de la siguiente forma: El grupo A, formado por cuatro pacientes diabéticos con insulina plasmática elevada (18,18%). Del total de pacientes diabéticos, se seleccionó una muestra al azar de 9 individuos (40,90%) los cuales conformaron el grupo C. El grupo B estuvo conformado por 9 individuos no diabéticos con hiperinsulinemia; y el grupo control formado por 7 individuos sanos voluntarios. La muestra queda conformada por 29 individuos. Las variables en estudio se encuentran en cada grupo como se muestra en la tabla 1.

TABLA 1
CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA

	Grupo A N=4	Grupo B N=9	Grupo C N=9	Controles N=7	P
Edad	49	34,44	46,555	39,857	
Sexo F.	4	4	5	6	
M.		5	4	1	
IMC Kg/m ²	32,453 (2,838)	34,814 (4,362)	29,25 (4,785)	24,699 (5,357)	0,0017
Glicemia mg/dl	152,25 (19,015)	99,222 (11,563)	165,556 (21,472)	79 (4,123)	0,00000
Insulina Plasmática U/L	29,525 (9,563)	20,86 (2,643)	6,611(1,99)	8,757(3,099)	0,00000
Colesterol mg/dl	190,50(39,315)	190,333(30,594)	186,778(21,736)	187,9(30,005)	0,992
TG mg/dl ^o	95,75(33,609)	131,333(42,14)	125,222(62,227)	92,7(48,498)	0,2954
HDL mg/dl*	56,575(26,524)	40,589(7,148)	39,733(8,403)	51,35(18,847)	0,1364
LDL mg/dl*	108,75(25,669)	122,444(31,237)	122,778(16,576)	120(33,866)	0,8511
VLDL mg/dl**	22,75(22,17)	23,778(7,965)	28,556(18,742)	16,4(11,645)	0,2446
Fibrinógeno mg/dl	300(126,716)	289,889(105,50)	276,333(76,73)	183,3(48,332)	0,864
VMP **	10,25(1,489)	8,40(1,211)	8,83(1,266)	8,514(0,596)	0,0733

N= número de casos

Medias y desviaciones estandar (SD)

^oTriglicéridos

*Lipoproteínas de alta densidad

**Lipoproteínas de muy baja densidad

*Lipoproteínas de baja densidad

**Volumen medio plaquetario

Comparaciones intragrupales por análisis de varianza

TABLA 2
CUANTIFICACIÓN DE GLICOPROTEÍNAS DE MEMBRANA PLAQUETARIA

	C1	C2	P1	P2	P3	P4
GPIIb/IIIa basal	44,3	29,5	25	40,3	33,3	54,3
GPIIb/IIIa + TRAP	70,2	49,5	59	68,3	55,3	54,3
GpIb (CD42b) basal	34,3	20,1	29,5	19,5	29,5	24,3
GpIb + TRAP	29,3	7,36	15,1	5,4	15,1	28,3
GpIIIa(CD61) basal	46,3	34,9	19,7	40,3	40,3	34,6
GpIIIa + TRAP	70,2	49,6	39,6	57,3	56,3	55,3
GMP140(CD62P) basal	0	0	0	0	0	0
GPM140(CD62P) + TRAP	17,3	9,3	6,1	6,3	7,6	5,3

Valores esperados

	Basal	Activación con TRAP
GPIIb/IIIa(CD41a)	42±12	63±17
GPIb (CD42b)	34±9	14±8
GPIIIa (CD61)	51±9	66±14
GMP140 (CD62p)	<0,5	>1

Los valores son expresados como moléculas de glicoproteínas ligadas a la membrana plaquetaria x 10³

Al comparar la variable IMC entre los grupos A, B y C y el control se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa $p=0,001$ encontrándose criterios de obesidad entre dichos grupos. Los grupos C y A tuvieron glicemias >126mg/dl criterio para establecer diabetes mellitus y al compararlos con los grupos C y controles se obtuvo una $p=0,0000$ siendo estadísticamente significativo. Los niveles de insulina plasmática en ayunas resultaron ser estadísticamente significativos con una $p=0,0000$ al ser comparados los grupos A y B con los grupos C y controles. Así también al comparar los individuos con IMC >25 con los individuos con hiperinsulinemia hubo diferencias estadísticamente significativas con $p=0,014$. No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar otras características basales por lo que la muestra es homogénea para estas variables. No se evidenció relación entre grupos ni con parámetros de activación para la variable volumen medio plaquetario.

Cuantificación de glicoproteínas de membrana plaquetaria

Para estandarizar la metodología de activación plaquetaria por

citometría de flujo se utilizó el KIT CYTOQUANT PLATELET[®], lo que permitió evaluar los diferentes anticuerpos (glicoproteínas de membrana), su expresión y comportamiento dosis respuesta al agregar agonista (péptido activador del receptor de trombina TRAP); así también se pudo conocer el tamaño de las partículas plaquetarias y distinguirlas de otros grupos celulares (Glóbulos blancos y rojos). Esta técnica permitió distinguir con los patrones preestablecidos en el estuche, el tamaño normal de las plaquetas, agregados y micropartículas de nuestro estudio. Los resultados se muestran en la tabla 2. En la figura 13 representa la intensidad de fluorescencia de cada una de las glicoproteínas evaluadas en su estado basal y luego de añadir el agonista.

Comparación entre pacientes y grupo control

El análisis de comparación entre los grupos fue realizado por la prueba de Wilcoxon de la tabla 3 muestra los valores basales y de activación con ADP 0,15µM de la región de plaquetas libres, no se observaron diferencias estadísticamente significativas al ser comparados estos valores entre los cuatro grupos (Figura 1)

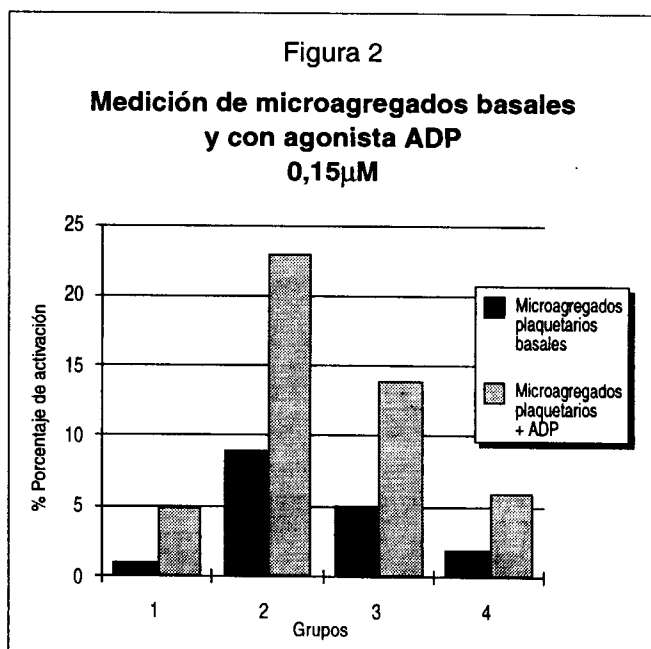
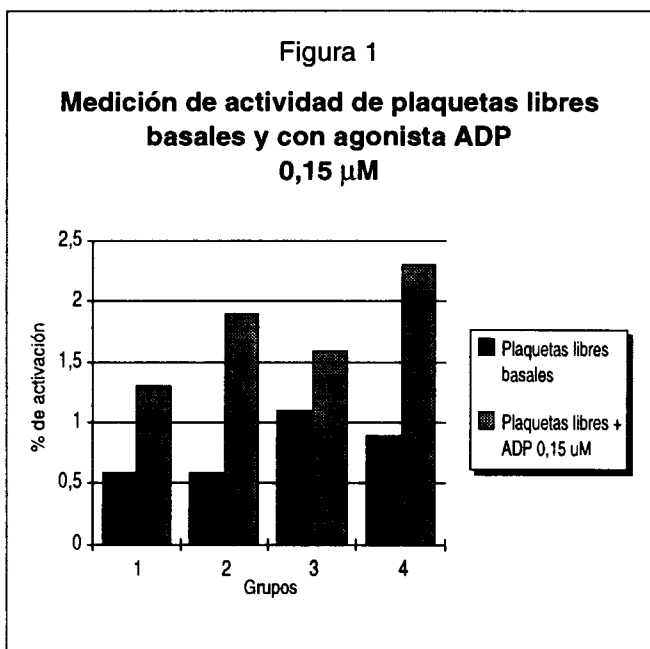


TABLA 3

MEDICIÓN DE ACTIVIDAD DE PLAQUETAS LIBRES BASALES Y CON AGONISTA (ADP 0,15 MM)

	BASAL p0,5365	Activado ADP 0,15mM p0,6213	
	Plaquetas libres	Plaquetas libres	Δ
Grupo A N=4	0,563	1,23	+0,67
Grupo B N=9	0,562	1,84	+1,2
Grupo C N=9	1,074	1,58	+0,5
Controles N=7	0,937	2,31	+1

La tabla 4 muestra los valores basales y de activación con ADP 0,15 μ M de la región de microagregados plaquetarios, no se observaron diferencias estadísticamente significativas al ser comparados los cuatro grupos (Figura 2).

TABLA 4

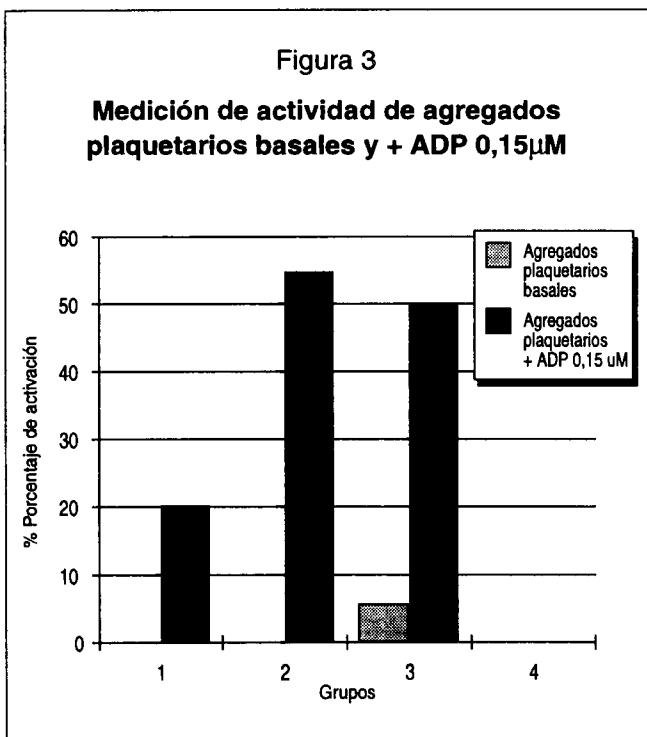
CUANTIFICACIÓN DE MICROAGREGADOS PLAQUETARIOS BASALES Y CON AGONISTA ADP 0,15 MM

	BASAL	Activado ADP 0,15mM	
	Microagregados plaquetarios	Microagregados plaquetarios	Δ
Grupo A N=4	1,035	5,03	+4
Grupo B N=9	9,337	20,806	+11
Grupo C N=9	5,232	14,148	+9
Controles N=7	2,02	6,02	+4

La tabla 5 muestra los valores basales y de activación de la región de agregados plaquetarios si hubo diferencias estadísticamente significativa al ser comparados cada uno de los grupos con los controles (Figura 3).

TABLA 5
CUANTIFICACIÓN DE ACTIVIDAD AGREGADOS
PLAQUETARIOS BASALES Y CON AGONISTA
(ADP 0,15MM)

	BASAL p:0,5275	Activado ADP 0,15µM p:0,0017
	Agregados plaquetarios	Agregados plaquetarios
Grupo A N=4	0	20,142
Grupo B N=9	0	54,620
Grupo C N=9	5,556	50,576
Controles N=7	0	0



Al comparar los individuos hiperinsulinémicos no diabéticos (grupo B) con sus controles observamos como se muestra en la tabla 6 que sólo se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al analizar la región de microagregados plaquetarios $p=0,003$ y la región de los agregados plaquetarios $p=0,004$.

TABLA 6
COMPARACIÓN DE ACTIVACIÓN BASAL
Y CON AGONISTA ENTRE PACIENTES
HIPERINSULINÉMICOS NO DIABÉTICOS
CON SUS CONTROLES

	Grupo B	Controles	P
Plaquetas libres basales	0,5	1,133	0,41
Plaquetas libres + ADP	2,57	2,316	0,56
Microagregados basales	9,337	2,02	0,663
Microagregados + ADP	20,86	6,027	0,03
Agregados basales	0	0	0
Agregados + ADP	54,62	0	0,004

DISCUSIÓN

La aterosclerosis, la diabetes y la hiperinsulinemia, han sido objeto de múltiples estudios en años recientes, que sólo han logrado abrir puertas del conocimiento en el intrincado mundo de las interacciones entre sistemas bioquímicos como son la coagulación, el endotelio, las dislipidemias; estas circunstancias motivan al investigador clínico a buscar elementos de juicio que puedan predecir condiciones clínicas futuras en base a elementos sencillos, tal y como lo planteamos en este caso: la activación plaquetaria.

La hiperinsulinemia observada en la muestra coincidió con aumentos del índice de masa corporal, estos pacientes presentaron obesidad moderada como ha sido descrito en la literatura⁽¹⁵⁾.

El volumen medio plaquetario ha sido descrito como un factor de riesgo para aterotrombosis cuando éste se encuentra elevado⁽⁴⁾; sin embargo los hallazgos de nuestro estudio no mostraron evidencias de esta alteración en ninguno de los

cuatro grupos evaluados, como la población estudiada representa una muestra pequeña; aumentar su tamaño sería recomendable para sensibilizar este factor.

La hipersensibilidad a los agentes agregantes de las plaquetas de los diabéticos tipo 2 se encontró en nuestro estudio en forma similar a la reportada en la literatura^(22, 23). Las plaquetas de nuestros pacientes diabéticos tuvieron una mayor sensibilidad a agregación secundaria con el agonista ADP el cual fue utilizado en dosis 10 veces inferiores a las utilizadas comúnmente en técnicas de agregación plaquetaria convencional y en citometría de flujo. La citometría de flujo como método de ensayo para evaluar la presencia de agregados plaquetarios fue descrita por Wenche y colaboradores, quienes estudiaron la formación de agregados plaquetarios, luego de la incubación de sangre completa o plasma rico en plaquetas con agonistas observando micro y macro agregados luego de estimulación, el método empleado en nuestro estudio combina cuantificación de agregados plaquetarios y expresión de CD62P utilizando PRP y no sangre total⁽²⁰⁾. Se utilizaron tubos especiales que inhiben la activación plaquetaria para evitar cualquier activación durante la manipulación. Así también el método de citometría de flujo nos permitió al ser utilizado para analizar la técnica de cuantificación de glicoproteínas, evaluar con gran sensibilidad y especificidad la distribución y tamaño de plaquetas, microagregados y agregados, método que aparentemente resulta ser 10 a 20 veces más sensible y específico que la agregación convencional, según el trabajo de Wenche y colaboradores⁽²⁰⁾.

Se evidenció en los controles un mayor porcentaje de plaquetas libres al ser comparadas con el resto de los grupos en estudio, aun cuando estos tuviesen o no Diabetes Mellitus, esta diferencia se debe a que en estos últimos se encuentra un mayor porcentaje de plaquetas formando agregados y microagregados, que resultaría en un menor número de plaquetas libres, sin que esto signifique necesariamente una mayor tendencia a la activación plaquetaria; por otra parte, el hecho de que el resto de los grupos muestren mayor porcentaje de agregados y microagregados plaquetarios, podría de igual forma sugerir mayor activación con menor cantidad de plaquetas libres.

Esto nos sugiere que las plaquetas libres como parámetro de activación plaquetaria es un método menos útil en nuestro estudio, es bien conocido la importancia de este parámetro en

otras patologías como lo son la aterosclerosis severa o trombosis venosa profunda donde sí se demuestra utilidad.

Los individuos hiperinsulinémicos tienen un factor de riesgo cardiovascular que puede estar asociado a su activación plaquetaria independientemente de otros factores bien conocidos como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial, tabaquismo, etc; la ausencia de estos factores de riesgo en la muestra estudiada en conjunto con la evidencia de activación plaquetaria demostrada, nos indica que tienen el mismo riesgo de activación plaquetaria que si tuvieran los ya conocidos factores de riesgo anteriormente nombrados, es decir la hiperinsulinemia por sí sola, es un riesgo para activación plaquetaria según los hallazgos de nuestro estudio. Conociendo las alteraciones de la agregabilidad plaquetaria, sería planteable evaluar específicamente otros parámetros de activación como lo son: el PAI-1, el TPA (péptido activador de la trombina), la polimerización del fibrinógeno, trombomodulina, para medir parámetros de coagulación, factor de Von Willebrand y factor VIIIa que son capaces de mediar lesión endotelial, como también expresión del factor tisular, factor VII activado y monocitos; los cuales podrían explicar al estar alterados, por qué vía la hiperinsulinemia es capaz de activar las plaquetas y como éstas, están implicados en la patogenia de la lesión endotelial, la génesis de aterosclerosis y fenómenos trombóticos en estos individuos.

Otras teorías sugieren que en la diabetes la lesión endotelial es debida a glicosilación de proteínas, por lo tanto es posible que niveles de glicemia que oscilen dentro de los límites superiores a la normalidad como cabría estudiar en los individuos hiperinsulinémicos logren glicosilar proteínas y puedan sufrir las mismas lesiones endoteliales que individuos con diabetes tipo 2, por lo que la medición de proteínas glicosiladas debería ser evaluada en estos pacientes⁽²²⁾.

La clara correlación establecida entre obesidad e hiperinsulinemia asociado a los resultados obtenidos en nuestro estudio nos llevan a plantearnos si la activación plaquetaria podría por sí sola ser considerado un factor de riesgo cardiovascular, y si ambos parámetros, niveles de insulina plasmática en ayunas y activación plaquetaria por citometría de flujo, deberían ser incluidos en la evaluación integral de todo individuo con obesidad. Otra interrogante que nos planteamos son las implicaciones terapéuticas para estos pacientes, ya que el uso de antiagregantes podría beneficiar a indivi-

duos en los cuales se observe incrementos de la agregabilidad y la activación de las plaquetas y si la medición de este factor podría ser utilizado como monitoreo de la respuesta terapéutica.

CONCLUSIONES

- 1.- Los pacientes con hiperinsulinemia tienen un incremento en la activación plaquetaria.
- 2.- Todos los pacientes evaluados con hiperinsulinemia fueron obesos.
- 3.- No se pudo establecer correlación entre el volumen medio plaquetario y activación plaquetaria.
- 4.- La activación plaquetaria de los pacientes hiperinsulinémicos no diabéticos fue similar a la de los pacientes diabéticos.
- 5.- Los resultados de activación plaquetaria obtenidos para pacientes diabéticos con y sin hiperinsulinemia son comparables a los reportados en la literatura.
- 6.- En el caso de los pacientes no diabéticos con hiperinsulinemia, la activación plaquetaria no parece estar relacionada con alteraciones de los niveles de colesterol, HDL, LDL y triglicéridos.
- 7.- El análisis de activación plaquetaria por citometría de flujo resultó ser un método útil, sencillo y eficaz, sin embargo su relación costo beneficio no ha sido evaluada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1997; 20:1183-1195.
2. J. A. Flow Cytometry: A clinical test of platelets function. *Blood*, vol 87, N° 12 (june 15), 1996. pp 4925-4936. 1996; 87(12): 4925-4936.
3. Meigs J., et al. Metabolic control and prevalent cardiovascular disease in non-insulin-dependent Diabetes Mellitus (NIDDM): the NIDDM patient Outcomes Research Team. *Am J Medicine*. 1997; 102:38-46.
4. Rauch U, Schwippert B, et al. Platelet activation in diabetes microangiopathy. *Platelet* 1998; 9:237-240.
5. Winnocour P. Platelet abnormalities in Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 1992; 41(suppl 2):26-31.
6. Suzuki M, Kawakatsu T, et al. Platelet derived microparticles in alloxan induced diabetes in rabbits. *Haemostasis* 1996; 26(4):228-32.
7. Namura S, Suzuki M, Katsura K, Xie G. Platelet derived microparticles may influence the development of atherosclerosis in Diabetes Mellitus. *Atherosclerosis*, 1995; 116:2.235-40.
8. Kahn N, Baiman W. Insuline-induce release of plasminogen activator from human blood platelet. Platelet Plasminogen activator. The american physiology Society. *Am. J. Physiol* 1995; 268 (Heart Circ Physiol. 37): H117-H124.
9. Tschoepe D, Roesen P. Platelet in diabetes: The role in the haemostatic regulation in atherosclerosis. *Semin Thromb Haemost*. 1993; 19(2): 122-8.
10. Reaven G, Lithell H, Landsberg. Hypertension and associated metabolic abnormalities. The role of insuline resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 111:374-381.
11. Mc Keigve PM, Marmot ME, Court YDS, et al. Diabetes, hiperinsulinemia and coronary risk factors in Bangladeshis in Eat London. *Br Heart J* 60: 1998; 60:390-396.
12. Tschoepe D, Driesch-E, et al. Activated platelet in subjects al increased risk of IDDM. *Diabetologia* 1997; 40(5):573-577.
13. Catella/Lawson F, Fitzgerald GA. Oxidative stress and platelet activation in Diabetes Mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 1996; 30:13-8.
14. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagl Fibrinolysis* 1996; 7:2,157-61.
15. Petersen KF, Hendler R, Prince T. et al. Studies on the mechanism of insuline resistance in obesity. *Diabetes*, 1998; 47:381-386.
16. Stout RW. Hiperinsulinemia and atherosclerosis. *Diabetes*, 1996; 45(suppl 3):545-546.
17. Ruderman N, Cjshoim D. The metabolically obese, normal weight individual revisited. *Diabetes*, 1998; 47:699-713.
18. Matsuda T. et al. Mechanism in disorders of coagulation and fibrinolysis in diabetes. *Diabetes*, 1996; 45(suppl 3):5 109-10.
19. Meigs JB et al. Metabolic control and prevalent cardiovascular disease in non insulin-dependent. Diabetes Mellitus(NIDDM) The NIDD; Patient outcomes research team. 1997 *The J Med* vol 1997; 102: 38-47.
20. Wenche J, Lawrence L, et al. Platelet Aggregates as markers of Platelet Activation: Characterization of flow cytometric method suitable for clinical applications. *Am. J Hematol*. 1998; 57:33-42.
21. Consensus development conference on insuline resistance. *American Diabetes Association Diabetes Care*. 1998; 21:310-314.
22. Grant P, Andersen J. Special aspects of thrombosis in diabetes. In cardiovascular thrombosis; Thrombocardiology and thromboneurology. Second edition. Edited by M. Werstraete, V Fuster and EJ Topol. Lippincott-Raven Philadelphia, 1998.

ALTERACIÓN DEL METABOLISMO GLUCÍDICO: RESISTENCIA A LA INSULINA EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PRIMARIA DE UNA POBLACIÓN NEGRA VENEZOLANA

Rosa M. Farías, Antonio J. Delgado, Rubén D. Palacios, Julmery Cermeño,
Vladimir J. Mago, Rafael Bredy, David Parada, Francisco Fragachán *

Resumen:

La Hipertensión Arterial (HTA) se ha asociado con alteraciones del metabolismo glucídico, siendo la Resistencia a la Insulina (RI) una de las más comúnmente encontradas y relacionadas con su etiopatogénesis. El propósito del siguiente estudio fue determinar si la alteración del metabolismo glucídico, a través de la presencia de RI, está presente en pacientes con HTA de una población negra venezolana. Participaron 16 voluntarios masculinos, provenientes de poblaciones negras del Estado Miranda. Se dividieron en 2 grupos: Hipertensos (HT, PAS \geq 140/PAD \geq 90 mm de Hg) y Normotensos (NT, PAS \leq 130/PAD \leq 80 mm de Hg). Se excluyeron pacientes con Diabetes Mellitus y/o Obesidad. Aquellos incluidos se les realizó Insulina sérica en ayunas y Clamp Euglicémico Hiperinsulinémico. Resultados:

n	NT 6	HT 10	P
Edad	3.50 \pm 8.2	46.1 \pm 12.3	0.073
IMC	22.7 \pm 1.7	22.5 \pm 2.5	0.853
PAS	116.9 \pm 5.0	158.2 \pm 19.0	0.000
PAD	69.4 \pm 6.2	92.1 \pm 9.9	0.000
Glucemia basal	93.2 \pm 4.0	93.1 \pm 8.9	0.943
Insulina basal	1,71 \pm 0.4	3,09 \pm 3,4	0,249

Se evidenció RI en un 50,0% de los HT y en un 33,33% de los NT; no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (Fisher, $p=0.6329$). Los NT con RI eran descendientes de HT. **Conclusión:** la RI, en estas poblaciones negras, tiende a prevalecer en pacientes con HTA y en sus descendientes normotensos.

Palabras Claves: Resistencia a la Insulina, Hipertensión Arterial Primaria, población negra.

Abstract

Primary arterial hypertension (PAH) has been associated with insulin resistance (IR), which is considered an intermediate phenotype for PAH. This study was designed to determine the presence and prevalence of IR in non-obese, non-diabetic hypertensive (HT) and normotensive men (NT) from a Venezuelan black population. Sixteen voluntary patients agree to participate in the study. The subjects were divide in two groups according to their blood pressure (BP): HT (BP \geq 140/90 mm Hg) and NT (BP \leq 130/80). Basal Insulin and glucose were measured during fasting. Euglycemic. Clamp was performed in all patients. IR was considered when the total amount of glucose infused over time (*M* value) was \leq 7.5 mg/(kg.min). IR was found 50% of HT and 33% of NT; no statistical difference was found (Fisher, $p= .632$). NT patients with IR have family history of PAH. Correlation between *M* value and basal insulin was found in HT ($r=-.502$) and NT ($r=-.427$). This study determined the presence of IR in hypertensive black men and for their normotensive offspring.

• • • •

INTRODUCCIÓN

La Hipertensión Arterial (HTA) es una patología multifactorial y se ha asociado con alteraciones del metabolismo glucídico⁽¹⁾ como son la intolerancia glucosada y resistencia a la insulina (RI), las cuales son encontradas comúnmente en pacientes con HTA^(2, 3, 4) y en sus descendientes normotensos^(5, 6) de primera generación.

La resistencia a la entrada de glucosa en la célula, estimulada por la insulina, es un fenómeno que representa un papel central en la patogénesis y curso clínico de varios estados

* Unidad de Hipertensión Arterial. Hospital Universitario de Caracas. Departamento de Medicina. Universidad Central de Venezuela

clínico-patológicos⁽⁷⁾ entre ellos la HTA. Se conoce que la RI es una alteración metabólica específica que se ve frecuentemente en obesos y diabéticos no insulinosensibles y que tanto en estos pacientes como en aquellos no diabéticos y no obesos con HTA, el defecto radica en la incapacidad de la insulina para estimular el metabolismo de la glucosa muscular^(8, 9). La alteración metabólica ya señalada resulta en una resistencia tisular periférica a la acción de la insulina dada por una disminución de la entrada de glucosa a la célula, lo cual no necesariamente implica resistencia a los otros efectos de la insulina que favorecerían el aumento de la presión arterial (PA)^(10, 11, 12, 13, 14, 15). Defectos celulares y biomoleculares genéticos o adquiridos, pudieran explicar la relación entre RI y PA, como por ejemplo, una disminución de la actividad de la Bomba Sodio-Potasio-ATP-ASA, una disminución de la concentración del Magnesio intracelular y el posible aumento del contratransporte de Sodio-Litio en negros y de Sodio-Hidrogeniones en blancos⁽¹⁶⁾.

En Venezuela, Fragachán y colaboradores, han realizado trabajos que confirman la coexistencia de HTA e intolerancia a la glucosa⁽¹⁷⁾ y de RI en pacientes hipertensos no obesos ni diabéticos^(18, 19, 20). La forma más precisa para cuantificar la RI es a través de la técnica del Clamp Euglicémico^(21, 22). Considerando la alta prevalencia y elevada tasa de morbimortalidad de la HTA en poblaciones negras y conociendo la coexistencia de RI e HTA en los diferentes grupos étnicos, es interesante precisar la existencia de RI en poblaciones negras venezolanas bien caracterizadas.

El presente estudio pretende demostrar si existe alteración del metabolismo glucídico en una población negra venezolana de hipertensos, no obesos ni diabéticos y en controles a través de la determinación de la resistencia periférica a la insulina detectada por la técnica del Clamp Euglicémico.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Población

El grupo de pacientes estudiados pertenece a una población de raza negra (Tacarigüita - Guatirito) del Municipio Páez - Estado Miranda, que presenta una contribución de genes negros de 76-79%^(23, 24, 25, 26, 27) y de edades comprendidas entre 25 y 65 años. Fueron evaluados de forma consecutiva durante ocho meses. Una vez seleccionados los pacientes por

cumplimiento de los criterios de inclusión, se les informó acerca de las intenciones del estudio y se obtuvo un consentimiento escrito por cada uno de los participantes. Los pacientes serían excluidos cuando así lo desearan. Se tomaron como *Criterios de Inclusión*: Edad: 25 y 60 años, Índice de Masa Corporal (IMC); $\leq 27.5 \text{ kg/m}^2$, Grupo Control Normotensos: PAS: $\leq 130 \text{ mm de Hg}$ y PAD $\geq 90 \text{ mm de Hg}$, y para el Grupo de Hipertensos: PAS $\geq 140 \text{ mm de Hg}$ y PAD $\geq 90 \text{ mm de Hg}$, glicemia en ayunas menor de 110 mg/dl y sin glucosuria. Los *Criterios de Exclusión*: Endocrinopatías, Enfermedad Aguda, Hipertensión Arterial Secundaria, Enfermedad: Renal, Cardiovascular y/o Hepática, tratamiento antihipertensivo o que altere el metabolismo de los carbohidratos, Alcoholismo Agudo o Hepatopatía Alcohólica.

Métodos

1. Evaluación Clínica: Historia Clínica, diseñada en la Unidad de Hipertensión Arterial (UHA) del Hospital Universitario de Caracas (HUC) dirigida al diagnóstico clínico de HTA Primaria y descarte de HTA Secundaria.
2. Registro de Presión Arterial: Se utilizaron dos esfigmomanómetros de Mercurio (Stamby, W.A. Baun CO. Inc, Copiagne NY, USA) nivelados a cero, calibrados y con mango estándar, según recomendaciones de la American Heart Association⁽²⁸⁾.
3. Pruebas de Laboratorio: Hematología Completa (Coulter Electronics 950), Bioquímica Sanguínea (Autoanalizador Express 550), Electrolitos séricos: Sodio y Potasio (Easy Lite Plus Na+/K+ analyser), Insulina sérica por la Técnica de Radioinmunoensayo (Kit para RIA de Insulin DSL-1600) y Examen Simple de Orina.
4. Clamp Euglicémico Hiperinsulinémico: previo ayuno, reposo y en posición decúbito supino en el Laboratorio de Metabolismo de la UHA/HUC/UCV, se les permeabilizaron vías venosas periféricas antecubitales para las infusiones de insulina y glucosa al 30% y en el dorso de la mano contralateral al sitio donde se administró la infusión de glucosa para la toma continua de muestras. Se infundió solución de Insulina Humulin Cristalina (Lilly) a razón de 40 mU/m^2 de superficie corporal durante un período de 2 horas, manteniéndose la glucemia del paciente en valores constantes, cercanos a su valor basal

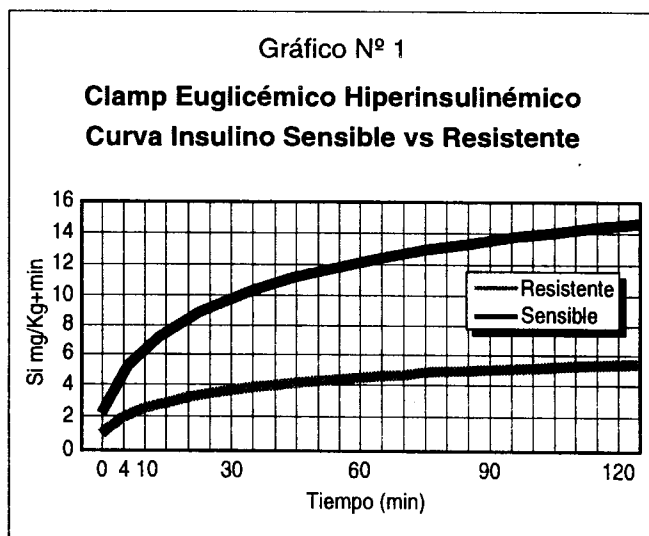
con una infusión variable de glucosa exógena, según el valor de glicemia obtenido cada 5 minutos, procesado por Reflotron Boheringer-Mannheim. La tasa de infusión fue ajustada cada 5 minutos de acuerdo a lo determinado por el programa de computación (Ledwith y Mayora, 1992) diseñado para la ejecución de la Técnica del Clamp Euglicémico basado en el modelo matemático propuesto por DeFronzo, Tobin y Andrés⁽²³⁾ para determinar la tasa metabólica de glucosa en cada uno de los pacientes estudiados. Se consideró Resistencia a la Insulina en aquellos individuos cuya Tasa Ajustada de Infusión de Glucosa (Si) fue menor de 7,5 mg/Kg-min^(21, 22).

El análisis estadístico fue realizado con el Programa *Statistica* para Windows Versión 4.3. La comparación de características clínicas y paraclínicas entre ambos grupos se realizó a través de la Prueba de Student's No Pareada, con un Intervalo de Confianza de 95% y un Nivel de Significancia: $\alpha = 0,05$ y para la Insulina Sérica en Ayunas se usó la Prueba de Welch's. El análisis de Distribución de Frecuencia de baja Tasa Ajustada de Infusión de Glucosa (Si) se realizó con la Prueba Exacta de Fisher.

Se utilizó Análisis de Regresión Simple con Coeficiente de Correlación para determinar el grado de asociación entre las variables correlacionables.

RESULTADOS

La muestra estudiada corresponde a una población de raza negra con una prevalencia de HTA de 38,2% (Fragachán, 1997). Un total de 16 voluntarios masculinos, que cumplían los criterios de inclusión, participaron en el estudio, siendo divididos en un Grupo de Hipertensos: HT, $n = 10$ y Grupo Control de Normotensos NT, $n = 6$. Las características clínicas se presentan en la Tabla 1. La prevalencia de RI en los Hipertensos fue de 50% y 33,33% en los Normotensos. Se graficaron todas las curvas de la Tasa de Infusión de Glucosa (Si) con respecto al tiempo, realizándose su transformación logarítmica para obtener valores de Si más reales (Gráfico 1). El único paciente normotenso sin antecedentes familiares de HTA, en nuestra serie, presentó un $Si > 7,5 \text{ mg/Kg} \cdot \text{min}$, catalogándose como insulino-sensible.



Se encontró una correlación considerable e inversa ($r = -0,413$) entre la concentración de Insulina en Ayunas y la Si de la muestra completa con un Coeficiente de Determinación (r^2) igual a 0,1713%. La Regresión Lineal del Si sobre la Insulina Basal de los pacientes Hipertensos fue: $-0,5012$, siendo inversa, considerable y de acuerdo a lo esperado con un r^2 igual a 0,2516%. A pesar de ser pequeña la muestra del grupo de Normotensos la correlación fue de $-0,4271$ con $r^2 = 0,1824\%$, apreciándose que a menor Si mayor es la concentración de Insulina Basal. La Distribución de Frecuencia para la baja Tasa Ajustada de Infusión de Glucosa ($Si < 7,5 \text{ mg/Kg} \cdot \text{min}$) fue 44% en la muestra total, 31% en los HT y 13% para los NT. Tabla 2.

TABLA 1
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS
DE LOS PACIENTES NORMOTENSOS E
HIPERTENSOS ESTUDIADOS (N=16). MUNICIPIO
PÁEZ, EDO. MIRANDA. 1997

	Normotensos (NT)	Hipertensos (HT)	p
N	6	10	
Edad(años)	35,0±8,2	46,1±12,3	0,073
IMC(Kg/mt ²)	22,70±1,7	22,5±2,5	0,853
PAS(mmdeHg)	116,9±5,0	158,2±19,0	0,000
PAD(mmdeHg)	69,4±6,2	92,1±9,9	0,000
Glu Basal (mg/dl)	93,2±4,0	93,1±8,9	0,943
Insulina Basal uUI/ml	1,71±0,4	3,09±3,4	0,249

TABLA 2
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA
DEL SI EN PACIENTES N VS HT

	SI < 7,5	SI > 7,5	Total
NT	2 (13%)	4 (25%)	6 (38%)
HT	5 (31%)	5 (31%)	10 (63%)
Total	7 (44%)	9 (56%)	16 (100%)

Prueba Exacta de Fisher's (n=16). Municipio Páez, Edo. Miranda. 1997.

P=0,63287 (dos colas). No significativa.

DISCUSIÓN

Cuando en sujetos susceptibles se desarrollan trastornos celulares, biomoleculares, bioquímicos y biofísicos que modifican el equilibrio entre insulina y glucosa, se producen alteraciones del metabolismo glucídico, las cuales pudieran iniciarse con un estado de RI dado por una respuesta disminuida a la insulina⁽²⁹⁾ que puede ser debida a cambios en sus receptores de la membrana plasmática, a post-receptores intracelulares o ambos⁽³⁰⁾. El efecto biológico máximo de la insulina dependerá del número de complejos hormona-receptor que se formen y que sean capaces de desencadenar el evento biológico final, representado por la entrada de glucosa a la célula, en la cantidad necesaria para mantener una tasa de utilización de glucosa máxima⁽³¹⁾.

Los participantes de nuestro estudio, son todos parte de una población de raza negra que sufren una tasa alta de HTA, previamente determinada, bien caracterizados en cuanto a edad, IMC, antecedentes familiares, hábitos tabáquicos, actividad física y hábitos alimenticios, sin encontrarse diferencias ni clínica ni estadísticamente significativas entre ambos grupos hipertensos y normotensos. Ellos fueron seleccionados para su clasificación, sólo con respecto a sus valores de presión arterial. Los hipertensos correspondían a la clasificación Leve o Moderada y al Estadio I, según la OMS⁽³²⁾.

Con respecto a los valores plasmáticos de insulina basal, el

promedio fue más alto para los hipertensos e insulino-resistentes, a pesar de no encontrarse una p significativa con respecto a los normotensos e insulino-sensibles. Se encontró una tendencia a valores mayores de insulina en los insulino-resistentes que presentaban un menor valor en la Tasa Promedio Ajustada de Infusión de Glucosa, lo cual concuerda con resultados de otros estudios^(21, 22).

Los resultados de este estudio demuestran que existe una asociación entre HTA y alteración del metabolismo glucídico a través de la presencia de un estado de resistencia a la insulina en el 50% de los hipertensos estudiados; más aún, que esta relación se encuentra en poblaciones venezolanas de raza negra bien caracterizadas. No se intenta establecer una relación causa-efecto, sino la presencia de una asociación ya planteada por Fragachán y colaboradores desde 1968^(33, 34, 35, 36) y demostrada por Reaven y Ferranini en estudios posteriores^(1, 2). Revisiones bibliográficas relevantes han propuesto que la clave de esta asociación es la presencia de un estado de resistencia a la insulina con un aumento compensatorio de los valores de insulina basal, en la cual estarían implícitos una serie de mecanismos responsables del aumento de las cifras de presión arterial⁽³¹⁾. Sabemos que el aumento de las catecolaminas (Noradrenalina), así como de la actividad del SNS central y periférico, el aumento de la reabsorción renal de sodio y trastornos del transporte de cationes y transportadores de membrana, son todos factores que influyen en las cifras de presión arterial. Es arriesgado decir que primero se produce la alteración metabólica y luego la HTA como resultado de la primera, pero es beneficioso discutir sobre el hecho de que en nuestros pacientes normotensos, descendientes de padres hipertensos, hallamos resistencia a la insulina y que sería un seguimiento en el tiempo lo que nos ayudaría a descifrar mejor esta asociación en la población estudiada.

No siempre se encontrará Hipertensión Arterial y Resistencia a la Insulina en un mismo paciente. Hay que considerar la predisposición genética y ambiental en el papel de la Resistencia a la Insulina para la regulación de la presión arterial y por consiguiente en el desarrollo de Hipertensión Arterial. Lo anteriormente expuesto puede sustentarse en el hecho de que normotensos descendientes en primer grado de hipertensos y con iguales características clínicas y paraclínicas, presentan una Tasa de Infusión de Glucosa disminuida (Si < 7,5 mg/Kg-min), con una prevalencia de resistencia a la insulina del 33,33%.

El estado de resistencia a la insulina y el aumento progresivo de la insulina plasmática, serían los primeros cambios metabólicos que en el tiempo genera la HTA y luego se establecerían estados mórbidos con franca hiperinsulinemia, dislipidemia e hiperglicemia que llevarían a daño endotelial irreversible y compromiso de órganos blanco.

La sensibilidad tisular a la Insulina es favorecida por el ejercicio, reducción de peso corporal y una dieta pobre en grasas⁽³⁷⁾ la población estudiada, por razones culturales, goza de los beneficios de las modificaciones del estilo de vida y aún así, a pesar de ser una muestra pequeña de voluntarios, presentan una prevalencia importante de Resistencia a la Insulina.

CONCLUSIONES

Existe una asociación entre la alteración del metabolismo glucídico y la Hipertensión Arterial Primaria en una población negra venezolana, dado por la presencia de RI tanto en los HT como en sus descendientes NT.

No todos los pacientes con Resistencia a la Insulina tienen Hiperinsulinemia compensatoria, pero sí un aumento de los valores la insulina basal, ya que el peso corporal adecuado, la actividad física y dieta baja en grasas son factores que favorecen la presencia de sensibilidad a la Insulina y escasa hiperinsulinemia en estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ferrannini, Eleuterio. Metabolic Abnormalities of Hypertension: a lesson in complexity. *Hypertension* 1991;18(5):636-39.
- Ferrannini, E.; Buzzigoli, G.; Bonadonna, R.; Giorico, M.A.; Oleggini, M. et al. Insulin Resistance in Essential Hypertension. *N Engl J Med* 1987;317:350-7.
- Fuh, MT.; Shieh, SM.; Wu, DA.; Chen, YD. and Reaven, GM. Abnormalities of Carbohydrate and Lipid Metabolism in Patients with Hypertension. *Arch Intern Med* 1987;147:1035-38.
- Fragachán, R.; Pérez-Acuña, F.; Monsalve, P.; Sanabria, A. Impaired Glucose Metabolism in Hypertensive Patients. *Clin Physiol Biochem* 1990;8:188-203.
- Grunfeld, B.; Balzaret, M.; Romo, M.; Gimenez, M. and Gutman R. Hyperinsulinemia in Normotensive Offspring of Hypertensive Parents. *Hypertension* 1994;23(suppl 1):I-12-I-15.
- Facchini, F.; Chen, YD.; Clinkingbeard, C.; Jeppesen, J. and Reaven, GM. Insulin Resistance, Hyperinsulinaemia and dyslipidemia in nonobese individuals with a family history of hypertension. *Am J Hypertens* 1992;34:275-281.
- Reaven, GM. Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
- Williams, GH. Hypertensive Vascular Disease. In: Fauci AS, Braunwald, E.; Isselbacher, KJ.; Wilson, JD.; Martin, JB.; Kasper, DL. et al, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York: Mc Graw Hill; 1998. p. 1380-94.
- John, DB.; Dorothee, P.; Will, H. and Edward, GB. The Endocrinology of Hypertension. In: Philip, G.; John, DB. and Lawrence, AF., editors. *Endocrinology and Metabolism*. Third edition. New York. Mc Graw Hill; 1995. p. 749-853.
- Anderson, EA. and Mark, AL. The Vasodilator Action of Insulin: Implications for the Insulin Hypothesis of Hypertension. *Hypertension* 1993;21(2):136-141.
- Zavaroni, I.; Bonora, E.; Pagliara, M.; Dall' Aglio E.; Luchetti, L.; Reaven, GM.; et al. Risk Factors for Coronary Artery Disease in Healthy Persons with Hyperinsulinemia and Normal Glucose Tolerance. *N Engl J Med* 1989;320:702-6.
- Goldstein, DS. Plasma Catecholamines and Essential Hypertension: An Analytical Review. *Hypertension* 1983;5:86-99.
- Mondon, CE. and Reaven, GM. Evidence of abnormalities of Insulin Metabolism in Rats with Spontaneous Hypertension. *Metabolism* 1988;37:303-305.
- Reaven, GM. and Chang, H. Relationship between Blood Pressure, Plasma Insulin and Triglyceride concentration, and Insulin Action in SHR and Wky Rats. *Am J Hypertension* 1991;4:34-38.
- Gupta, AK.; Clark, RV. and Kirchner, KA. Effects of Insulin on Renal Sodium Excretion. *Hypertension* 1992;19(suppl 1):I-78—I-82.
- Hall, JE.; Brands, MW.; Hildebrandt, DA. and Mizelle, HL. Obesity-Associated Hypertension: Hyperinsulinemia and Renal Mechanisms. *Hypertension* 1992;19(suppl 1):I-45-I-55.
- Shimamoto, K.; Hirata, A.; Fukuoka, M.; Higashiura, K. Miyazaki, Y. et al. Insulin Sensitivity and the Effects of Insulin of Renal Sodium Handling and Pressor Systems in Essential Hypertensive Patients. *Hypertension* 1994;23(suppl 1):I-29-I-33.
- Banskota, NK.; Taud, R.; Zellner, K.; Olsen P. and King, GL. Characterization of Induction of Protooncogene c-myc and Cellular Growth in Human Vascular Smooth Muscle Cells in Insulin and IGF-I. *Diabetes* 1989;38:123-129.
- Canessa, M.; Falkner, B. and Hulman, S. Red Blood Cell Sodium-Proton Exchange in Hypertensive Blacks with Insulin-Resistant Glucose Disposal. *Hypertension* 1993;22:204-213.
- Mavares, B.; Ramirez, F. y Fragachán, F. Hipertensión Arterial, síndrome metabólico. Tesis de Grado Medicina Interna. 1991.
- Ledwith, P.; Mayora, A. y Fragachán, F. Efecto del antagonismo de la bradikinina y de la enzima convertidora de angiotensina sobre la sensibilidad a la insulina y el metabolismo lipídico y glucídico en pacientes hipertensos. Tesis de Grado Medicina Interna. 1992.
- Benítez, J.; Cróquer, N. y Fragachán, F. Efectos de los calcio antagonistas sobre la sensibilidad a la insulina, intolerancia a la glucosa y metabolismo lipídico en pacientes con Hipertensión Arterial. Tesis de Grado Medicina Interna. 1995.

23. DeFronzo, RA.; Tobin, JD. and Reubin, A. Glucose Clamp Technique: a method for quantifying Insulin Secretion and Resistance. *Am J Physiol* 1979;237(3):E214-E223.
24. Reaven, GM. Insulin Resistance in Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus: Does It Exist and Can It Be Measured? *Am J Med* 1983;3:1-17.
25. Castro, D. Relación entre polimorfismo genético e historia en dos poblaciones negras venezolanas. *Bol Soc Esp Antrop Biol* 1993;14:21-9.
26. Castro, D.; Arvelo, H.; Pinto, J. Estructura de población y factores influyentes en dos pueblos negros venezolanos. *América Negra* 1993;5:37-47.
27. Bortolini, Mc; Castro, D.; Salzano, F.; Azevedo, T. Inter and intrapopulational genetic diversity in afro-venezuelan and african populations. *Interciencia* 1995; 20(2):90-93.
28. Castro, D.; Arvelo, H.; Rodríguez, Salzano, FM. Genetic study in Panaquire, a venezuelan population. *Hum Hered* 1996; 177:1-7.
29. Bortolini, MC.; De Acevedo, T.; Salzano, FM.; Callegari-Jacques, SM.; Schincider, H.; Layrisse, Z. et al. Evolutionary relationship between black south american and african populations. *Hum Biol* 1995; 67:547-59.
30. Perloff, D.; Grim, C.; Flack, J.; Frohlich, E.; Hill, M.; Mc Donald, M. et al. Human Blood Pressure determination by sphygmomanometry. *AHA Medical. Circulation* 1993; 88(5):2460-2470.
31. Youngren, J. and Goldfine, I. The Molecular Basis of Insulin Resistance. *Science&Medicine*. 1997:18-27.
32. Jolterman, O.; Griffin, G. and Insel, B. Receptor and Postreceptor Defects Contribute to the Insulin Resistance in Noninsulin-dependent Diabetes Mellitus. *J. Clin. Invest.* 1981;68:957-969.
33. Ewart, S. and Klip, A. Hormonal Regulation of the Na+K+-ATase: Mechanisms Underlying Rapid and Sustained Changes in Pum activity. *Am J. Physiol.* 1995;269:C295-C311.
34. Fragachán, F. Un punto de vista metabólico. Hipertensión arterial y Aterosclerosis: Importancia de la Dehidroepiandrosterona (DHEA). En: Cardona Raúl y Soltero Iván, editores. Aterosclerosis al día III. *Asociación Venezolana de Aterosclerosis*. Caracas-Venezuela. 1996:101-136.
35. Genest, J.; Nowaczynski, W.; Fragachán, F. Further steroid studies in patients with benign essential hypertension in human and animal physiology. Academy of sciences of the URSS. 1968. P 37.
36. Fragachán, F.; Nowaczynski, W.; Bertranau, E.; Kalina, M. and Genest J. Evidence in vivo of inhibition 11 beta-hydroxilation of steroids by dehidroepiandrosterone in dogs. *Endocrinologic* 1969;84:98-103.
37. Nowaczynski, W.; Fragachán, F.; Silah, J.; Millette, B. and Genest, J. Further evidence of altered adrenocortical function in hypertension: Dehidroepiandrosterone excretion rate. *Can J Biochem* 1968a;46:1031-38.
38. Nowaczynski, W.; Genest, J. and Fragachán, F. Further steroid studies in patients with benign essential hypertension. 3rd. International Congress of Endrocrinology. 1968b. Abst:157:327.
39. 2.- World Health Organization. Report of a World Health Organization Expert Committee. *Hypertension Control*. Geneva 1996. 1-76.

ANTICOAGULACIÓN EN LA GESTACIÓN: ESTUDIO RETROSPECTIVO EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DE LA MATERNIDAD CONCEPCIÓN PALACIOS

María Mercedes Suárez*, José G. Rodríguez**, Ylse Gutiérrez**.

RESUMEN

Los esquemas de anticoagulación durante la gestación son motivo de controversia y se han propuesto dos tipos: 1) el uso de heparina durante todo el embarazo y 2) el uso alterno de heparina en el primer trimestre, derivados de la cumarina en el segundo y tercer trimestre, y heparina cercano al parto. No se ha establecido un esquema seguro y en nuestro centro se utiliza el esquema alterno.

Para conocer el resultado de esta conducta, se decidió realizar el presente estudio retrospectivo de 17 años, en pacientes portadoras de prótesis mecánicas valvulares, resultando 19 casos, 10 de las cuales culminaron exitosamente el embarazo y todas recibieron warfarina en el segundo trimestre del embarazo. De las 10 pacientes que culminaron el embarazo, 6 recibieron warfarina en el primer trimestre de la gestación. Ninguno de los fetos presentó alteraciones relacionadas con la droga y no hubo complicaciones maternas.

Se concluye que en este estudio el uso de derivados de la cumarina en el segundo y parte del tercer trimestre de la gestación probablemente sea una opción adecuada. No obstante el grupo, recopilado es pequeño por lo que se debe hacer un estudio prospectivo con mayor población y donde se incluyan otras patologías de base.

Palabras claves: warfarina, heparina, embarazo.

ABSTRACT

The need to anticoagulate a pregnant patient is a controversial matter. Two schemes have been proposed: the use of heparine along the whole pregnancy or warfarin in the second and third trimester.

To evaluate the results of these schemes, we did a retrospective study of 17 years, in pregnant bearers of cardiac prothesis. 19 cases were included, and 10 of them had a succesful pregnancy; these patients took warfarine since their first trimester. None of the babies had abnormalities related to warfarine.

Key words: Warfarine, heparine, pregnancy.

• • • •

INTRODUCCIÓN

La necesidad de anticoagulación durante el embarazo, representa un importante problema ya que tanto la heparina como los derivados de la cumarina pueden causar efectos adversos en la madre y/o el feto⁽¹⁾. La heparina aumenta el riesgo de pérdida fetal por hemorragia retroplacentaria, aunado a probable sangrado materno⁽²⁾ y por otra parte los derivados de la cumarina, como la warfarina, producen una embriopatía específica además de anomalías del sistema nervioso central, especialmente si se administra durante el primer trimestre del embarazo⁽²⁻⁴⁾. En vista del riesgo del uso de los anticoagulantes orales, se acepta la utilización de la heparina como la ideal para anticoagulación durante la gestación. No obstante, el uso de la

* Adjunto de Medicina Interna de la Maternidad Concepción Palacios. Caracas.

** Residentes de Postgrado de Medicina Interna de la Maternidad Concepción Palacios. Caracas.

heparina causa inconvenientes ya que aumenta el riesgo de osteoporosis en la madre⁽⁵⁾, el régimen idóneo es intravenoso y la otra opción es la vía subcutánea, en la cual se han descrito cambios en la farmacocinética de la droga, con disminución de los niveles séricos de la heparina, especialmente en el tercer trimestre de la gestación⁽⁶⁾. Por las dificultades que se presentan con la terapia con heparina, se ha propuesto el uso de warfarina en el segundo y tercer trimestre, ya que es cuando existe menos riesgo para el feto⁽⁷⁻⁹⁾.

Las pacientes portadoras de válvulas artificiales mecánicas requieren anticoagulación permanente para prevenir los fenómenos tromboticos, especialmente durante la gestación ya que es un estado de hipercoagulabilidad⁽¹⁰⁾. Se ha propuesto el uso solo de heparina⁽¹¹⁾, o un esquema alterno de heparina - warfarina - heparina⁽⁷⁻⁹⁾.

En nuestro centro se utiliza el esquema alterno y en vista de la controversia y la ausencia de datos en nuestro país, se decidió realizar un estudio retrospectivo, para establecer la seguridad y eficiencia de este esquema de anticoagulación durante la gestación.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se revisaron las historias de las pacientes embarazadas, portadoras de prótesis valvular, ingresadas al Servicio de Medicina Interna de la Maternidad Concepción Palacios en el período comprendido entre 01-01-78 y 31-12-95.

Se recopilaron las siguientes variables: edad, paridad, edad gestacional al ingreso, tipo de prótesis (mecánica, biológica), tiempo de colocación de la prótesis, número, marca, posición, período de uso de anticoagulación oral y de la heparina, eficacia de la anticoagulación, modo de culminación del embarazo, complicaciones fetales, complicaciones maternas y uso de otras drogas.

Las pacientes que recibieron warfarina desde el inicio de la gestación se denominaron Grupo 1 y aquellas que recibieron heparina en el primer trimestre, se nombraron Grupo 2.

El análisis estadístico se realizó por chi cuadrado y Test-exacto de Fisher.

RESULTADOS

El período estudiado fue de 17 años durante los cuales ingresaron 24 pacientes embarazadas portadoras de prótesis valvular. Veinte (83%) con prótesis mecánica y cuatro

(17%) con prótesis biológica. Se excluyeron del estudio las 4 con prótesis biológica ya que no recibían anticoagulación y 1 con prótesis mecánica por falta de datos. Completaron el estudio 19 pacientes con edades comprendidas entre 18 y 41 años, cuyas características en relación al embarazo y sus complicaciones se muestran en el Cuadro

De las 19 pacientes, 10 (53%) tenían la prótesis en posición mitral, 5 (26%) en posición aórtica y 4 (21%) mitro-aórtica, con un tiempo de colocación de las mismas que variaba entre 10 meses hasta 11 años. En cuanto al uso de otras drogas, 10 recibían diurético y digital, 7 no tenían medicación cardiovascular y en 2 no se obtuvo este dato.

En relación al tipo de anticoagulación y la culminación del embarazo, de las 19 pacientes, la gestación a término se logró en 10 (53%), no teniendo éxito 9 (47%), como se observa en el cuadro 2.

Todas las pacientes recibieron warfarina en el segundo trimestre de embarazo. Las que recibieron warfarina desde el primer trimestre (Grupo 1) fueron 13 (68,42%) y culminaron el embarazo 6 (31,57%), aquellas que recibieron heparina en el primer trimestre de la gestación (Grupo 2), fueron 6 (31,57%) y culminaron el embarazo 4 (66,66%). De las 10 pacientes que culminaron la gestación 6 pertenecían al Grupo 1 y 4 eran del Grupo 2. De las 9 pacientes que no tuvieron éxito, seis presentaron aborto (terapéutico, espontáneo o séptico), 2 tuvieron huevo muerto retenido y una presentó feto muerto. (Cuadro 1). Al comparar la culminación del embarazo en los 2 grupos, se obtuvo un $x^2 = 3,11$, estadísticamente no significativo.

En cuanto a la culminación del embarazo y el tipo de anticoagulación se aplicó el Test exacto de Fisher el cual reportó valor de 43 que tiene significancia estadística más allá del nivel de 0,001; (Valores críticos: 6,94 y 18,00), hubo 3 abortos de las 4 pacientes que presentaban prótesis Mitro-Aórtica, lo cual se asemeja a la literatura revisada⁽¹²⁾.

Ninguno de los recién nacidos mostró alteraciones orgánicas y ninguna de las madres presentó complicaciones hemorrágicas.

DISCUSIÓN

Las principales indicaciones para el uso de anticoagulantes durante la gestación son: tratamiento y prevención de la trombosis venosa profunda, el embolismo pulmonar y las pacientes con válvulas cardíacas mecánicas artificiales.

CUADRO 1:

Anticoagulación en la gestación: Estudio retrospectivo en el servicio de Medicina Interna de la Maternidad Concepción Palacios. 1978-1995

Características Generales de las Pacientes

N	Edad	Ubicación prótesis	Marca	Clase funcional	Gestación	Edad Gestacional	Culminación Parto-Cesárea	Complicaciones fetales	Complicaciones maternas
1	18	Mitral	Bjork-Shiley	I	II	9 sem	Cesárea DL	No	No
2	24	Aórtica	Starr-Edwards	I	II	1T	Aborto séptico		
3	18	Mitral	No dato	I	I	36 sem	Parto	No	No
4	22	Mitral	Bjork-Shiley	III	II	8 sem	Aborto terapéutico		Deterioro CF
5	24	Mitroaórtica	St Jude	I	IV	6 sem	Aborto espontáneo		No
6	20	Mitral	Bjork-Shiley	III	III	32 sem	Parto	No	IC
7	23	Mitral	No dato	III	I	7 sem	Parto	Feto muerto	Deterioro CF
8	31	Mitroaórtica	No dato	I	II	21 sem	Cesárea SFA	SFA	No
9	37	Aórtica	Bjork-Shiley	No dato	VI	11 sem	Aborto terapéutico		Deterioro CF
10	27	Mitral	Bjork-Shiley	I	I	10 sem	Parto	No	Deterioro CF
11	23	Mitral	No dato	I	II	37 sem	Parto instrumental	No	No
12	39	Mitroaórtica	No dato	III	I	7 sem	Aborto terapéutico		No
13	26	Aórtica	Starr-Edwards	I	II	8 sem	Parto	No	No
14	21	Mitral	Metromic	I	II	7 sem		HMR	No
15	41	Mitroaórtica	St Jude	I	IV	7 sem		HMR	No
16	32	Aórtica	Bjork-Shiley	I	III	6 sem	Cesárea SFA	SFA	No
17	27	Mitral	Starr-Edwards	I	II	8 sem	Parto	No	No
18	25	Mitral	Bjork-Shiley	I	III	6 sem	Parto	No	No
19	41	Aórtica	Bjork-Shiley	I	I	8 sem	Aborto espontáneo		No

Fuente: Archivo de historias médicas.

CUADRO 2: CULMINACIÓN DEL EMBARAZO EN RELACIÓN AL TIPO DE ANTICOAGULACIÓN

Tipo de anticoagulación	A Término	Pretérmino	Total
Grupo I	6	7	13
Grupo II	4	2	6
Total	10	9	19

F: 12,25 No estadísticamente significativo

El incremento del riesgo de tromboembolismo y la vulnerabilidad del feto ante los anticoagulantes, hace que el tratamiento de los mismos sea particularmente difícil durante la gestación⁽¹⁾.

En el segundo y tercer trimestre del embarazo, los derivados cumarínicos proveen una protección efectiva para trombosis, pero están contraindicados en el primer trimestre de la gestación, especialmente entre la semana sexta y la duodécima cuando pueden producir la característica embriopatía por warfarina, que consiste en hipoplasia nasal, anomalías de cartílagos, huesos y condrodisplasia punctata, entre un 5 a un 16% de los casos⁽⁵⁻⁷⁾.

La heparina considerada como segura en la gestación, tiene varios inconvenientes tanto por su administración (endovenosa ó subcutánea), como por sus potenciales complicaciones de sangrado y la osteoporosis; con su uso se ha descrito un aumento de la pérdida fetal y además en el embarazo hay que ajustar su dosificación por los cambios de distribución de la droga, especialmente en el tercer trimestre^(1,6). Probablemente por esta necesidad de ajuste de la dosificación, el uso de la heparina se ha asociado más con complicaciones embólicas y de sangrado durante la gestación⁽⁹⁾.

En nuestro centro se utiliza el esquema alterno de anticoagulación durante el embarazo: heparina en el primer trimestre, warfarina en el segundo y tercer trimestre y cerca del término nuevamente heparina, con buenos resultados sin evidencias de trombosis ni de sangrado y a pesar de la alta incidencia (16%) de embriopatía por warfarina, dicha alteración no se presentó en ninguno de los recién nacidos cuyas madres recibieron anticoagulación oral en el primer trimestre de embarazo. Esto coincide con las publicaciones de Salazar y colaboradores, Iturbe y colaboradores y Sbarouni y Oakley quienes concluyeron que la warfarina es segura y efectiva en el segundo y tercer

trimestre de la gestación y que por el riesgo de embriopatía no se debe utilizar en el primer trimestre del embarazo^(7,9).

Como en estudios previos no encontramos aumento de las complicaciones por el tipo de prótesis, ni por la ubicación de las mismas, pero de las 4 pacientes con mitro-aórtica, tres tuvieron pérdida fetal en el primer trimestre, lo cual está acorde con la literatura que reporta un aumento de la incidencia de pérdida fetal con el aumento del número de prótesis⁽¹²⁾.

CONCLUSIÓN

El uso de los derivados de la cumarina es una alternativa para la anticoagulación en el segundo y tercer trimestre de la gestación, con probable menor riesgo para el feto que el descrito hasta ahora en la literatura; sin embargo, por lo pequeño del grupo hacen falta estudios con mayor población para establecer el verdadero riesgo fetal.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- De Swiet. Anticoagulants, Prescribing in pregnancy. *Br Med J* 1987; 294: 428-430.
- 2.- Ginsberg J, Kowalchuk G, Brill-Edwards P, Burrows R. Heparin therapy during pregnancy. *Arch Intern Med* 1989; 149:2233-2236.
- 3.- Shaul W, Hall J. Multiple congenital anomalies associated with oral anticoagulants. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127:191-198.
- 4.- Salazar E, Zajarias A, Gutierrez N, Iturbe I. The problem of cardiac valve prostheses, anticoagulants, and pregnancy. *Circulation* 1984;70(suppl 1):169-177.
- 5.- Iturbe I, Fonseca M., Mutchinik O., Santos M, Zajarias A., Salazar E. Risk of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. *N Engl J Med* 1986;315:1390-1393.
- 6.- Hall J., Pauli R., Wilson K. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1980;68:122-140.
- 7.- Stevenson R., Burton M., Ferlanto G. Hazards of oral anticoagulants during pregnancy. *JAMA* 1980;243:1549-1551.
- 8.- Dalman T. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1265-1270.
- 9.- Brancazio I., Roperti K., Stiere R., Pharm D., Laifer S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous heparin during the early third trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1240-1245.
- 10.- Sbarouni E., Oakley C. Outcome of pregnancy in women with valve prostheses. *Br Heart J* 1994;71:196-201.
- 11.- Schafer A. The hypercoagulable states. *Ann Intern Med* 1985;102:814-828.
- 12.- Lutz D., Noller K., Spittell J., Danielson G., Fish C. Pregnancy and its complications following cardiac valve prostheses. *Am J Obstet Gynecol* 1978;131:460-468.

HIPERTENSIÓN PORTAL COMO COMPLICACIÓN INFRECUENTE DE LEISHMANIASIS VISCERAL. PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

Victor Balducci, ** Jeannette Colmenares, ** María Dolores Ventín,
** Indira Rodríguez, Maira Quiñones, *** Salha Abdul-Hadi. S

RESUMEN

Leishmaniasis visceral complicada con síndrome de hipertensión portal

Presentación de un caso clínico

Se presenta un caso de leishmaniasis visceral complicada con síndrome de hipertensión portal, en una paciente femenina, de 55 años de edad, diabética y desnutrida, con hepatoesplenomegalia leve y pancitopenia severa en quien fue difícil el diagnóstico de Leishmaniasis visceral. Esto se logró en una segunda biopsia de médula ósea, y debido a complicaciones atribuibles a su enfermedad, como el síndrome de hipertensión portal fue necesario sustituir el tratamiento con glucantime (100 mg/kg/día) por Anfotericina B (0,25 mg/kg/día), con una buena evolución.

Palabras clave: Leishmaniasis visceral, hipertensión portal.

ABSTRACT

We describe a case of visceral Leishmaniasis complicated with portal hypertension. The patient is a 55-year old female, diabetic and undernourished.

She had hepatosplenomegaly and severe pancytopenia. The diagnosis was established by bone-marrow biopsy.

The patient did not improve with Glucantime and Anphotericin was effective.

* Adjunto del Departamento de Medicina Interna del H.G.O.

** Residente de post-grado de Medicina Interna del HGO

*** Jefe del departamento de hematoparasitología del Instituto de Medicina Tropical

INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis visceral (LV) o kala-azar es una enfermedad infecciosa causada por un parásito viscerotrópico del género leishmania (*L. Donovanii chagasi*). Se trata de una enfermedad crónica severa del sistema retículo-endotelial, caracterizada por fiebre de larga duración con hepatoesplenomegalia, pérdida de peso, anemia, leucopenia, hipergamaglobulinemia y una alta mortalidad, si no es tratada. La LV ha sido encontrada en Asia, Africa, Europa y América. En este último continente la enfermedad clasificada como tipo americano o Kala-azar neotropical se encuentra en el norte de Argentina, Paraguay, Bolivia y norte de Brasil, focos dispersos en Brasil central y de menor extensión en la Guayana Holandesa, Venezuela, Colombia, El Salvador, Guatemala y el sur de México. Afecta a jóvenes y adultos en un 40%, teniendo una mayor prevalencia en el sexo masculino^(1, 2, 3, 4).

Desde 1980 a 1990, se habían diagnosticado en Venezuela un total de 271 casos de los cuales el 50% proceden del Edo. Sucre, siguiendo el Edo. Guarico. El Doctor Witremundo Torrealba describió tres focos de Kala-azar en Venezuela: Central, Oriental y Occidental. El central es Noroeste de Guarico, Cojedes, Carabobo y Aragua⁽⁴⁻⁵⁾.

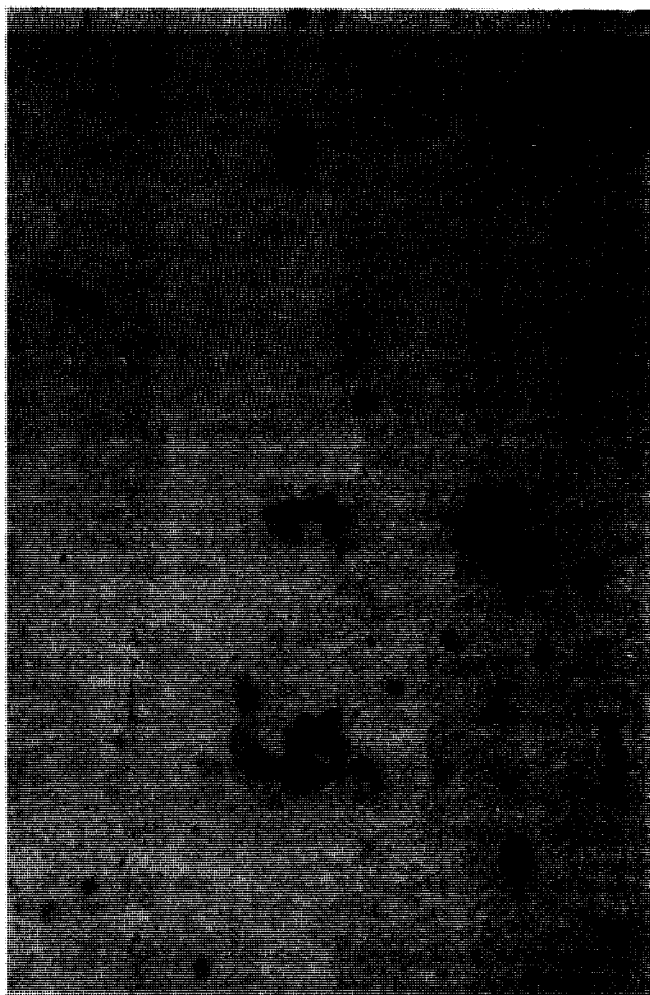
La leishmaniasis visceral zoonótica es una enfermedad parasitaria que está emergiendo de manera importante; los métodos de control de la enfermedad recomendados hasta ahora han sido revisados y se concluye que ellos son solo parcialmente efectivos. La endemicidad continua de la

leishmaniasis visceral zoonótica, y su reciente aparición en áreas urbanas de Latinoamérica y el aumento de la importancia como infección oportunista entre personas infectadas con virus de inmunodeficiencia humana indican que los métodos de control actuales para la enfermedad son inefectivos y que nuevas estrategias de control son necesarias^(6, 7, 8).

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 55 años de edad, Natural de Colombia y procedente de San Mateo, Edo. Aragua, quien vivió durante 1 año en un área endémica de paludismo y leishmaniasis visceral. La enfermedad actual comenzó hace 22 meses con pérdida de peso de aproximadamente 15 Kg, astenia, hiporexia y polidipsia, motivo por el cual consulta a varios centros, donde recibe tratamiento sintomático. Tres meses previos a su ingreso se asocia fiebre y escalofríos, diaria, y epistaxis de moderada cantidad. Además, dolor en hipocondrio derecho, intermitente, de intensidad variable, pirosis. A su ingreso, luce en regulares condiciones generales, febril, hidratada, con palidez cutáneo-mucosa acentuada, evidenciándose epistaxis escasa, no se palparon adenomegalias; abdomen dentro de límites normales. Los paraclínicos reportaban: pancitopenia (hg 6,5; Gb 1.500; seg 7%; linf 16%; cay 1%; mono 1%, plt 23.000), prolongación de los tiempos de coagulación, glicemia 328 mg/dl, proteínas totales 5,9 gr/dl, albumina 2,1 gr/dl, y globulinas 3,8 gr/dl. ATS y ALT, fosfatasas alcalina, y LDH dentro de límites normales. A las tres semanas de su ingreso se evidencia hepatomegalia de superficie lisa, no dolorosa, borde romo, hepatometría 16,13,12 y esplenomegalia Boyd I. Se realiza ecosonograma abdominal que reporta hepatoesplenomegalia, sin alteración del parénquima hepático. Se realizó serología para hepatitis A,B,C, CMV y Ebstein Barr, y HIV todos negativos, hemocultivo, urocultivo y coprocultivo negativos. Se realiza biopsia de Médula ósea el 17-12-97 que fue normal. Persistió pancitopénica, sin ninguna mejoría. Se realiza una segunda biopsia de médula el 21-1-98 que reporta panhiperplasia moderada con múltiples estructuras redondeadas pequeñas, compatibles con amastigotas de leishmaniasis visceral (ver figura). El 28-01-98 se realizan las pruebas serológicas de contrainmunolectroforesis, formol-gelificación, e inmunofluorescencia que resultaron positivas para leishmaniasis, por lo que se inició tratamiento con glucantime 50 mg/kg/día por 15 días, persistiendo pancitopénica.

La paciente fue evaluada por el Servicio de Hematología del Instituto de Medicina Tropical, quienes sugieren dosis de 100 mg/kg/día del medicamento y reposo de 10 días después de la fase inicial. A los 7 días de este período se evidencia aumento progresivo del perímetro abdominal y matidez cambiante a la percusión, realizándose nuevo ecosonograma abdominal que reporta Hepatoesplenomegalia, hepatopatía difusa, ascitis, Vena porta de 17 mm y vena esplénica dilatada de 13 mm. Se sustituye el tratamiento inicial por anfotericina B, a dosis de 0,25 mg/Kg/día, con incrementos progresivos de la dosis, observándose desde el punto de vista clínico y paraclínico evolución satisfactoria, aunque persistían las cifras de trombocitopenia las cuales mejoran a las 6 semanas de inicio del tratamiento. Actualmente persiste



Médula Ósea H/E 100X
Leishmanias Intracitoplasmáticas bien definidas

síndrome de hipertensión portal por escosonograma abdominal y mejoría de los valores hematológicos y proteínas acercándose a los límites normales.

DISCUSIÓN

Se trae a discusión el presente caso, ya que la leishmaniasis visceral presenta síntomas de una afectación sistémica con anomalías inespecíficas y solapadas. La hepatoesplenomegalia en nuestro paciente fue de progresión insidiosa, complicada con Síndrome de Hipertensión Portal, acompañándose además de pancitopenia.

En Sur América existen áreas de alta prevalencia de la enfermedad. Los estudios en áreas endémicas de Brasil alcanzan aproximadamente una prevalencia de 6,8% con una incidencia media anual del 1,4%. Screening serológicos y pruebas de sensibilidad cutánea han señalado que la infección por *L. donovani* ocurre mucho más frecuentemente que lo que se ha indicado por el número de casos clínicos. La edad, el tiempo de la infección y estado nutricional antes de la infección son importantes determinantes de la enfermedad. La mortalidad es baja (6%) y hubo una rápida respuesta a la terapia con antimoniales. Desde la descripción inicial del Kala-azar por leishman se ha descrito un pequeño número de pacientes con autocuración o infecciones asintomáticas. La tasa de casos sub-clínicos que van a casos clínicos varía de 18,5:1 a 6,5:1, como en nuestro caso donde observamos un comienzo insidioso de la enfermedad. La inmunosupresión, bien sea por medicación o enfermedades asociadas ha sido ocasionalmente implicada como un factor que lleva a una leishmaniasis sintomática, las observaciones del estudio de Badaró y colaboradores indican una asociación entre malnutrición antes del inicio de los signos y síntomas de leishmaniasis visceral y la ocurrencia de la enfermedad, 77% de los pacientes con leishmaniasis estaban malnutridos antes de la enfermedad^(6, 7, 8).

Surveys serológicos en áreas endémicas indican que solo una minoría de individuos infectados desarrollan enfermedad visceral clínicamente aparente, que al inicio puede tener síntomas leves o ser asintomática y en estudios epidemiológicos en Brasil han reportado un 59,3% de enfermedad inicialmente subclínica de los cuales el 25% progresan a Kala-azar clásico en un tiempo aproximado de 5 meses^(6, 7, 8, 9). El otro 75% resuelve su enfermedad después de un período prolongado, aprox. 35 meses. La enfermedad inicial en el

grupo subclínico está caracterizada por hepatomegalia (20-25%), frecuente esplenomegalia, tos intermitente, diarrea, astenia, disminución de peso y bajo grado de fiebre (intermitente, renitente o continua), pudiendo llegar a ser una causa de fiebre de origen desconocido⁽⁹⁾.

Los aspirados de médula ósea fueron usualmente negativos para leishmania en ausencia de síntomas de Kala-azar clásico⁽⁶⁾, como ocurrió en nuestro caso. En pacientes inmunosuprimidos se presenta hepatoesplenomegalia en más del 73% de los casos, aunque la esplenomegalia puede estar ausente⁽¹¹⁾, incluso se han reportado series en Brasil donde individuos inmunocompetentes no presentan esplenomegalia en el 63% de los casos⁽¹¹⁾.

El Kala-azar ha sido reportado como complicación infecciosa de otras condiciones inmunosupresivas. Se ha señalado que pacientes inmunocomprometidos, no HIV que tienen una infección latente, pueden desarrollar la enfermedad cuando existe un balance inmunológico, reportándose reactivaciones de la enfermedad latente hasta 20 años después de la exposición⁽⁶⁾.

El inicio de la leishmaniasis puede estar asociado con un episodio de sarampión, varicela o infección respiratoria⁽⁷⁾. La diarrea y disentería son también comunes, bien sea por susceptibilidad incrementada a la infección secundaria o por invasión masiva de los tejidos de la pared intestinal por parásitos⁽⁴⁾. Son frecuentes las hemorragias, que aparecen en las diversas fases de la enfermedad: epistaxis, gingivorragias, púrpura y hemorragias intestinales. En la fase final el paciente se encuentra caquético, surgen con frecuencia edema en miembros inferiores y ascitis 10% de los pacientes. En los casos graves, pueden aparecer también, avitaminosis, desnutrición y deshidratación^(4, 5), disminución de la síntesis de albúmina, esto último por infiltración hepática e intestinal. El bloqueo progresivo del sistema fagocitario no mononuclear disminuye las defensas del organismo parasitario haciendo a los pacientes muy sensibles a infecciones bacterianas y micóticas del aparato respiratorio y digestivo^(3, 4, 9). La piel aunque normal en apariencia, contiene muchos parásitos intracelulares⁽⁴⁾.

El diagnóstico se hace generalmente mediante frotis de sangre periférica o de material obtenido por punción del bazo 95-97%, ganglios linfáticos 64%, hígado 75%, médula ósea 90%, de las secreciones nasales o mediante el cultivo de estos productos⁽¹⁶⁾. Se observa hipertrofia e hiperplasia de las

células de Kupfer y en 44% de los casos estas células contienen los parásitos^(17, 18). En este caso fue imposible realizar la punción esplénica ya que la paciente presentó, durante casi toda su evolución, plaquetopenia entre 25.000 a 40.000.

Más que una verdadera cirrosis, al cambio histopatológico del hígado se debería llamar fibrosis intralobular difusa. La fibrosis por lo general se produce cuando se asocia además otra patología que lesione el hígado (CMV). Por la naturaleza focal de la fibrosis es dudoso si estos pacientes progresaran a cirrosis⁽¹⁷⁾. En América, la fibrosis multifocal es frecuentemente observada, y solo se han reportado 5 casos de fibrosis intralobular difusa, ya que este tipo de patrón es raro en la Leishmaniasis visceral en América. Uno de los casos en 1993, se trataba de un paciente masculino de 14 años de edad, procedente de Roraima, cerca de la frontera de Venezuela⁽¹¹⁾.

Se han observado variaciones en el curso de la enfermedad, presentándose en áreas endémicas del Brasil, enfermedad de corta duración con una media de dos meses, y baja ocurrencia de sangramiento 2%, complicaciones infecciosas 2%, un nivel elevadamente moderado de globulinas séricas <1,5 gr/dl y una respuesta rápida a la terapia antimonial y baja tasa de mortalidad 6%. En contraste, en series de 63 pacientes hospitalizados en el Salvador, la duración media de los síntomas fue 5 meses, el sangrado y las complicaciones infecciosas ocurrieron en el 71% de los pacientes, el nivel de globulina sérica fue marcadamente elevado >5 gr/dl, la respuesta a la terapia antimonial fue retardada 30 días, y la mortalidad fue el 14%⁽⁷⁾. Sin embargo, la anemia y la leucopenia, fue igualmente severa en pacientes sin tomar en cuenta la duración de la enfermedad y el nivel de globulinas séricas fue generalmente normal en pacientes con enfermedad de corta duración y elevada en aquellos cuya enfermedad duró más de 2 meses⁽⁷⁾.

En el tratamiento para la LV del mediterráneo, se usan generalmente, aunque con variaciones, como drogas de primera línea el estibogluconato de sodio y antimonio de meglumine en inyecciones intramusculares de 20mg/Kg.⁽²⁰⁾

El antimonio de meglumine (glucantime) es un antimonio pentavalente, más eficiente y menos tóxico que sus precursores trivalentes⁽²²⁾, es la droga de primera línea y debe ser administrado a una dosis final de 100mg (30mg de Sb/kg/día por 15-20 días). Esta droga no debe utilizarse en caso de afectación hepática previa y omitirse en caso de evidencia de

la misma⁽²⁰⁾. En dos tercios de los pacientes los hepatocitos presentan degeneración en balón, la cual empeora después del tratamiento con antimoniales a pesar de que se evidencia mejoría de la función hepática, persistiendo las alteraciones en la AST y fosfatasa alcalinas, dicho deterioro por lo general es transitorio⁽¹⁷⁾. En un caso tratado con glucantime revirtieron las alteraciones hepáticas en biopsia realizados dos años después del tratamiento⁽¹⁹⁾. Se describen como otros efectos importantes de la misma, cambios electrocardiográficos, como aplanamiento e inversión de la onda T y prolongación del QT que aunque son reversibles pueden desencadenar arritmias severas, síntomas gastrointestinales, dolor muscular, y rigidez articular^(20, 23).

La Anfotericina B ha sido usada como tratamiento de segunda línea, a una dosis recomendada por la organización mundial de la salud, entre 0,5 y 1 mg/kg. interdiaria llegando a dosis total de 1 a 3 gramos. Se han realizado estudios sobre si se requiere un incremento de la dosis de Anfotericina B para el tratamiento para la LV, observándose igual toxicidad en los regímenes incrementando como el utilizado en nuestra paciente que cuando se usa una dosis óptima desde el primer día de 1 mg/Kg.^(23, 24, 25) llevando a una curación en un seguimiento de 6 meses en un 91%, observándose como complicaciones del tratamiento: tromboflebitis en 18,75%, anorexia, náuseas y vómitos en un 21,88% y sin nefrotoxicidad ni alteraciones hidroelectrolíticas^(23, 24).

A partir de 1995, se han iniciado pruebas con anfotericina B liposomal, la cual es menos tóxica que la anfotericina B convencional, además de pruebas cuyos resultados no son concluyentes con derivados imidazólicos (ketaconazol)⁽²⁰⁾.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Faust E., Farr P., Clifther R. *Parasitología Clínica*. Salvat Editores SA, España. 1974 pag. 83-94.
- 2.- Markell E., Voge M. *Parasitología Médica*. Interamericana-Mac Graw Hill de España, 6ta Edición. 1990. Pag 123-133.
- 3.- De Alencar J., Neves J., 1982: Leishmaniose Visceral (Calazar). Doenças Infecciosas e Parasitárias. Veronesi. 1ma Edición. (Editorial Guanabara). Cap 79:724-738.
- 4.- Abdul-Hadi, Salha. Leishmaniasis visceral, *Guía de la Catedra de Medicina Tropical de la Universidad Central de Venezuela*, tomo II, año 1990.
- 5.- Rodríguez A. y colaboradores. Sobre un nuevo foco de Leishmaniasis visceral en el área costera oriental del distrito federal, Venezuela. *Rev Inst. Nac de Hig.* Enero Junio 1976; IX (1-2):107-113.

- 6.- Albrecht, Helmut, MD et al. Visceral Leishmaniasis Emerging as an Important Opportunistic Infection in HIV-infected Persons Living in Areas Nonendemic for Leishmania Donovanii. *Arch Pathol Lab Med* feb 1996 120:189-198.
- 7.- Badaro et al. A prospective Study of Visceral Leishmania in an Endemic Area of Brazil. *J inf. Dise.* 1986 154(4): 639-649.
- 8.- Tesh. R.B. Control of Zoonotic visceral leishmaniasis: is it time to change strategies? *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 52(3), 1995, 287-292.
- 9.- Oren et al. Visceral Leishmaniasis: A difficult diagnosis and Unusual causative Agent. *J. Inf Dis* 1991; 164: 746-749.
- 10.- Badaro et al. New perspective on a Subclinical form of Visceral Leishmaniasis. *J Inf. Dis.* 154 (6) dec 1986.
- 11.- Ramos C.C.F, Duarte M.I.S., Ramos A.M.O. Relato de caso. Leishmaniose visceral fatal associada à síndrome de imunodeficiência adquirida: Relato de caso com achados necroscópicos e estudo imuno-histoquímico. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 27(4): 245-250, out-dez, 1994.
- 12.- Martins J.M., Alencar J.E. de E. Y. Magalhães V.B. The Anemia of Kala-Azar. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* 7:47-64, 1965.
- 13.- Rachmilewitz, Braun and De Vries. Case Report. Hematologic observation in a case of Kala-Azar. *Blood* vol 2: 381-385, 1847.
- 14.- Cartwright G., Chung H. And Chag A. Studies on the Pancytopenia of Kala-Azar. *Blood* 1948 3:249-275.
- 15.- Dube B. et al. Platelet function studies un Indian Kala-azar. *J. Trop med and Hyg* 1995, 98:166-168.
- 16.- Thakur C.P. A Comparison of Intercostal and Abdominal routes of Splenic Aspiration and Bone Marrow Aspiration in the Diagnosis of Visceral Leishmaniasis. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* (1997) 91:668-670.
- 17.- El Hag. I.A. et al, Liver Morphology and Function in Visceral Leishmaniasis (Kala-azar). *J. clin Pathol* 1994;47:547-551.
- 18.- Kausalya et al. Leishmania donovani: In Vitro Evidence of Hepatocyte Damage by Kupffer Cells and Immigrant Macrophages in a Murine Model. *Exp parasitol* (1993) 77:326-333.
- 19.- Corbett and others. Regression of diffuse intralobular liver fibrosis associated with visceral leishmaniasis. *Am J. Trop. Med. Hyg.* 49(5), 1993, 616-624.
- 20.- Gradoni L. Et al. Treatment of mediterranean visceral leishmaniasis. *WHO Bulletin* 1995, 73(2):191-197.
- 21.- Chulay J.D., Fleckenstein L., Smith D.H. Pharmacokinetics of antimony during treatment of visceral leishmaniasis with sodium stibogluconate or meglumine antimoniate. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med Hyg* (1988) 812:69-72.
- 22.- Cucé, LC et al, Alterações renais por hipersensibilidade ao uso de antimonial pentavalente (glucantime®) na leishmaniose tegumentar americana. Relato de um caso. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* 1990, 32(4):249-251.
- 23.- Goodman and Gilman's. The pharmacological Basis of Therapeutics. 9na. De. McGraw Hill, USA, pag 987-1008.
- 24.- JHA and others. Use of Amphotericin B in Drug-resistant cases of visceral Leishmaniasis in North Bihar. India. *Am J. Trop. Med. Hyg.* 52(6), 1995: 536-538.
- 25.- Thakur et al. Are incremental doses of amphotericin B required for the treatment of visceral leishmaniasis? *Ann. Trop. Med. Parasit.* 88(4) 365-370, 1994.