

15 AÑOS DE LA REVISTA MEDICINA INTERNA

Carlos Moros Gherzi*

La Sociedad Venezolana de Medicina Interna fundada en 1956, de ha caracterizado por ser una de las más numerosas del país, por lo cual cuenta con muy calificados miembros que en todos los Estados llevan a cabo importantes labores de investigación. Un estudio sobre el particular se llevó a cabo en el IX Congreso Venezolano de Medicina Interna en Maracaibo.²

Pero además, existe una inexorable vinculación entre sociedades científicas y los postgrados médicos de especialización en el país y un buen motivo de integración en esa relación, es la de facilitar las publicaciones de los graduandos. Nuestra agrupación ha hecho realidad esta conexión en muchos aspectos; una de ellos, pionero en la nación, fue la instauración de las Jornadas de egresandos por otra parte de la Junta Directiva que presidió el Dr. Eddi Kaswan (1982-84). En dichas Jornadas, los alumnos universitarios del último año de los postgrados de Medicina Interna presentan los Trabajos Espaciales de Investigación (TEI), exigidos por las universidades para la obtención de sus títulos de especialistas, material muy valioso que debe ser del conocimiento de la comunidad médica y científica de Venezuela.

Por otro lado, las Sociedades Científicas en sus diversos eventos, pero especialmente en sus Congresos, hacen de la investigación un punto central de los mismos e incluso reservan una buena parte de sus actividades a la presentación de trabajos libres que representan actividades de investigación clínica por otra parte de sus miembros. Todos estos aportes requieren ser publicados cuando a juicio del Comité de Redacción, cumplan los requisitos exigidos.

Otro aspecto esencial en la génesis de nuestra revista, de particular importancia para la Medicina Interna nacional, fue la necesidad impostergable de acrecentar y transmitir las características esenciales de su especificidad, es decir el sentido de la Medicina Interna.

En efecto, aunque parezca una paradoja, una especialidad tan útil para el país, como la nuestra, requería de un medio, de una publicación, que le permitiera divulgar su plena viabilidad sobre todo en su contribución para que los sistemas de salud muestren las condiciones de equidad, cobertura y eficiencia que los nuevos tiempos demandan.

Estas razones a las cuales habría que agregar el deseo de servir a una Sociedad con la cual nos sentimos muy identificados, por el orgullo que hemos tenido siempre de ser Internistas, me llevó en el primer período, en el cual tuve el honor de presidir la Junta Directiva de la Sociedad (1984-86), a presentar ante ella, el proyecto de la Revista

en Educación médica continua, en las Jornadas de Egresandos del sentido de las reuniones anatómico-clínicas para los Internistas, en la organización de los Congresos, su posición ante la investigación, su relación con las demás sociedades incluso para enunciar normas comunes sobre diagnóstico y tratamiento de específicas afecciones y algunas anotaciones in memoriam de compañeros nuestros, diligentes y destacados Internistas fallecidos.

También se le ha dado gran importancia en esta sección a las actividades del American College of Physicians, capítulo venezolano, y con el cual la sociedad está ineluctablemente ligada por su naturaleza y esencia.

En definitiva el editorial ha sido el instrumento de la Junta Directiva Nacional para integrar a los Internistas del país y formar una colectividad médica y científica informada del acontecer de la medicina interna nacional, orgullosa de su identidad y dispuesta para la innovación y el progreso.

3) Los artículos de revisión han cumplido a mi juicio roles muy significativos. Primero, han representado un sostenido apoyo a la acción que la sociedad debe ejercer en el proceso de la educación médica continua para los internistas al actualizar temas de prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades que constituyen la patología común de la práctica profesional.

En segundo término, la publicación en esta sección de los temas centrales de los Congresos, llena un vacío importante referente a la diseminación del contenido de los trabajos y de sus conclusiones ya que dichas ponencias abarcan aspectos conceptuales y prácticos del ejercicio de la Medicina Interna y, si bien se publican siempre en las Memorias de los Congresos, adquieren por las características que poseen las revistas científicas, una connotación singular y además se difunden –por las adscripciones de la revista a los sistemas de información- a otros países que de un modo u otro realizan análisis similares.

Si a esta anotación, agregamos la serie de artículos publicados sobre la doctrina de la Medicina Interna que abarcan desde el origen del nombre hasta sus implicaciones como especialidad prioritaria en los sistemas de salud, sus interrelaciones con las demás modalidades de la práctica profesional y el futuro de la medicina sustentando en su eficacia y eficiencia-también tema central de Congreso podemos evaluar lo importante que ha sido para la formación de actitudes y conductas en los profesionales que la ejercen.

Otro logro básico en esta misma sección, es el atinente a la

Interna, con su atributo de ser órgano oficial de la sociedad. El entusiasmo y la unanimidad que tuvo la idea fue la primera manifestación del éxito que tuvo posteriormente la revista.

El primer número apareció en 1985 y en su editorial,³ plasmé sus objetivos y metas provenientes de la discusión en el seno de la Directiva.

Han transcurrido quince años, en trece de ellos me desempeñé como Editor y sigo formando parte del Comité de Redacción. La revista superó ampliamente los lapsos en los cuales usualmente parecen las publicaciones de esta índole en Latinoamérica y en Venezuela, a lo que se refirió hace varios años el siempre recordado Profesor y amigo Tulio Arends⁴ cuando anotó "Numerosas son las revistas que en los países latinoamericanos aparecen de tiempo en tiempo, se mantienen por dos o tres años cuando más y desaparecen un día cualquiera sin pena ni gloria, pasando a engrosar los fondos de "publicaciones irregulares" que tiene toda biblioteca bien organizada".

Con motivo de este aniversario creo, que por mi estrecha relación con el advenimiento y evolución de la revista, su actual editora, la Dra. Eva Essfeld de Sekler, me solicitó escribir el presente editorial.

Uno de los obstáculos más graves pero que pudimos solventar con tenacidad y efectivas medidas fue el concerniente a su financiamiento, lo cual es un problema que afecta a las revistas científicas en Venezuela, como lo prueba el editorial de Interciencia, publicación excelente en su género, que señala los inconvenientes de esa índole que se le han presentado.⁵

"Medicina Interna", órgano oficial de la Sociedad es hoy muy calificada revista que han dado espacio para editar sus trabajos científicos a los Internistas de Venezuela y que presenta un verdadero orgullo para la institución científica con la colectividad médica y con todos los otros sectores de la ciencia y de la tecnología.

Si consideramos los elementos que usualmente forman parte de sistemas de evaluación de las publicaciones científicas,⁶ la revista ha cumplido con lo atinente a la normalización que se refiere a la presencia de ISSN, normas a los autores, resúmenes y las palabras clave bilingüe y la adscripción institucional de los autores. Igualmente con la periodicidad y la pervivencia y por el hecho de poseer un órgano de gestión, el Comité de Redacción, un Consejo Consultivo Permanente., y un Comité Asesor integrado por personalidades que fungen de árbitros y que son seleccionados por la Junta Directiva Nacional y el Comité de Redacción, lo cual implica la existencia de un sistema de evaluación de originales con la asesoría de revisores externos. Hasta ahora el tiraje de la revista ha sido de un mil ejemplares en su aparición trimestral y fuera de los miembros de la sociedad, no hemos logrado un número importante de suscriptores. El sistema de difusión, siempre en revisión, garantiza su ingreso en las bibliotecas biomédicas y es especialmente efectivo en cuanto a su recepción por parte de los

publicación de muy variados y diversos artículos en relación a los postgrados de Medicina Interna, sobre todo porque la Sociedad tiene como antes comentamos, una muy elevada posición en cuanto al interés que las sociedades científicas deben mantener respecto a los Cursos de Postgrado que forman a sus miembros.

Numerosas son las ocasiones en las cuales la agrupación ha revisado el entrenamiento de los graduandos en la especialidad. Particular atención cobra por ello, la publicación del simposio "Análisis de los Cursos de Postgrado en Medicina Interna", realizado en Caracas en 1988, así como el tema central del Congreso de Puerto La Cruz donde se evaluó el Curriculum de los Cursos de Postgrado por diversos autores, trabajos que también fueron insertados en nuestra revista, además de otros más específicos.

En 1996, publicó la ponencia central sobre "La investigación en Medicina Interna" que comprendió una evaluación de los trabajos de esa índole realizados por los internistas, reflexiones sobre la investigación científica en Medicina Interna, la investigación aplicada en la especialidad, los modelos de investigación clínica con base epidemiológica en el país y la investigación y postgrado en Medicina Interna.

Por último, la revista ha dado cabida en esta sección de artículos de revisión, a diversos escritos de índole histórica, que aparte de reflejar la evolución de Cátedras, instituciones y tendencias nos ubican en el devenir de Venezuela.

4)especial merece la sección "Medicina Interna, Educación Médica y Comunidad", porque ha sido el escenario donde se ha ahondado más en lo que pudiera denominarse la especificidad o sentido de la especialidad.

Entre ellos cabe destacar en lo que a labor asistencial se refiere, los siguientes: la Medicina Interna como práctica imprescindible en los niveles de atención; en la emergencia; en el ambulatorio; en los Servicios y Departamentos de los Hospitales, en los cuidados intensivos, en el servicio de Obstetricia, en los sistemas locales de salud, en la consulta privada y en la empresa, en la atención al anciano; la concepción de las unidades de Medicina Interna, así como también la labor del internista de provincia y muy especialmente el singular aporte sobre las bases doctrinarias del perfil del Internista.

Son relevantes de la misma manera, los artículos en relación a la educación médica, que han comprendido en líneas generales: el internista en la enseñanza de la Semiología y en los niveles más altos de la Clínica médica; en la formación del médico general; su misión en el postgrado específicamente de la especialidad; los criterios sobre los trabajos especiales de investigación (TEI), su definición atiende a la Medicina Interna y las prrelaciones de los postgrados médicos; las funciones del Internista como Jefe de Cátedra, de Servicio y de Departamento, la Medicina Interna y las subespecialidades; los conceptos sobre Generalistas y subespecialistas y aportaciones

Internistas, miembros de la Sociedad.

La revista está indexada en el Index Médico Latinoamericano (IMLA) y registrada en el Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas (ASEREME), en la Biblioteca Regional de Medicina (BIREME, Brasil) y en la Literatura Latinoamericana de Ciencias de la Salud (LILACS, Brasil).

Esperamos en el futuro, llenar algunos otros requisitos expresados en el artículo sobre la evaluación al cual hice referencia, respecto a la publicación de autores de instituciones extranjeras.

Tratando de hacer un balance de sus logros en estos quince años, podemos identificar como los más grande significativos los siguientes:

1) Ha sido una revista dedicada formalmente a la divulgación de trabajos de investigación, como lo prueba el hecho de que cada número contiene usualmente dos o tres trabajos de esa índole, aparte de los correspondientes a la presentación de casos clínicos, los cuales configuran aportes invalorable por la especificidad y repercusión de los mismos.

Los mencionados trabajos han provenido de muy diversos lugares del país, aunque hay que hacer notar que un número importante ha derivado de los Trabajos especiales de los Postgrados de Medicina Interna, especialmente de los adscritos a la Facultad de Medicina de la UCV, que son los que más asisten a las Jornadas de Egresandos. Se le ha dado prioridad a las Tesis que obtienen en esas Jornadas el Premio Especial y las dos menciones honoríficas. La revisión de esos trabajos permite afirmar el aporte sustantivo de la investigación que se lleva a cabo en los postgrados y sus implicaciones en el ejercicio clínico.

Hasta el volumen 15 (1999), la revista Ha publicado 135 trabajos de investigación. El análisis que realizamos en el IX Congreso de un buen sector de ellos de un buen sector de ellos⁷ demostró aspectos muy interesantes sobre la proyección en la medicina nacional e indican así la potencialidad de la especialidad en estas labores.

En la revisión hasta el volumen antes indicado, se han publicado 75 artículos sobre presentación de casos clínicos que responden a los principios que rigen estas comunicaciones, cuyo objeto es describir una patología no cocida a nivel internacional no conocida a nivel internacional, nacional o local o que presenten hallazgos clínicos, de laboratorio o de cualquier procedimiento diagnóstico o terapéutico que se constituyan un hecho nuevo, relevante o atípico.

Se incluye desde hace algunos años la edición de los resúmenes de los Trabajos de Investigación presentados en los Congresos Nacionales de Medicina Interna. Hasta 1999, se habían publicado 125 de dichos resúmenes.⁸⁻¹² Son aportes que reflejan la intensidad de la investigación clínica que realizan los Departamentos de Medicina en el

variadas y de gran densidad sobre su papel en la investigación clínica.

No es exagerado decir que las generaciones de Internistas del futuro encontrarán en esos escritos, una densa, profunda y cabal comprensión del papel de nuestra especialidad. Esas publicaciones tienen además la propiedad de haber sido la exposición de las experiencias de numerosas autores que pautan normas y señalan caminos para la productividad, la eficacia y la eficiencia de la Medicina Interna. Creo que es una contribución tan excepcional, que su existencia justifica una buena parte del esfuerzo realizado para quienes la hemos dirigido.

Finalmente, quiero destacar que el número dedicado en 1996 a conmemorar los 40 años de la fundación de la sociedad, constituye un aporte muy valioso acerca de la historia de la institución, de los postgrados y sobre temas básicos como el análisis de la especialidad, su situación actual y la evolución y perspectivas del American College of Physicians en Venezuela.

Rafael Gutiérrez Giraldo,¹⁴ en un libro sobre Jorge Luis Borges se refiere a una referencia que este extraordinario escritor hace en una de sus obras, al idealismo “según la doctrina idealista –dice- los verbos “ vivir” y “soñar” son rigurosamente sinónimos”, lo cual creo que tiene una buena aplicación en la tarea que hemos realizado con esta revista, la hemos soñado y vivido simultáneamente en el tiempo y por eso es una realidad tangible, llena de propósitos y es hoy y será siempre, parte indisoluble de la historia de la Medicina Interna en Venezuela.

Nuestra misión en el presente es continuar en su perfeccionamiento, y en el futuro ratificar su pertinencia, entendida como la adecuación entre lo que los Internistas y sus directivos piensan y lo que la sociedad espera de ellos, sobre todo en el campo de la investigación médica y en la aplicación de sus resultados a la prevención, curación y rehabilitación del paciente y a la docencia.

Hemos demostrado que cuando la creatividad y la decisión de hacer algo se imponen, nada puede detener el esfuerzo que realiza. Estoy seguro por eso es que la perspectiva se visualiza como excelente para nuestra revista, lo cual redundará muy positivamente para la Medicina Interna del futuro en Venezuela y por ende para mejorar en forma significativa sus niveles de atención de la salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez L,V: La publicación científica en la subregión andina. Acta Científica venezolana 1992;43(6):3211-322.
2. Moros Gherisi, CA: Una visión de la labor investigativa del Internista a través de sus publicaciones en la revista “Medicina Interna” y de sus trabajos libres presentados en los últimos cuatro Congresos Venezolanos de la especialidad. Med Intern (Caracas) 1996;12(4):143-146.

país.

Por otra parte, algunos de los trabajos publicados investigaciones sobre motivos de Consulta en Medicina Interna en el país y sobre casuísticas de los Servicios y Departamentos de Medicina Interna en Venezuela ya que estos aspectos notoriamente requeridos en Venezuela ya que en exposiciones o trabajos se comienza por señalar la mortalidad de determinada afección comprendida dentro de la Medicina Interna, basadas en datos extranjeros y en referencia a esas tasa en Venezuela, lo cual revela la necesidad de tener cifras nuestras que permitan consideraciones ajustadas a la realidad de la nación y es preciso divulgarlas, para que no sea una excusa de la falta de información. La existencia de estas estadísticas nacionales es un índice, como indica Castillo,¹³ del avance de la medicina nacional que facilitará conjugar nuestras estimaciones con las derivadas de estadísticas extranjeras.

2) Los editoriales han expresado la posición de la Junta Directiva sobre los asuntos de mayor trascendencia para la especialidad en el marco conceptual de la atención médica de la salud. No hay duda que estos mensajes de la Directiva han sido orientadores para sus miembros, que así han tenido una formación oficial sobre la labor que se ha hecho en la búsqueda de una debida utilización del Internista en el sistema público de la salud, muchas veces incomprendida en Venezuela por los organismos oficiales, a pesar de las manifestaciones de prioridad que se le ha dado en otros países. El futuro de la Medicina Interna sobre la base de su vigencia u de sus perspectivas reales han sido asunto que la Directiva abordó muchas veces en los editoriales, lo que creo ha dinamizado la acción de sus miembros en todas las entidades federales.

Igualmente se ha dado la notificación más amplia de lo que se lleva a cabo la Sociedad

3. Arends, T: Problemas para científicos, Editorial Tiempo Nuevo S.A Caracas.1971.p-68.
4. Moros Gherzi, CA: Editorial Med Intern (Caracas) 1985;1(1):3-4.
5. Laufer, M: Editorial: La sobrevivencia de la revista científica. Interciencia 1998;23(5):264.
6. Giménez T, E; Román R, A: Evaluación de revistas científicas análisis comparativo de los modelos y su aplicación a cinco revistas españolas de biblioteconomía y documentación. Interciencia 2000;25(5):234-241.
7. Moros Gherzi, CA: Una visión de la labor investigativa del Internista a través de sus publicaciones en la revista Medicina Interna y de sus trabajos libres presentados en los últimos cuatro Congresos nacionales de la especialidad. Art. Cit.
8. Resúmenes de trabajos libres presentados en el VIII Congreso Venezolano de Medicina Interna realizado del 10 al 14 de Mayo de 1994 en Puerto Ordaz. Med Inter (Caracas) 1994; 10(2):72-87.
9. Resúmenes de trabajos libres presentados en el VIII Congreso Venezolano de Medicina Interna realizado del 10 al 14 de Mayo de 1994 en Puerto Ordaz. Med Intern (Caracas) 1994 10(3);121-136.
10. IX Congreso Venezolano de Medicina Interna. Maracaibo, del 21 al 25 de Mayo de 1996. Trabajos Libres-Resúmenes. Med Intern (Caracas) 1996;12(4):190-192.
11. IX Congreso Venezolano de Medicina Interna. Maracaibo-del 21 al 25 de Mayo de 1996. Trabajos Libres Resúmenes Med Intern (Caracas) 1997;13(3):173-174.
12. IX Congreso Venezolano de Medicina Interna. Maracaibo, del 21 al 25 de Mayo de 1996. Trabajos Libres-Resúmenes . Med Intern (Caracas) 1997;13(4).230.
13. Castillo FE: El médico Internista y la investigación clínica en Venezuela. Med Intern (Caracas) 1986;2(2):92-96.
14. Gutiérrez G.,R: Jorge Luis Borges: El Gusto de ser modesto Editorial panamericana 1998,1ª edición p.55.

* Médico Internista, ExPresidente de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. ExRector de la U.C.V.



Organo Oficial de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna

PERFIL DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN ADOLESCENTES SANAS CON MADRES HIPERTENSAS Y DIABÉTICAS*

Elsy Rodríguez de Roa, Rosa Miranda, Alejandro Mendible, Thaís Cabrera, Emilio Valecillos
Nancy Gómez, Pedro Castro y Elaise Mayorca**

RESUMEN:

Se evalúan 33 jóvenes con edad promedio de 14,3 años asistentes a la consulta Externa de Factores de Riesgo del Hospital Dr. José Ignacio Baldó, con madres hipertensas y diabéticas (A) y se comparan con 18 adolescentes sanas sin antecedente familiar de hipertensión o diabetes (B).

La prevalencias de factores de riesgo, la hipercolesterolemia, A/B es de 54,5/21,2%, el fibrinógeno alto en 30,3/15,1%, y la obesidad 39,3/27% y el 27/15% fuman >10cig/día, nivel de presión arterial >P90<97 27,2%.

VARIABLES CARDIOVASCULARES: Presión arterial sistólica mmHgA/ 125mmHg+/-8.2 y 108+/-10.2 (P:<0.05) y presión arterial diastólica mmHg 77.8+/-4.5 y 68.3 +/- 11.2.

VARIABLES BIOQUÍMICAS: en mg A/B colesterol total 187+/-16 a 170+/-13.66; triglicéridos 167+/-32 al 10,8+/-28,4 (P<0.05); glicemia 92+/-4.5 a 89,35+/-6.17; insulina en ayunas 23+/- 9.3 a 9.7+/-5.1 (p<0.05).

Una estrategia multidisciplinaria es requerida a temprana edad para lograr una menor incidencia de la enfermedad vascular aterosclerótica. Las adolescentes con antecedente familiar de hipertensión y diabetes constituyen una población de alto riesgo cardiovascular.

Palabras clave: Adolescentes, Diabetes Mellitus, Factores de Riesgo Cardiovascular; Hipertensión Arterial, Herencia y Diabetes Mellitus, Herencia e Hipertensión Arterial.

ABSTRACT:

The profile of cardiovascular risk was assessed in 33 healthy adolescents born from mothers with diabetes mellitus (DM) and arterial hypertension (AH) and, compared to the one found in 18 healthy adolescents without those antecedents. Results shown:

Prevalence of factors (A/B):hypercholesterolemia: 54,5/21,2%, high levels of fibrinogen: 30,3/15,1%, obesity:39,3/27%, smoke more than 10 cigarettes per day:27/15% and diastolic blood pressure levels>P90<97:27,2%,cardiovascular factors: systolic blood pressure: mmHg: 125+-8,2/108+-10.2(p<00,05) and, diastolic blood pressure:77.8+-4,5/68,3+-11.2. Biochemical Factors. Total cholesterol:187mg+-16/170+- 13,6, triglicerides: 167+-32/110+-28,4(p<0,05), glicemia:92+/-4.5/89,35+/-6.17 and, fasting insulinemia: 23+/-9.3/9.7+/-5.1 (p<0.059).

A multidisciplinary strategy is required in adolescents for a reduction of arteriosclerotic disease, above all in those with a history of DM and AH in first degree relatives.

Key words: Adolescents, Arterial Hypertension, Cardiovascular Risk Factors, Diabetes Mellitus, Genetics and Arterial Hypertension, Genetics and Diabetes Mellitus.

* Trabajo Libre ganador del Primer Premio del XI Congreso Venezolano de Medicina Interna, Caracas. Mayo del 2000.

** Departamento de Medicina, Servicio de Cardiología. Consulta de Factores de Riesgo, Hospital "José Ignacio Baldó", Caracas, Venezuela.

INTRODUCCIÓN

La población venezolana se considera estructurada por una gran cantidad de jóvenes menores de 19 años alcanzando para 1990 el 45.84%¹ para una población de 19.325.222 de los cuales 6.743.857 están entre 0-14 años (37.2). El perfil de rápido crecimiento, un activo proceso de urbanización y una tasa decreciente de fertilidad es lo que incrementa la población adulta con estilos de vida diferentes a sus antepasados y origina cambios de los patrones epidemiológicos.²

En el ciclo vital, existen situaciones que se consideran de alto riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV), y otras de bajo riesgo o protectoras. Esta variabilidad en un niño depende de la susceptibilidad genética (vulnerabilidad⁹ asociado a Factores ambientales (estilo de vida). Los aspectos preventivos del cuidado de la salud con énfasis en la ECV, se derivan de la identificación de un factor de riesgo (FR), el cual puede ser alterado a través de una intervención, previniendo la ECV. En la actualidad ha quedado fuera de toda duda que, existen tres FR principales para la enfermedad aterosclerótica-colesterol plasmático elevado, hipertensión arterial y tabaquismo. Estas evidencias se sustentan en patología experimental, biológica celular de la pared arterial y estudios poblacionales.^{3,4}

La aterosclerosis se desarrolla a lo largo de varios años, comenzando en la infancia. Lesiones iniciales como las estrías grasa en la pared arterial de la aorta de los niños, están presentes en la primera década de la vida tan precoces como a los tres años, progresando en la segunda década de vida hasta alcanzar placas fibrosas alrededor de los 20 años en las arterias coronarias, mucho antes que aparezcan manifestaciones clínicas. Estas evidencias confirmadas en autopsias de soldados muertos en Corea y Vietnam^{5,6} y confirmadas en el estudio de Bogalusa⁷ en donde las lesiones arteriales se correlacionaron con los FR registrados con los FR registrados antes de su muerte, en una población entre 6-30 años. En varones las estrías grasas de arteria aorta se correlacionó con el nivel plasmático de colesterol total (CT), de las lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y el índice de masa corporal (Imc); las lesiones coronarias con el nivel de triglicéridos (TG), las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), la presión arterial sistólica (PAS), la presión arterial diastólica (PAD) y el índice de masa corporal (Imc).

Los factores ambientales como el estilo de vida, el estrés, la inactividad física, favorecen el exceso de peso, incremento de la grasa corporal con implicaciones directas en el nivel de PA, metabolismo de los carbohidratos y de lípidos plasmáticos.⁸

Desde la década de los años 80, se define un estado metabólico en el cual existe una disminución de la respuesta o de la sensibilidad de los efectores a la acción de la insulina. La consecuencia inmediata de la insulinoresistencia (IR) es el incremento compensador de la secreción, produciendo un hiperinsulinismo (HI). En 1988 Reaven⁹ describió el Síndrome X, o síndrome plurimetabólico:

- a) Intolerancia glucosada o diabetes no insulino dependiente (DMNDI),
- b) Dislipidemia (hipertrigliceridemia con HDL bajo),
- c) Obesidad (tipo androide),
- d) Hipertensión arterial.

La IR es un factor común que se observa en todas estas situaciones y con frecuencia coexisten en un mismo individuo. Un 25% de la población sin obesidad y con tolerancia glucosada normal también presenta IR, igualmente en el proceso de envejecimiento, en jóvenes normotensos con padres hipertensos (positiva relación entre niveles de insulina y PAA en niños) lo que sugiere que sea una alteración primaria. Se identifican marcadores genéticos como dos genes relacionados con insuficiente proceso proteolítico y tres que reducen la afinidad al receptor, defectos en la transcripción de la orden de producir receptores y post-receptores de la insulina en los tejidos blanco y en el endotelio.¹⁰⁻¹¹

La estrategia de prevención en la ECV en la población es diseñada en base al reconocimiento de FR y estratificar de acuerdo al criterio de bajo-moderado-alto riesgo cardiovascular en forma individual o grupal.^{12,13} Los marcadores biológicos durante el crecimiento se encuentra la talla, peso y corpulencia alta, adiposidad alta con distribución centrípeta. Igualmente la maduración temprana; así como los valores altos de presión arterial, lípidos plasmáticos y glucosa sérica e insulina. La enfermedad tromboembólica es un problema de salud pública y el trombo oclusivo es causa de muerte en la enfermedad coronaria. Entre los factores hemostáticos el fibrinógeno (Fg) ha sido identificado como un FR independiente¹⁴ y su concentración aumenta con la severidad de la enfermedad coronaria. El nivel de Fg está relacionado con factores genéticos, aumenta con la

edad, sexo femenino, hábito tabáquico, estrés y nivel socioeconómico.¹⁵

La importancia de identificación temprana del riesgo biológico para la prevención, se basa en el conocimiento del fenómeno de canalización que otorga la predictibilidad sino también de los resultados de la intervención. El presente estudio permite realizar detección del FR cardiovascular y estimar el impacto del antecedente familiar positivo para la HA y diabetes en un grupo de adolescentes con edades similares.

PACIENTES Y MÉTODOS

De 103 participantes adolescentes sanos, menores de 19 años de uno y otro sexo, controlados en la Consulta Externa de Factores de Riesgo cardiovascular (FRC) y asistentes al Programa "Prediabetes" se reclutan 33 considerados sanos (se excluye todo participante con uso de medicamentos y/o diagnóstico de enfermedad arterial (HA) y diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNDI) por vía materna y paterna en 1er grado (Grupo A). Se realiza estudio descriptivo y comparativo en detección de FR con 18 adolescentes sanos de uno y otro sexo sin antecedentes familiar positivo para HA y DMNDI que voluntariamente desearon participar y se muestra un grupo de 17 participantes hipertensos y diabéticos y madre de los participantes del grupo A. Los representantes fueron informados del contenido del programa aceptando por escrito la autorización. Después de recibir la charla Sobre el beneficio de intervención temprana en FRC, se solicitó llenar un cuestionario de antecedentes familiares.

Definiciones

Factores de Riesgo cardiovascular:

De acuerdo a las directrices de National Cholesterol Education Program (NCEP),¹⁶ American Heart Association¹⁷ y la 27 Conferencia de Bethesda.¹⁸

-Hipertensión arterial: padres y/o abuelos con inicio de enfermedad antes de los 55 años y nivel de PA mayor de 140/90 mmHg.

-Diabetes: padres o abuelos con glicemia en ayunas mayor de 110 mg y superior a 200mg en curva de tolerancia a las 2 horas.

Variables lipídicas:

Se toma muestra de sangre de vena antecubital posterior a 12 horas de ayuno. Todos los exámenes se realizan en un mismo laboratorio y con igual técnica: colesterol total (CT) y triglicéridos (TG) método enzimático colorimétrico; HDL por precipitación; el LDL con la fórmula de Friedewald con niveles de TG<400mg/dl. Los promedios obtenidos son comparados con los promedios nacionales¹⁹ y clasificados por categoría de riesgo y percentiles. Fibrinógeno son realizados en el Laboratorio de Trombosis del IVIC por método gvimétrico. Los valores normales son los reportados en el Estudio Nacional de Riesgo Trombótico por el Grupo CLATH.²⁰ La insulina en ayunas se realiza por radioinmunoensayo DSL-1600 (Diagnostic System Laboratories). El índice de insulina/glicemia (I/G)=(Insx100)/(Glic-30) un valor >50 posible hiperinsulinismo.

Variables Antropométricas:

Se registró un peso y talla para su edad con lo cual se determinó el índice de mas corporal (IMC) según fórmula peso/talla². Los promedios son comparados con los valores nacionales¹⁹ para su evaluación y clasificación. Los pacientes se consideran obesos cuando el peso para la talla es superior a 110% y/o el IMC es superior al percentil 90 para la su edad.²¹

Variables cardiovasculares:

Se registran las cifras de presión arterial (PA) tanto sistólica como diastólica tomadas en 869 pacientes historiados en la consulta externa y cumplen registros por personal entrenado. Se registra PA en posición sentado después de 5 minutos de reposo en lugar tranquilo, utilizando un brazalete adecuado. La PAS se midió en el primer ruido de Korothoff y la PAD en menores de 10 años cuando cambia la tonalidad (fase 4) y en los mayores de 10 años al desaparecer los sonidos (fase 5). La lectura definitiva es un promedio de dos lecturas con intervalo de 5 minutos.

Las evaluaciones en percentiles son tomadas de las referencias nacionales por el Proyecto Venezuela (PV)¹⁹ y las internacionales²² del Report of the Second Task Force valores de PA en el adulto según el VI Reporte para la detección de HA.²³

Análisis Estadístico:

Los resultados se expresan en media+/- Desviación estándar y un valor de P<0.05 se consideró significativo. Se utilizó la "T" de Student para el análisis de las diferencias.

RESULTADOS

Variables Demográficas y Antecedentes Familiares (Cuadro I)

Se estudia una población de adolescentes entre 10 y 18 años de edad (edad promedio 14,3+/-3.4), 25 del sexo femenino y 26 del sexo masculino, simultáneamente se evalúan 17 padres hipertensos diabéticos (edad promedio 37,55 +/-6,92). Son clasificados en:

A: 33 adolescentes sanos con antecedentes familiar positivo para HA y DMNDI.

B: 18 adolescentes sanos sin antecedentes de Hay DMNDI.

C: 17 adultos (padres) de sexo femenino con DMNDI y HA.

En los antecedentes familiares reportados por los padres, tiene una prevalencia comparativa entre A/B en % de HA 100/0, DMNDI 100/0,

dislipidemia 55/11, cardiopatías isquémicas 26/0, aCV 11/0, tabaquismo 33/27, sobrepeso 55/33. (Cuadro I).

Variables Bioquímicas (Cuadro II)

Se reporta el análisis del perfil lipídico de los grupos A/B/C, donde se observa un valor promedio de colesterol de A: 187+/-16*, B: 173.5+/-13.6, C: 229.8+/-6.1 mg/dl mayor al valor promedio deseable en A y C y teniendo significancia estadística entre A:B (P:0.0039), de triglicéridos de A: 167.8+/-32*, B: 110.8+/-28.4, C: 206.4+/-111 mg/dl, siendo mayor al valor promedio deseable en A y C, teniendo significancia estadística entre A:B (P: <0.0001), un HDLc de A: 39.1*, B:44.3+/-3.4, C:36.7+/-7.8 mg/dl, siendo menor al valor promedio deseable en A y C, teniendo significancia estadística entre A:B (P:0.0058). La relación de riesgo cardiovascular CT/HDLc se encuentra en A: 4.79+/-1.32, B: 3.93+/-0.95, C: 6.23+/-2.5 mayor al valor promedio deseable en A y C, teniendo significancia estadística entre A:B (P:0.0235).

Cuadro I							
DATOS DEMOGRÁFICOS Y ANTECEDENTES FAMILIARES							
		A	B				
Edad promedio		14.5+/-3.4	14.2+/-4.2				
Sexo							
	Femenino	16	9				
	Masculino	17	9				
Total		33	18				
Antecedentes Familiares (%)							
	HA	DIABETES	DISLIP	CI	ACV	FUMADOR	SOBREPESO
A	100	100	55	26	11	33	55
B	0	0	11	0	0	27	33

HA: hipertensión; CI: cardiopatía isquémica; ACV: acc. cerebrovascular.

Cuadro II				
VARIABLES BIOQUÍMICAS				
VARIABLE	A n:33	B n:18	C n:17	P A:B
COLEST. (mg)	187+/-16*	173.5+/-13.6	229.8+/-6.1	0.0039
HDLc (mg)	39.1*	44.3	36.7+/-7.8	0.0058
LDLc (mg)	122.6+/-36.2	109.2+/-33.7	143.2+/-54	0.2019
VLDL (mg)	30.4+/-11*	17.5+/-4.3	46.2+/-10.3	<0.0001
CT/HDL	4.79+/-1.32*	3.93+/-0.95	6.23+/-2.5	0.0235
TRIGLIC. (mg)	167.8+/-32*	110.8+/-28.4	206.4+/-111	<0.0001
GLICEMIA (mg)	92.4+/-4.5	89.4+/-6.17	165+/-37.6	0.0508
INSUL. (uUI/ml)	23+/-9.3*	9.7+/-5.1	10.9+/-5.4	<0.0001
I/G	31.9+/-22*	16.4+/-6.5	52.4+/-32	0.0054
FIBRINOg. (mg)	281.8+/-48.8*	262.19+/-31.3	400.4+/-12.2	0.0304

A: adolescentes con madres hipertensas diabéticas *P significancia<0.05
 B: adolescentes con madres no hipertensas y no diabéticas
 C: madres hipertensas diabéticas

El VLDL reporta A:30.4+/-11, B:17,5+/-4.3, C:46.2+/-10.3 mg/dl, siendo mayor el valor promedio deseable en A y C, teniendo significancia estadística entre A:B (P: <0.0001). El Fibrinógeno con un valor promedio de A: 281,8+/-48,4*, B: 262.19+/-31.3, C:400.4+/-12.2 mg/dl es superior en C al del reporte nacional para mayores de 45 años de 3,47 g/dl para mujeres 20 y superior al corte de riesgo alto estimado de 3,20 g/l; entre A:B tienen significancia estadística y mayor en A (P:0.0304) y está por encima del reporte nacional de 2,65 g/l para menores de 35 años en hombres en el 40% y

superior a 3,01 g/l en mujeres para la misma edad en el 50%. La glicemia con valor promedio de A:92.4+/-4.5, B:89,4+/-6.17, C:165+/-37.6 mg/dl sólo C es mayor al valor promedio deseable y A>B, sin alcanzar significancia estadística. El nivel de insulina plasmática en ayunas es de A:23+/-9.3*, B:9.7+/-5.1, C:10.9+/-5.4 u UI/ml, en A se acerca al valor a 24 uUI considerado el mayor tolerable y un mayor I/R ambos alcanzando valor significativo. Sólo el grupo C alcanza un I/R>50. El valor de Ldlc no alcanza valores de significancia estadística. Cuadro II.

Cuadro III				
VARIABLES CARDIOVASCULARES Y ANTROPOMÉTRICAS				
VARIABLE	A	B	C	P A:B
PAS mmHg	129,2+/-8.2*	108.2+/-4.3	152.7+/-22.3	<0.0001
PAD mmHg	78.1+/-8.7	74.4+/-5.1	92+/-8.6	0.1050
FC lpm	88+/-7*	77.5+/-8.6	82.9+/-11.7	<0.0001
Imc Kg/CM ²	26.75+/-3.4*	24.7+/-5.35	29+/-5.4	0.0345

*P significancia < 0.05

Variables cardiovasculares y antropométricas (Cuadro III):

Los niveles de PAS reporta A: 129.2+/-8.2, B:108.3+/-4.3, C: 152.7+/-22.3 mmHg dl, siendo mayor al valor promedio deseable en A y C, teniendo alta significancia estadística entre A:B (P<0.0001) al igual que la FC reportando A:88+/-7, B:77.5+/-8.6, C:82.9+/-11.7lpm; la PAD no tiene diferencias significativas entre A:B pero es mayor en A; el Imc alcanza un valor mayor al deseable en A:26.75+/-3.4 Kg/cm² y es significativo con respecto B, P:0.0345.

Evaluación de variables:

La evaluación comparativa entre los grupos revela entre A:B reportan una marcada diferencia con P<0.0001 en los niveles de VLDL, triglicéridos, insulina plasmática en ayunas unido a un mayor nivel de PAS y frecuencia cardíaca. Si observamos la columna C de madres hipertensas diabéticas descartando el nivel de glicemia en ayunas un similar perfil de riesgo lipídico, PAS y FC con el Grupo A, asociado a una prevalencia de cardiopatía isquémica del 26%, tabaquismo del 33%, proteinuria del 20%, dislipidemia en el 60%, presencia de HVI en 46%. Un valor superior a lo esperado en el nivel de fibrinógeno en C y A, marca el potencial protrombótico asociado al alto nivel de triglicéridos. La evaluación individual de las variables superior al percentil 90 para edad y sexo determina una prevalencia A:B en % de dislipidemia 54.5/21;

Fibrinógeno alto 30.3/15.1, obesidad 39.3/27, tabaquismo 27/15, PA>P90<P9 del 27/9.6.

DISCUSIÓN

Las estrategias de salud cardiovascular tiene un mayor énfasis en la prevención primaria a temprana edad para identificar e intervenir factores de riesgo cardiovascular. Las conductas se derivan en primer lugar de la existencia de un antecedente familiar positivo para enfermedad coronaria, diabetes, hipertensión o hiperlipidemia,²⁴ lo cual depende del conocimiento por exámenes médicos en la población adulta y deriva de una buena política de salud en las naciones, no siendo el caso de Venezuela y otros países del tercer mundo. Nos decidimos evaluar en esta ocasión un subgrupo poblacional de alto riesgo aterotrombótico a edad temprana y de desarrollo de diabetes mellitus no insulino dependiente por presentar antecedente familiar de diabetes e hipertensión. En estos casos existe una probabilidad mayor de resistencia insulínica e hiperinsulinismo con el desarrollo temprano de HA, DMNDI y dislipidemia.

La hipertensión arterial con frecuencia se encuentra asociada a múltiples trastornos metabólicos y otros factores de riesgo. El estudio sobre factores de riesgo en San Antonio, Texas determinó una prevalencia de HA del 10% pero sólo el 1.5% la presenta en forma aislada y en un 56% se asocia a tres o más FR25 (una asociación con HDL bajo, TG alto y LDL del tipo B pequeñas y densas). Si

observamos los resultados aquí obtenidos nuestros adolescentes del grupo A tienen similares hallazgos sin presencia de enfermedad coronaria y/o HA.

Este patrón epidemiológico permite enfatizar a la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión Arterial²³ en 1999 que “entre individuos con HA moderada de riesgo a severa enfermedad cardiovascular es determinada más por la asociación de FRC que al nivel de presión arterial” y propone para el hipertenso diabético mantener un nivel de presión arterial (PA) por debajo de 130/85 mmHg, por considerar a la diabetes como un criterio de Alto Riesgo con implicaciones en la morbimortalidad cardiovascular.

Desde la década de los años 80, se define un estado metabólico en el cual existe una disminución de la respuesta o de la sensibilidad de los efectores a la acción de la insulina. La consecuencia inmediata de la insulinoresistencia, produciendo un hiperinsulinismo (HI). En 1988 Reaven⁹ describió el Síndrome X, o síndrome plurimetabólico:

- a) intolerancia glucosada o diabetes no insulino dependiente,
- b) dislipidemia (hipertrigliceridemia con HDL bajo),
- c) obesidad tipo androide,
- d) hipertensión arterial.

La IR es un factor común que se observa en todas estas situaciones y con frecuencia coexisten en un mismo individuo. Un 25% de la población sin obesidad y con tolerancia glucosada normal también presenta IR, igualmente en el proceso de envejecimiento, en jóvenes normotensos con padres hipertenso (positiva relación entre niveles de insulina y PA en niños) lo que sugiere que sea una alteración primaria. Se identifican marcadores genéticos como dos genes relacionados con insuficiente proceso proteolítico y tres que reducen la afinidad al receptor, defectos en transcripción de la orden de producir receptores y post-receptores de la insulina en los tejidos blanco y en el endotelio.^{10,11} En el estudio Prospectivo de París de 1990²⁶ existe una correlación positiva entre los niveles de insulina con la enfermedad aterosclerótica y con el desarrollo de la HA. La HA tiene una alta prevalencia (>50%) en el paciente DMNDI. Estas asociaciones tienden a ser explicadas por:

I) La IR y la consecuente HI puede producir la HA (De Fronzo and Ferrarini, 1991);²⁷

II) Más recientemente Anderson y Mark proponen un camino inverso, que la HA favorece la IR e HI²⁸;

Pudiera ser según Jarret una conexión no causal.²⁹

En nuestro estudio las madres hipertenso diabéticas del grupo C se acercan al perfil de riesgo del grupo A sanas con sobrepeso y antecedente familiar positivo para HA y diabetes. En cuanto a las prevalencias de factores de riesgo, la presencia de dislipidemia de cualquier tipo es del 54% y confirma la estrecha relación con el antecedente familiar. Una alta similitud entre las prevalencias lo constituye e Fg alto, y la obesidad. La influencia genética en estas variables ha sido confirmada en otros estudios y son asociadas en el síndrome plurimetabólico con alta incidencia de aterotrombosis prematura.³⁰

Numerosos estudios epidemiológicos han relacionado el Fg y otros parámetros hemostáticos con la enfermedad arterial coronaria. El nivel de Fg se relaciona con variables ambientales como el tabaquismo³⁰ y en nuestro grupo esta variable es importante al igual que con la mayor proporción del sexo femenino. Se ha dicho que el Fg aumenta la capacidad de captación del LDL por la placa aterosclerótica; por lo que debería esperarse alto nivel de ambos en padres e hijos aunque es difícil extrapolar al usarse proteoglicanos de arterias normales con las de la pared lesionada.

Las evidencias conseguidas en este estudio por una parte reafirma la alta influencia genética en los factores de riesgo independientes para enfermedad coronaria y por otra parte que debe considerarse una evaluación y seguimiento a largo plazo de la familia de alto riesgo cardiovascular. Una estrategia multidisciplinaria es requerida a temprana edad para lograr una menor incidencia de la enfermedad vascular aterosclerótica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Publicaciones censales correspondientes. Dirección central de Estadísticas y Oficina Central de Estadística.
- 2.- M.S.A.S. División de Sistemas Estadísticos. Informe especial población de Venezuela 1981-1990. N° 50 Enero-Marzo, 1986.
- 3.- American Heart Association Steering Comitee for Medical and Community Program. Risk factors and coronary disease: A statement for phycians. Circulation 1980; 62.: 449A-455A.
- 4.- Wissler RW. Update on the pathogenesis of atherosclerosis. Am J Med 1991;91 (Suppl IB):IB-3B.
- 5.- Enos WF et al. Coronary disease among United State soldiers Killed in action in Korea: preliminary report JAMA 1953;152:1090.

- 6.- McMamara JJ, et al. Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. *JAMA* 1971;216:1185-87.
- 7.- Berenson GS, et al. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in person aged 6 to 30 years and studied at necropsy (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 1992;70: 851-58.
- 8.- Castro P, Rodríguez de Roa E, Antepara, N, y col. Consulta Externa de Factores de riesgo en niños y Adolescentes. *Avances Cardiológicos* 1992;12(3): 97-101.
- 9.- Reaven GM. Role of insulin resistance in Human Disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
- 10.- Allemann Y, Horber FF, Colomb M. Insulin sensitivity and body fat distribution in normotensive offspring of hypertensive parents. *Lancet* 1993;341:327-331.
- 11.- Florey CDV, Uppal S, Lowwy C. Relation between blood pressure, weight, and plasma sugar and serum insulin levels in schoolchildren age 9-12 years in Westland, Holland. *Br Med J* 1976.1:1368-71.
- 12.- Rodríguez de Roa E., Mendible A., Gómez N., Castro P. y col. Hiperlipidemia primaria en una población pediátrica de alto riesgo. *Rev. Colombiana de Cardiología* 1995; 4(11):474-78.
- 13.- Rodríguez de Roa E, Antepara N, Melo L, Mendible A y col. Programa de Intervención Multidisciplinaria de alto riesgo Cardiovascular en Niños y Adolescentes: Obesidad. *Avances Cardiológicos* 1993;13(1):10-16.
- 14.- Meade TW, North WRH, Chakrabarti R. Hemostatic function and cardiovascular death: early results of prospective study. *Lancet* 1980;ii.1050-1053.
- 15.- Bara L, Nicaud V, Tired L. et al. Expression of a paternal history of premature myocardial infarction on fibrinogen, factor VII:C and PAI-1 in European offspring. *The EARS study. Trom Hemostas* 1994; 71:434-40.
- 16.- National Cholesterol Education Program: Second report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adults Treatment Panel II). *Circulation* 1994;89:1333-454.
- 17.- American Heart Association Steering Committee for Medical and Community Program. Risk factors and coronary disease: A statement for physicians. *Circulation* 1980;62:449-A-455^a.
- 18.- 27th Bethesda Conference. Matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events: September 14-15, 1995. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:957-1047.
- 19.- Estudio Nacional de crecimiento y Desarrollo Humano de la República de Venezuela. FUNDECRESA. Tomo II, 19996.
- 20.- Arocha Piñango CL., Nagy E., Mijares M., Rodríguez A., Espinosa R, Velázquez L., Aptiz R., Rodríguez de Roa E., Y col. El Fibrinógeno: Su relación con la trombosis. Un estudio Prospectivo Multicéntrico. Estudio CLAHT Venezuela. *Rev Chilena Cardiol* 1996;15(2):66-77.
- 21.- López Contreras Blanco M, Landaeta Jiménez M, Méndez Castellano H, Colmenares R. Índice de Masa Corporal (peso/talla²) *Arch Venez Puer Ped* 1988;51:10-17.
- 22.- Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children 1987. *Pediatric* 1987; 79(i): 1-25.
- 23.- Guidelines Subcommittee 1999 World Health Organization International Society of Hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
- 24.- Guide to primary Prevention of Cardiovascular Diseases. A statement for healthcare professionals from the task force on risk reduction. *Circulation* 1997;95: 2329-31.
- 25.- Hafner SM, Miettinen: Relatively more atherogenic coronary heart disease risk factor in prediabetic women in prediabetic men. *Diabetes* 45 (Supp 1), 1996;45(Suppl).
- 26.- Fonthonne AM, Eschwege EM. Insulin and cardiovascular disease: Paris Prospective Study. *Diabetes Care* 1991;14(6): 461-69.
- 27.- De Fronzo RA, Ferrannini E: insulin resistance. A Multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 1991;14:173-194.
- 28.- Anderson EA, Mark AL. The vasodilator action of insulin. Implications for the insulin hypothesis of hypertension. *Hypertension* 1993;21:136-141.
- 29.- Jarrett RJ. In defense of insulin: a Critique of Syndrome X. *Lancet* 1992;340:469-71.
- 30.- Kannel WB Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and Risk of Cardiovascular Disease. The Framingham. *JAMA* 1987; 258:1183-86.



Organo Oficial de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

HOMEOSTASIS MODEL ASSESSMENT (HOMA) EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2*

Valmore Bermúdez P., Clímaco Cano P., Mayerlim Medina R., Fernando Bermúdez A., Miguel Lemus A., Martiluz Nuñez P., Hamid Seyfli C., Joselyn Rojas**

RESUMEN:

En la actualidad, no existe discusión sobre el impacto de la insulino-resistencia en el inicio y desarrollo de la Diabetes tipo 2. Muchos han sido los métodos utilizados para valorar la insulino-resistencia, siendo el “Gold Standart” el Clamp Euglicémico- Hiperinsulinémico. Sin embargo, lo costoso y poco práctico de este método ha dado el impulso para el desarrollo de nuevas técnicas para la estimación de la sensibilidad insulínica a través de modelos matemáticos como el Homeostasis model assessment (HOMA). El propósito de este estudio fue evaluar la función pancreática y la resistencia a la insulina, mediante el HOMA, en dos grupos de individuos con edades equivalentes. El primer grupo estaba integrado por 25 individuos diabéticos tipo 2 con mal control glicémico, y el segundo grupo (grupo control) estaba constituido por individuos adultos sanos. Las concentraciones plasmáticas de glucosa para los diabéticos y los individuos sanos fueron de $11,4 \pm 0,9$ mmol/l y $4,8 \pm 0,08$ mmol/l respectivamente, ($p < 0,001$), mientras las concentraciones plasmáticas de insulina en ambos grupos no fueron estadísticamente diferentes ($16,8 \pm 0,7$ y $15,9 \pm 1,7$ μ UI/ml). Con relación a los valores de HOMAIR se encontró diferencia significativa entre ambos grupos $8,6 \pm 1,3$ en diabéticos y $3,6 \pm 0,2$ en el grupo control ($p < 0,01$), en tanto que la aplicación del HOMA β -cell resultó igualmente en diferencias significativas entre ambos grupos: $269,6 \pm 10,9$ en el grupo control, y $59,7 \pm 9,9$ en diabéticos tipo 2 ($p < 0,001$). Nuestros resultados muestran que el HOMA es una

herramienta precisa para la cuantificación de la función de la célula Beta y la sensibilidad insulínica de los tejidos periféricos en la práctica diabetológica diaria. Su bajo costo y sensibilidad apoyan su aplicabilidad en sus estudios de grandes poblaciones.

ABSTRACT:

In order to determine pancreatic function and insulin resistance, HOMA β -cell and Homa-Ir, were applied to 50 volunteers of both sexes, divided in two groups, 25 type 2 diabetics without glicemic control compared with 25 healthy subjects of the same range of age. Plasma glucose for diabetics and healthy volunteers were $11,4 \pm 0,9$ and $4,8 \pm 0,08$ mmol/l respectively ($p < 0,001$). Plasma insulin values were not different $16,8 \pm 0,7$ μ UI/ml for diabetic patients and $15,9 \pm 1,7$ μ UI/ml for control group. HOMA-IR was significantly different ($p < 0,001$) between two groups ($8,6 \pm 1,3$ diabetic and $3,6 \pm 0,2$ control group), meanwhile HOMA- β cell values were also significantly different ($p < 0,001$) between both groups ($269,6 \pm 10,9$ control and $59,7 \pm 9,9$ diabetic group). Our results show that HOMA is a simple, fast and useful tool for Beta-Cell and insulin sensitivity measurement for clinical purpose. The low price and sensitivity of this test encourage to apply it in epidemiological studies involving large populations with the aim of determine the risk of suffer type 2 diabetes mellitus and monitorize the response to nutritional and pharmacological therapy as well as exercise in type 2 diabetics.

Palabras clave: Insulino resistencia, Diabetes mellitus, HOMA, Clamp.

Key words: Insulin resistance, Diabetes mellitus, HOMA, Clamp.

*Mención Honorífica Trabajos Libres, presentado en el XL Congreso Venezolano de Medicina Interna.

**Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas “Dr. Félix Gómez”, Facultad de Medicina Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es un desorden endocrino común caracterizado por la disminución en la sensibilidad de los tejidos periféricos a la acción de la insulina y/o defectos en la secreción de la misma, lo que trae como consecuencia trastornos en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos i proteínas, provocando finalmente alteración directa o indirecta de los diversos aparatos o sistemas del organismo.^{1,2}

En la insulino-resistencia que caracteriza a la Diabetes mellitus tipo 2, el trastorno de la función de la célula beta del páncreas consiste primariamente en una “hiperinsulinemia compensadora” que intenta, durante un tiempo variable forzar la entrada de glucosa al músculo y tejido adiposo; posteriormente, se puede observar un declinamiento progresivo de la función de la célula beta caracterizado por la pérdida de la primera fase de secreción insulínica y modificación de la segunda.^{3,4} En esta etapa, todavía puede haber hiperinsulinemia pero a expensas de una prolongación excesiva de la segunda fase de secreción de esta hormona. Indudablemente la pérdida de la primera fase, da cuenta de la imposibilidad del control adecuado de la glicemia durante el periodo post-prandial inmediato, también conocido como período post-absortivo.⁵ Actualmente no es materia de discusión el impacto que tiene la insulino-resistencia sobre el desarrollo de la diabetes mellitus tipo2 y un gran número de entidades que cursan con alteraciones en la sensibilidad a la insulina. Lo cierto es que a pesar de los grandes esfuerzos investigativos llevados a cabo hasta la fecha, aún no se han podido dilucidar completamente los mecanismos involucrados en la génesis de la insulinoresistencia.⁶ Sin embargo, el hecho que aún no se conozcan de manera completa los eventos involucrados en la aparición de la diabetes tipo 2 no ha impedido que se desarrollaran métodos para cuantificar estas variables en los sistemas biológicos, es decir en el ser humano vivo.⁷

La sensibilidad de los tejidos a la acción insulínica se ha estimado a través de varios métodos, siendo el “gold standard” la prueba del “Clamp” Euglicémico-Hiperinsulinémico.⁸ Sin embargo, también se han utilizado otras estrategias como el modelo mínimo (MinMod), el test de tolerancia a la insulina,⁹ el GIGMA (Continuos Infusión of Glucose with model Assessment),¹⁰ y el HOMA (Homeostasis Model Assessment).^{11,12}

Lamentablemente a pesar de tener herramientas poderosas para cuantificar la insulino-resistencia como el clamp, ha sido difícil implementarlas en estudios de grandes poblaciones debido a que su realización implica el uso de equipos complejos, toma de múltiples muestras sanguíneas y una cantidad de tiempo apreciable, que para algunas de estas pruebas puede exceder las 5 horas.

De todos estos métodos, sólo el HOMA ofrece la ventaja (incluso sobre el Clamp Euglicémico-Hiperinsulinémico) de requerir sólo una muestra de sangre en ayunas para la determinación de glicemia (en pmol/l) e insulina (en μ UL/ml), para luego aplicar dos fórmulas matemáticas.¹³ Otra ventaja del HOMA es que su aplicación no se limita sólo a pacientes diabéticos, sino que es posible también aplicar este modelo a pacientes obesos e Intolerantes a la glucosa y en general a individuos con cualquier otra patología en la cual esté comprometido el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad de los tejidos a la insulina, todo esto con miras a predecir la posible evolución de estos pacientes hacia la diabetes pudiendo así intervenir de manera temprana para evitar la aparición de la enfermedad.¹⁴

En virtud de lo anteriormente expuesto, el propósito de este trabajo fue aplicar el modelo matemático HOMA sobre una muestra de pacientes diabéticos que asistieron por primera vez a la consulta de diabetes del Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas “Dr. Félix Gómez” y compararlos con un grupo control sano y con edad equivalente a fin de determinar el grado de deterioro en la función pancreática (HOMA β -cell) y el nivel de insulino-resistencia que dichos pacientes presentaron (HOMA IR).

PACIENTES Y MÉTODOS

Población

Para llevar a cabo el presente trabajo se estudiaron 25 individuos diabéticos de uno y otro sexo, que asistieron a la consulta de diabetes del Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas “Dr. Félix Gómez” de la ciudad de Maracaibo, Venezuela. Dichos individuos fueron escogidos al azar de un universo representado por todos los pacientes diabéticos que acuden al Centro. La condición de diabetes fue definida mediante los criterios de la American Diabetes Association para la clasificación y diagnóstico de la diabetes y mellitus.¹⁵ El promedio de evolución de la diabetes en este grupo de pacientes fue de 7,5 años, y a

pesar de esto, todos habían tenido un tratamiento irregular de su enfermedad demostrable por:

- 1) Falta de cumplimiento de un régimen nutricional prescrito por un profesional en nutrición clínica;
- 2) Falta de cumplimiento en el incremento de la actividad física y
- 3) Falta de cumplimiento la terapia farmacológica (un mínimo de 3 meses sin recibir terapia antihiperlipemizante o Hipoglicemizante oral). Otros datos importantes como la edad y el índice de masa corporal se muestran en el Cuadro I.

Luego de la selección se revisaron las historias clínicas y se tomó el valor de insulina basal y glicemia basal de ingreso, es decir, antes de la terapéutica farmacológica, nutricional y ejercicio. Es de hacer que tanto la glicemia basal (Sigma Scientific Products, USA) como la insulina basal (RIA Diagnostic Products Corporation, USA) son pruebas de laboratorio procesadas rutinariamente en el Laboratorio Clínico de nuestro Centro de Investigaciones. Posteriormente fue valorada la insulino-resistencia y funcionalismo de la célula beta pancreática a través del Modelo de Determinación de Homeostasis (HOMA).

Como valores de referencia respecto a los niveles de glicemia e insulina basales se determinaron estas variables en 25 individuos (grupo control) de uno u otro sexo y con un promedio de edad equivalente al grupo experimental. Dicho grupo fue escogido igualmente al azar y a través de los datos obtenidos a través de la realización de una historia clínica completa, se corroboró que fueran individuos sanos. A estos individuos también se les evaluó la función pancreática e insulino-resistencia a través del modelo antes mencionado. Es de hacer notar que todos los integrantes del grupo fueron voluntarios y su consentimiento fue recogido en un formulario preparado para tal fin.

Análisis de la insulino-resistencia y funcionalismo de la célula beta a través del HOMA.

Para la estimación de la sensibilidad insulínica y la función de la célula beta se utilizó el HOMA (Homeostasis Model Assessment) a través de las siguientes fórmulas.¹¹

$$\text{Insulino Resistencia (HOMA IR)} = \frac{\text{Insulina en Ayuno (mmol/L)}}{22,5}$$

$$\text{Función de la Célula Beta (HOMA Célula Beta)} = \frac{20 \times \text{Insulina en Ayuno (uU/mL)}}{\text{Glucosa en Ayuno (mmol/L)} - 3,5}$$

Análisis estadístico

Los resultados obtenidos son expresados como promedios más o menos error estándar. Las diferencias fueron analizadas a través de la prueba "T" de Student considerándose como significativos valores de p inferiores a 0,05 (p < 0,05).

RESULTADOS

El cuadro I muestra los valores correspondientes a la edad, concentración plasmática de glucosa en ayuno en ambos grupos, experimental (diabéticos tipo 2) y control.

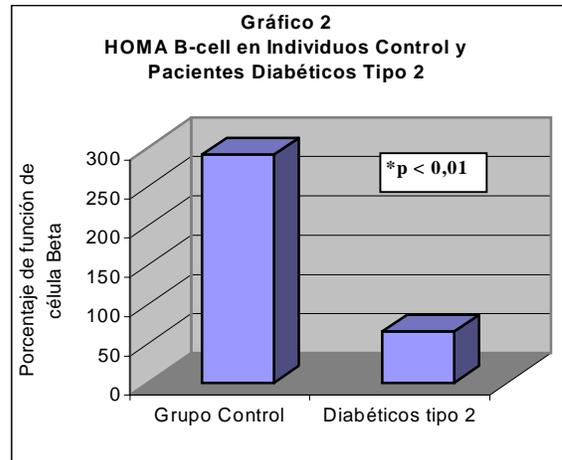
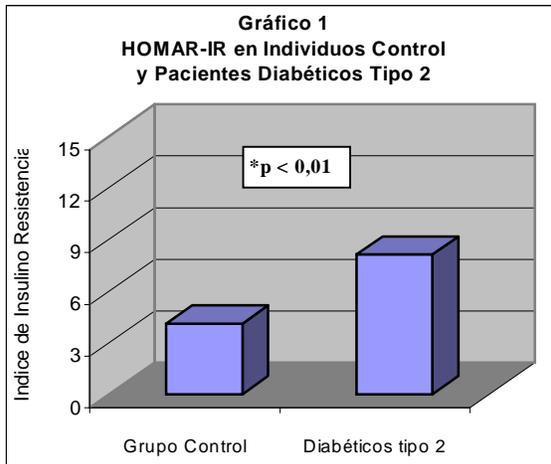
Cuadro I					
EDAD, GLICEMIA EN AYUNO E INSULINA EN AYUNO DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS					
	N	Edad Años	IMC Kg/m ²	Glicemia Mmol/L	Insulina Basal μU/ml
Grupo Control	25	50,2±11,8	27,1	4,8 ±0,08	16,8±0,7
Grupo Experimental	25	54,0±2,8	27,9	11,4±0,9	15,9±1,7
Valor de p	-	NS	NS	<0,001	NS

N = número de pacientes; IMC = Índice de masa corporal; NS = No Significativo

Con relación a la concentración de la glucosa plasmática en ayuno, puede observarse una diferencia significativa tal como se espera encontrar entre un grupo de pacientes diabéticos no controlados, con respecto a la población general sana con un promedio de edad equivalente (11,4±0,9 vs. 4,8±0,08 mmol/l p < 0,001).

Respecto a la concentración de insulina plasmática en ayuno no se observó diferencia significativa entre el grupo de pacientes diabéticos y el grupo control (16,8±0,7 vs. 15,9±1,7 μU/ml).

En los Gráficos 1 y 2 se pueden apreciar los valores de HOMA para insulino-resistencia (HOMA β-cell). Con relación a los niveles de HOMA-IR se encontró una diferencia significativa entre el grupo experimental y el grupo control (8,6±1,3 vs. 3,6±0,2 p < 0,01). La aplicación del Homa β-cell resultó igualmente en diferencias significativas entre los grupos experimental y control (59,7±9,9 vs. 269,6±10,9 p < 0,001).



DISCUSIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) es una entidad endocrinológica extremadamente heterogénea y con amplias repercusiones en el funcionamiento subcelular; celular y orgánico.⁶ Por esta razón, si nos limitamos a un análisis somero de esta condición se puede caer en el error de minimizar los elementos que intervienen en el origen de los problemas metabólicos que caracterizan esta patología. De hecho, parte de la problemática que observamos en el control de este grupo de pacientes se deriva de la consideración de tratar los efectos (la Hiperglicemia) y no la causa del problema (la insulino-resistencia). En este orden de ideas podemos decir que por años se consideró que el principal evento en la génesis de la DM 2 se ubicaba a nivel del páncreas, por lo que, según los conocimientos de la época, era aconsejable el uso de sulfonilureas en cualquier momento de la historia natural de la DM 2.⁵ A pesar de todo esto, desde el punto de vista clínico se conocían muy bien dos condiciones (una más clara que otra) que clasificaban a los pacientes según su respuesta a estos medicamentos. La primera condición se conoce como falla primaria a la Insulina y se explica al analizar el mecanismo básico de acción de las sulfonilureas, que es, la estimulación de la secreción de insulina mediante el boqueo de los canales de goteo de potasio (también conocidos como leak channels de potasio). Si se administra una sulfonilurea a un paciente diabético tipo 2 con un páncreas extremadamente extenuado por la estimulación continua derivada de años de hiperglicemia, es muy probable que dicho órgano no responda al estímulo sulfonilúrico ya que la reserva insulínica, (capacidad de respuesta a una concentración especial de la actividad de la glucocinasa) y transportadores de membrana para

la glucosa (Glut 2) no son capaces de funcionar adecuadamente para generar las dos etapas normales de la secreción de insulina observadas en individuos sanos.¹⁷

Un poco más oculta se encontraba la explicación de la falla secundaria a las sulfonilureas, es decir, cuando un paciente respondía bien a esta clase de drogas por un tiempo, para luego caer en una falta de respuesta, agravándose por ende la hiperglicemia.¹⁸ Creemos que en este caso, al igual que muchos autores, que el problema básico en esta condición es producido porque las sulfonilureas conducen a dos respuestas contraproducentes:

- 1) El agravamiento de la muy típica hiperinsulinemia de el diabético tipo 2, que conlleva a una mayor regulación en bajada de los receptores insulínicos, menor respuesta de los tejidos blandos a la insulina y por ende más hiperglicemia (con mayor estímulo para liberar más insulina),
- 2) Como consecuencia de lo antes descrito, un mayor estrés pancreático y un agotamiento más temprano de la célula beta.^{3,4}

En conclusión, la falla secundaria a las sulfonilureas se explica a través del mismo mecanismo de acción de éstos fármacos y la mejoría que puede experimentar un paciente en control glicémico varía según la reserva pancreática de cada cual, en el sentido de poder vencer la insulino-resistencia a través de un aumento concomitante de la concentración plasmática de insulina, ya que pueden ocuparse una mayor cantidad de los pocos receptores que aún no se han internalizado; cuando la internalización es máxima, la respuesta se pierde aún en presencia de hiperinsulinemia.¹⁹ Si se considera entonces analizar lo anteriormente tratado en un contexto

global, es de extrema importancia en el control del paciente diabético determinar el grado de resistencia a la insulina así como la capacidad del páncreas de secretar insulina hacia la circulación.

La aplicación de modelos matemáticos como el HOMA y el CIGMA responden al deseo general de muchos grupos en el área diabetológica (y que lamentablemente no tienen las facilidades para realizar pruebas relativamente costosas e incómodas como el clamp Hiperinsulinémico/Euglicémico) de tener un método confiable para el estudio de la insulino-resistencia, ya que, con la aplicación de dos fórmulas sencillas y con datos de fácil obtención como la glicemia e insulinemia en ayuno, podemos recopilar datos valiosos sobre el momento temporal en el cual un paciente diabético, se encuentra dentro de la evolución natural de su enfermedad, facilitando, desde un punto de vista objetivo, concluir si se requiere o no el uso de insulina, fármacos sensibilizantes tisulares, incremento de la actividad física e incluso, la evaluación del impacto de las diferentes modalidades terapéuticas en el curso de la diabetes.^{14,20} Es muy frecuente observar como en la práctica médica pacientes diabéticos tipo 2, obesos e hiperinsulinémicos (con niveles de péptido C elevados) reciben, a pesar de todo, insulina exógena. De la misma forma no es frecuente observar pacientes con una baja o nula producción de insulina endógena recibiendo sulfonilureas o insulina sin la misma administración simultánea de una sensibilizante tisular.²¹

El modelo de homeostasis emplea un sistema completamente diferente hacia las alteraciones de la sensibilidad de los tejidos y la capacidad de la célula beta de secretar insulina. En este caso el modelo es más “estructural” que “mínimo” (con esto se requiere hacer referencia al MinMOd), es decir, que incorpora funciones matemáticas separadas para describir las respuestas fisiológicas de órganos como el páncreas, hígado, riñón, tejido adiposo y músculo, a la insulina y la glucosa.^{11,12} En este modelo matemático también se han incorporado variables importantes como la relación insulina/proinsulina, insulina/péptido C, las pérdidas urinarias de glucosa cuando ésta sobrepasa su umbral renal, la degradación hepática y renal de la insulina así como la degradación intracelular de la misma en los tejidos blandos por medio del proceso de internalización del complejo hormona-receptor.²²

Las ecuaciones estructurales del modelo están basadas en datos derivados de experimentos in vitro

e in vivo que han estudiado el comportamiento del sistema de retrocontrol glucosa-insulina, en especial, en el momento del punto del equilibrio del sistema, o lo que es lo mismo, en estado estacionario del sistema después de una noche de ayuno.¹⁰ De esta manera se pudo determinar que el comportamiento del sistema se ve influenciado por dos variables sin dimensiones: El % B, o porcentaje de funcionalismo de la célula beta, que modifica la curva pancreática de dosis respuesta a la glucosa y el % S, o porcentaje de sensibilidad a la insulina, que modifica la respuesta del hígado y los tejidos periféricos a esta hormona. El HOMA se ha calibrado arbitrariamente a un % B y un % del 100% lo que representaría el estado ideal de sensibilidad a la insulina y de la función pancreática.²³ Para este fin, el proceso de calibración se realizó sobre distintas poblaciones de referencia “ideales” representadas por sujetos jóvenes sanos sin antecedentes familiares de diabetes. Al desafiar al modelo modificando el % B y el % S se ha encontrado que predice de manera certera la concentración de insulina, péptido C y glucosa durante el ayuno para todas las combinaciones de sensibilidad a la insulina y capacidad de secreción pancreática posibles. De manera inversa, al ingresar al modelo la concentración de glucosa y la insulina en ayuno se obtiene como respuesta los valores del % de función pancreática y sensibilidad insulínica con respecto al patrón ideal (individuo sano, con índice de masa corporal normal, sin antecedentes de diabetes).²³

En el presente estudio la sensibilidad de los tejidos periféricos, en especial músculo, está francamente disminuida en los pacientes diabéticos tipo 2 tal como lo comprueba la comparación con el grupo control sano y edad equivalente a través de HOMA IR ($8,6 \pm 0,2$, $p < 0,01$). En este caso, los individuos diabéticos son 2,5 veces menos sensibles al efecto de la insulina, lo cual es compatible con todas las publicaciones que apoyan el hecho de que la insulino-resistencia es el determinante primario para la aparición de diabetes mellitus.^{1,6,16} De igual forma, a través de la aplicación del HOMA B-Cell se puede observar que nuestros pacientes también presentan una alteración manifiesta de la secreción de insulina respecto a los individuos sanos ($59,7 \pm 9,9$ vs. $269,6 \pm 10,9$; $p < 0,001$). Esta alteración está representada fundamentalmente por la presencia de hiperinsulinemia post prandial, dato que no se consideró en el presente estudio, pero que puede influir en los resultados obtenidos a través del HOMA por el incremento de la insulino-resistencia debido a regulación en baja de los receptores

insulínicos, más hiperglicemia y como consecuencia de esto, mayor secreción de insulina en período post prandial. Otro elemento que tiene que ser tomado en cuenta a la hora del estudio global del paciente diabético es el tiempo de evolución de la patología, ya que, a mayor tiempo de evolución se espera observar una caída mayor de la función pancreática tal como ha sido demostrado en nuestro estudio, donde la media de tiempo de evolución de la diabetes en los pacientes estudiados fue de 7,5 años, tiempo suficiente para poder observar alteraciones importantes en la secreción de insulina.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Yolanta, T Jerrold, M. "Cellular and Molecular mechanisms of Non-insulin depend Diabetes Mellitus". *J. Invest Med* 1996; 44:413-28.
- 2.- Hales, CN. "The pathogenesis of NIDDM". *Diabetología* 1994; 2:162-68.
- 3.- Calles-Escandon, J; Robbins DC. "Loss of early phase of insulin release in humans impairs glucose tolerance and blunts thermic effect of glucose". *Diabetes*, 1987; 36:1167-72.
- 4.- Luzi, L. "Effect of the loss of first phase insulin secretion on glucose production and disposal in man". *Am J Physiol*, 1989; 257:241-46.
- 5.- Polonsky KS; Sturis J; Bell GI. "Non-insulin-dependent diabetes mellitus a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance". *N Eng J Med* 1996; 334:777-83.
- 6.- Ralph, A; De Fronzo, M.D. "Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes". *Diabetes reviews* 1997; 5:177-269.
- 7.- Polonsky, KS. "The B-cell in diabetes: from molecular genetics to clinical research". *Diabetes* 1995; 44:705-17.
- 8.- Philip, A; Coates; Stephen, D; Luizo; Patrick, B; David, R. "Comparison of estimates of insulin sensitivity from minimal model analysis of the insulin-modified frequently sample intravenous glucose tolerance test and the isoglycemic hyperinsulinemic clamp in subjects with NIDDM". *Diabetes* 1995; 44:631-35.
- 9.- Bonora, E; Moghetti, P; Zancaro, C. "Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance test with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies". *J Clin Endocrinol* 1989; 68: 374-78.
- 10.- Hosker, JP; Matthews, DR, Rudenski, AS et al. "Continuous infusion of glucose with model assessment; measurement of insulin resistance and B-cell function in man". *Diabetologia* 1985;28:401-11.
- 11.- Hosker, JP; Matthews, DR; Rudenski, AS; Naylor BA; Treacher, DF; Turner RC. "Homeostasis Model Assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man". *Diabetologia* 1985; 28:412-19.
- 12.- Masanori, E; Yshiki, N; Kiyosky, M; Yoshikazu, H Hiroyuki, K; Takahiko, K; Tetsuo, K; Yasuhisa, O; Hirotooshi, M. "Homeostasis Model Assessment as a Clinical Index on insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas". *Diabetes Care* 1999; 22: 818-22.
- 13.- Matthews, DR; Hosker, JP; Rudenski, AS; Naylor, BA; Treacher, DF; Turner, RL. "Homeostasis model assessment-insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man". *Diabetologia* 1985;28:412-19.
- 14.- Hafner, S; González, C; Miettine, H; Kennedy, Esmarie; Dtern, M. "A prospective analysis of the HOMA model". *Diabetes Care* 1996;19:138-41.
- 15.- The expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. "Report of the expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus". *Diabetes Care* 1997;21(1):S5-S19.
- 16.- Randle, PJ; Newsholme; EA; Garland, PB; Hales, CN. "The glucose fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbance of diabetes mellitus". *Lancet* 1963;i:785-89.
- 17.- Hotamisligil, GS; Budavari, A; Murray, DL; Spiegelman, BM. "Reduce tyrosine kinase activity of insulin receptor in obesity-diabetes: central role of tumor necrosis factor- α ". *J Clin Invest* 1995;95:2409-15.
- 18.- Krotkiewski, M; Seidell, JC. "Glucose tolerance and hyperinsulinemia in obese women: role of adipose tissue distribution, muscle fiber characteristics and androgens". *J Int Med* 1990; 228:385-92.
- 19.- Cooper, GSJ; Leighton, B; Dimitriadis, DG; Parry-Billings, M; Kowalchuck, JM. "Amylin found in amyloid deposits in human type 2 diabetes mellitus may be a hormone that regulates glycogen metabolism in skeletal muscle". *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:7763-66.
- 20.- Hafner, S; González C; Miettine, H; Stern, M. "The Homeostasis model in the San Antonio Heart Study". *Diabetes Care* 1997;20:1087-92.
- 21.- Maegawa, H; Hidaka, H, Haneda, M; Yasuda, H; Kikkawa, R; Kashiwagi, A. "A new antidiabetic agent (JTT-501) rapidly stimulates glucose disposal rates by enhancing insulin signal transduction in skeletal muscle". *Diabetologia*, 1999;42:151-59.
- 22.- Olesky, JM. "The insulin receptor, a multifunctional protein". *Diabetes*, 1990; 39:1009-15.
- 23.- Levy, JC. Évaluation de L'Insulinosensibilité: Les modèles Homa et Cigma. *Flammarion Médecine-Sciences- Actualités Néphrologiques* 1998, 350 p. p.



Organo Oficial de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

VALOR DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL EN PACIENTES CON SIDA ESTADIO C3

Martín Nieves Arcila, *Félix Arenas, * José Luis Botana** y Nelson Simonivis**

RESUMEN:

Introducción: La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (V.I.H) y una amplia variedad de condiciones asociadas afectan al sistema adrenal aunque no son comunes las manifestaciones clínicas y paraclínicas asociadas a insuficiencia suprarrenal.

Objetivos: Determinar la frecuencia de insuficiencia suprarrenal y correlacionar este diagnóstico con las manifestaciones clínicas y paraclínicas.

Resultados: En este estudio prospectivo se evaluaron 42 pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (S.I.D.A) estadio C3. El 16,7% tenía insuficiencia suprarrenal y el 33,3% baja reserva adrenal. Las manifestaciones clínicas y paraclínicas de insuficiencia suprarrenal están asociadas a baja reserva (2 variables) e insuficiencia suprarrenal (5 variables) en estos pacientes.

Conclusiones: La falla adrenal es frecuente y las manifestaciones de insuficiencia suprarrenal están asociadas a dicha patología en los pacientes con S.I.D.A estadio C3, recomendándose pruebas de despistaje en estos pacientes.

Palabras clave: S.I.D.A., Insuficiencia suprarrenal, Baja reserva adrenal, Manifestaciones clínicas y paraclínicas.

ABSTRACT:

Introduction: Human Immunodeficiency virus infection and a great number of associated conditions affect the adrenal system although clinical and paraclinical features of adrenal insufficiency are not common.

Results: In this prospective study 42 patients with AIDS stage C3 were evaluated. 16.7% had adrenal insufficiency and 33.3% a low adrenal reserve. Clinical and paraclinical features were associated with a low reserve (2 variables) and adrenal insufficiency (5 variables) in these patients.

Conclusion: Adrenal insufficiency is frequent and its clinical features are associated with the disease in stage C3 AIDS patients. A screening for adrenal failure in AIDS patients is recommend.

Key words: AIDS, Adrenal Insufficiency, Low adrenal reserve.

* Mención honorífica. Trabajos Libres presentados en el XI Congreso Venezolano de Medicina Interna, Caracas, Mayo 2000.

** Hospital Universitario de Caracas. Departamento de Medicina, Postgrado de Medicina Interna, U.C.V.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (V.I.H) lleva al huésped a una progresiva supresión de la función inmunológica que caracteriza un desorden multisistémico denominado síndrome de inmunodeficiencia adquirida (S.I.D.A) Durante los últimos años se ha observado que la infección por el V.I.H. involucra directa o indirectamente el sistema endocrino; se han descrito disfunción tiroidea, gonadal y adrenal,¹⁻⁴ siendo esta última comúnmente observada⁵⁻⁶ con un espectro que va desde la insuficiencia suprarrenal y la respuesta subnormal de cortisol ante la estimulación con hormona adrenocorticotrópica (A.C.T.H) hasta elevación del cortisol basal y A.C.T.H. en ciertos pacientes infectados.⁴⁻¹¹

En el hombre y los animales suprarrenalectomizados no tratados, hay pérdida de sodio con insuficiencia circulatoria, hipertensión y, finalmente shock mortal. Los glucocorticoides ejercen importantes funciones reguladoras sobre metabolismo intermediario de carbohidratos, proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, tienen acción permisiva sobre glucagon y catecolaminas, son parte de los mecanismos reguladores de la reactividad vascular y de la respuesta inflamatoria, actúan sobre metabolismo del agua y electrolitos, tienen acción sobre las células hematológicas e inmunidad celular, e intervienen de forma primordial en la respuesta al estrés.¹²

Aún cuando los pacientes infectados por el V.I.H presentan trastornos funcionales de eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (H-H-A) tanto en las fases iniciales como avanzadas de la enfermedad,⁴⁻¹¹ las glándulas suprarrenales, y también la hipófisis, son asiento frecuente de infecciones oportunistas, malignidad, hemorragias y enfermedad autoinmune. Se ha descrito afección suprarrenal en el 75% e hipofisiaria en el 30% de los casos reportados en estudios de autopsia,¹⁴⁻²⁰ y en el 0,91% de una serie de autopsias en el Instituto de Anatomía Patológica de la Universidad Central de Venezuela se encontró adrenalitis inespecífica.²¹

El V.I.H es capaz de infectar células adrenales in vitro pero su contribución a la patología adrenal sigue sin aclararse aunque existen teorías según las cuales predomina ese grupo de pacientes con insuficiencia suprarrenal en los cuales no existe evidencia de patologías oportunistas ni de carga viral detectable y donde también se involucran otros mecanismos, menos directos, que estarían

actuando como señales en la comunicación bidireccional entre los sistemas inmunes y neuroendocrinos, así como un variedad de sutiles defectos del eje H-H-A, esteroidogénesis, secreción de cortisol y acción glucocorticoide.²²

Recientes avances en inmuoendocrinología aportan evidencia de que las interleukinas 1 y 6, liberadas por células como monocitos, linfocitos T y B, células endoteliales y endocrinas, promueven la secreción de hormona liberadora de A.C.T.H (C.R.H)²³⁻²⁵ con la consecuente activación de eje H-H-A, expresada en el aumento de la A.C.T.H y cortisol en el plasma de pacientes infectados por el V.I.H., probablemente inducidos por este último; y estas citokinas amplifican la replicación y expresión viral^{7-8,10} conduciendo a un círculo vicioso, donde la disregulación del eje H-H-A es consecuencia de la integración de éste con un sistema inmunológico alterado. En algunos casos, el cortisol sérico elevado podría reflejar la adaptación al estrés durante etapas tempranas de hipercortisolemia, se ha encontrado una respuesta disminuida a la estimulación con A.C.T.H. en el paciente infectado por el V.I.H.,⁸ lo cual ha generado la hipótesis de agotamiento de la función adrenal, probablemente relacionada, conjuntamente con desnutrición y enfermedad, con la depleción córtico-adrenal de lípidos hasta en 100% de los casos autopsiados en otros estudios.¹⁶

Además los niveles elevados de cortisol, se ha sugerido la resistencia periférica de linfocitos a la acción del cortisol¹⁰ y se han detectado anticuerpos adrenocorticales en 45% de los pacientes con S.I.D.A.,²⁶ pero su relevancia no está clara. Por otra parte, varias drogas han sido implicadas en insuficiencia suprarrenal: el Ketoconazol inhibe la esteroidogénesis.²⁷ Otras drogas frecuentemente usadas en los pacientes infectados por el V.I.H. incluyen el acetato de megestrol,²⁸ rifampicina²⁹ y fluconazol,³⁰ entre otros.

Lo anteriormente expuesto plantea que existe una amplia variedad de condiciones asociadas a la infección por el V.I.H y sus complicaciones, así como otros factores inherentes a hábitos y comportamientos que hacen difícil precisar la etiología e interpretar adecuadamente los métodos diagnósticos de insuficiencia suprarrenal en estos pacientes. La insuficiencia suprarrenal clínicamente evidenciada es poco común en los pacientes infectados por el V.I.H y en los que padecen el S.I.D.A.,^{6,31} lo cual contrasta a simple vista con las manifestaciones de falla adrenal en sujetos

normales, tal como se había descrito en la literatura mucho antes de la aparición del V.I.H y el S.I.D.A. Todo esto nos lleva a suponer que la sensibilidad de los hallazgos clásicamente atribuidos a esta condición: pérdida de peso, debilidad, hipotensión ortostática, pigmentación, trastornos gastrointestinales, hiponatremia e hiperkalemia, es menor en los pacientes con S.I.D.A., como menor es la especificidad de estas manifestaciones habida cuenta de la diversidad de patologías asociadas al S.I.D.A que pueden producir las mismas manifestaciones.

Nos planteamos evaluar la función suprarrenal en pacientes con S.I.D.A estadio C3 con la finalidad de aportar datos en nuestro país sobre la frecuencia de la insuficiencia suprarrenal en este grupo de pacientes y determinar si los síntomas clásicamente atribuidos a esta condición tienen valor predictivo.

La importancia de nuestro estudio radica en que permitiría establecer si la evaluación de las manifestaciones clínicas y paraclínicas clásicamente atribuidas a la insuficiencia suprarrenal permitan el descarte de la misma, lo cual es muy útil para tomar decisiones diagnósticas y terapéuticas en un país que cuenta cada vez menos con recursos diagnósticos adecuados.

POBLACIÓN Y METODOS

Diseño del Estudio:

Es un estudio prospectivo de corte transversal donde fueron evaluados los pacientes mayores de 12 años que ingresaron a los servicios de Medicina Interna del H.U.C. entre junio y septiembre de 1999 con el diagnóstico de S.I.D.A estadio C3.32-33 Notificados acerca del estudio y con su debido consentimiento firmado, se les realizó una historia clínica según un formato preestablecido. Se tomaron las siguientes muestras de sangre periférica: al ingreso para determinación de sodio, potasio y cortisol basal, y posterior a la estimulación con A.C.T.H exógena sintética (Cosyntropin®) para determinación de cortisol a los 30 y 60 minutos respectivamente.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con serología (ELISA) VIH+ con examen confirmatorio (Western Blot) y conteo de linfocitos CD4+<200xmm³.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con serología (ELISA) VIH+ sin examen confirmatorio (Western Blot) Pacientes con conteo de linfocitos CD4+>200xmm³
- Pacientes con diagnóstico de insuficiencia suprarrenal en tratamiento esteroideo por otra condición.
- Pacientes que no desearon participar en el trabajo de investigación. Pacientes menores de 12 años.
- Pacientes con afección neurológica que impidiera el aporte de los datos requeridos en la anamnesis.

MATERIALES Y TÉCNICA

Se realizó interrogatorio y examen físico dirigido a los síntomas más frecuentes en insuficiencia suprarrenal según la literatura publicada sobre esta patología en pacientes no infectados por el V.I.H³⁴ y se tabuló un modelo de historia clínica en el cual fueron especificados. Las muestras de sangre fueron tomadas en todos los pacientes a las 0800h considerando las variaciones circadianas del eje H-H-A, el día de ingreso previo a intervención terapéutica alguna, habiendo permanecido en decúbito dorsal durante más de 2 horas, para determinación de cortisol basal, sodio potasio, e inmediatamente después se infundió vía endovenosa 0,25mg de A.C.T.H exógena sintética (Cosyntropin®), tomándose muestras de sangre periférica a los 30 y 60 minutos posteriores para determinación de cortisol.

Las muestras de sangre periférica se dejaron coagular antes de separar el suero centrifugación y almacenadas entre 2 y 8 °C hasta la realización de la prueba. Se determinaron los niveles séricos de cortisol mediante radio-inmuno-ensayo (Radio inmunoassay = R.I.A) con un Sistema Automatizado de Quimioluminiscencia ACS: 180 de Chiron Diagnostics, (Rango de Cortisol sérico basal normal: 7 a 35 ug./dl).

La determinación de los niveles séricos de electrolitos se realizó sobre muestras de sangre periférica que se dejaron coagular antes de separar el suero por centrifugación por el método de electrodo ion-específico, en equipos Olympus AV 600 (Rango de sodio sérico normal: 135 a 145 mEq./L./Rango de potasio sérico normal: 3,5 a 5,3 m.Eq./L).

Cortisol, sodio y potasio séricos, así como E.L.I.S.A para V.I.H fueron realizados por el laboratorio principal del H.U.C. al ingreso de los pacientes.

Para fines del presente estudio se emplearon las siguientes definiciones:

Síndrome de inmuno deficiencia adquirida (S.I.D.A): Según clasificación vigente del Centro para Control de Enfermedades (Center for Disease Control = C.D.C)³²⁻³³

Estadio clínico C3: Según clasificación vigente del C.D.C.³²⁻³³

Debilidad: Disminución de la fuerza muscular clínicamente objetivable mediante el examen físico, referido o no por el paciente.³⁶

Pigmentación: Coloración marrón de la piel, generalizada pero más evidente en áreas expuestas a la luz solar, a fricción crónica o presión y áreas normalmente pigmentadas. Menos notable en pacientes de raza negra, en quienes se evidencia como pigmentación generalizada de mucosas.^{34,37-39}

Pérdida de peso: No se ha establecido un criterio estricto puesto que la magnitud de la misma oscila de uno a dos hasta 15Kg y no siempre se correlaciona con el grado de insuficiencia suprarrenal.^{34,37}

Síntomas gastrointestinales: Náuseas y vómitos son usualmente asociados, dolor abdominal y diarrea que puede alterarse con constipación son comunes y se correlacionan con la severidad de la insuficiencia suprarrenal.^{34,40}

Hipotensión ortostática: Disminución de la presión sistólica 20mmHg y/o de la presión diastólica 10mmHg., y contaminante aumento de la frecuencia cardíaca 10 latidos x¹, cuando el apaciente pasa del decúbito dorsal a la posición supina durante no menos de 3 minutos.^{34,41}

Prueba de estimulación con A.C.T.H. adecuada: Incremento a los 30min>7ugdl sobre el valor de cortisol basal e incremento a los 60min>11 ug/dl sobre el valor basal.⁴²⁻⁴³

Insuficiencia suprarrenal: Nivel sérico de cortisol por debajo del rango normal.³³

Baja reserva adrenal: Para definir esta condición se asume como situación basal aquella en la cual no hay intervención farmacológica alguna; si el paciente en esta condición presenta niveles séricos de cortisol dentro del rango normal se realiza la prueba corta de estimulación con A.C.T.H exógena sintética (Cosyntropin® cuyo resultado por debajo del rango normal se define como baja reserva adrenal, dada por una respuesta inadecuada de la glándula al secretagogo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todas las variables se consideraron como categóricas y se calcularon sus respectivas frecuencias relativas y porcentajes. A las variables continuas se les calculó la media y su desviación típica. Para el cálculo de los valores pronósticos de sensibilidad se diseño una tabla de doble entrada, tal como se muestra a continuación:⁴⁴

	<i>Baja reserva +</i>	
	<i>Insuficiencia</i>	<i>Normales</i>
	<i>Suprarrenal</i>	
<i>Anormales</i>	<i>a</i>	<i>b</i>
<i>Normales</i>	<i>c</i>	<i>d</i>

En la parte superior de la tabla, correspondiente a las columnas, se situaron aquellos pacientes con:

Baja reserva suprarrenal y Normales
Insuficiencia suprarrenal y Normales

Al lado izquierdo de la tabla, correspondiente a las filas, se situaron las variables clínicas y paraclínicas. La sensibilidad se definió como la probabilidad de que una persona con una variable clínica o paraclínica presente, tenga realmente la insuficiencia o baja reserva suprarrenal.

Mientras que la especificidad se definió como la probabilidad de que una persona con una variable clínica o paraclínica ausente, no tenga realmente una insuficiencia o baja reserva suprarrenal.

Los intervalos de confianza para estos valores fueron obtenidos a través del programa EpiDat 2.0.⁴⁵

También se construyó un modelo de regresión logística⁴⁶ cuya finalidad fue estimular las relaciones existentes entre los pacientes con baja reserva e insuficiencia suprarrenal y las variables clínicas y paraclínicas sujetas a estudio. A partir de este modelo se estimaron las razones de productos cruzados u odds ratio (OR) y sus respectivos intervalos de confianza.⁴⁷

Se consideró un valor estadísticamente significativo si $p < 0,05$ y altamente significativo si $p < 0,01$.

RESULTADOS

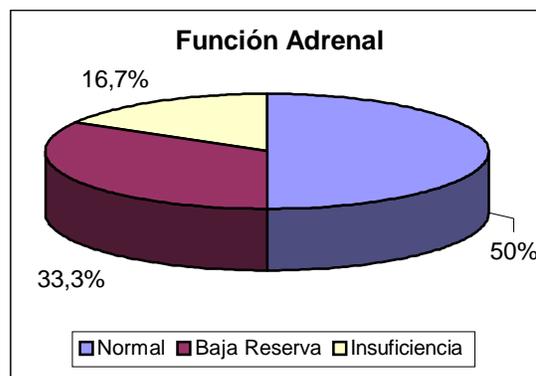
De los 42 casos estudiados, 85,8% (36/42) fueron del sexo masculino y 14,2% (6/42) femenino, con un rango de edad entre 20-61 años (Media: 33,2; S.D: +/-8,2; S.D: +/-8,2).

De la muestra estudiada 30,9% (13/42) eran homosexuales, 35% (15/42) promiscuos, 195 (842) bisexuales, 4,76% (2742) consumidores de drogas parenterales y en 2,4% (1/42) no se precisó el factor de riesgo para contagio.³⁷ Todos los casos eran conocidos seropositivos al ingreso, 21,42% (9/42) recibían tratamiento antiretroviral y 69% (29/42) recibían profilaxis.

Los diagnósticos más frecuentes en el grupo de estudio fueron los siguientes: síndrome de desgaste orgánico en 47,6% de los casos (20/42), candidiasis orofaríngea 47,6% (20/9 toxoplasmosis del sistema nervioso central (S.N.C) 28,5% (12/42), síndrome diarreico crónico 28,5% (12/42), neumonía por *Pneumocystis C.* 19% (8/42), Histoplasmosis diseminada 16,6% (7/42) y criptococosis meningea 16,6% (7/42).

Del interrogatorio y examen físico dirigido se encontró la siguiente frecuencia de síntomas y signos: debilidad en el 100% (42/42) de los casos estudiados, pérdida de peso en 81% (34/42), hipotensión ortostática en 45,2% (19/42), pigmentación en 26,2% (11/42) y síntomas gastrointestinales en 26,2% (11/42). En las pruebas de laboratorio para determinación de sodio y potasio sérico se observó la siguiente: hiponatremia en 42,95 (18/42) e hiperkalemia en 7,1% (3/42).

Una vez determinados cortisol basal y post-estimulación con A.C.T.H exógena sintética se obtuvieron los siguientes resultados: 50% (21/42) de los pacientes no mostraron alteraciones, 33,3% (14/42) tenían baja reserva suprarrenal y 16,7% (7/42) tenían insuficiencia suprarrenal.



La frecuencia de las variables en el grupo con insuficiencia suprarrenal fue la siguiente: debilidad 100%, pérdida de peso 87,5%, hipotensión ortostática 71,4%, hiponatremia 57,1%, hiperkalemia 57,1%, pigmentación 42,8% y síntomas gastrointestinales 42,8%, y se comparó con la frecuencia de las mismas en pacientes con insuficiencia suprarrenal no infectados con el V.I.H,³⁶ observándose que la debilidad, pérdida de peso, hipotensión ortostática e hiponatremia no muestran diferencias estadísticamente significativas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL				
Manifestaciones	N & A	Otros*	X ²	P
Debilidad	100%	100%	-	-
Pérdida de Peso	87.5%	100%	1.64	-
Hipotensión O.	71.4%	91%	3.31	-
Hiponatremia	57.1%	88%	7.86	0,01
Hiperkalemia	57.1%	64%	2.97	-
Pigmentación	42.8%	94%	8.65	0,01
Síntomas G.I.	42.8%	92%	9.18	0,01
* (36)				

En el grupo con baja reserva adrenal se observó que las variables más sensibles fueron pérdida de peso y debilidad (Sensibilidad=92,85), seguidas de Hipotensión ortostática a (64,28), hiponatremia (50), pigmentación (37,71) y síntomas gastrointestinales (28,57).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS DE BAJA RESERVA ADRENAL		
Manifestaciones	Sensibilidad	IC - 95%
Pérdida de Peso	92.85	64.16 - 99.62
Debilidad	92.85	64.16 - 99.62
Hipotensión O.	64.28	35.62 - 86.02
Hiponatremia	50.00	24.04 - 75.95
Pigmentación	35.71	13.97 - 64.37
Síntomas G.L.	28.57	9.58 - 57.99
Hiperkalemia	0.00	0.65 - 26.76

Al considerar las razones de productos cruzados (OR) todas las variables son clínicamente significativas pero sus respectivos intervalos de confianza son estadísticamente significativos solo para la pérdida de peso y debilidad. Pérdida de peso es la única variable con significancia estadística ($p < 0,05$).

En el grupo con insuficiencia suprarrenal se observó que las variables más sensibles fueron de peso y debilidad (Sensibilidad=85,71 y 80,62), seguidas de hipotensión ortostática e hiponatremia (Ambas con 28,57) y síntomas gastrointestinales (16,66).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS DE BAJA RESERVA ADRENAL SIGNIFICANCIA CLÍNICA Y ESTADÍSTICA	
Manifestaciones	OR (IC - 95%)
Pérdida de Peso	5.92 (1.96 - 9.59)*
Debilidad	4.43 (2.01 - 10.12)
Hipotensión O.	3.95 (0.98 - 16.85)
Hiponatremia	3.25 (0.78 - 20.11)
Pigmentación	2.68 (0.86 - 19.14)
Hiperkalemia	1.33 (Infinito)
Síntomas G.L.	1.98 (0.08 - 8.77)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL		
Manifestaciones	Sensibilidad	IC - 95%
Pérdida de Peso	85.71	42.00 - 99.24
Debilidad	80.62	40.52 - 96.45
Hipotensión O.	57.14	47.68 - 87.80
Hiponatremia	57.14	20.23 - 88.19
Pigmentación	28.57	5.11 - 69.74
Hiperkalemia	28.57	5.11 - 69.74
Síntomas G.L.	16.66	2.94 - 49.11

Al considerar las razones de productos cruzados (OR) todas las variables son clínicamente significativas, y para las variables: pérdida de peso, debilidad, pigmentación, hiperkalemia y síntomas gastrointestinales sus respectivos intervalos de confianza muestran significancia estadística. Las variables: pérdida de peso, hiperkalemia, pigmentación y síntomas gastrointestinales tienen significancia estadística ($p < 0,05$).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL SIGNIFICANCIA CLÍNICA Y ESTADÍSTICA	
Manifestaciones	OR (IC - 95%)
Pérdida de Peso	7.75 (2.15 - 9.59)*
Debilidad	6.93 (2.04 - 18.13)
Hipotensión O.	1.15 (0.09 - 14.55)
Hiponatremia	3.56 (0.16 - 11.21)
Pigmentación	5.06 (1.80 - 13.02)
Hiperkalemia	5.53 (2.16 - 19.85)

DISCUSIÓN

El S.I.D.A es una enfermedad cuya progresión abarca cada vez más sociedades del mundo, y en la nuestra esto no es diferente, considerando que se han reportado 7.660 casos entre niños y adultos para junio de 1999 y con un subregistro estimado por la oficina de S.I.D.A-E.T.S/M.S.A.S entre 60% y 75%.⁴⁸ La importancia de nuestro estudio radica en que permitiría establecer si la evacuación de las manifestaciones clínicas y paraclínicas clásicamente atribuidas a la insuficiencia suprarrenal permiten el descarte de al misma en este grupo de pacientes, cada vez más numeroso; y esto terapéuticas en un país que cuenta cada vez menos con recursos diagnósticos adecuados.

Cuando se consideran los signos, síntomas y alteraciones de laboratorio relacionados con insuficiencia suprarrenal en toda la población en estudio se encuentra una alta frecuencia para algunas de estas variables: debilidad (Frecuencia=100%), pérdida de peso (81%), hipotensión ortostática (45,2%) e hipotermia (42,9%), y contrariamente, la insuficiencia suprarrenal es menos frecuente (16,7%) que las variables descritas, aun cuando se alcanza a la mitad de la población si se toman en cuenta aquellos pacientes con baja reserva adrenal. Todo lo expuesto nos permitió concluir que las variables en estudio, clásicamente asociadas a insuficiencia suprarrenal en los pacientes no infectados por el V.I.H., carecen de la especificidad necesaria para ser considerados por el V.I.H., carecen de la especificidad necesaria para ser consideradas diagnósticas debido a que existen muchos factores como patologías oportunistas, intervenciones terapéuticas y efectos fisiopatológicos del propio V.I.H., que pueden causar manifestaciones clínicas y paraclínicas similares.

Las series de autopistas citadas ¹⁴⁻²¹ nos muestran una elevada frecuencia de deficiencia adrenal que es varias veces mayor que la frecuencia de insuficiencia de insuficiencia suprarrenal encontrada en este estudio; esto podría explicarse por una menor frecuencia de manifestaciones clínicas y paraclínicas en los pacientes con S.I.D.A estadio con C3.6,31 A tal fin, determinamos la frecuencia de las manifestaciones clínicas y paraclínicas asociadas a la insuficiencia suprarrenal en los pacientes con S.I.D.A a quienes diagnosticamos insuficiencia suprarrenal y comparamos con la frecuencia de las mismas variables en pacientes con insuficiencia suprarrenal no infectados con el V.I.H,²⁷ no encontrando diferencias estadísticamente significativas en las variables debilidad, pérdida de peso, hipotensión ortostática e hiponatremia, y por tanto, se consideran frecuentes en pacientes con insuficiencia suprarrenal no infectados por el V.I.H y en los pacientes con S.I.D.A estadio C3 con insuficiencia suprarrenal. En el grupo con baja reserva adrenal todas las variables están asociadas clínicamente pero sólo pérdida de peso y debilidad son estadísticamente significativas; pérdida de peso y debilidad son variables más sensibles y fuertemente asociadas son las variables más sensibles y fuertemente asociadas, pero sólo pérdida de peso resulta estadísticamente significativa. En el grupo con insuficiencia suprarrenal es notable el aumento de variables asociadas clínicamente y estadísticamente significativas: pérdida de peso, debilidad pigmentación, hiperkalemia y síntomas gastrointestinales; sin embargo, pérdida de peso es la única variable sensible fuertemente asociada que es estadísticamente significativa. Es muy importante destacar que los límites de confianza de estas razones de productos cruzados son amplios, lo cual implica dispersión de la muestra. Una mayor muestra llevaría a disminuir la magnitud del error beta demostraría que la totalidad de las variables en ambos grupos muestran que es significativa clínica y estadísticamente.

CONCLUSIONES

- Las manifestaciones clínicas y paraclínicas clásicamente relacionadas con insuficiencia suprarrenal son frecuentes en los pacientes con S.I.D.A estadio C3, independientemente de su función adrenal; lo cual disminuye su especificidad y utilidad diagnóstica.
- Pérdida de peso, debilidad, hipotensión ortostática e hiponatremia son manifestaciones

clínicas y paraclínicas frecuentes en los pacientes no infectados por el V.I.H con insuficiencia suprarrenal y los pacientes con S.I.D.A estadio C3 con insuficiencia suprarrenal.

- La pérdida de peso es la única manifestación clínica que resulta sensible y está asociada clínica y estadísticamente en los pacientes con S.I.D.A en estadio C3 con falla adrenal.
- Existe tendencia a asociación clínica y estadísticamente significativa entre las manifestaciones clínicas y paraclínicas clásicamente relacionadas con falla adrenal y los pacientes con S.I.D.A en estadio C3 con falla adrenal en muestras de mayor tamaño.
- La falla adrenal en los pacientes con S.I.D.A estadio C3 guarda correlación con las manifestaciones clínicas y paraclínicas clásicamente relacionadas con insuficiencia suprarrenal.

RECOMENDACIONES

Debido a la alta frecuencia de falla adrenal en los pacientes con S.I.D.A. estadio C3 y a la asociación demostrada entre ésta y las manifestaciones clínicas clásicamente relacionadas a insuficiencia suprarrenal, estos pacientes deben ser evaluados mediante determinación de cortisol basal y, si éste resultara dentro del rango normal, de cortisol estimulado con A.C.T.H exógena sintética (Prueba corta), con miras a un diagnóstico y tratamiento precoz.

Fomentar el desarrollo de líneas de investigación en nuestra población con S.I.D.A., para contar con datos propios y nacionales, que permitan aproximaciones epidemiológicas, clínicas y terapéuticas más adecuadas que aquellas basadas en literatura extranjera.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Grinspoon SK, Bilezikian JP. HIV disease and the endocrine system. *N Engl J Med* 1992;237:1360.
- 2.- Grinspoon SK, Bilezikian JP. HIV infection and the endocrine system. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 1994;3-6.
- 3.- Strauss KW. Endocrine complications of the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1991;151:1441.
- 4.- Dobs AS, Dempsey MA, Ladenson PW, ET al. Endocrine disorders in men infected with

- human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1988;84:611-16.
- 5.- Greene LW, Cole W, Greene JB, et al. Adrenal insufficiency as a complication of the immunodeficiency Syndrome. *Ann Intern Med* 1984;101:497-98.
 - 6.- Membreno L, Irony I, Dere W, et al. Adrenocortical function in acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:482-87.
 - 7.- Verges B, Chavanet P, Desgres J, Vaillant G, Waldner A, Brun JM, Putelat R. Adrenal function in HIV infected patients. *Acta Endocrinol* 1989;121:633-37.
 - 8.- Azar ST, Melby JC. Hypothalamic-pituitary-adrenal function in non-AIDS patients with advanced HIV infection. *Am J Med Sci* 1993;305:321-25.
 - 9.- Merenich JA, Mc Dermott MT, Asp AA, Harrison SM, Kidd GS. Evidence Of endocrine involvement early in the course of human immunodeficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab* 1990-70,-566-71.
 - 10.- Norbiato G, Bevilacqua M, Vago T, et al. Cortisol resistance in acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol* 1992;74:608.
 - 11.- Brown L Jr, Singer F, Killan P. Endocrine complications of AIDS and drug addiction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991;20:655.
 - 12.- Munck et al: Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions, *Endocr Rev* 1984,-5:25.
 - 13.- Reichert CM, O'Learly TJ, Levens DL, et al. Autopsy pathology in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Pathol* 1983; 112:357-82.
 - 14.- Mobley K, Rotterdam HZ, Lerner CW, et al Autopsy findings in the acquired immune deficiency syndrome. *Pathol Annu* 1985;20:45-65.
 - 15.- Groll A, Schneider M, Althoff PH, Falkenbach A, Helm EB, Keul HG, Schleiblinger S, Hubner K. The morphology and clinical significance of pathologic changes of adrenals and hypophysis in AIDS. *Dtsch Med Wochenschr* 1990;115:483-88.
 - 16.- Glasgow BJ, Steinsapir KD, Anders K, Layfield LJ. Adrenal pathology in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Pathol* 1985;84:594-97.
 - 17.- Guarda LA, Luna MA, Smith JI, et al. Acquired immunodeficiency syndrome: Postmortem findings. *Am J Clin Pathol* 1984; 81:549.
 - 18.- Rotterdam H, Dembitzer F. The adrenal gland in AIDS. *Endocr Pathol* 1993;4:4.
 - 19.- Urmacher C, Nielsen S. The histopathology of the acquired immunodeficiency syndrome. *Pathol Annu* 1985;20:197.
 - 20.- Welch K, Finkbeiner W, Alpers CE, et al. Autopsy findings in the acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA* 1984;252:1152.
 - 21.- García C, Pérez M et al. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida: discrepancia entre los diagnósticos clínicos de sus complicaciones y los hallazgos de autopsia. Trabajo especial de investigación para optar al título de especialista en Medicina Interna en la Universidad Central de Venezuela. 1998:1-26.
 - 22.- Grinspoon SK, Bilezikian JP. HIV disease and the endocrine system (review). *N Engl J Med* 1992;237:1360-65.
 - 23.- Sapolsky R, Rivier C, Yammaoto G, Plotsky P, Vale W. Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin releasing factor. *Science* 1987;238:522-24.
 - 24.- Dinarello C, Interleukin-1 and pathogenesis of the acute phase response. *N Engl J Med* 1984; 311:1413-18.
 - 25.- Skolnik P, Kosloff B, Byinton R, Flynn I, Hirsch M. Enhanced interleukin-1 production by monocytes from HIV-1 seropositive subjects and a monocyte cell line infected with HIV-1. *4th Int Conf AIDS, Stockholm, 1988; Abstract 207.*
 - 26.- Salim YS, Faber V, Wilk A, Andersen PL, Hoier-Madsen M, Mouritsen S. Anticorticosteroid antibodies in AIDS patients. *APMIS* 1988;96:889-94.
 - 27.- Sonino N. The use ketoconazole as inhibitor of steroid production. *N Engl J Med* 1987;317:812-18.
 - 28.- Honour JW, Scheider MA, Miller RF. Low adrenal androgens in men with HIV infection and acquired immunodeficiency syndrome. *Horm. Res* 1995;44:36-39.
 - 29.- Kyriazopoulou V, Parparousi O, Vagenakis AG. Rifampicin-induced adrenal crisis in Addisonian patients receiving corticosteroid replacement therapy (comments). *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:1204-6.

- 30.- gradon JD, Sepkowitz DV Fluconazole-associated acute adrenal insufficiency. *Postgrad Med J* 1991; 67: 1084.
- 31.- Peter SA, Bruschetta H, Vergara R. Glucocorticoid reserve in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Horm Res* 1995;44:85-88.
- 32.- *Morb Mort Week Rep* 1987;Suppl 1:1.
- 33.- *Morb Mort Week Rep* 1993; 41no,RR-17.
- 34.- Burke CW. Adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol Metab* 1985;14:947.
- 35.- Sande M, Gilbert D, Moellering R. *The Sanford guide to HIV/AIDS therapy*, 8ed USA: Antimicrobial Therapy Inc. 1999:2-4.
- 36.- Broke MH. *A clinician's of neuromuscular disease*, 2d ed. Baltimore: Williams and Wilkins.1986.
- 37.- Dunlop D. Eighty-six cases of Addison's disease. *BMJ* 1963; 2:887.
- 38.- Irvine WJ, Barnes EW. Adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol Metab* 1972;1:549.
- 39.- Barnett AH, Espiner EA, Donald RA. Patients presentig with Addison's disease need not be pigmented. *Postgrad Med J* 1982;58:690.
- 40.- Tobinn MV, Aldridge SA, Morris AI, et al. Gastrointestinal manifestations of Addison's disease, *Am J Gastroenterol* 1989;84:1302
- 41.- Isselbacher K, et al. *Harrison's principles of internal medicine*, 13ed.USA:Mac Graw Hill. 1994;379:2344.
- 42.- Baxter JD, Tyrrell JB. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: Importance in steroid therapy, AIDS, and other strees syndromes. *Adv Intern Med* 1994;39:667-96.
- 43.- Danowski TS, Hofmann K, Weigand FA, Sunder JH. Steroid responses to ACH-like polipeptides. *J Clin Endocrinol Metab.* 1968;28:1120-26.
- 44.- Hirsch J *Introducción a la epidemiología clínica*. USA: Little Brown Co. 1994.
- 45.- *EpidDat 2.0 Manual del usuario*. Valencia .España.1997.
- 46.- Abraira V, Pérez de Vargas A. *Métodos multivariantes en bioestadística*. España: Editorial Centro de Estudios Ramón Areces, S.A.1996.
- 47.- Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regresión*. USA: Jhon Wiley & Sons, New York.1989.
- 48.- *Guías de normas técnicas para el tratamiento de infecciones por VIH/SIDA en Venezuela*. Oficina de prevención y lucha contra el SIDA (OPL/SIDA). Cooperación técnica OPS/OMS. Venezuela Junio 1999.



Organo Oficial de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

INTOXICACIÓN MODERADA A SEVERA POR PARAQUAT TRATADA CON ESTEROIDES E INMUNOSUPRESORES. DATOS PRELIMINARES

Johanny García,* Carlos Frontado,* Carlos Tilac,* Carlos Rendón,* Franklin Brewster,* Aida González,* Jorge Nazzoure,* Lurlinis Flores,* Shirley Guipe,* Said Vargas,* Rosa Medina y * Nidia Pernalete.

RESUMEN

La ingestión accidental o con fines suicidas del paraquat fue causa de muerte temprana por falla de múltiples órganos o tardía por fibrosis pulmonar con hipoxemia refractaria en el 100% de los casos de intoxicación moderada a reserva en nuestro hospital. Estos pacientes recibieron tratamiento convencional y fueron considerados controles históricos. Existen diferentes esquemas terapéuticos para la intoxicación por paraquat, que han logrado disminuir el porcentaje de mortalidad por esta causa. En el presente estudio se reportan los resultados de un protocolo, que incluye el tratamiento convencional: Lavado gástrico con tierra de fuller; N-acetilcisteína por vía intravenosa (VIV), vitamina C VIV, vitamina E, diuresis forzada, cuidado de la úlceras orales y faríngeas, con hemodiálisis convencional durante cinco días seguidos y la administración de metilprednisolona (MP). 1gr VIV diario x 3, ciclofosfamida (CF) 1gr diario VIV x 2 dexametasona durante 7 días.

Un total de diez pacientes, siete del sexo masculino y tres del sexo femenino, con un promedio de edad de 26+3.6 años han sido tratados con esquema. El tiempo de evolución desde la ingestión de paraquat hasta su admisión al hospital fue de 43+16 horas. El análisis cualitativo en orina dio positivo en el 100% de los casos. La determinación de paraquat en orina por el método de ditonito de sodio-bicarbonato de sodio dio como resultado una concentración de 92+29mg (rango 20-200 Mg) y el análisis plasmático 3.58+0.31pg/ml. Clínicamente se presentó sialorrea, disfagia, dolor en la cavidad bucal, lesiones ulceronecroticas en región orofaríngea, náuseas, vómitos, disfagia y dolor retroesternal en el 100% de los casos. Otros signos y síntomas menos frecuentes fueron hematemesis, melena y diarrea intensa. Cuatro pacientes presentaron

insuficiencia renal aguda oligúrica. Dos pacientes fallecieron por insuficiencia respiratoria el día 7 y 28 posterior al ingreso. Ambos iniciaron protocolo de tratamiento en forma tardía (>12 horas) y presentaron insuficiencia renal aguda como complicación. Ocho pacientes iniciaron el esquema de tratamiento en forma temprana (<12 horas). Todos evolucionaron satisfactoriamente, sin secuelas gastrointestinales, respiratorias o renales. Los efectos colaterales del tratamiento más frecuentes fueron alopecia y acné esteroideo. En conclusión: 1) En inicio temprano del esquema terapéutico en la intoxicación por paraquat es fundamental, 2) Mp y CF parecen ser efectivos para prevenir complicaciones como insuficiencia respiratoria, evitar secuelas y disminuir la mortalidad, 3) El uso de la hemodiálisis convencional con o sin insuficiencia renal aguda parece ser beneficioso probablemente por la disminución de los niveles plasmáticos de paraquat.

Palabras clave: Inmunosupresión, insuficiencia renal aguda, insuficiencia respiratoria aguda, intoxicación aguda, nefropatía tóxica, paraquat.

ABSTRACT

In the present study data is reported regarding to results from ten patients with moderate to reserve acute paraquat poisoning (AAP) that were treated by conventional treatment followed by conventional hemodialysis (HD) during 5 days, methylprednisolone (MP) 1g IV OD for 2 days, cyclophosphamide (CIP) 1g IV Od for 2 days and dexametasona (Dm) 8mg every 8 hours for seven days. Two patients that were treated after 12 hours of AAP died for acute respiratory failure (ARF) and with acute renal failure (ARF). Another 4 patients who survive developed oliguric form ARF. Eight patients that were treated within the 12 hours after APP

* Hospital Universitario Ruíz y Páez. Servicio de Nefrología. Ciudad Bolívar, Venezuela.

showed a satisfactory evolution. We concluded that an early treatment of APP is of paramount importance for successful results; MP, C, P and Dm associated to conventional treatment and HD, prevents ARF, Avoid sequelae and reduces mortality; conventional HD in patients with or Without the presence of ARF and APP has beneficial affect which is probably related to the reduction of circulating paraquat plasma levels.

Key words: Acute poisoning, acute renal failure, acute respiratory failure, immunosuppressants agents, paraquat toxic nephropaty.

INTRODUCCIÓN

El paraquat es un herbicida muy efectivo ampliamente utilizado a nivel mundial. Sin embargo, es altamente tóxico en el hombre y en animales, considerándose como causa de muerte en más del 80% de los casos, cuando penetra por vía cutánea, oral o respiratoria en forma accidental o intencional.¹ La toxicidad del paraquat es dosis dependiente y su concentración en el pulmón y otros órganos aumenta progresivamente después del contacto, a niveles mayores que los concentrados en el plasma. Los signos iniciales de toxicidad del paraquat posterior a la ingestión de una dosis masiva son irritación severa de la mucosa oral, faringe, esófago y estómago, acompañado de náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. Posteriormente se encuentra compromiso multiorgánico (pulmón, riñón, hígado, SNC) y ulceraciones en esófago y estómago. La alteración más importante ocurre en el pulmón y generalmente la muerte sobreviene por disfunción pulmonar.² El mecanismo de acción mediante el cual paraquat induce alteraciones pulmonares, es un aumento de los radicales libres derivados del oxígeno que se acumulan en los neumáticos tipo 2,³ afectando la capa lipídica celular y provocando fibrosis intersticial.

Debido a que hasta ahora no se conoce ningún antídoto para el paraquat, se han instaurado numerosos esquemas terapéuticos dirigidos especialmente a prevenir la absorción y aumentar su remoción del organismo. Las medidas terapéuticas convencionales más ampliamente utilizadas son la inducción del vómito, administración de Tierra de Fuller, lavado gástrico con manitol o sulfato de magnesio, fluido terapia, diuresis forzada y diálisis. Otros estudios experimentales y clínicos también han utilizado inhalaciones de óxido nítrico,⁴ melatonina,⁵ metaloporfirina dismutasa,⁶ administración intratraqueal de sustancias surfactantes,⁷ instilaciones intratraqueales de liposomas de x-

tocoferol⁸ corticoesteroides e inmunosupresores también se han utilizado,⁹ sin embargo la mortalidad tardía por fibrosis pulmonar severa sigue siendo elevada.

Debido a que en nuestro hospital la ingestión accidental o con fines suicidas de paraquat, fue causa de muerte temprana por falla de múltiples órganos o tardía por fibrosis pulmonar progresiva en el 100% de los casos de intoxicación moderada a severa por paraquat con tratamiento convencional, nosotros reportamos que este trabajo los resultados de un esquema terapéutico que incluye las medidas iniciales más la administración de esteroides (metilprednisolona y dexametasona) y ciclofosfamida en este tipo de pacientes.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se han tratado 10 pacientes con un promedio de edad de 26+-3.6 años, 7 de los cuales fueron del sexo masculino y 3 del sexo femenino, ingresados al Servicio de Emergencia del Hospital Ruiz y Páez de Ciudad Bolívar, presentando signos y síntomas de envenenamiento agudo paraquat. Uno de los diez pacientes se intoxicó en forma accidental y los 9 restantes con fines suicidas. El diagnóstico de envenenamiento por paraquat se confirmó en todos los pacientes por el antecedente de ingestión de paraquat, signos clínicos de quemaduras en labios, lengua o cavidad bucal y mediante análisis de laboratorio. En forma cualitativa se comprobó que el resultado positivo paraquat en muestra de orina usando el método Bicarbonato/Ditionito de Sodio y en forma cuantitativa se determinó los niveles de paraquat en plasma por fluorinmunoensayo. Otros exámenes de laboratorio y exploraciones incluyeron hematología completa, urea creatinina, bilirrubina total, TGO, TGP, gases arteriales, Rx de tórax, espirometría y endoscopia digestiva.

El régimen terapéutico utilizado consistió en lo siguiente:

1. Medidas generales: Caracterización de una vena periférica para la administración de fluido-terapia colocación de catéter bilúmen para la hemodiálisis.
2. Prevención de la absorción : Inducción del vómito y lavado gástrico con 500ml de una mezcla de 300gr de Tierra de Fuller y 50gr de Sulfato de Magnesio en 2000cc de agua destilada cada 4 horas, seguido por sulfato de magnesio como catártico durante tres días.
3. Remoción de paraquat: Diuresis forzada con furosemida intravenosa a dosis inicial de

100mg y dosis consecutivas de 20mg cada 8 horas y hemodiálisis convencional durante 5 días seguidos.

- Tratamiento específico: Vitamina E 1gr VOc/4 h x 10 días, vitamina C 2gr VIV c/8 horas x 10 días, N-acetilcistena 900mg c/8 horas x 21 días. Metilprednisolona 1gr VIV x 3 días seguidos, ciclofosfamida 1gr VIV x 2 semanas, hasta omitir en 15 días. El cuidado de las lesiones orales se realiza con una mezcla de hidróxido de aluminio, nistatina y clorhidrato de difenhidramina (Benadril).

El protocolo del tratamiento se inició inmediatamente después de la admisión de pacientes, con un tiempo de evolución desde la ingestión hasta su llegada al hospital de 43+-16 horas, con las evidencias clínicas y la confirmación cualitativa en el análisis de orina.

RESULTADOS

Todos los pacientes presentaron sialorrea, disfagia, dolor en cavidad oral, lesiones úlcero necróticas en región oro faríngea, náusea, vómitos y dolor retroesternal y en forma menos frecuente hematemesis, melena y diarrea intensa, como se muestra en el Cuadro I

Manifestaciones Clínicas	N°	%
Sialorea	10	100
Disfagia	10	100
Úlceras orales	10	100
Náuseas	10	100
Vómitos	10	100
Diarrea	4	40
Disnea	4	40
Oliguria	3	30
Mareo	3	30
Hematemesis	3	30
Debilidad	2	20

Los niveles de paraquat en orina determinados por el método cualitativo ditionito de sodio/bicarbonato de sodio, puede detectar paraquat en orina a concentraciones tan bajas como 1mg/1, se considera positivo cuando da una coloración que va desde azul claro hasta azul intenso casi negro, lo que representa concentraciones de 20pu hasta 200mg respectivamente. La determinación del ion paraquat por este método dio como resultado una

concentración de 92+-29mg. El análisis plasmático por el método de fluoroinmunoensayo dio como resultado 3.58+-0.31pu/ml. La probabilidad de supervivencia disminuye a medida que aumenta el nivel de paraquat en el plasma por encima del valor cero y a medida que aumenta el tiempo después de la ingestión sin tratamiento específico.

Los datos de laboratorio iniciales están representados en el Cuadro II. Niveles de potasio se encontraron en 3.4 + 0.4 meq/l. El promedio de leucocitos mostró un valor en el límite superior de lo normal, sin embargo se analizan los resultados por separados en la mayoría de los pacientes se evidenció una leucocitosis moderada (rango, 4.060-16.700mm³) con predominio de neutrófilos (rango, 54-94%). Cuatro pacientes presentaron insuficiencia renal aguda de tipo oligúrica, con recuperación ad-integrum del funcionalismo renal. La radiografía de tórax evidenció infiltrado pulmonar difuso en tres de los pacientes.

Creatinina (mg/dl)	2,4 ± 1.1
Úrea (mg/dl)	59,7 ± 19.6
Bilirrubina Total (mg/dl)	1,2 ± 0.2
Bilirrubina Directa (mg/dl)	0,41 ± 0.1
Bilirrubina Indirecta (mg/dl)	0,61 ± 0.2
TGO (UI/l)	96,8 ± 52.8
Hemoglobina (gr/dl)	12,5 ± 0.6
Leucocitos (10 ³ x mm ³)	10,076 ± 1281
Segmentados (%)	68,5 ± 4.9
Linfocitos (%)	28,3 ± 7.4
Potasio (mEq/l)	3,4 ± 0.4

Dos pacientes fallecieron el día 7 y 28 posterior al ingreso Ambos pacientes ingresaron con insuficiencia renal e iniciaron el protocolo de tratamiento en forma tardía (>12 horas), presentaron insuficiencia renal aguda oligúrica y fallecieron por insuficiencia respiratoria progresiva. Ocho pacientes que iniciaron el tratamiento en forma temprana (12 horas) posterior a la intoxicación, evolucionaron satisfactoriamente.

El examen simple de orina reveló proteinuria, hemoglobinuria, hematuria microscópica y cilindruria en el 100% de los casos. La biopsia renal realizada a un paciente con insuficiencia renal aguda reveló nefritis Intersticial Aguda. La evaluación del tracto digestivo superior se realizó con endoscopia en 4 pacientes, de los cuales 1

presentó gastritis erosiva y 3 fueron completamente normales. En tres pacientes se hizo espirometría resultando normal en todos. Todos los pacientes han evolucionado sin secuelas respiratorias, gástricas o renales. Los efectos colaterales más frecuentes del tratamiento aplicado se muestra en el cuadro III.

Cuadro III EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO	
Efectos Adversos	n
Alopecia	3
Acné esteroideo	2
Ambos	1

DISCUSIÓN

El paraquat es un tóxico potente, cuya ingestión produce en forma inmediata lesiones a nivel del tracto digestivo superior, acompañadas de vómitos, náuseas, dolor abdominal y diarrea, horas más tarde se evidencia ulceración de la boca, garganta y esófago y 2 a 3 días después de la ingestión se pueden presentar alteraciones renales y hepáticas que generalmente son reversibles y no necesariamente fatales y lesiones pulmonares que casi siempre son irreversibles. La severidad de estas alteraciones es dosis dependiente. El paciente al comienzo puede estar asintomático o con pocos síntomas respiratorios, sin embargo, las manifestaciones clínicas progresan a una insuficiencia respiratoria severa con disnea e hipoxia severa con cambios radiológicos de fibrosis pulmonar y el paciente fallece en días a semanas.^{2,10,11}

Estudios experimentales en ratas han demostrado que la administración intraperitoneal de paraquat produce alteraciones pulmonares como consecuencia de la acumulación de radicales libres derivados del oxígeno en los neumocitos tipo II. Esta lesión sugiere que el paraquat puede disminuir la producción de surfactante además de aumentar la permeabilidad micro vascular que lleva a la formación de un edema agudo.³ otros investigadores han descrito la fase inicial hay una desintegración del epitelio pulmonar, infiltración de células inflamatorias, formación de edema y alveolitis, seguido de una segunda fase donde hay infiltración de fibroblastos que da como resultado fibrosis intra-alveolar.¹²

Addo y col¹³ reportaron en un estudio de 72 pacientes con intoxicación por paraquat, que el hallazgo más importante del laboratorio era una

neutrofilia en todos los pacientes 48 horas después del ingreso. Los pacientes con neutrofilia más marcada, tenían peor pronóstico. Previamente ellos postularon que el paraquat estimula la producción de superóxido por los neutrófilos y probablemente también a través de la vía del ácido araquidónico después del rompimiento de las membranas celulares.¹⁴ de manera similar, en nuestro trabajo los valores de leucocitos y de neutrófilos en forma individual mostraron una tendencia a la elevación en la mayoría de los pacientes. La alteración de la membrana celular de los neutrófilos y de peróxido de hidrógeno¹⁵ y se ha sugerido que los leucocitos pueden ser activados por el paraquat, super óxido o mecanismos inmunológicos.¹³ En esta presunción se basa el uso de la ciclofosfamida y esteroides en el tratamiento de la intoxicación por paraquat. Sin embargo, los resultados son contradictorios y su valor ha sido cuestionado. Perriens y col⁹ concluyen en su trabajo que altas dosis de ciclofosfamida/dexametasona no parecen mejorar el pronóstico de la intoxicación por paraquat. Por otra parte, otros investigadores han encontrado que la administración de estas drogas disminuye la mortalidad, necesitándose estudios controlados par confirmar los resultados.^{13,16}

Nosotros creemos que el uso de ciclofosfamida y metilprednisolona usado en conjunto con las medidas destinadas a disminuir la absorción y a eliminar el paraquat del organismo disminuyen la mortalidad por envenenamiento por esta sustancia, si compramos estos resultados a los obtenidos previamente cuando el tratamiento inicial era basado principalmente en medidas convencionales y la mortalidad era de 100%, además de que se previenen complicaciones como la insuficiencia respiratoria y se evitan las secuelas. Por otra parte la hemodiálisis convencional con o sin insuficiencia renal aguda por tiempo prolongado, parece ser beneficiosa probablemente por la disminución de los niveles plasmáticos de paraquat. Datos farmacocinéticos de la eliminación del paraquat confirman que existe un rebote considerable del paraquat desde los tejidos hacia la sangre, lo que implica la necesidad de realizar un tratamiento continuo aún con niveles plasmáticos indetectables de paraquat.¹⁷ Es necesario enfatizar, sin embargo, que el inicio temprano del esquema terapéutico en la intoxicación por paraquat es fundamental.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Trujillo M, González CL: Med Crit Venez 1989; 4(3):50-53

- 2.- López J, Marcano M, Carmona G Aponte C, Bello M, López JE, et al: manifestaciones clínico patológicas de la intoxicación por paraquat. *Med Int*, (Caracas) 1987; 3(1):43-52.
- 3.- Silva MFR, Saldiva PHN: Paraquat poisoning: an experimental model of dose-dependent acute lung injury due to surfactan dysfunction. *Braz J Med Biol Res* 1998; 31(3):445-50.
- 4.- Elisenman A. Nitric oxide inhalation for paraquat-induced lung injury (PDF). *Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37(7).
- 5.- Melchiorry D, Reiter RJ, Sewerynek E, Hara M, Chen L, Nistico G: Paraquat toxicity and oxidate damage. Reduction by melatonin. *Biochem Pharmacol* 1996; 51(8):1095-99.
- 6.- Day BJ, Crapo JD: A metalloporfirin superoxide dismutase mimetic protects against paraquat-induced lung injury in vivo. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 140(1):94-100.
- 7.- So KL, Builzer E, Gommers D, Kaisers U, Van Genderen PJ, Lachman B. Surfactant therapy restores gas exchange in lung injury due to paraquat intoxicación in rats. *Eur Respir J* 1998; 12(2):284-87.
- 8.- Suntures ZE, Shek PN: Liposomal alpha-tocopherol alleviates the progression of paraquat-induced lung damage. *J Drug Target* 1995; 2(6):493-500.
- 9.- Periens JH, Benimadho S, Klauw IL, Wisse J, Chee H: High-dose cyclophosphamide and dexamethasone in paraquat poisoning: a prospective study. *Hum Exp Toxicol* 1992; 11(2):129-134.
- 10.- Oreopolus DG, Soyaunwo M, Sinniah R, Fenton SSA, Mc Geown MG. Bruce JH: Acute renal failure in case of paraquat poisoning. *Brit Med J* 1969; 1:743-50.
- 11.- H, Logan A, Woodruff MFA.: Paraquat poisoning. *Lung trans-plantation. Br Med J* 1969; 3:759-63.
- 12.- Smith P, Takashima T, Leith D. The pathogenesis and structure of paraquat-induced pulmonary fibrosis in rats. 1974; 114:57-67.
- 13.- Addo E, Poon-King T. Leucocyte suppression un treatment of 72 patients with paraquat poisoning. *Lancet* 1986; 17:1117-20.
- 14.- High dosage cyclophosphamide and dexamethasone treatment of paraquat poisoning with 755 survival. *West Ind Med* 1984; 33:220-26.
- 15.- 15.- drutz DJ, Mills J: Basic & clinical immunology. In Fundenberg HH et al eds. 3rd edition. California Lange Med 1980; 359.
- 16.- Lin JL, Wei MC, Liu YC.: Pulse therapy with cyclophosphamide and metylprednisolone in patients with moderate to severe paraquat poisoning: preliminary report. *Thorax* 1996; 51(7):661-63.
- 17.- Tsatsakis AM, Perakis K, Koumantakis E.: Experience with acute paraquat poisoning in Crete. *Vet Hum Toxicol* 1996; 38(2):113-17.



Organo Oficial de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

INFILTRACIÓN LEUCÉMICA DE GLANDULAS MAMARIAS

Esteban Jairo,* Adriana Bettiol,* Virgilio Zambrano,* Jesús B. Ramírez,* Pedro Ramírez Duque*

RESUMEN:

Las leucemias agudas son proliferaciones malignas de células hematopoyéticas inmaduras de tipo blástico, cuya acumulación progresiva se acompaña de una disminución en la producción de los elementos mieloides normales. Generalmente no existe un síntoma específico de leucemia y cualquier órgano puede sufrir la infiltración leucémica. En el presente reporte, se describe el caso de una paciente femenina de 20 años de edad, quien cursaba con 14 semanas de gestación. Asistió a control prenatal por presentar aumento de volumen de las glándulas mamarias que adquirieron una consistencia pétreo, lesiones modulares en cuero cabelludo e hiperplasia gingival. En vista de las condiciones clínicas de la paciente, fue hospitalizada. A su ingreso lucía en regulares condiciones generales, fascie abotagada, palidez cutáneo mucosa, adenopatías submaxilares, laterocervicales e inguinales; macromastia bilateral; hallazgos semiológicos de derrame pleural izquierdo y hematomegalia dolorosa. Los exámenes paraclínicos revelaron: Hb: 4gr/dl, Hto: 14%, leucocitos: 5000/mm³, seg: 50%, linf: 25%, mieloblastos: 20% plaquetas: 81000/mm³. Frotis de sangre periférica: células de tamaño aumentado, algunas con núcleos y otras sin granulaciones, presencia de normoblastos y trombocitopenia. Aspirado de médula ósea: presencia de células monocelulares, de tamaño aumentado, algunas sin núcleos, otras con vacuolas en su citoplasma y otras sin granulaciones, depresión severa de las otras series. Previa interrupción de la gestación y realización de legrado uterino se inició quimioterapia de inducción, observándose mejoría clínica y respuesta al tratamiento médico, a las 24 horas de haberse iniciado el mismo. Se incluye en Leucemia Monocítica Aguda con infiltración a glándulas mamarias, presentación clínica poco frecuente de esta patología. En vista de lo inusual de esta presentación se reporta el caso.

Palabras clave: Leucemia, infiltración, mamas.

ABSTRACT:

The acute leukemias malignant proliferations of haematopoietic immature blastic cells, and their progressive accumulation results in an impaired production of normal cells. Any organ can be infiltrated by these leukemic cells.

In the present report the case of a 20 year-old, 14 week pregnant woman is presented. She consulted because of increased breast-size with stony consistency, gingival hyperplasia and nodules in her scalp.

The patient was hospitalized; she was pale, her face was swollen, adenopathies were present and there was bilateral mamomegaly. The laboratory showed: Hb 4gr/ml, WBC: 5000/ml (% neutrophils, 25% lymphocytes, 5% myeloblasts, 20% normoblasts) and 81,00 platelets/ml. The peripheral blood smear showed enlarged cells, some with nucleoli, thrombocytopenia and normoblasts. The bone marrow aspirate showed enlarged mononuclear cells, some nucleoli, others with cytoplasmic vacuolae and others without granulations, the other series were severely depressed.

The pregnancy was interrupted and induction chemotherapy was started, achieving clinical improvement, 24 hours later.

Key words: Leukemia, infiltration, breasts.

* Servicio de Medicina Interna. Servicio de Hematología.
Hospital Central de San Cristóbal. Táchira-Venezuela.

INTRODUCCIÓN

Las leucemias son enfermedades de etiología desconocida, caracterizadas por la proliferación incontrolada, invasiva y neoplástica de alguna de las líneas leucocitarias, que infiltran la médula ósea y otros tejidos acompañándose usualmente de la aparición en sangre periférica de células implicadas.¹⁻⁴ Generalmente no existe un síntoma específico de leucemia y cualquier órgano puede sufrir la infiltración leucémica.^{1,4,5}

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 200 años de edad, natural de Valera, Edo. Trujillo y procedente de la localidad de San Cristóbal, estudiante universitaria, quien a las 14 semanas de gestación asiste a control prenatal (10 de mayo de 1999) por presentar enfermedad actual de 15 días de evolución, caracterizada por aumento de volumen de las glándulas mamarias que apareció en forma insidiosa y fue aumentando progresivamente hasta adquirir una consistencia pétreo. Concomitantemente: dolor de fuerte intensidad a nivel de ambas mamas, astenia, adinamia, hiporexia, lesiones noduladoras en cuero cabelludo e hiperplasia gingival. Además de cefalea, mareos, sudores nocturnos frecuentes desde hace 1 año y edema en miembros inferiores de 15 días de evolución.

En vista de las condiciones clínicas de la paciente aunado a la presencia de anemia (Hb y Hto: 4 gr/dl y 14% respectivamente), es ingresada al Servicio de Obstetricia y evaluada por el Servicio de Medicina Interna, iniciándose plan de estudio hematológico.

Al examen físico de ingreso: TA: 120/80 mmHg; TA: 96 mmHg; FC: 110 x'; FR: 28 x; 51,500kg; Talla: 1,53 mts; IMC: 22kg/mts² SCT; IFG:66cc/min. Regulares condiciones generales., hidratada, normotérmica, fascie abotagada, aleteo nasal. Lesiones nodulares en cuero cabelludo en regiones temporoparietales, de consistencia dura, adheridas, no móviles. Pupilas isocóricas normorreactivas a la luz. Fondo de ojo: normal; ORL: Engrosamiento y enrojecimiento de las encías y lesiones petequiales en paladar duro. Adenopatías laterocervicales, submaxilares e inguinales, de consistencia blanda, agrupadas en racimo, móviles y no dolorosas. Cuello móvil sin rigidez. Mamas: Macromastia bilateral, ambas mamas de consistencia pétreo, superficie irregular, vascularización prominente y dolorosa a la palpación (Figuras 1,2,3). Tórax simétrico,

hipoexpansible, tiraje intercostal y subcostal, matidez y vibraciones vocales disminuidas en base pulmonar izquierda, murmullo vesicular disminuido con crepitantes en base pulmonar ipsilateral. RsCsRs taquicárdicos, sin soplos. R1 y R2 aumentados de intensidad, no se ausculta R3 ni R4. Abdomen: blando, depresible, hígado palpable de superficie lisa, borde romo, doloroso a la palpación. Hepatometría: 10, 13 y 14,5cms. Extremidades: Lesiones purpúricas tipo petequias en palmas de las manos y región anterior del tórax. Edema blando en 1/3 inferior de miembros inferiores. Neurológico: Conservado.

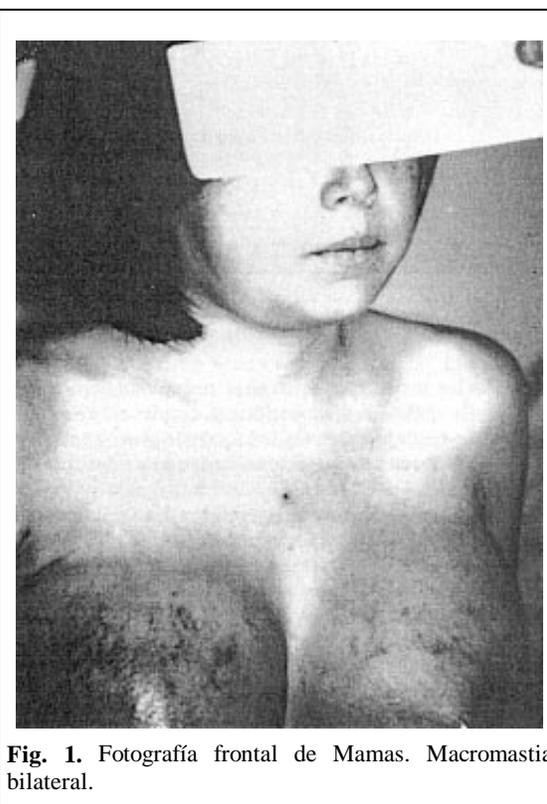


Fig. 1. Fotografía frontal de Mamas. Macromastia bilateral.

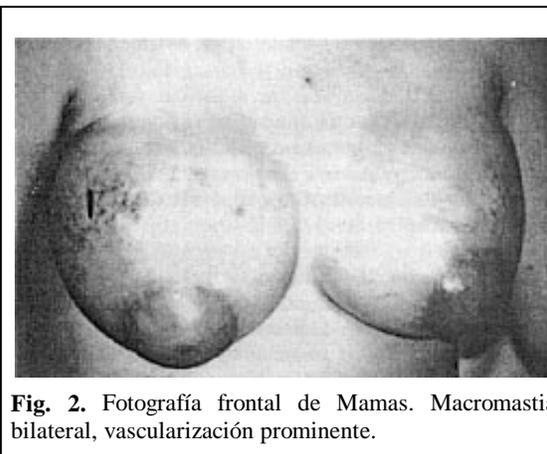


Fig. 2. Fotografía frontal de Mamas. Macromastia bilateral, vascularización prominente.

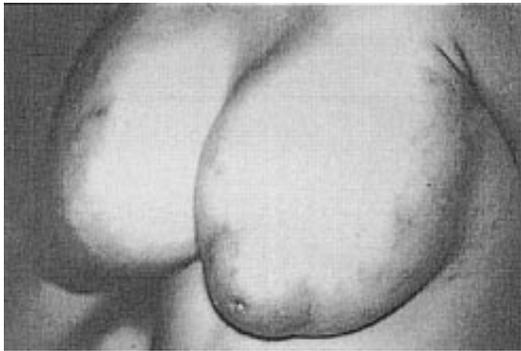


Fig. 3. Fotografía oblicua de mamas. Macromastia bilateral, vascularización prominente.

En los exámenes paraclínicos: Anemia normocítica-normocrónica, Hb: 4gr/dl; Hto:14%, VCM: 87fl; HbCM: 25pg; Leucocitos: 5000 x mm³, Seg: 50%; Linf: 25%; Mieloblastos: 5%; Normoblastos: 20%; Trombocitopenia: Plaquetas: 81.000 x mm³, Frotis de sangre periférica: células de tamaño aumentado, algunas con nucleolos y otras sin granulaciones, presencia de normoblastos, trombocitopenia (Figuras 4 y 5). Aspirado de médula ósea: Presencia de células mononucleares, de tamaño aumentado, algunas sin nucleolos, otras con vacuolas en su citoplasma y otras sin granulaciones; depresión severa de otras series (Figuras 6,7). Estadío de líquido pleural: Glucosa: 36mg/dl, LDH: 722u/l, celularidad: 83p/mm³, relación LDH suero/plasma: 0.34.

Ecosonografía de glándulas mamarias: conductos galactóforos aumentado de tamaño y volumen, pudiendo ser visualizados en forma de panal de abejas, en varias zonas de los lóbulos y en ambas glándulas mamarias.

Tomando en cuenta la clínica presentada por la paciente y los hallazgos tanto al frotis de sangre periférica como a los obtenidos en el aspirado de médula ósea se planteó el diagnóstico de **leucemia monocítica aguda**; por lo que se decidió interrumpir la gestación realizando legrado uterino y posteriormente se inició quimioterapia con citarabina y doxorubicina, observándose mejoría clínica y respuesta al tratamiento a las 24 horas de haberse iniciado el mismo.(figura 8)

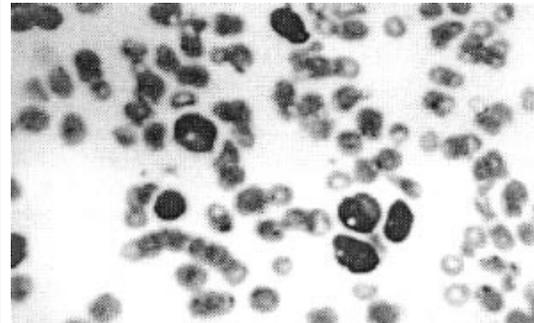


Fig. 4. Frotis de sangre periférica. Coloración de Wright. Aumento 40x. Células de tamaño aumentado, algunas con nucleolos y otras sin granulaciones. Presencia de normoblastos, trombocitopenia.

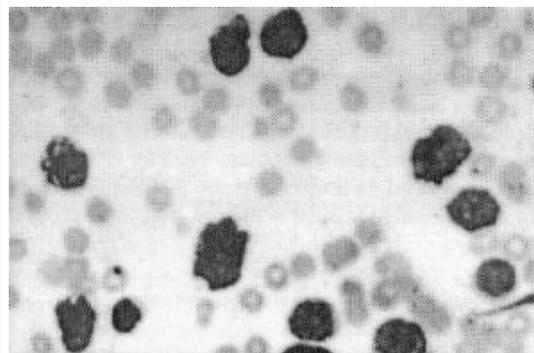


Fig. 5. Frotis de sangre periférica. Coloración de Wright. Aumento 40x. Células de tamaño aumentado, algunas con nucleolos y otras sin granulaciones. Presencia de normoblastos, trombocitopenia.

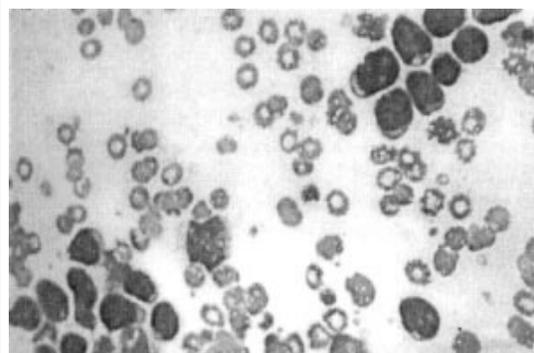


Fig. 6. Aspirado de médula ósea. Coloración de Wright. Aumento 40x. Presencia de células mononucleares, de tamaños aumentados, algunas sin nucleolos, otras con vacuolas en su citoplasma y otras sin granulaciones. Depresión severa de otras series.

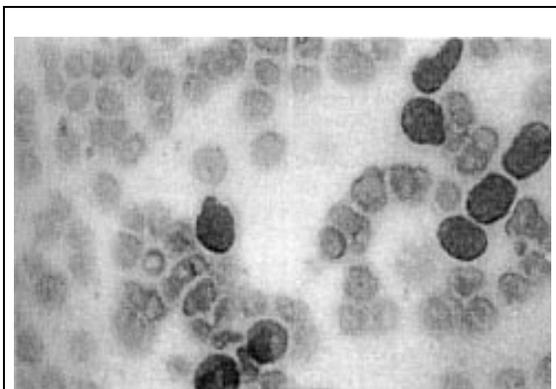


Fig. 7. Aspirado de médula ósea. Coloración de Wright. Aumento 40x. Presencia de células mononucleares de tamaños aumentados, algunas sin nucleolos, otras con vacuolas en su citoplasma y otras sin granulaciones. Depresión severa de otras series.

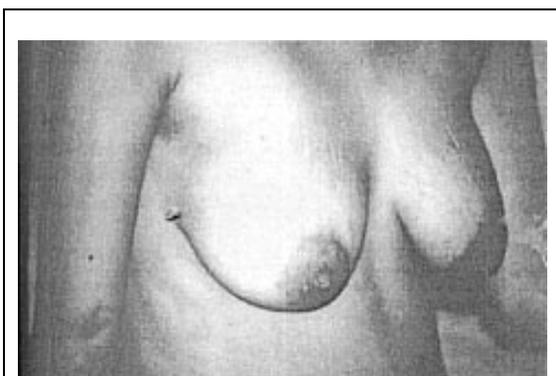


Fig. 8. Fotografía oblicua de mamas. Post quimioterapia. Disminución de macromastia y de vascularización.

DISCUSIÓN

Las leucemias agudas son proliferaciones malignas de células hematopoyéticas inmaduras de tipo blástico, cuya acumulación progresiva se acompaña de una disminución en la producción de los elementos mieloides normales.^{3,4,6} se calcula que cada año se presentan seis nuevos casos de leucemias por cada 100.000 habitantes y letalidad media anual atribuida a estas neoplasias es de 3 a 5 casos por cada 100.000 habitantes.^{1,2,6}

La actual clasificación de las leucemias agudas propuestas por el Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB), se basa en el aspecto morfológico y el comportamiento citoquímico de las células blásticas. De acuerdo a esta clasificación se reconocen dos grupos de leucemias agudas: Linfoblásticas y mieloblásticas, cada una de las

cuales incluyen varios subgrupos.^{2,7,8,9} En las leucemias mieloblásticas agudas hay siete categorías: M1:leucemia mieloide aguda sin maduración, M2: Leucemia mieloide aguda con maduración, M3: Leucemia promielocítica, M4: Leucemia Mielomonocítica aguda, M5: Leucemia monocítica aguda, M6: Eritroleucemia y M7: Leucemia Megacariocítica.^{2,5,7,8,9} No se ha descrito sintomatología específica de las leucemias y puede ocurrir infiltración leucemia en cualquier órgano.^{2,3,4,5} Sin embargo cabe advertir síntomas muy sugestivos de algún determinado tipo de leucemia aguda; la Hipertrofia gingival y los infiltrados cutáneos son característicos de la leucemia monocítica; un síndrome hemorrágico grave, por coagulopatía de consumo asociada, orientada hacia una leucemia promielocítica.² La confirmación diagnóstica de una leucemia aguda se fundamenta en el examen de la sangre y de la médula ósea.^{1,2,4}

El caso que se presenta corresponde a una **leucemia monocítica aguda M5** tanto por las características clínicas como por los hallazgos encontrados en sangre periférica y en el aspirado de médula ósea. Llama a la atención que la manifestación más relevante fue la macromastia bilateral y en la literatura revisada no se reportan, casos de infiltración leucémica a glándulas mamarias. Además esta paciente cursaba con un embarazo de 14 semanas, encontrándose que la asociación de leucemia aguda y embarazo no han sido frecuentes¹⁰ y en los casos reportados la gestación ha terminado con feto vivo.^{10,11} Sin embargo, en este caso la paciente presentaba síntomas inespecíficos desde hace un año y se considera que el embarazo aceleró la actividad proliferante de las células leucémicas. Una vez que la paciente recibió la primera dosis del primer ciclo de quimioterapia, la mejoría fue sorprendente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Requejo Pérez, J.L. Hematología básica Leucemias, 1987; pp 315-339.
- 2.- Cheson BD, Cassileth PA, Head DR, et al: Report of the National Cancer Institute sponsored workshop on the definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. Clin Oncol 1990; 8(5):813-819.
- 3.- Shienberg DA, Madslak P, Weiss M: Acute Leukemias. In: De Vita VT Jr: Cancers: Principles and practice of oncology. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven publishers, 5th ed., 1997; 2293-2321.

- 4.- Supportive Care. In: Wiernik PH, Canellos GP, Ductcher JP, et al., Neoplastic Diseases of the Blood. New York: Churchill Livingstone, 3er ed 1996; 779-796.
- 5.- Flandrin G, Bernard J. Cytological classification of acute leukemias. A survey of 1400 cases. Blood cells 1975; 1:17-24.
- 6.- Gralnick Hr., Galton Dag. The classification of acute leukaemia. Ann Intern Med 1977; 87:740-753.
- 7.- Osorio Guido. Leucemias agudas: Clasificación y diagnóstico morfológico. Bol Hosp. San Juan de Dios 1987; 34(5)-357-66.
- 8.- Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, Et al.: Proposals for the classification of acute leukemias. Brit J Haematol 1946; 33(4): 451-458.
- 9.- Bennet JM, Castovsky D, Daniel MT, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia: a report of the french-American-British Cooperative Group. Ann Intern Med.1985; 103(4)-620-625.
- 10.- Perucca Páez, E; Dezarega P. Leucemia y embarazo: Revisión a propósito de un caso clínico. Rev Chil Obstet Ginecol 1995;60(2)-118-24.
- 11.- Sosa Muñoz, J; Pérez Santana, M. Acute leukemia and pregnancy. Rev Invest Clin. 1983; 35(1):55-8.