

## 1941-2001: SESENTA AÑOS DEL INICIO DE LOS POSTGRADOS UNIVERSITARIOS EN LA UCV Y EN VENEZUELA

Carlos A. Moros Ghersi \*

En 1941, se inició en la Universidad Central de Venezuela<sup>1</sup> el primer postgrado universitario de la institución y de Venezuela. Por otra parte, al comparar ese hecho con lo acaecido en otras universidades de la totalidad de los países de América Latina, podemos afirmar que la UCV y nuestra nación se ubican como pioneras de los estudios de IV Nivel en la región.

Ese primer postgrado de nuestra máxima casa de estudios superiores, fue el de Médicos Higienistas, perteneciente a la Facultad de Medicina, el cual, creado en 1937 por el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, adquirió categoría universitaria por decisión del Consejo Académico de la UCV, del 18 de abril de ese año.<sup>2</sup>

Por la circunstancia de estar relacionado ese acontecimiento con nuestra práctica profesional, y el manifiesto interés de todas las Juntas Directivas de la Sociedad en los postgrados de la especialidad, la Dra. Eva Essensfeld de Sekler, (editora), y el Comité de Redacción de la revista «Medicina Interna», órgano oficial de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, así mismo la Junta Directiva de dicho organismo, presidida por el Dr. Héctor Marcano, consideraron de suma importancia dedicarle el Editorial de este número a la conmemoración de los sesenta años de ese trascendental acontecimiento, que marcó un hito en la historia médica y universitaria del país, y que por sus efectos ha posibilitado la incorporación de profesionales especialistas para la atención de la salud en todas las áreas de ejercicio médico, lo que ha constituido uno de los más relevantes avances en el devenir de la medicina nacional.

Agradezco altamente que se me haya designado para escribir el mencionado Editorial, ya que en todas mis labores hospitalarias y de docencia, así como también en los cargos académicos administrativos universitarios en la UCV que me ha correspondido desempeñar, he manifestado un especial interés hacia los estudios de postgrado, con la puesta en marcha de decisiones para su progreso y también porque mis actividades docentes han estado muy relacionadas con el Postgrado de Medicina Interna de la Escuela Vargas, del cual fui coordinador y en el que continúo en labores de enseñanza. Además he participado como Presidente de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna y como miembro de dicha agrupación, en la elaboración de las políticas que ha desarrollado respecto a los postgrados; como puede evidenciarse tanto en su trabajo diario como en las actividades de Educación Continua que lleva a cabo y en sus Congresos.

En todos esos niveles, en efecto, la Sociedad ha tenido un manifiesto interés en hacer del análisis de los postgrados de Medicina Interna, un núcleo vital de sus labores, lo que la coloca en un papel de primer orden en relación a ese tema, en el contexto de las acciones que llevan a cabo las sociedades científicas sobre el particular.

Para situar debidamente el inicio de nuestros estudios de IV Nivel, hace sesenta años en el marco conceptual de la evolución histórica de los mismos en sentido universal, es pertinente señalar que, según Víctor Morles,<sup>3</sup> lo que hoy conocemos como educación de postgrado o para graduados, como estudios avanzados o de IV Nivel, tienen su origen en el Siglo XIX en Alemania, Rusia, Estados Unidos y Francia, como resultado del impulso dado a la ciencia, la educación y a las fuerzas productivas, por los movimientos políticos y culturales ocurridos durante los siglos XVII, XVIII y XIX.

---

Médico Internista - Ex Presidente SVMI - ex Rector UCV

---

Sin entrar en el análisis de las etapas evolutivas de este proceso, imposibles de señalar en un artículo como éste, es sin embargo esencial anotar que, acorde al autor, debe considerarse como la «célula inicial y fundamental de la educación de postgrado», la creación en Alemania de un Doctorado en Filosofía, obra educativa muy significativa del Filósofo prusiano Guillermo de Humboldt y del primer rector de la Universidad de Berlín, Juan Fichte.

Otros hechos relevantes en cuanto a los principales acontecimientos que dieron origen a los postgrados, son los siguientes: la reglamentación dictada en Rusia en 1802 por el Ministerio de Instrucción Pública, donde se estableció, quizás por primera vez en el mundo, el derecho de las universidades a otorgar tres tipos de grados académicos de nivel superior, entre ellos los de Maestro en Ciencias y Doctor, asignándole a la universidad el papel de ente directivo y superior en todo el sistema de enseñanza; así como también la iniciativa ocurrida en Francia en 1868, con la creación de la Escuela Práctica de Altos Estudios, con el propósito explícito de formar especialistas e investigadores de alto rango.

En América, en 1860, la Universidad de Yale, en los Estados Unidos, establece su primer programa de postgrado para graduados, al cual llamó Escuela Científica, y confirió así en 1861 los tres primeros doctorados en ese país. De acuerdo a Waggoner,<sup>4</sup> en 1900 fueron otorgados 382 doctorados, quizás el doble del número conferido lo años antes.

En América Latina, los postgrados aparecieron 81 años después de lo ocurrido en los Estados Unidos, y casi siglo y medio más tarde de los acontecimientos que les dieron origen en Alemania. En efecto, aparte del nuestro que data de 1941, se reconoce como el más antiguo, en Colombia, de acuerdo a Lizardo,<sup>5</sup> al iniciado en la Universidad Nacional de Bogotá en 1946. En Costa Rica, comienzan también en 1946, en el Instituto Interamericano de Ciencias Agrícolas. En México, en la Universidad Nacional Autónoma de ese país (UNAM), los primeros cursos datan de 1950, también en el campo de la Medicina.<sup>3</sup>

En Brasil, la educación superior se desarrolló mucho más tarde que en otros países latinoamericanos. La primera universidad fue la de Río de Janeiro, en principio llamada la Universidad de Brasil, que fue creada en 1922. Cinco años después, se instaura la de Belo Horizonte y en 1934 la de São Paulo.<sup>6</sup> El primer curso de postgrado, igualmente en el área de la medicina, data de 1958 en la Universi-

dad de Río de Janeiro. En Ecuador, esto ocurrió en 1975, y para 1980 no existían o eran muy incipientes en Bolivia, Haití, Honduras, Nicaragua, El Salvador y Paraguay.<sup>3</sup>

Como puede evidenciarse, Venezuela ejerció en estos aspectos un rol de liderazgo. No obstante, la primacía de la UCV en ese hecho, en el entorno de las universidades latinoamericanas, y dentro de ella la acción pionera que tuvo la Facultad de Medicina, es un asunto digno de reconocer hoy, cuando conmemoramos los 60 años de los estudios de graduados, que la iniciativa y la puesta en marcha de planes para la educación del graduado en medicina, como se ha hecho constar en otros artículos,<sup>7,8</sup> fue obra del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Con la aparición de ese Ministerio, y gracias a las ideas progresistas del Doctor Tejera y de destacadas figuras de ese Despacho, surgen otros nuevos cursos que tuvieron gran influencia en la formación de especialistas en el área médica, que eran luego acogidos por la Universidad Central de Venezuela, como ocurrió con el de Médicos Higienistas.

A mediados de los años'50, por decisiones del Consejo Académico de la UCV, se perfiló un proceso denominado de «afirmación» de los cursos de postgrado, en especial para medicina, reforzado esta vez «por el convencimiento de la institución de que una de las funciones es la de fomentar la ciencia en sus aspectos de investigación y aplicación, y velar por el perfeccionamiento en la preparación del egresado, a través de la oferta en todas las facultades de cursos de postgrado de especialización».<sup>9</sup>

No obstante, este proceso es el inicio de la Democracia en el país, el momento que marca un hito en la evolución de los postgrados, por las repercusiones que tuvo ese acontecimiento en la educación en general y en las universidades en particular. Una prueba de esa afirmación la encontramos en el estudio de Ángel Hernández y colaboradores,<sup>10</sup> en el cual se demuestra que los postgrados existentes en 1972, sólo el 15% se habían creado antes de 1958, y que el resto, el 85%, tuvo un proceso de estructuración posterior a ese año.<sup>1</sup>

Uno de los acontecimientos más determinantes en los cambios universitarios, fue la promulgación de la Ley de Universidades el 5 de diciembre de 1958, por parte de la Junta de Gobierno presidida por el Doctor Edgar Sanabria, que le confiere la autonomía a la Universidad.

Se establece una interrelación del Gobierno y la UCV, que había sido baluarte en la instauración de la Democracia, y

---

---

este hecho, ya en el área específica de la medicina, llevó a la tarea de analizar los requerimientos de especialistas que el país requería en función de las necesidades del sistema de atención a la salud, lo cual se evidenció de manera muy tangible en la UCV y que le da como resultado un incremento sustancial de los cursos en su seno y transformaciones cualitativas de gran significación.

Un acontecimiento anterior, en el cual los profesores de la Facultad de Medicina de la UCV tuvieron una gran injerencia, y que implicó una innovación de amplio alcance en los postgrados de especialización, atañe a la aparición de las residencias docentes en 1969, su expansión a un número mayor de hospitales en el área metropolitana de Caracas y en diversas proporciones a las restantes universidades que dictan la carrera médica.<sup>7,8</sup>

En la Facultad de Medicina existen hoy 145 cursos de postgrado, de ellos 121 de especialización, cifra que denota un crecimiento impresionante. De esos cursos, y de los que se conforman luego en las otras facultades del país, han surgido especialistas que anteriormente tenían que ir a buscar sus títulos en otras naciones, lo que conforma un adelanto excepcional en el desarrollo científico, tecnológico y social de Venezuela.

De manera paulatina, las otras facultades de la UCV se fueron incorporando a la tarea de diseñar cursos de postgrado, que atendieran las necesidades de estos recursos de IV Nivel en sus respectivos campos científicos y humanísticos.

En la década del'60, tal hecho ocurrió en las de Odontología, Ciencias Jurídicas y Políticas, Farmacia, Arquitectura y Urbanismo, Ingeniería y en las de Economía y Ciencias Sociales. Ya en la del '70, las restantes Facultades: Humanidades y Educación, Agronomía y Ciencias Veterinarias, abren sus estudios de ese nivel.<sup>11</sup>

Un acontecimiento adicional, digno de resaltar, es el inicio, en 1961, del Centro de Estudios de Desarrollo Cendes,<sup>12</sup> que ha sido el más fiel exponente de la enseñanza interdisciplinaria en postgrado.

En la actualidad en la UCV hay, de acuerdo al informe de la Coordinación Central de Estudios de Postgrado de esa Institución,<sup>13</sup> 350 cursos del IV Nivel: 203 de Especialización, 111 Maestrías y 36 Doctorados, lo cual señala un logro de gran alcance que la ubica como primer centro del país en el desarrollo de los estudios del graduado. Por otra

parte, la matrícula de estudiantes en postgrado, según dicho informe, ha oscilado en el lapso 1996 - 2000, entre 8.000 y 8.500, y el número de egresados en ese período fue de 3.111.

El proceso de expansión ha abarcado en la actualidad todo el nivel de educación superior, especialmente a las universidades que alcanzan la cifra de 35 en todo el país, 30 de ellas creadas durante el período democrático.

Hoy se dicta un número considerable de cursos de postgrado en las distintas universidades de Venezuela, que abarca prácticamente la totalidad de las Humanidades, las Ciencias Sociales, las Ciencias de la Salud y del Agro, las Ciencias Básicas y Aplicadas, la Tecnología y la Ingeniería, con un número muy significativo de egresados en la globalidad de esas áreas, que además de ser un personal determinante del avance sostenido de la investigación y de la enseñanza superior en sus específicos campos de acción, constituyen, como hemos afirmado antes, una de las contribuciones más valiosas que las universidades han dado en las últimas décadas para el desarrollo de la nación.

En el proceso de evolución y perfeccionamiento de los postgrados, se han tomado decisiones relevantes que han tenido como objetivo atender, no sólo los requerimientos del crecimiento cuantitativo, sino también han llevado a reglamentaciones y definiciones fundamentales que han abarcado numerosos aspectos: análisis de los diseños curriculares, normativas estructurales de los mecanismos de admisión, instauración de políticas de postgrado, procesos de adecuación y rediseño, de acreditación e innovaciones sobre problemas existentes, como son los doctorados individualizados. Han sido creados los Consejos de Estudios para Graduados y la Coordinación Central de Estudios para Graduados, como ocurrió en la UCV, así como las Comisiones de Postgrados de Facultades y Dependencias.<sup>2</sup> A partir de 1986, comienzan a funcionar en esa casa de estudios, los Comités Académicos, que respaldan cada uno de los cursos, programas y áreas, que conforman así unidades operativas fundamentales. Se crea también, adscrito a la Coordinación Central de Estudios de Postgrado, el Centro de Estudios e Investigación Sobre Educación Avanzada en la UCV (CEISEA).<sup>14</sup>

Se han producido también innovaciones fundamentales que han configurado avances importantes para el cumplimiento de los objetivos del IV Nivel. Entre ellos, cabe destacar, las discusiones sobre los doctorados individualizados y su

instauración por decisión del Consejo Universitario de la UCV en mayo de 1995,<sup>15,16</sup> que han venido a llenar un vacío como el existente en la Facultad de Medicina, en la cual el primer doctorado ocurrió en 1983, el de Ciencias Fisiológicas y donde además, por la muy amplia área de conocimientos, se había dificultado la obtención de los doctorados.

Igualmente, han constituido aportes esenciales las decisiones emanadas sobre postgrados del Consejo Nacional de Universidades, con la creación del Consejo Consultivo de Postgrado, como organismo asesor del CNU en materia de estudios de esa naturaleza y las disposiciones sobre la acreditación, de gran impacto en el camino del incremento de la calidad de los estudios. Además, otras sobre clasificación de los postgrados, estrategias y nuevas estructuras administrativas.

Tanto por las indicaciones reglamentarias, como por la actitud del personal docente, los estudios de postgrado han significado un avance excepcional en lo que a la investigación universitaria se refiere. Las contribuciones no sólo han derivado de la propia intencionalidad de aquellos que tienden a la formación de investigadores, sino a los esfuerzos que se han producido en los trabajos especiales de investigación y tesis correspondientes en los de especialización. En el área médica de valorización de esos trabajos, se ha llevado la puesta en marcha de eventos especiales para su consideración por parte de las sociedades científicas. Nuestra Sociedad Venezolana de Medicina Interna ha sido pionera en este aspecto, ya que bajo la presidencia del Doctor Eddie Kaswan, se instauró, a partir de los primeros años del '80, las Jornadas de Egresandos, en las cuales los estudiantes de postgrado presentan las Tesis Especiales de Investigación que han preparado para la obtención de sus títulos de Especialistas, las cuales son luego publicadas en la Revista Medicina Interna, con prioridad para las que obtienen los premios que se otorgan en las Jornadas.

Arriban así los postgrados a Venezuela a los 60 años, y esa semilla que se sembró en la UCV ha dado como resultado un importante número de cursos en el país, que obviamente deben ser objeto de análisis y discusiones de evaluación destinados a su perfeccionamiento, pero sin duda alguna, el postgrado en el 2001 constituye un nivel de alto rango, de muy destacada connotación en el país, debidamente consolidado para enfrentar los inmensos retos que tiene por delante en el siglo XXI y para generar, en consecuencia, respuestas destinadas a la elevación de la educación, de la ciencia y de la cultura en nuestra nación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leal I. Historia de la UCV. Ediciones del Rectorado. UCV. 1981, p.290.
2. Primeras Jornadas de los Estudios para Graduados de la UCV. Documentos. Publicación del Vice-rectorado Académico y del Consejo de Estudios para Graduados. 1982, p.7.
3. Morles V. La Educación de Postgrado en el Mundo. Ediciones de la Facultad de Humanidades y Educación. 1981, p.35.
4. Waggoner GR. La Educación de Postgrado en [os Estados Unidos. En: Díaz Solís G, Morles Sánchez V, Waggoner GR, Lizardo R, Rojas A: Algunos aspectos educativos de postgrado. Publicación del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICIT). 1975, p.142.3.
5. Lizardo R. Los Estudios de Postgrado en la República Colombiana. En: Díaz Solís G, Morles Sánchez V, Waggoner GR, Lizardo R, Rojas A: Algunos Aspectos Educativos de Postgrado. Op. cit. p.192-234.
6. Waggoner GR. La Educación de Postgrado en Brasil. En: Díaz Solís G, Morles Sánchez V, Waggoner GR, Lizardo R, Rojas A: Algunos aspectos educativos de postgrado. Op. Cit. p.178-191.
7. Moros Ghersi CA, Díaz de Perdomo. El Entrenamiento de Postgrado de la Medicina Interna en Venezuela. Rev Ven San Asist Soc 1975;40:141.168.
8. Moros Ghersi CA. Análisis Histórico de la Enseñanza del Graduado de Medicina en Venezuela. Bol INDIO (Venezuela). 1975;2:807-814.
9. Situación de los Postgrados en la Universidad Central de Venezuela. Edición del vice-rectorado Académico, Centro de Estudios de Postgrado, Coordinación Central de Estudios para Graduados. Caracas, 1981, p.20.
10. Hernández A, Castillo E, Silva M, Tovar B, Villarroel C, Carrera GL, Montero M. Subtema 2: Docencia, Análisis de la Situación Actual. En: Tomo: Educación Superior. Memorias I<sup>o</sup> Congreso Venezolano de Educación. 1989, p. 43-89.
11. Prospecto de Estudios de Postgrado 2000-2001. Consejo de Estudios de Postgrado y Vice-rectorado Académico. Universidad Central de Venezuela. p.242,80,102,136,62,112,44,12.
12. Universidad Central de Venezuela / Central University of Venezuela. Dirección de Cooperación y Relaciones Interinstitucionales, 1994, p.16.
13. Postgrado en la Universidad Central de Venezuela. Gestión 1996-2000. Publicación de la Coordinación Central de Estudios de Postgrado. 2000, p-1-
14. Postgrado UCV. Página Web: [www.postgrado.ucv.ve](http://www.postgrado.ucv.ve).
15. Navarro E, Álvarez N. Hacia el Doctorado Individualizado en Venezuela. Documentos del III Seminario Nacional sobre Educación en Postgrado. Mérida, Venezuela, 1991.
16. Maestría y Doctorado Individualizado. Universidad Central de Venezuela. Facultad de Medicina. Comisión de estudios de Postgrado. Caracas, 1996.

## CONSENSO VENEZOLANO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Sociedades Médicas Participantes: Medicina Interna, Cirugía, Traumatología, Cardiología, Hematología, Anestesiología, Epidemiología, Oncología, Obstetricia y Ginecología

### I. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS

#### INTRODUCCIÓN

*Alexander T. Cohen, MBBS, MSC, MD, FRACP\**  
*Htwe M. Zaw, MBBS*

Existen varios factores convincentes que constituyen la base lógica para la trombopprofilaxis. La misma se fundamenta en la alta incidencia de tromboembolismo venoso (TVP) entre la población de pacientes hospitalizados, siendo en su gran mayoría clínicamente silencioso y no diagnosticado, la morbilidad a largo plazo como consecuencia de la trombosis venosa profunda (TVP), con el costo agregado del tratamiento y la pérdida de vidas productivas y el potencial para un émbolo pulmonar fatal (EP), un resultado evitable del trombo no tratado. Por todo ello, se puede afirmar que en la enfermedad tromboembólica «la prevención es mejor que la curación».

Las alternativas para la profilaxis son indeseables. Puesto que la primera manifestación de un trombo puede ser un EP fatal, es inaceptable esperar el desarrollo de los síntomas y de las investigaciones para confirmar el diagnóstico antes de iniciar el tratamiento. La situación se complica aún más por la dificultad para realizar el diagnóstico clínico, ya que tanto la

TVP como el EP se manifiestan con pocos síntomas específicos.

Una alternativa para la prevención es la vigilancia mediante el uso de exámenes exploratorios tales como la ultrasonografía duplex para los pacientes en riesgo. Esta es una opción costosa limitada tanto por la sensibilidad del examen empleado, así como por su aplicación práctica a sólo una parte de la población en riesgo. Las exploraciones de rutina no han demostrado reducir la incidencia de resultados clínicamente relevantes tales como TVP sintomático o EP fatal.

La ausencia de una trombopprofilaxis efectiva en la práctica clínica puede deberse a una subestimación de la incidencia de la enfermedad. Algunos médicos creen que la incidencia general de TVP en pacientes post-quirúrgicos y hospitalizados, se ha reducido a un cierto nivel en los últimos años desde que la profilaxis dejó de ser obligatoria. A menudo se cita evidencia anecdótica o retrospectiva para reforzar este argumento. La disminución en la incidencia probablemente se debe más al éxito de las estrategias de profilaxis aplicadas en la actualidad, así como al mejoramiento en los cuidados médico-quirúrgicos y post-operatorios. Además el médico sólo está consciente de la TVP clínicamente ostensible, la cual representa sólo «la punta del iceberg» de una población de enfermos mucho más amplia que permanece sin diagnóstico.

La omisión en la aplicación de una profilaxis efectiva también se fundamenta en el temor a las hemorragias. Hay un aumento de evidencias provenientes de meta-análisis y de estudios randomizados que muestran que no hay ningún incremento, o que hay pequeños aumen-

\* Departamento de Medicina King's St. Thomas College School of Medicine, Londres, Reino Unido. Miembro del Cochrane Review Group. Editor del Journal of Thrombosis and Haemostasis y Lancet.

---

---

tos en los porcentajes absolutos de los eventos hemorrágicos mayores con todos los métodos de trombopprofilaxis farmacológica. Es cierto que los hematomas en heridas se ven más frecuentemente cuando se utilizan estos agentes, pero esta razón por sí sola no justifica el evitar su uso. El porcentaje de hemorragia fatal no se incrementa, mientras que el EP fatal prevalece.

## PREVENCIÓN DE TVP

Los estudios sobre trombopprofilaxis en cirugía han incluido una gama de pacientes, pero principalmente de especialidades gastrointestinales y ortopédicas electivas dado que estos pacientes se encuentran en alto riesgo de TVP. La prevención y el manejo de la enfermedad tromboembólica se extienden hacia muchas disciplinas. En consecuencia, la población quirúrgica a considerar para profilaxis también está conformada por pacientes ginecológicos, torácicos, urológicos, anestésicos, neurológicos y vasculares. Los resultados muestran sobre todo que la incidencia de TVP sin profilaxis es más alta en la población ortopédica (>50%), en especial en aquellos pacientes que presentan traumatismos múltiples y/o lesión aguda de la médula espinal. Los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos generales, urológicos y ginecológicos se ajustan más a porcentajes de TVP del 16-25%. Se observan tendencias similares en los porcentajes de EP fatal y no fatal.

El mayor beneficio de la trombopprofilaxis se observa en estudios donde los pacientes quirúrgicos reciben bien sea HBPMs, HNF (5000 UI bd o tds), dispositivos de compresión mecánica (compresión neumática intermitente, medias elásticas, ejercitación venosa del pie) o una combinación de los métodos antes mencionados. Dependiendo de la modalidad utilizada se alcanzarán reducciones de riesgo relativo de aproximadamente 50-80% en los porcentajes de TVP con profilaxis. La Warfarina produjo una reducción del riesgo relativo significativa pero menor en la incidencia de TVP. La Aspirina corroboró de manera consistente ser la que menor beneficio brinda en la prevención de TVP in pacientes quirúrgicos.

La información disponible sobre trombopprofilaxis en pacientes médicos se obtiene a partir de estudios en medicina interna, cardiología, oncología y cuidados críti-

cos. Al contrario de la cirugía, el número de estudios con pacientes médicos hospitalizados es mucho menor. Se puede así observar que la incidencia de TVP sin profilaxis es mayor entre pacientes con ACV isquémico (55%) e IM (24%). Dentro de la población médica general la incidencia de TVP es menor (16-22%). El uso de HBPM y HNF ha reducido el riesgo relativo de TVP en 60-80%.

La prevención de TVP en pacientes con cáncer plantea un mayor problema que en los que no lo padecen, debido a los múltiples factores de riesgo involucrados incluyendo el estado hipercoagulable de la malignopatía, la posibilidad de cirugía, la quimioterapia, radioterapia y la presencia de catéteres venosos centrales internos. La mayoría de los pacientes de cuidados críticos presentan uno o más factores de riesgo y por tanto también puede clasificárseles como pacientes en alto riesgo de desarrollar TVP (incidencia hasta de 30% en aquellos sin profilaxis). Se ha observado una significativa reducción del riesgo relevante en los estudios que comparan controles placebo con HNF y también HBPM en estos pacientes.

## TRATAMIENTO DE TVP ESTABLECIDA

Los principales objetivos del tratamiento son el prevenir la extensión del trombo y en última instancia prevenir la ocurrencia de EP fatal. Adicionalmente, los riesgos y consecuencias del síndrome post-trombótico se minimizarán, al igual que el riesgo de oclusión vascular pulmonar permanente. La reducción en el porcentaje de recurrencia de la enfermedad constituye la meta a largo plazo de la terapia anticoagulante efectiva. Los anticoagulantes son el primer estadio de la terapia. Las HBPMs son el tratamiento de elección puesto que presentan una respuesta a la dosis más predecible que HNF y por tanto, se puede administrar sin monitoreo de laboratorio. Además, puede administrarse en pacientes seleccionados de manera ambulatoria.

Los meta-análisis que examinan el tratamiento de TVP han demostrado que HBPM comparada con HNF da como resultado una reducción no significativa en los porcentajes de TVP recurrente, hemorragia mayor, trombocitopenia y lo que es más importante, una reducción significativa en la mortalidad. HBPM puede

---

usarse para el tratamiento de EP pero no ha sido aún completamente probada. Los estudios no han examinado pacientes hemodinámicamente inestables con EP por razones obvias, por ello, en muchos casos, la HNF intravenosa es aún el tratamiento en EP. Se administra inicialmente como dosis bolo (5000 unidades) seguidas de una infusión continua (32000 unidades cada 24 horas), o utilizando un régimen ajustado al peso. La Warfarina concurrente se comienza usualmente a partir del día 1 siguiendo el inicio de heparina y continuada por un mínimo de 3 meses. Ésta puede extenderse a 6 meses en TVP idiopática o de manera indefinida en aquellos con factores de riesgo.

Los agentes trombolíticos no se recomiendan en el tratamiento de TVP pero pueden utilizarse en ciertos pacientes con EP. La indicación para el uso de trombólisis está restringida a un pequeño grupo de pacientes con EP que usualmente soportan una gran «carga de coágulo» y de compromiso cardiovascular. De allí que se indique en EP asociado con shock, descompresión ventricular derecha (diagnosticada clínicamente o mediante ecocardiograma transtorácico o transesofágico) o EP con enfermedad cardíaca o respiratoria.

El uso de filtros de vena cava varía grandemente de un país a otro. Los pacientes indicados para utilizar filtros de vena cava inferior son aquellos que presentan trombosis venosa proximal y que tienen contraindicaciones o desarrollan complicaciones con la terapia anticoagulante. Con menos frecuencia, los filtros pueden utilizarse en pacientes con TVP recurrente, a pesar de la anticoagulación adecuada (1% de pacientes warfarinizados), aquellos con EP masivo o los que presentan hipertensión pulmonar derivada del embolismo recurrente crónico.

La embolectomía pulmonar es poco intentada hoy en día, incluso en centros que poseen soporte cardiorádico. A pesar del alto porcentaje de mortalidad, la embolectomía pulmonar puede salvar la vida de pacientes que suben EP masivo con inestabilidad hemodinámica, a pesar de las dosis terapéuticas de heparina, la trombólisis y la resucitación cardiopulmonar. Rara vez se puede ofrecer de manera electiva para pacientes seleccionados con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

## RESUMEN

La trombosis venosa y el embolismo pulmonar son causas de muerte que pueden prevenirse en pacientes hospitalizados. La pérdida de vidas, así como la carga económica que supone el tratar las secuelas del TVP, son factores importantes que justifican la vigilancia continua en la prevención, diagnóstico y tratamiento efectivo de la enfermedad.

## II. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

La Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV), la cual comprende la Trombosis Venosa Profunda (TVP) y el Embolismo Pulmonar (EP), debe ser considerada como un problema de salud pública, de carácter universal, sin distinción de sexo, grupo etario o etnia. En el contexto socioeconómico, la ETV es una patología discapacitante, con altos costos de hospitalización, que afecta principalmente a individuos en etapa productiva, interfiere en su relación con su entorno social y tiene una alta probabilidad de recurrencia.<sup>1</sup>

La TVP es problema clínico común que complica muchas enfermedades médicas y quirúrgicas.<sup>2,3</sup> Por sí misma la TVP causa morbilidad al producir dolor, edema en el miembro afectado, pero también puede ocasionar daño en las válvulas de las venas profundas lo que puede resultar en el síndrome post-trombótico. Si no es diagnosticada la trombosis puede complicarse con EP lo cual puede llevar a la muerte del paciente.<sup>4</sup>

En la población general, la incidencia de TVP es de 1/1000 y de EP es de 0.5/1000.<sup>5</sup> El riesgo de TVP es mayor a medida que aumenta la edad.<sup>6</sup>

La mortalidad en el EP no tratado es aproximadamente 30%, lo cual puede ser reducido con tratamiento adecuado a un 2-8%.<sup>4</sup> Un meta-análisis de 12 estudios post-mortem llevado a cabo desde 1971 hasta 1995 muestra que más del 70% de los casos de embolismo no han sido diagnosticados por el médico.<sup>7</sup>

Un meta-análisis sobre 12 estudios post-mortem, realizados entre 1971 y 1995, mostró ausencia de diagnóstico clínico en más del 70% de los EP.<sup>7,8</sup>

Las complicaciones tromboembólicas han sido reportadas en 30- 60% de los pacientes con enfermedad cerebrovascular; 5-35% en pacientes con IM y 12% en pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>7,9,10,11</sup>.

En Mérida, la complicación tromboembólica en los pacientes chagásicos con insuficiencia cardíaca puede llegar al 60%<sup>12</sup>.

La incidencia de TVP en pacientes inmovilizados post-intervenciones quirúrgicas es de:

- 5% en herniorrafia
- 15 a 30% en cirugías abdominales
- 50 a 75% en fractura operada de cadera
- 50 a 100% en lesiones de médula espinal<sup>10,13</sup>.

El riesgo de TVP es 5 veces mayor en mujeres embarazadas que en las no embarazadas de edad similar. Un 75% de TVP ocurre en pre-parto y el 66% de los EP ocurre en post-part.<sup>14</sup>

Los anticonceptivos orales aumentan tres veces el riesgo de TVP, pero su incidencia en mujeres jóvenes es baja (0.3 x 10.000/año). El riesgo se aumenta con el uso de anticonceptivos orales de tercera generación de 1 a 10.000 por año y es mucho mayor en presencia de otros factores de riesgo como Trombofilia y/o Terapia de Reemplazo Hormonal<sup>14,15,16,17,18,19</sup>

La predisposición congénita para TVP es una condición rara. Su verdadera prevalencia es desconocida, pero debería ser seriamente considerada en pacientes con un episodio trombótico inexplicable, menores de 40 años, TVP o EP recurrente y de una historia familiar positiva<sup>20</sup>.

A pesar de que en Venezuela no existe un registro estadístico confiable en cuanto a morbilidad por esta entidad nosológica, si aplicamos los criterios generales de prevalencia mundial podríamos asumir la existencia de 24.000 casos anuales de TVP y la posibilidad de que 12.000 de estos se compliquen con un EP.

En la casuística nacional encontramos sólo tres estudios que indican la frecuencia de TVP y EP:

A. *Maternidad Concepción Palacios a los 40 años de su fundación*. De 1.328.878 pacientes admitidos, 975 tuvieron diagnóstico de tromboflebitis y 116 de EP<sup>21</sup>.

B. *Hospital General del Oeste*. Desde 1974 hasta 1977, se realizaron 227 autopsias, de las cuales el 9.7% reportó EP, con una sospecha clínica de 22.7%<sup>21</sup>.

C. *Estadística en Mérida*. Un seguimiento realizado entre los pacientes que ingresan al Hospital con diagnóstico clínico de trombosis venosa periférica, demostró presencia de TVP sólo en un 30% de los casos, mientras que en los pacientes hospitalizados la prevalencia de TVP llegó al 40%. Los métodos diagnósticos utilizados fueron plestimografía de impedancia y/o eco-doppler venoso<sup>22</sup>.

Las dificultades inherentes a su definición y codificación clínica, las divergencias entre el diagnóstico clínico y su corroboración por métodos paraclínicos (lo cual puede llegar al 60%), y la existencia de numerosos casos silentes no fatales, imposibilitan el establecimiento de su verdadera incidencia y prevalencia,<sup>23</sup>.

En el EP, el origen del émbolo está un 70-90% en el área de vena cava inferior y un 10-20% en la vena cava superior<sup>11</sup>.

La incidencia de EP es 46% si la TVP es localizada en pantorrilla; 67% si está en el muslo y mayor de 77% si hay compromiso de venas pélvicas<sup>24</sup>.

## ETIOPATOGENIA

### 1. *Lesión del endotelio*

*Modificaciones del flujo sanguíneo (estasis)*

*Modificaciones de componente sanguíneo (hipercoagulabilidad)*

*Endotelio*: la tromborresistencia es la característica fisiológica del endotelio, por lo tanto, cualquier condición que provoque alteración, bien sea por lesión, inflamación y/o proliferación, puede conducir a la formación de un trombo venoso.



---

Modificaciones de flujo sanguíneo: Condiciones que cursan con estasis venoso tales como: embarazo, insuficiencia cardíaca, várices, neoplasias, inmovilización, vasculitis, etc, ocasionan una predisposición a un evento trombótico.

Hipercoagulabilidad: Cualquier modificación del balance hemostático entre sustancias procoagulantes y anticoagulantes, a favor de las primeras, puede ser considerada como un estado pretrombótico; entre ellos podemos mencionar estados trombofílicos, colagenosis, síndrome antifosfolípido primario, CID y otros estados de hipercoagulabilidad como las neoplasias, ya que el tumor induce activación de la coagulación, directamente por expresión de células procoagulantes o indirectamente por el factor tisular.

#### **FACTORES DE RIESGO PREDISPONENTES PARA ETV<sup>25,26,27,28</sup>**

Edad mayor de 40 años  
Inmovilización prolongada  
Antecedentes de TVP o EP

Cáncer  
Várices  
Insuficiencia cardíaca congestiva  
Cardiopatía trombogénica  
Anticonceptivos orales  
Paraplejía, hemiplejía  
Desórdenes trombóticos congénitos y adquiridos  
Shock  
Sepsis  
Obesidad  
Síndrome mieloproliferativo  
Historia familiar o personal de TVP o EP  
Resistencia a Proteína C reactiva  
Deficiencia de Proteína C y S  
Deficiencia de Antitrombina III  
Síndrome Antifosfolípido  
Mutaciones del gen de protrombina  
Hiperhomocisteinemia y variedad termolábil de 5 MTHFR  
Polimorfismo del gen de ECA

Alteraciones del plasminógeno y sus inhibidores  
Disfibrinogenemias  
Aumento de factores VIII y XI  
Aumento del TAFI (inhibidor de la Fibrinólisis activable por Trombina)  
Viajes aéreos muy prolongados

Algunos factores de riesgo son más relevantes para trombosis venosa que para trombosis arterial (Ej. Trombofilia hereditaria), es decir, los factores de riesgo en el sistema venoso no pueden ser equiparados con aquellos en el sistema arterial. Es importante destacar que la trombofilia hereditaria debería ser considerada como factor de riesgo en episodios de TVP, si el paciente es menor de 40 años, de raza caucásica, en casos de trombosis recurrente o si el evento trombótico aparece en un sitio venoso poco usual.

Debe hacerse mención especial en relación con el embarazo como factor de riesgo para TVP y EP. Son escasos los datos sobre manejo durante el embarazo, especialmente prevención. No hay grandes ensayos aleatorios en la literatura obstétrica que examinen la eficacia de la profilaxis de la ETV durante el embarazo y el post-parto. Por otra parte, los estimados de ocurrencia y recurrencia en embarazo no son estratificados por factores de riesgo y se han basado en estudios retrospectivos; además muchas de las observaciones han sido recomendaciones basadas en datos de mujeres no embarazadas o en la opinión de expertos.

A pesar de que condiciones como tabaquismo, dislipidemia, hipertensión arterial o diabetes, son factores conocidos de riesgo para trombosis arterial, no tienen suficiente evidencia que soporte su participación como riesgo independiente de ETV, pero pueden contribuir a aumentar el riesgo.

Entre los factores mencionados, hay algunos modificables como el uso de anticonceptivos orales; otros no son susceptibles de cambio, como por ejemplo la edad, cáncer (GR = D).

La ETV es una complicación frecuente en los pacientes con enfermedades médicas. El 75% de los casos con esta patología no presenta antecedentes de cirugía reciente.

---

---

En un estudio sobre la incidencia de EP en autopsias de pacientes fallecidos por diferentes causas, la incidencia más alta de EP fatal se encontró en pacientes de medicina general (0.58%) o con cáncer (1.13%), mayor a la reportada en los casos quirúrgicos, considerados de mayor riesgo, como la cirugía ortopédica (0.42%).

### NIVEL DE EVIDENCIA

El nivel de evidencia para los factores de riesgo y su clasificación en la bibliografía consultada, estuvo entre grado 3 y 4, pues la mayoría se trata de estudios de cohortes, de casos y de controles, lo cual constituye una evidencia sujeta a sesgo o grado C.

## III. DIAGNÓSTICO DE TVP

Antes de los años 70, el diagnóstico de TVP se realizaba básicamente con la clínica.<sup>29</sup> Los hallazgos clínicos pueden presentarse en un 2- 50%.<sup>30</sup> La sensibilidad y especificidad de los hallazgos clínicos varían de acuerdo a los autores, con una sensibilidad de 33 a 88% y una especificidad de 30 a 72%.<sup>31</sup> Los síntomas más frecuentes son: dolor y edema en el miembro afectado, sensación de calor, eritema o dilatación de las venas superficiales y signo de Homan positivo (dolor con la compresión de la región gemelar).<sup>32</sup> Es importante evaluar los antecedentes personales para analizar los posibles factores predisponentes. La sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas diagnósticas varían de acuerdo a si éstas se realizan en el paciente sintomático o asintomático y a la localización de la TVP.

### A. Plestismografía de impedancia

En pacientes sintomáticos hospitalizados, Heijboer y col<sup>33</sup> mostraron una sensibilidad del 96% con una especificidad del 83%, valor predictivo negativo del 97% y valor predictivo positivo del 82%. Al evaluar pacientes sometidos a cirugía de cadera, Agnelli y col<sup>34</sup> encontraron una sensibilidad del 19% con una especificidad del 91%, confirmando que el método no es de utilidad en pacientes asintomáticos.

### B. Ultrasonido doppler

El doppler puede ser de utilidad en el diagnóstico de pacientes sintomáticos con TVP proximal, sin embargo en pacientes asintomáticos su sensibilidad es muy baja<sup>32</sup>.

### C. Ultrasonido de compresión modo B en tiempo real y con doppler color

En pacientes sintomáticos, Pederson y col<sup>35</sup> encontraron una sensibilidad del 89% con una especificidad del 97% para TVP proximal, sin embargo el ultrasonido sólo diagnostica el 7% de los pacientes con TVP pélvica.

Un metanálisis de estudios realizados con ultrasonido de compresión con altos parámetros de calidad metodológica, reportó una sensibilidad del 73% para el diagnóstico de TVP en región gemelar<sup>36</sup>.

### D. Venografía

La venografía es considerada la prueba más específica (gold standard) para el diagnóstico de TVP, sin embargo es un método invasivo, lo cual limita su uso. En un 10% de los casos, la prueba no puede ser realizada por dificultades técnicas y en 5% de los casos se presenta la flebitis como complicación del procedimiento<sup>37</sup>.

### E. Resonancia magnética

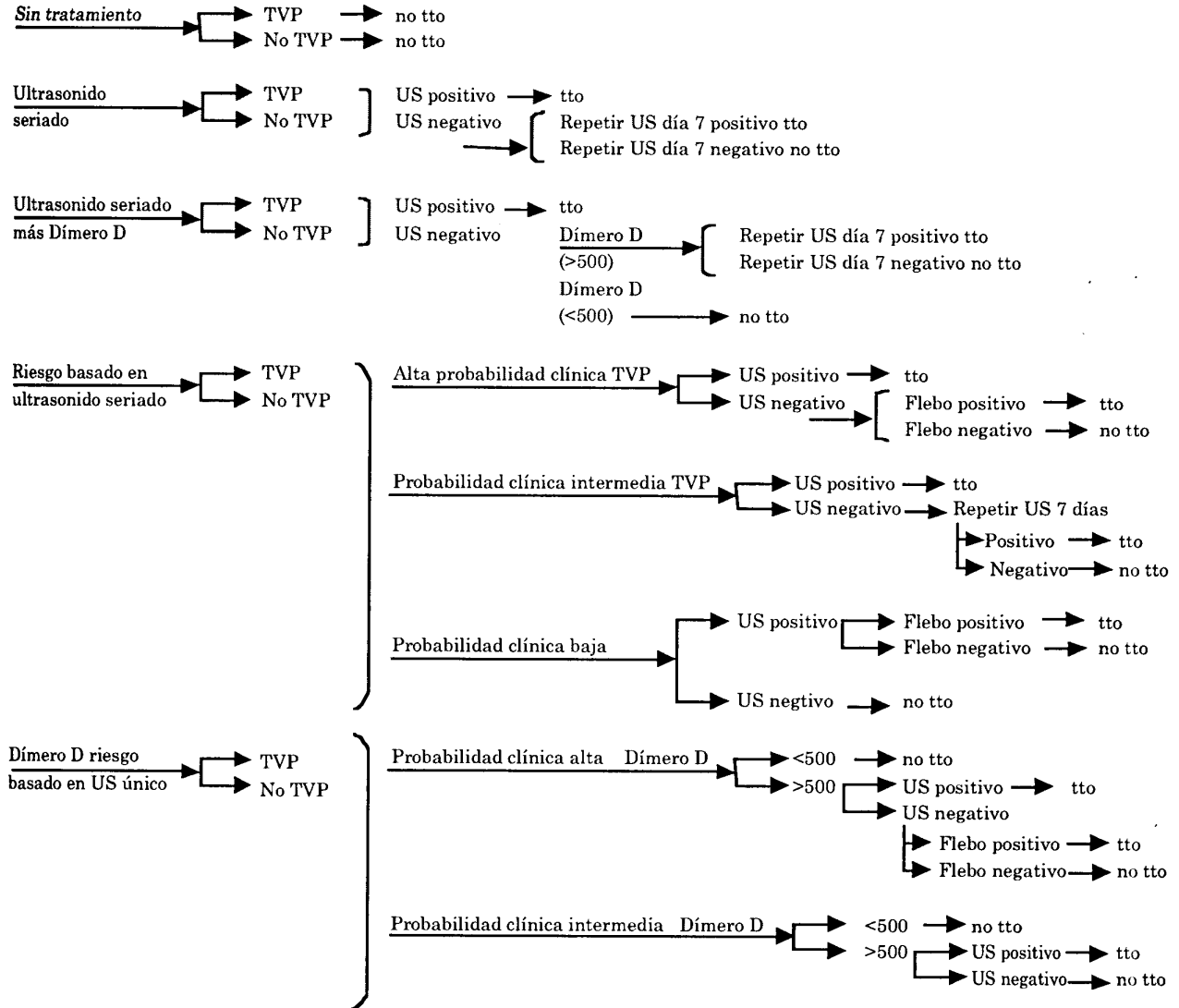
Los datos sobre su sensibilidad y especificidad no están claros, sin embargo permite la evaluación de IVP aguda o crónica y permitirá la evaluación del componente pulmonar en pacientes con sospecha de EP<sup>38</sup>.

### F. Dímero D

El dímero D es un producto de degradación de la fibrina. La determinación del dímero D, cuando se acompaña de pruebas no invasivas, tiene una sensibilidad superior al 95%, pero una especificidad muy baja del 50%<sup>29,39</sup>.

Existen diversos flujogramas secuenciales para el diagnóstico de TVP, uno de los cuales se muestra a continuación<sup>40</sup>.

**SOSPECHA DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP)**



FLEBO: Flebografía, TVP: Trombosis Venosa Profiinda, tto: Tratamiento, US: Ultrasonido

#### IV. DIAGNÓSTICO DE TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

La mejor forma de iniciar el diagnóstico del Tromboembolismo Pulmonar (TEP), es la sospecha clínica. Este pensamiento marcará la diferencia del pronóstico del paciente, en función del método diagnóstico y la terapéutica ideal.

La estimación de la probabilidad clínica de TEP ha sido muy estudiada. Recientemente, Wicki y col<sup>41</sup> diseñaron un sistema de puntaje para estimar la probabilidad clínica de TEP; evaluaron a 1.090 pacientes admitidos con sospecha de TEP y obtuvieron comprobación clínica en 296 (27%). El estudio se basó en el análisis de 8 variables, planteadas en la siguiente tabla:

Variables	Puntaje
Edad	
60-79	1
>80 años	2
Historia de TVP O TEP previo	2
Cirugía reciente	3
Frecuencia cardiaca	
>100/minuto	1
Pa CO <sub>2</sub> (Kpa)	
<4,8	2
4,8 – 5,19	1
Pa O <sub>2</sub> (Kpa)	
<6,5	4
6,5 – 7,99	3
8,9 – 9,49	2
9,5 – 10,99	1
Radiología de tórax	
Atelectasia	1
Hemidiafragma elevado	1

La puntuación final se obtiene gracias a la suma de los particulares, con una puntuación máxima de 16. De esta manera, los autores encontraron 437 pacientes con una puntuación menor a 4 (denominado: baja probabilidad),

de los cuales lo, 3% presentaba TEP. Igualmente, obtuvieron 437 pacientes con puntuación entre 5 y 8 (probabilidad intermedia) de los cuales el 38% tenía TEP, mientras que 63 pacientes tuvieron una puntuación mayor de 9 (alta probabilidad), de los cuales el 81% presentaba TEP.

Este estudio es sólo una aproximación clínica que toma en cuenta los factores de riesgo más accesibles durante la evaluación, facilitando la toma de decisiones. Sin embargo, su estimación es en términos de probabilidades, por lo cual no se excluye al 100% la presencia de TEP en cada rango definido. Por ende, debe ser usado para racionalizar los recursos terapéuticos y diagnósticos en la decisión final de la evaluación clínica.

La aproximación diagnóstica en esta patología siempre debe individualizarse, pues existen casos Goma los pacientes con cáncer,<sup>42</sup> las embarazadas y los portadores de trastornos de la coagulación,<sup>43</sup> quienes poseen altos y específicos riesgos adicionales a los planteados en este puntaje.

*La radiología de tórax* es un método económico, poco invasivo, pero con baja capacidad diagnóstica en esta patología. Las alteraciones radiológicas son diversas, tales como: sin alteraciones 13%, condensación 42%, derrame pleural 30%, congestión pulmonar 32%, elevación del diafragma 9%, aumento del hilio pulmonar 9%, disminución del hilio pulmonar 3% e hipertransparencia pulmonar 6%.<sup>44</sup> Esto demuestra la enorme sobreposición con cantidad de enfermedades que comprometen el pulmón y que su imagen radiológica podría confundirse con una evidencia clínica de TEP.

*El gammagrama de ventilación-perfusión* ha sido considerado un método bastante adecuado para este diagnóstico. El estudio PIOPED definió estadísticamente los siguientes valores diagnósticos para sospecha clínica.

Por muchos años, estos hallazgos permitieron al clínico trabajar con la medicina basada en la evidencia y razonando adecuadamente la toma de decisiones en esta patología. Sin embargo, el advenimiento de nuevas opciones diagnósticas más accesibles, económicas y poco invasivas, exigen la revisión del tema.

Resultado del Gammagrama de ventilación perfusión	SOSPECHA CLÍNICA DE EP (%)		
	Baja probabilidad	Probabilidad intermedia	Alta probabilidad
Alta probabilidad	56	88	96
Probabilidad intermedia	16	28	66
Alta probabilidad	4	16	40
Probabilidad normal o cercana a lo normal	2	6	0

Kline y col. en un meta-análisis, definieron la capacidad diagnóstica de algunos métodos menos invasivos que la angiografía pulmonar (considerado el estándar de oro) o que el costoso, bien estudiado y poco accesible gammagrama de ventilación-perfusión, los cuales son<sup>45</sup>.

*Dímero D.* Su aparición se observa una hora luego de la formación del trombo y su vida media es de 4 a 6 horas. La fibrinólisis continua del trombo aumenta sus niveles, por lo menos, durante una semana, y se presume

que los falsos negativos se observan en pacientes estudiados más allá de una semana luego del inicio de los síntomas, dado que los niveles de esta molécula tienden a normalizarse.

Son múltiples los métodos utilizados para medir el Dímero D. Hay métodos cortos y largos; actualmente se encuentran en su segunda generación y su exactitud varía. La revisión de Mine y col. define los siguientes valores diagnósticos, según los estudios realizados y la clase de evidencia:

Nº de estudios	Nº de pacientes	Sensibilidad (%) (IC 95%)	Especificidad (%) (IC 95%)	LR-	LR+
ELISA: lo estudios Clase I: 2 Clase II: 8	2.069 209 1.860	97 (95.4 - 98.5) 94 97	42 (40.4 - 45.3) 2.3 44	0.007	1.7
Aglutinación en Látex Clase II: 4 estudios	603	70 (61 - 80.1)	76 (73.6 - 80.4)	0.38 -	3
Aglutinación de eritrocitos (SimpliRED) Clase II: 6 estudios	2.297	89 (86.4 - 92.7)	59 (57.3 - 61.5)	0.18	2.2
Clase II: 2 estudios	183	95 (72.7 - 99.9)	33 (25.6 - 39.9)	0.15	1.4
Turbidimetría (Turbiquant, Liatest) Clase II: 3 estudios	654	98 (95.3 - 99.7)	43 (38.8 - 47.7)	0.04	1.7
ELISA Rápido VIDAS, Instant IA) Clase II: 2 estudios	196	93 (84.5 - 98.2)	30 (22.3 - 37.9)	0.21	3.1

---

Según esta descripción, la mejor sensibilidad la poseen ELISA convencional, turbidimetría e inmunofiltración; sin embargo, la especificidad no es suficientemente deseable, siendo la mejor la obtenida por látex con sólo un 76%. Esto refuerza la tesis de la combinación y administración racional e individual de los métodos diagnósticos.

*Determinación del espacio muerto.* El TEP aumenta el espacio muerto alveolar durante la instalación del proceso. Su determinación parece ser favorablemente comparable con el gammagrama de ventilación-perfusión; además estima el tamaño de émbolo y la extensión de los alvéolos no funcionales. Su costo es bajo y puede realizarse sin invasión ni agresión al paciente; sin embargo, no hay suficientes evidencias clase I o II para plantear su uso rutinario en esta patología.

*Gradiente alvéolo arterial del oxígeno.* Los autores revisaron 7 estudios sobre este método (4 con evidencia clase I, 2 clase II y 1 clase III). La sensibilidad diagnóstica comparada con el Dímero D y la medición del espacio muerto fue baja. Esto, unido a otras limitaciones de los estudios analizados, lo califican como un procedimiento poco útil para el diagnóstico de esta patología.

*Tomografía computarizada helicoidal.* Este método ha sido muy estudiado y muchos autores han reportado que su sensibilidad y especificidad diagnóstica es cercana al 97%. Permite evaluar desde las arterias pulmonares hasta arterias sub-segmentarias. Un defecto de llenado intraluminal en un vaso define un resultado positivo. Hay que saber que la tortuosidad u orientación oblicua de un vaso puede simular un defecto de llenado; además, hay artefactos mecánicos relacionados con la movilidad de la respiración y los movimientos cardíacos que pueden dar falsos positivos. Por otro lado la atelectasia puede oscurecer la imagen de una arteria y prestarse a interpretación inadecuada. La evaluación de los vasos sub-segmentarios con este método es muy difícil.

Todas estas limitaciones pueden ser mejoradas a través de procesamientos que van más allá de esta revisión, pero que optimizan la capacidad diagnóstica del método, reduciendo la probabilidad de falsos positivos.

La revisión constó de 14 estudios (9 clase I, 4 clase II y 1 clase III) con un total de 935 pacientes. Los estudios clase I y II eran muy heterogéneos por lo que los autores sólo analizaron los clase I. Entre los hallazgos más importantes, se observó que el método fue mejor para detectar lesiones de vasos centrales que periféricos y que el estudio tuvo la capacidad de detectar otras patologías como tumores de mediastino, carcinoma broncogénico, fibrosis post-irradiación, disección aórtica y anomalías hiliares.

Entre sus ventajas están: la posibilidad de hacerlo en minutos, evalúa elementos adicionales a la vasculatura y posee una alta sensibilidad y especificidad. Sus desventajas contemplan que los TEP no detectadas se localizaban en vasos subsegmentarios (identificados por angiografía), uso de material yodado y necesidad de personal experto en la interpretación.

Los 9 estudios con evidencia clase I (935 pacientes) concluyeron que el método posee una sensibilidad del 86% (82.7 - 89.2), una especificidad del 93% (90.9 - 95.3), LR-: 0.15, LR+: 13.0. En los estudios con evidencia clase II y III, la sensibilidad oscila entre 77 y 95% y la especificidad entre 67 y 95%.

*Resonancia magnética nuclear.* Este estudio permite obtener imágenes en cortes del pulmón o demostrar la vasculatura del órgano. Es no invasivo y usa un contraste paramagnético denominado gadolinio.

A pesar de la excelencia de las imágenes, la posibilidad de evaluar otras estructuras, no usar contraste yodado o radiaciones ionizantes, su uso no está lo suficientemente sustentado como método confirmatorio de TEP. La evaluación de 5 estudios con evidencia clase I, con 150 pacientes, reportó valores de sensibilidad 77% (64.7 - 87.5), especificidad de 87% (78.3 - 93.1), LR-: 0,26 y LR+: 6.

*Ecocardiograma trans-esofágico y trans-torácico.* Tradicionalmente, se ha utilizado para determinar el significado del compromiso hemodinámico del TEP.

El trans-torácico, a pesar de ser un método no invasivo y poco costoso, no ofrece imágenes ideales de trombos intracavitarios o intravasculares, pero puede eviden-

ciar hipertensión pulmonar o insuficiencia cardiaca derecha, lo cual se observa en un 30-40% de la vasculatura pulmonar con TEP. Este estudio permite descartar otras probabilidades de inestabilidad hemodinámica, tales como, taponamiento cardiaco, insuficiencia valvular o disfunción del ventrículo izquierdo, por lo cual es de suma utilidad en estos pacientes.

El eco trans-esofágico ofrece mejores imágenes cardiacas y permite la visualización del émbolo en la arteria pulmonar, siendo difícil la visualización de la rama izquierda dada su ubicación. Los estudios evaluables, gracias a su metodología, ofrecen un total de 366 pacientes estudiados, con una sensibilidad de 68% (61.8 - 75.9), especificidad de 87% (78.3 - 93.1), LR- 0.35 y LR+; 6.2.

Para el eco transtorácico, se reclutaron 114 pacientes, obteniéndose una sensibilidad del 70% (59.2 - 80), especificidad del 81% (64.5 - 93), LR-: 0.36 y LR+; 3.6. Su uso aún no es considerado como confirmatorio de TEP, pero se justifica por su trascendencia en este tipo de pacientes.

Desde el punto de vista práctico, Kline y col concluyen que hay suficiente evidencia para justificar el uso del Dímero D de segunda generación y que la tomografía sería positiva en un 40% de los casos, basados en la especificidad del 95%. Probablemente esta combinación es la mejor posibilidad diagnóstica, pues según sus estimaciones, mejora incluso los métodos clásicos del estudio PLOPED.

Desde el punto de vista pronóstico, Heitt y col<sup>46</sup> definieron que la presencia de TEP ensombrece el pronóstico del paciente, al compararlo con TVP. De igual forma, los peores predictores fueron la presencia de cáncer y edad avanzada. Otros predictores de importancia fueron tabaquismo, historia de eventos previos, confinamiento a casas de cuidado u hospitalización, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar crónica y enfermedad neurológica.

## V. PROFILAXIS EN EL PACIENTE CON PATOLOGÍA MÉDICA

La decisión de utilizar profilaxis por métodos físicos o farmacológicos debe basarse en la evaluación individual

de cada paciente, considerando los riesgos y beneficios de cada tipo de terapia. Se considera que el uso de profilaxis disminuye el riesgo de TVP en un 56% y de EP en un 52%<sup>47</sup>.

Diversos estudios han demostrado la necesidad de profilaxis antitrombótica en pacientes con riesgo de ETV<sup>48,49,50</sup>

HNF: 5000 UI c/8-12 horas VSC (NE = 1a,b; GR = A)

HBPM (NE = 1b, GR = A)

Enoxaparina: 40 mg/día VSC

Dalteparina: 5000 UI/día VSC

Nadroparina: 0.3 a 0.6 ml según peso corporal.

Si bien, ambas modalidades de tratamiento son igualmente efectivas, el uso de HBPM se asocia a menor probabilidad de sangramiento<sup>47</sup> (NE = 1a, GR = A).

### Métodos físicos

Podrá considerarse su aplicación en pacientes con riesgo bajo de ETV o cuando haya contraindicación para el uso de agentes farmacológicos, por extrapolación de resultados obtenidos en otras patologías.

No existen evidencias que permitan recomendaciones sobre la duración de la profilaxis.

Existen algunas condiciones especiales que deben ser analizadas, tales como:

*a. Inserción de catéteres venosos o líneas centrales en pacientes oncológicos:*

Warfarina 1 mg por día<sup>51</sup> (NE = 1b, GR = A)

Dalteparina 2500 U VSC/día<sup>52</sup> (NE = 1b, GR = A)

Duración de profilaxis: mientras exista riesgo de ETV.

*Infarto del miocardio:* La terapia antitrombótica profiláctica en pacientes con infarto agudo del miocardio, puede ser útil para:

Prevenir la ETV

Evitar la trombosis mural

Evitar la embolización arterial sistémica

---

---

Es usual que estos pacientes reciban tratamiento Antitrombótico múltiple, debido a su enfermedad de base, lo cual permite realizar profilaxis para ETV en forma indirecta.

La prevalencia de TVP en quienes no reciben anticoagulantes es alta, por lo que la HNF, la HBPM y los anticoagulantes orales han demostrado su efectividad profiláctica<sup>53</sup>.

*c Embarazo.* El embarazo es una condición fisiológica que se asocia con tendencia aumentada a trombosis<sup>54,55,56,57</sup>

Se ha reportado que la incidencia de ETV durante el embarazo es 5 veces mayor que la observada en mujeres no embarazadas, con 4 a 15% de recurrencia en embarazos subsecuentes.

En los casos de cesárea, el riesgo de ETV es igual al de una cirugía ginecológica, es decir, el doble que en el parto normal. Las mujeres embarazadas con un episodio de ETV tienen un riesgo de recurrencia del 4 al 15% en embarazos subsecuentes.

La ETV ocurre de 1/1000 a 1/2000 embarazos, con mayor frecuencia en el miembro inferior izquierdo.

Además de factores fisiológicos predisponentes para ETV en el embarazo, como estasis venosa y alteración del mecanismo de coagulación, los cuales aumentan el riesgo.

Otros factores que aumentan el riesgo son: cesárea, obesidad, edad materna mayor a 35 años y estados trombofilicos ya mencionados.

La prevención de ETV está indicada sólo en casos de riesgo aumentado, es decir, pacientes embarazadas en las siguientes situaciones:

Antecedentes personales o episodios recurrentes de ETV, abortos recurrentes, síndrome antifosfolípido, enfermedad toxémica del embarazo, muerte fetal en útero y retardo de crecimiento intrauterino, pacientes portadoras de válvulas protésicas y en portadoras de trombofilia familiar.

Es importante señalar que el uso de diferentes agentes farmacológicos debe tomar en consideración las complicaciones feto-maternas asociadas a su aplicación. Los anticoagulantes orales cruzan la barrera placentaria y son teratogénicos si se administran especialmente durante el primer trimestre. La HNF y HBPM no atraviesan la barrera placentaria, pero pueden producir osteoporosis y, con menor frecuencia, trombocitopenia inmune. Todos los agentes mencionados pueden utilizarse durante la lactancia.

*c. 1. Recomendaciones antitrombóticas en embarazadas con riesgo alto de ETV<sup>58</sup>*

#### *Profilaxis*

c. 1. 1. Si la paciente ha presentado un solo episodio previo de ETV y factores transitorios de riesgo, hay que vigilar y administrar anticoagulantes orales (AO) post-partum (GR = 1C).

c.1.2. Si la paciente tuviera trombofilia sin historia de ETV o ha presentado episodios de ETV idiopática o con trombofilia, y no está recibiendo AO, se recomienda vigilancia, HNF subcutánea (5000 U c/12 h) o HBPM subcutánea a dosis profilácticas diarias de alto riesgo (Dalteparina 5000 UI, Enoxaparina 40 mg o Nadroparina 5700 UI), más AO post-partum (G 1C).

c.1.3. Si la paciente ha presentado varios episodios de ETV anticoagulación oral (AO), debe cambiarse a dosis ajustadas o profilácticas de HNF o HBPM, y AO a largo plazo post-partum (G 1C).

#### *Tratamiento*

- Administrar HNF intravenosa por 5 días y luego subcutánea ajustada, para mantener rango terapéutico de anticoagulación, o HBPM ajustadas durante todo el embarazo.

- Suspender las heparinas 24 horas antes de la inducción del parto y seguir luego con AO, al menos, por 6 semanas.

- Si el riesgo trombótico es muy alto (p, ej, trombosis proximal reciente), pasar de heparinas por vía subcu-



---

---

tánea a HNF intravenosa y suspenderla 4-6 horas antes de la inducción del parto (G 1C).

*c.2. Conducta en pacientes que reciben AO y se presenta un embarazo*<sup>58</sup>

c.2.1. Reemplazar AO por HNF o HB PM tan pronto como se confirme el embarazo.

c.2.2. Si la paciente tiene implantada una válvula cardíaca mecánica:

- HNF s-c- c/12 h, durante todo el embarazo, a dosis suficientes para mantener el aPTT al doble del tiempo control, en el intervalo medio entre las dosis (G 2C).

- HBPM durante todo el embarazo, a dosis suficientes para alcanzar un nivel de anti-Xa de 1.0 U/ml 4 horas post-inyección (G 2C).

- HNF o HBPM a las dosis mencionadas hasta la semana 13~. Cambiar a AO hasta la mitad del tercer trimestre. Reiniciar heparinas hasta el parto (G 2C).

En cualquiera de las alternativas citadas, reiniciar AO post-partum.

*c.3. Conducta ante la mujer embarazada con riesgo aumentado de pérdida fetal*<sup>58</sup>

c.3.1. Si tiene síndrome antifosfolípido (SAF) e historia de abortos recurrentes, debe recibir aspirina a bajas dosis (80-325 mg/día), más HNF o HBPM a dosis profilácticas (G 2C).

c.3.2. Si es homocigota para la variedad termolábil (C677T) de la 5-metil-tetrahidrofolato-reductasa, administrar suplementos de ácido fólico cuanto antes y durante todo el embarazo (G 2C).

c.3.3. Embarazada con trombofilia e historia de pérdidas fetales o de toxemia, administrar aspirina y heparina, tal como se menciona en el punto 1 (G 2C).

c.3.4. Si la paciente tiene SAF y ETV previa y recibe AO tratar como la embarazada con válvulas mecánicas (vide supra) (G 2C).

c. 3. 5. Pacientes con SAF, sin historia de ETV ni de abortos recurrentes, someterlas a vigilancia, HNF o HBPM, a dosis profilácticas o aspirinas a dosis bajas (G 2C).

*d. Accidente Cerebro Vascular*

La forma hemorrágica de los ACV posee obvia contraindicación; sin embargo, el ACV isquémico posee condiciones especiales, las cuales requieren una interpretación y consideración diferente en cuanto a su necesidad de profilaxis para ETV.

Mediante TAC y RMN cerebral se ha demostrado que la posibilidad de transformación hemorrágica en un ACV isquémico es de un 8%, con el inconveniente de ser sintomático sólo en un 1.7%, lo cual constituye un pésimo marcador para el clínico inexperto, razón por la cual las indicaciones deben ser precisas. . .

La mera presencia de un ACV isquémico implica la posibilidad de que el paciente porte otros factores de riesgo para ETV, es decir, presenta mayor probabilidad de tener condiciones concomitantes como: edad avanzada, enfermedad cardíaca (III - IV NYHA), IM, cáncer, enfermedades respiratorias crónicas, entre otras. Por lo tanto, en estos casos la profilaxis es imperativa.

La transformación hemorrágica es un planteamiento necesario previo a la indicación de antitrombosis. Los estudios no son definitivos, sin embargo las cifras obtenidas en algunos trabajos poseen intervalos de confianza amplios, poco útiles para la aplicación clínica en el contexto real. Las cifras estimadas reportan que los pacientes tratados con heparinoides o HBPM tienen una disminución de 26 hemorragias intracraneales por cada 1.000, mientras que los casos tratados con HNF presentan una reducción de 18 por 1.000.

Otro riesgo lo representa la hemorragia mayor extracranial, la cual se observa en un 0,6% de los pacientes sometidos a heparinoides o HBPM. En estos casos el sangramiento menor está en un 13%.

La profilaxis de ETV debe implantarse en el paciente con ACV isquémico cuando los estudios por imágenes sean equívocos de evento isquémico, tomando en cuenta que en todos los casos es necesario un segundo estu-

---

---

dio, luego de 48 horas para contar con suficientes evidencias de ausencia de transformación hemorrágica o de ACV hemorrágico inicial.

Los eventos isquémicos de gran extensión se plantean siempre como situaciones clínicas con mayor riesgo de transformación hemorrágica. Aun cuando éste no es un hecho con suficiente nivel de evidencia, debe ser tomado en cuenta como dato clínico importante.

En cuanto a las recomendaciones profilácticas, el American College of Chest Physicians plantea que en sujetos con apoplejía isquémica y parálisis de miembros inferiores, la HNF y la HBPM son eficaces (NE = 1, GR = A).

Una vez considerado iniciar la profilaxis para TVP, la misma se mantiene hasta que el paciente reinicie la deambulaci3n (GR = A). Las dosis indicadas son similares al resto de las condiciones m3dicas.

La prevenci3n de eventos tromboemb3licos venosos en el paciente con ACV isqu3mico, puede realizarse a trav3s de compresi3n neum3tica intermitente de miembros inferiores, uso de medias el3sticas, aspirina, HBPM o dosis bajas de HNFs?.

### **CLASIFICACI3N DEL RIESGO PARA TVP EN PACIENTES QUIR3RGICOS Y TRAUMATOL3GICOS<sup>48,60,61</sup>**

El riesgo de desarrollar TVP debe individualizarse y puede ser estratificado en cuatro niveles (Bajo, Moderado, Alto y Muy Alto), tomando en cuenta la edad, el tipo de cirug3a\* y presencia de factores predisponentes.

#### **1. Riesgo bajo**

Cirug3a simple no complicada en pacientes menores de 40 a3os sin factores predisponentes.

#### **2. Riesgo moderado**

Cirug3a compleja en pacientes menores de 60 a3os sin otros factores de riesgo.

---

\* Aun cuando el uso consagra los t3rminos cirug3a menor y cirug3a mayor, consideramos conveniente emplearlas denominaciones: cirug3a simple y cirug3a compleja.

#### **Riesgo Alto**

Cirug3a compleja, en paciente de 40 a 60 a3os de edad, con alg3n factor de riesgo adicional.

Cirug3a compleja, en pacientes mayores de 60 a3os, sin factores de riesgo.

Cirug3a en pacientes con isquemia mioc3rdica previa y en pacientes con otras patolog3as m3dicas y factores de riesgo adicional.

#### **Muy Alto Riesgo**

Cirug3a compleja, en pacientes mayores de 40 a3os, con TVP previa, c3ncer o s3ndrome de trombofilia.

Cirug3a ortop3dica mayor

Neurocirug3a electiva

Politraumatizados o pacientes con traumatismos agudos de m3dula espinal.

### **MEDIDAS PREVENTIVAS<sup>53,62-69</sup>**

#### **Generales:**

- Educaci3n al paciente y familiares
- Evitar posiciones inadecuadas o viciosas durante la operaci3n
- Medios f3sicos
- Hidrataci3n adecuada<sup>62</sup>
- Medias de compresi3n graduada (antiemh3licas)<sup>63</sup>
- Movilizaci3n precoz<sup>62</sup>
- Evitar uso prolongado o indebido de torniquetes. No hay reglas sobre el tiempo que se debe colocar el torniquete, pues puede variar seg3n la edad del paciente y la irrigaci3n sangu3nea de la extremidad. En el adulto sano menor de 50 a3os no debe dejarse el torniquete insuflado en el brazo por m3s de una hora y en el muslo por m3s de una hora y media. Se comprob3 que los tejidos tardan m3s de 40 minutos en normalizarse luego del uso prolongado del torniquete. Por lo tanto, la pr3ctica antigua de desinflarlo 10 minutos ser3a inadecuada."

*Pacientes de bajo riesgo:*

S3lo medidas generales

*Pacientes de riesgo moderado:*

*b-1- Medidas generales m3s HNF (5,000 UI c/12h), o HBPM (NE = 1, GR = A) tales como:*

Enoxaparina:	20 mg s.c. c/24 h
Dalteparina:	2500 u.s.c. c/24 h
Nadroparina:	7500 u.s.c. c/24 h

(Utilizar pliegue abdominal)

b.2. Medidas generales más compresión neumática intermitente (NE = 1, GR = A).

c. *Pacientes con riesgo alto*

Medidas generales, más HNF (5000 UI c/8 h s.c.) o HBPM, tales como:

Enoxaparina: 40 mg s.c. c/24

Dalteparina: 5000 u.s.c.

c/24 h (NE = 1, GR = A)

d. *Pacientes con muy alto riesgo. Alternativas*

d-1- Medidas generales + compresión neumática intermitente y HBPM: Enoxaparina, Dalteparina, Nadroparina, a las mismas dosis de alto riesgo. (NE = 1, GR = A).

d.2. Medidas generales más anticoagulantes orales, con un INR entre 1.5 y 2. (NE = 1, GR = A).

El riesgo de TVP proximal disminuye de 48.5% con placebo a 17.7% con HBPM mientras que el riesgo de TVP proximal es de 25.8% con placebo, 19% con HNF y 7.7% con HBPM. (NE = 1, GR = A)

El riesgo de TVP total disminuye de 48,5% con placebo a 17.7% con HBPM, mientras que el riesgo de TVP proximal es de 25.8% con placebo, 19% con HNF y 7.7% con HBPM (NE = 1 GR = A).

d. 3. En pacientes politraumatizados o con traumatismos agudos, en ausencia de contraindicaciones, iniciar Enoxaparina (30 mg s.c. c/12 horas), tan pronto como sea segura su administración (NE = 1, GR = A). Si es necesario retrasar el uso de Enoxaparina, por riesgo de sangrado o inestabilidad hemodinámica, se recomienda el uso de medias de compresión graduada, como medida profiláctica inicial (NE = 2a, GR = B).<sup>70</sup>

## DURACIÓN DE LA PREVENCIÓN<sup>7174</sup>

*Artroscopia:* 3 semanas (GR = C)

*Artroplastia total de cadera y rodilla:* 3 semanas (NE = 1, GR = A). En casos seleccionados puede prolongarse hasta 6 semanas.

*Fractura de pelvis:* hasta que el paciente comience a deambular (NE = 1, GR = A).

*Cirugía general:* hasta la deambulacion.

*Cirugía de alto riesgo:* 3 - 4 semanas (NE = i, GR = A)

*Recomendación general:* la prevención debe mantenerse mientras persista el riesgo.

## VI. CONSIDERACIONES ANESTÉSICAS EN EL TRATAMIENTO CON ANTICOAGULANTES Y ANTIFIBRINOLÍTICOS

El hematoma espinal es una complicación grave y potencialmente catastrófica de la anestesia epidural. En la literatura se reporta una incidencia de menos de 1/150.000 anestesiases epidurales y menos de 1/200.000 anestesiases espinales.<sup>75</sup> (NE = 2b. GR = B).

La administración de fármacos que alteren la coagulación puede aumentar la incidencia de hematoma espinal, si no se observan algunas consideraciones ya establecidas, entre las cuales es importante resaltar la evaluación clínica y neurológica constante del paciente, sometido a procedimientos en el neuroeje, con el objetivo de detectar precozmente signos y síntomas que sugieran esta complicación para su resolución temprana<sup>76</sup> (NE = 2b- GR = B).

En pacientes sometidos a tratamiento con anticoagulantes, debe evaluarse la relación riesgo/beneficio antes de decidir la aplicación de estos procedimientos invasivos.<sup>77</sup> Para evitar la complicación del hematoma epidural, debemos tomar en cuenta algunas consideraciones:

a. *Anticoagulantes orales y bloqueos en el neuroeje*<sup>77-81</sup>

a.1. En pacientes con anticoagulación crónica, la misma debe suspenderse y medir PT e INR, antes de realizar el bloqueo en el neuroeje. Debe considerarse previamente la relación riesgo-beneficio.

a.2. Debe tenerse en consideración que el uso simultáneo de medicamentos como la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y la heparina, junto con anticoagulantes orales, aumenta el riesgo de complicaciones por sangramiento. Es conveniente tener en cuenta este hecho cuando se está considerando el uso de un catéter en el neuroeje.

a.3. A los pacientes que reciben una dosis inicial de Warfarina 24 horas antes de la cirugía, o se le administra una segunda dosis, se les debe medir el PT y el INR antes de realizar el bloqueo en el neuroeje.

a. 4. A los pacientes que reciben dosis bajas de Warfarina durante la analgesia epidural, debe medírseles el PT y el INR diariamente, al igual que antes de la remoción del catéter, si la dosis de Warfarina se administró 36 horas antes. Según algunos estudios, la asociación de analgesia epidural con dosis bajas de Warfarina (no mayores de 5 mg/día) parece ser segura.

a.5. Los pacientes en tratamiento con Warfarina durante la analgesia epidural, deben ser objeto de evaluaciones neurológicas frecuentes (sensibilidad y función motora). Este monitoreo debe continuarse por lo menos 24 horas luego de retirar el catéter y prolongarlo por mayor tiempo, si el INR fue de 1.5 al momento de retirar el mismo. También es recomendable que la mezcla analgésica produzca el menor grado posible de bloqueo motor y sensitivo.

a.6. En los pacientes con catéteres en el neuroeje, si el INR es mayor a 3, se les debe reducir o retirar la Warfarina.

a.7. El efecto anticoagulante puede persistir de 3 a 5 días después de suspender el tratamiento.

a.8. En situaciones de emergencia, el efecto anticoagulante puede ser revertido con la transfusión de plasma fresco congelado y las inyecciones de vitamina K.

b. Fármacos fibrinolíticos/trombolíticos y bloqueos en el neuroeje<sup>77,82-84</sup>

b.1. Los pacientes sometidos a agentes fibrinolíticos y trombolíticos no deberían recibir anestesia espinal o

epidural, excepto en circunstancias muy especiales, por el alto riesgo de sangramiento.

b.2 No hay datos disponibles que permitan clarificar el tiempo de espera para realizar una punción en el neuroeje, luego de la suspensión de estos fármacos. Algunos reportes sugieren esperar 10 días luego de la punción de vasos no comprimibles.

b.3. El bloqueo en el neuroeje debe evitarse en pacientes con tratamiento trombolítico dentro de las 24 horas previas al bloqueo.

b. 4. Los pacientes que por alguna razón son sometidos a bloqueo en el neuroeje, en un tiempo cercano a la administración del fármaco, deben ser evaluados neurológicamente a intervalos no mayores de 2 horas.

c. Heparinas no fraccionadas (HNF) y bloqueos en el neuroeje<sup>77,83</sup>.

c-1- Después de la inyección subcutánea o intramuscular de 5000 unidades de HNF, el efecto máximo de anticoagulación se observa a los 40-50 minutos y el regreso a los valores basales ocurre a las 4-6 horas.

c.2. El uso de una minidosis subcutánea de HNF como profilaxis, no contraindica el uso de técnicas en el neuroeje. El riesgo de sangramiento se reduce retardando la inyección hasta después del bloqueo (1 hora). Este riesgo aumenta en personas debilitadas o con tratamiento prolongado.

c. 3. La combinación de técnicas en el neuroeje con HNF durante cirugía vascular parece ser aceptable con las siguientes precauciones:

- Evitar esta técnica en pacientes con otras coagulopatías. .

- La administración de HNF debe realizarse una hora después de hacer la punción.

- Remover el catéter una hora antes de la siguiente dosis de HNF o 2-4 horas después de la última dosis de HNF.

- Vigilancia constante del paciente en el postoperatorio, para detectar precozmente síntomas y signos de hematoma epidural (dolor lumbar, parestesias, bloqueo motor, trastornos miccionales).

- Usar concentraciones bajas de anestésicos locales.
- La presencia de sangramiento durante la punción o de una técnica difícil para realizar el bloqueo en el neuroeje, pueden incrementar el riesgo de hematoma epidural.

c.4. La inyección intravenosa de HNF debe realizarse por lo menos una hora después de realizar la punción en el neuroeje.

c.5. El efecto anticoagulante de una dosis terapéutica de HNF desaparece a las 4-6 horas.

c.6. El efecto de la HNF puede ser neutralizado con protamina.

c.7. El uso concomitante de HNF con otros fármacos que afecten la coagulación como antiplaquetarios, heparinas de bajo peso molecular, anticoagulantes orales y anti-inflamatorios no esteroideos, aumentan el riesgo de sangramiento.

c. 8. La anticoagulación terapéutica prolongada aumenta el riesgo de formación de hematoma espinal, especialmente si se combina con otros anticoagulantes o agentes trombolíticos.

c.9. Si se inicia anticoagulación terapéutica prolongada en un paciente que tiene insertado un catéter epidural, se recomienda retardar la remoción del catéter 2-4 horas después de discontinuar la HNF y habiendo evaluado previamente el estado de la coagulación.

c.10. Se recomienda no realizar bloqueos epidurales en pacientes con un contaje plaquetario menor a 100. 000.

#### *d. Heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y bloqueos en el neuroeje<sup>77</sup>*

d.1. Los fármacos antiplaquetarios o anticoagulantes orales administrados en combinación con HBPM pueden aumentar el riesgo de hematoma espinal.

d.2. La presencia de sangre durante la punción o inserción del catéter epidural, no obligan a la suspensión de la cirugía. Sin embargo, el inicio del tratamiento con HBPM debe retardarse, por lo menos, 24 horas en el

postoperatorio. La inserción traumática de la aguja o el catéter puede aumentar el riesgo de hematoma epidural.

d.3. Se asume que los pacientes que reciben HBPM en el preoperatorio tienen la coagulación alterada. En estos enfermos se recomienda realizar la punción, por lo menos, 10 ó 12 horas después de la dosis de HBPM. Los pacientes que reciben dosis mayores de HBPM (por ejemplo, Enoxaparina, 1 mg/kg dos veces al día) requieren un tiempo de espera de 24 horas.

d.4. En aquellos pacientes que han recibido una dosis de HBPM dos horas antes de la cirugía, debería evitarse realizar técnicas en el neuroeje, porque la inserción de la aguja ocurriría durante pico de la actividad anticoagulante.

d.5. Aquellos pacientes con tromboprolifaxis postoperatoria con HBPM que tengan insertado un catéter epidural, no deben recibir la primera dosis antes de las 24 horas del postoperatorio siempre que presenten una hemostasia adecuada. Se sugiere retirar el catéter previo al inicio de la tromboprolifaxis y comenzar ésta dos horas más tarde.

d. 6. Cuando se decide realizar tromboprolifaxis en pacientes que tienen un catéter insertado en el neuroeje:

- Debe extremarse la vigilancia neurológica. Se sugiere el uso de mezclas analgésicas que contengan opioides y soluciones de anestésicos locales diluidos que permitan un monitoreo frecuente y continuo de la función neurológica.

- Si por alguna razón la analgesia debe continuar por más de 24 horas, se debe retardar la inyección de HBPM y utilizar otros métodos de tromboprolifaxis, por ejemplo la compresión neumática externa.

- Todas estas estrategias deben planificarse en el preoperatorio para permitir un manejo óptimo de la analgesia y de la tromboprolifaxis.

#### *e. Fármacos antiplaquetarios y bloqueos en el neuroeje<sup>77,84</sup>*

e.1. Los fármacos antiplaquetarios solos parecen no representar riesgo para el desarrollo de hematoma

epidural, cuando se usan junto con bloqueos en el neuroeje. Sin embargo, su uso concomitante con otros fármacos que afectan los mecanismos de la coagulación, tales como anticoagulantes orales, HNF y HBPM, puede aumentar el riesgo de sangramiento y las complicaciones.

e.2. No existen pruebas aceptadas ampliamente, ni siquiera el tiempo de sangría, que sirvan de guía en el tratamiento antiplaquetario. Es importante una evaluación preoperatoria del paciente, que nos permita detectar alteraciones de la salud que conduzcan a sangramientos relevantes.

#### f. Remoción de catéteres epidurales<sup>77,82,83</sup>

f.1. La remoción de un catéter epidural en un paciente que está recibiendo HNF intravenosa o subcutánea, debe hacerse solamente 4 a 6 horas después de suspender la infusión.

f.2. Se recomienda retirar el catéter epidural una hora antes de la siguiente dosis de HNF o 2 a 4 horas después de la última dosis de la misma.

f.3. La infusión de HNF no debe ser reiniciada antes de 1 hora después de haber retirado el catéter epidural.

f.4. La remoción de un catéter epidural en un paciente que está recibiendo HBPM debe hacerse 12 horas después de la última dosis.

f.5. La dosis subsiguiente de HBPM debe esperar, por lo menos, 2 horas después de la remoción del catéter.

f.6. Si el paciente está recibiendo Warfarina, el PT no debería ser mayor de 130% de los valores previos. Si se está utilizando el INR, éste debería ser de 1.5 o menos.

f.7. No hay recomendación definitiva para retirar un catéter epidural en aquellos pacientes que inesperadamente recibieron agentes fibrinolíticos y trombolíticos. La medición del fibrinógeno puede ser de gran ayuda para tomar la decisión de retirar o mantener el catéter.

g. Remoción inadvertida de catéteres epidurales en pacientes anticoagulados<sup>76,77</sup>

Si el catéter es removido durante el tiempo de actividad del anticoagulante (HNF, HBPM o Cumadin), el paciente debe ser evaluado neurológicamente cada hora, durante las siguientes 4 a 6 horas, debido a la remota posibilidad de que desarrolle un hematoma epidural. (NE = 2b, GR = B).

Según la Sociedad Americana de Anestesia Regional, el uso concomitante de AINES y Heparina en pacientes con un catéter epidural, puede aumentar el riesgo de complicaciones por sangramiento<sup>77</sup>, tales como el hematoma epidural. Sin embargo, esta asociación no fue demostrada en dos estudios de revisión presentados en el 9no Congreso Mundial del Dolor (Viena, 1999), con pacientes que recibieron AINES, HNF o HBPM y un catéter epidural<sup>78,79</sup>

## TRATAMIENTO DE ETV

Los objetivos deben ser disminuir:

- La extensión del trombo
  - El riesgo de EP
  - La recurrencia de TVP
  - La incidencia de síndrome post-trombótico

### a. Tratamiento farmacológico de la ETV

El tratamiento farmacológico de la ETV consiste en la anticoagulación. El esquema recomendado se inicia con HNF endovenosa, ajustando la dosis hasta lograr un valor de aPTT entre 1.5 y 2.5 veces el valor del control, en asociación con Warfarina a una dosis que permita alcanzar un valor de INR entre 2.0 y 3.0. Una vez logrado este efecto farmacológico, debe mantenerse el tratamiento hasta por 48 horas, y si el INR permanece en el rango referido, se retira la HNF endovenosa, prolongando la administración de Warfarina (NE = 2b, GR = B).

El papel de las HBPM en el tratamiento de la ETV ha sido evaluado en tres revisiones sistemáticas, las cuales demostraron que estas drogas son tan efectivas como la HNF en la reducción de la incidencia de ETV recu-

rente y más seguras que la HNF en el tratamiento de TVP.<sup>85,86,87</sup> (NE = 1a, 1b; GR = A).

### Conducta<sup>88,89</sup>

Ante la sospecha de ETV, deben ordenarse exámenes de laboratorio (hematología, plaquetas, PT, PTT) e investigar si existe contraindicación para el uso de Heparinas.

De no existir contraindicación, administrar 5000 UI de HNF en bolo y solicitar estudios confirmatorios. Al confirmar la presencia de ETV, debe procederse al tratamiento con HBPM o HNF.

### HBPM (1-A)

Enoxaparina	1 mg/kg s.c. c/12 h
Dalteparina	120 UI/kg c/12 h o 200 UI/kg c/24 h
Nadroparina	<55 kg de peso: 12500 UI/kg c/12 h s.c. 55-80 kg de peso: 15000 UI/kg c/12 h s.c. >80 kg de peso: 17500 UI/kg c/12 h s.c.

### HNF (1-A)

Nuevo bolo IV, 80 UI/kg e iniciar infusión continua a 18 UI/kg/h.

Control de PTT a las 6 horas y ajustar para mantener PTT entre 1.5 y 2.5 veces el valor inicial.

Los pacientes tratados con HBPM no requieren evaluación hematológica regular para monitorear sus efectos anticoagulantes, salvo recuento plaquetario cada 2 días para detectar trombocitopenia, ya que pudiera presentarse, aunque menos frecuentemente que con el uso de HNF.

En pacientes ancianos, obesos o nefrópatas, se recomienda disminuir los niveles plasmáticos de factor anti Xa, con el objetivo de evitar sobredosis.

Simultáneamente, desde el primer día, administrar Warfarina 5 mg/día vía oral, hasta obtener un INR de 2,5 durante dos días seguidos.

Suspender la Heparina, luego de un tratamiento combinado (Heparina + Anticoagulantes orales) no menor de 5 días.

El uso de heparinas está contraindicado en pacientes con depuración de creatinina menor de 30 cc/minuto. Continuar con anticoagulantes orales por un mínimo de 6 meses.

### b. Tratamiento Ambulatorio de la TVP<sup>90-91</sup>

Se ha demostrado la posibilidad del tratamiento ambulatorio de la TVP con HBPM a sus dosis habituales, con resultados similares a los del tratamiento en hospitalización<sup>90-91</sup>

En un metanálisis<sup>68</sup> que compara el uso de HNF vs. HBPM se observan diferencias a favor de HBPM en los siguientes aspectos:

- Mortalidad general al final del período de seguimiento OR: 0,64, CI: 0,43 - 0,93
- Mortalidad en pacientes con enfermedad maligna OR: 0,58, CI: 0,35 - 0,96
- Episodios de sangramiento mayor OR: 0,44, CI: 0,21 - 0,95
- Cambio en el tamaño del trombo OR: 0,77, CI: 0,61 - 0,97

No hubo diferencia significativa en lo que respecta a las complicaciones trombóticas OR: 0,76 CI: 0,57-1,01, aunque en el subgrupo de pacientes con TVP proximal se observó disminución de la recurrencia OR: 0,6 CI: 0,40-0,89.

### c. Duración del tratamiento con anticoagulantes orales<sup>92,93,94,95</sup>

- Factores de riesgo reversibles o pasajeros: 3 a 6 meses (NE = 1, GR = A)

2. Primer evento en resistencia heterocigota a proteína C: 3 a 6 meses
3. Primer evento de causa idiopática: mínimo 6 meses
4. ETV recurrente, por cualquier causa: i año o indefinida (NE = 1, GR = A)
5. Primer evento en:
  - Cáncer o SAF: AO hasta su resolución (NE = 1, GR = A)
  - Resistencia homocigota a proteína C: i año o indefinido (NE = 1, GR = A)
  - Deficiencia de antitrombina III, proteína C y proteínas S: un año o indefinido (NE = 1, GR = B)

#### *c.1. TVP aislada de la pantorrilla*

Un ensayo clínico controlado reportó que, en TVP aislada de la pantorrilla, la asociación de HNF endovenosa y Warfarina (hasta lograr un INR 2,5-4,2) redujo la tasa de extensión proximal de la trombosis venosa, en comparación con HNF endovenosa sola.<sup>93</sup> (GR = A, NE = 16). No hay evidencia suficiente en cuanto a la duración óptima o intensidad de la anticoagulación<sup>93</sup>.

#### *c.2. TVP proximal*

La combinación de HNF endovenosa y Warfarina, como tratamiento inicial, reduce la frecuencia de TVP en comparación con la Warfarina sola. Tres ensayos clínicos controlados encontraron que la mayor duración de la anticoagulación con Warfarina sola, se asoció con una recurrencia de TVP significativamente menor<sup>96-101</sup>.

En la revisión de dos estudios, en los cuales se evaluó el sangramiento anual, se obtuvo un 4.8% de sangramiento fatal y 2.4-8,1 % de sangramiento mayoría<sup>100,102</sup> (GR = A, B; NE = 1a, 2a). Sin embargo, es importante tomar en cuenta que, las cifras reportadas de esta complicación dependen de la definición operacional de sangramiento y de la intensidad de la anticoagulación.

#### *c.3. Embolismo Pulmonar (EP)*

Desde el trabajo clásico de Barrit & Jordan, en 1960, está bien establecido el uso combinado de HNF endovenosa y Warfarina, en el tratamiento del EP<sup>103</sup> (GR = A, NE = 1c).

Un ensayo clínico controlado sobre tratamiento del EP, no encontró diferencia entre HNF y HBPMI<sup>103</sup>

#### *d. Tratamiento quirúrgico*

##### *d.1. Trombectomía*

Está indicada para el salvamento del miembro afectado, en casos de amenaza de gangrena venosa en pacientes con TVP iliofemoral. En otras circunstancias su uso es muy limitado. Se requiere de más información a largo plazo<sup>60</sup> (GR = B, NE = 2b).

##### *d.2. Filtros en la vena cava*

En casos de contraindicación de anticoagulación, debe insertarse un filtro en la vena cava inferior para el tratamiento de EP o de TVP por encima de la rodilla. También está indicada la colocación de estos filtros en casos en los cuales la anticoagulación apropiada no evita el desarrollo de embolias recurrentes<sup>60</sup> (GR = B, NE = 2b). En casos de trombosis extendida o que afecta las venas renales en pacientes embarazadas debe colocarse sólo un dispositivo probado, como el filtro de Greenfield por encima del nivel de las venas renales<sup>60</sup> (GR = B, NE = 2b).

##### *d.3. Fasciotomía*

Es un recurso profiláctico para evitar daño tisular irreversible (GR = D, NE = 5).

## **TROMBOSIS EN TVP Y EP**

### **Objetivos**

Disminuir la mortalidad por EP y la incidencia del síndrome postflebítico.

Las indicaciones de ese tratamiento son, al menos para embolismo pulmonar:

1. Pacientes con EP masivo, inestabilidad hemodinámica, síncope, shock cardiogénico, hipoxemia severa o IC derecha.
2. EP en pacientes con enfermedad cardíaca o pulmonar previa.



- 
- 
3. TVP proximal extensa sin contraindicaciones para trombolítico. Las dosis señaladas, aparte de repetir urokinasa a dosis dispares (100.000 ó 5.000. 000 U/Áa) están confusas. Las dosis para EP son: SK, 250.000 UI en bolo + 100.000 UI/hora por 24 horas. UK 4.400 UI/kg en bolo + 2.200 UI/kg/hora por 12 horas. Y para el t-PA, 100 mg administrados en dos horas. Para TVP, SK a las mismas dosis pero por más tiempo. Seguir luego con heparinas.

## **TROMBECTOMÍA**

### **Objetivos**

1. Reducir, en forma temprana, los síntomas de trombosis, evitando la aparición del cuadro flegmasía cerúlea dolens.
2. Prevenir el síndrome postrombótico, a fin de preservar la función valvular venosa.

### **Indicaciones**

1. En pacientes con TVP cavo-íleo-femoral aguda y severa de menos de 7 días de evolución y con expectativa de vida mayor a diez años.
2. En casos de contraindicación de trombolíticos o que no se disponga de los mismos (NE: C-D).

## **FILTROS EN LA VENA CAVA INFERIOR**

### **Objetivo**

1. Disminuir la morbi-mortalidad por FP.

### **Indicaciones**

1. Cuando están contraindicados los anticoagulantes orales.
2. Cuando a pesar de una buena anticoagulación, hay tromboembolismos recurrentes.
3. Pacientes con EP recurrentes secundario a trombofilia familiar.
4. Pacientes con enfermedad pulmonar severa con EP recurrente.
5. Pacientes con trombosis ileofémoral progresiva, que requieran alguna intervención quirúrgica urgente.
6. Pacientes con EP séptico persistente.

---

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tillman DJ y col. Arch Intern Med 2000 160: 2926-32
2. Ginberg JS. Management of Venous Thromboembolism. N Engl Med. 1996;335:1816-28
3. Salzman EW, Hirsh J. The epidemiology patogenesis and natural history of venous thrombosis. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, eds. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott, 1995;1275-97.
4. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V, Weg JG. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Chest 2001;119:176S-193S.
5. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task force on Pulmonary Embolism, European society of Cardiology. European Heart Journal. Aug. 2000. Vol.21, No.16, p. 1301-36.
6. Piccioli A, Prandoni P, Goldhaber SZ. Epidemiologic characteristics, management and outcome of deep venous thrombosis in a tertiary- care hospital: the Brigham and Women's Hospital DVT registry. Am Heart J. 1996;132(5):1010-4.
7. Morpurgo M, Schmid C, Mandelli. Factors influencing the clinical diagnosis of pulmonary embolism: analysis of 229. post-mortem cases. Int J. Cardio 1998;65(suppl I):S79-S82.
8. Mandelli V, Schmid C, Zogno C, Morpurgo M. 'Falses negatives' and 'falses positives' in acute pulmonary embolism: a clinical. postmortem comparison. Cardiología 1997; Vol 42(2):205-10.
9. Stein PD. The clinical diagnosis of actute pulmonary embolism, in Hull RD, Raskob GE, Pineo GF. VTE: an evidence based atlas. Armonk NY Futura Publishing 1996:161-167.
10. Bergqvist D, Lindblad B. Incidence of TV in Medical and Surgical Patients: Prevention of Venous Thromboembolism. London: Med-Orion, 1994:3-15.
11. Gallus AS. Medical patients. Armonk: Futura Publishing Co. 1996:67-73.
12. Muñoz AM, Donis J, Khoury A, Calmón G, Sadúl, Dávila D. Prevalencia de TVP mediante ultrasonido doppler. Avances Cardiológicos. Agosto 1994; Vol 14(4):40.
13. Turpie AGG y Lederec JR. Philadelphia: Lea Fabiger, 1991:303-345.
14. Toglia M, Weg J. Venous Thromboembolism during pregnancy N Eng J Med 1996. 335;2:108.114.
15. WHO collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Lancet 1995;346:1575-82.
16. Jick H, Derby LE, Myers M, Vasilakis C, Newton K. Risk of hospital admission for idiopatic venous thromboembolis among users of post menopausal oestrogens. Lancet 1995;348:981-983.
17. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LA, Thorogood M, MacRae KD. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. BMJ 1996;312(7023):83-8.
18. Grostein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Monsoin JE, Goldtiz GA, Willet WC, Heenekens CH. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in woman. Lancet 1996;348:983-7.
19. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of strogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal woman. JAMA 1998;280;7:605-13.
20. Nicolaides AN, Arcelus J, Belcaro G, Bergqvist D, Borris LC, Buller HR, Caprini JA, ChristopouIns D, Clarke-Pearson D, Clement D, et al. Prevention of venous thromboembolism. European Consensus Statement, 1-5 November 1991. Int Angiol 1992;11(3):151-9.
21. Essinfeld de Sekler, Eva. Embolia Pulmonar en Ginecología y Obstetricia en: Cap VI "Actualidad en Reproducción Humana y Perinatología". Editor: Zigelboim, I. 1982. pp 470-83.
22. Carrasco H. Diagnóstico de daño miocárdico en las enfermedades de Chagas. Col. Ciencias de la Salud. Editor: Consejo de Publicaciones Universidad de los Andes. 1983.
23. Moser K, Fedullo P, LitteJohn J, Crawford R. Frequent asybtomatic pulmonary embolysm in patients with

- deep venous thrombosis. *JAMA*, 1994. Vol 271, No. 3, 223-225.
24. Flankc C, Kakkar VV, Clarke MB. Post operative deep vein thrombosis, Effect of intensive profilaxis. *Lancet* 1969;1:477-478.
  25. Jonathan S, Russell H. Thromboembolism During Pregnancy: Risks, Challenges and Recommendation. *Post-grad. Med* 2000;108-4:71.86.
  26. Weiss N, Bernstein PS. Risk factor scoring for predicting venous thromboembolism in obstetric patients. *Am J. Obstet Gynecol* 2000;182;1073-5.
  27. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'fallon WM, Melton IJ. 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809.15.
  28. Hansson PO, Eriksson II, Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L. Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle aged men: "the study of men born in 1913". *Arch Intern Med* 1999;159:1886-90.
  29. Fraser J, Anderson D. Deep venous Thrombosis: Recent advances and optimal investigation with US. *Radiology* 1999;211:9-24.
  30. Burke B, Sostman HD, Carroll BA, et al. The diagnostic approach to deep venous thrombosis. Which Technique? *Clin Chest Med* 1995;16:253-68.
  31. González J. Pruebas diagnósticas en enfermedad tromboembólica. *Revista Colombiana de Ortopedia y Traumatología*.1998;12:33-40
  32. Baker W. Diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Current Concepts of Throm*, 1998;82:459-75.
  33. Heijbler H, Cogo A, Buller HR, et al. Detection of deep venous thrombosis with impedance plethysmography and real time compression ultrasonography in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1992;152:1901.
  34. Agnelli G, Cosmi B, Ramucci E, et al. Impedance plethysmography in the diagnosis of asymptomatic deep vein thrombosis in hip surgery. *Arch Intern Med*. 1991;151:2167.
  35. Pederson OM, Aslaksen A, Vik-Moo H, et al. Compression ultrasonography in hospitalized patients with suspected deep vein thrombosis. *Arch Intern Med*. 1991;151:2217.
  36. Kearon C, Julian JA, Newman TE, Ginsberg JS. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis: McMaster diagnostic imaging practice guidelines initiative. *Ann Intern Med*. 1998;128:663-7.
  37. Hirsh J, Hoak J. Management of deep term thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation* 1996;97:2212-45.
  38. Tapson VF. Pulmonary embolism. New diagnostic approaches. *N Engl J Med*. 1997;336:1449-51.
  39. Wells PS, Brill, Edwards P, Stvpen P, et al. A novel and rapid whole blood assay for D-Dimer in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Circulation* 1995;91:2184.87.
  40. Perone N, Bounameaux II, Perrier A. Comparison of Four Strategies for Diagnosing Deep Vein Thrombosis: A Cost effectiveness Analysis. *Am J Med*. 2001;110:33-40.
  41. Wicki J, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001;8;161:92-97.
  42. Schulman S, Lindmarker P. Incidence of Cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000. 342;26:1953-1958.
  43. Kyrle P, Erich M, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B et al. High plasma level of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000. 347;7:457.462.
  44. Reussi R, Bado R, Mercado J, Olmos F. Tromboembolismo pulmonar. *Med Intern (Argentina)* 1999,1;1:2-13.
  45. Kline J, Johns K, Colucciolo S, Israel, E. New Diagnostic test for pulmonary embolism. *Annls Emergency Med*. 2000;35;2:168-180.
  46. Heit J, Silverstein M, Mohr D, Petterson T, O'fallon W, Melton J. Predictors of surgical after deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Med Intern* 1999;159:445-453.
  47. Mismetti, P et al. Prevention of Venous Thromboembolism in Internal medicine with Unfractionated or low-molecular-weight Heparins: A Meta-analysis of Randomised Clinical Trials. *Thromb Haemost* 2000;83:14-19.

48. Nicolaides A et. al. The cardiovascular Disease Educational and Research Trust and the International Union of Angiography: European Consensus: Prevention of venous thromboembolism. *Int Angio.* 1992;16:3-38.
49. Clagett GP, Anderson FA Jr, Heit JA, Geertts WH, Heit JA, Knudson M, Lieberman JR, Merli GJ, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1998;114(5 suppl):531S-560S.
50. Samana M, Cohen A, Darmon J, Desjardins L, Leedor A, Janbom Ch, Leizorovicz A, Nguyen H, et al. Thrombosis prophylaxis in the acutely ill medical patient: Insights from the profilaxis in medical patients with enoxaparin trial. *N. Engl. J. Med* 1999;341:793-800.
51. Bern MM, Lockich JJ, Wallach SR, Bothe A Jr, Benotti PN, Arkin CF, Greco FA, Huberman M, Moore C. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheter. A randomized prospective trial. *Ann Intern Med.* 1990.112(6):423-8.
52. Monreal M, Alastrue A, Rull M, Mira X, Muxart J, Rosell R, Abad A. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices. Prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin) *Thromb Haemost* 1996 75(2):251-3.
53. Geerts W, Heit J, Clagett P, Pineo G, Colwell C, Andersen F, Wheeler HB. Prevention of Venous Thromboembolism. *CHEST* 2001;119:132S-175S.
54. Greer Ian. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999;353:1258-65.
55. Bar J, Cohen-Sacher B, Hod M, Blickstein D, Lahav J, Merlob P. Low-molecular-weight heparin for thrombophilia in pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet* 2000 Jun;69(3):209-13.
56. Sanson BJ, Lensing A, Ginsberg J et al. Safety of Low Molecular Weight Heparin in Pregnancy: A Systematic Review. *Thromb Haemost* 1999;81:668-72.
57. Chan WS, Amand S, Ginsberg J. Anticoagulation of Pregnant Women with mechanical heart valves: A Systematic review of literature. *Arch Int Med* 2000;160:191-6.
58. Ginsberg J, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2000;119:122S-131S.
59. Brott T, Bogousslavsky J. Treatment of Acute Isquemic Stroke. *N Engl J Med.* 2001.343;10:710-722.
60. Bick RL, Hias SK. International Consensus Recommendations. *Medical Clinics of North America* 1998;82:613-29.
61. Heit J, Silvertein M, Mohr D, Petherson O'fallon M, Melton J. Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med* 2000;160:809-15.
62. Gensini GF, Prisco D, Falciani Comeglio M, and Colella A. Identification of candidates for Prevention of venous Thromboembolism. *Seminars in thrombosis hemostasis.* Vol. 23,1,1997;55-65.
63. Wells PS, Lensin AN, Itirsh J. Graduated comprission stockings in the prevention of postoperative venous thromboembolism. Ameta-analysis. *Arch Intern Med.* 1994;154:67-72.
64. Canales T. Cirugía Ortopédica de Campbell. Editorial Panamericana Bs. As. Novena Edic 1998. Vol 1:30-31.
65. Bergquist D, et al: Prevention of venoust thromboembolism after surgery: a review of enoxaparin. *By J Surg.* 1992;79:495-98.
66. Hull RD, Pineo GF. Prophylaxis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism current recominendations. *Med Clin NA* 1998;82(3):477-93.
67. Leizorovicz A, et al. Low molecular weight Heparin in prevention perioperative thrombosis. *Bri Med J.* 1992;305:913-20.
68. Dolovich LR, et al: A meta-annlysis comparing low molecular heparin with intraccionated Heparin in the treatment of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2000;160:181-88.
69. Kakkar VV: Effectiveness and safety of low molecular weight heparins (LMWH) in the prevention of venous thromboembolism (VTE). *Thromb Haemost* 1995;74:364-8.
70. Geerts WH, Jay RM, Code KI, et al. A comparison of low-doses heparin with low-molecular weight heparin as prophylaxis against of DTE after major trauma. *N Engl J Med* 1996; 335:701-707.
71. Bergquvist D, Benoni G, Bjorgell O, et al. Low molecular weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *New Engl J Med* 1996;335:696-700.
72. Planes A, Vochelle N, Darmon J, et al. Risk of deep venous thrombosis after hospital discharge in patients versus placebo. *Lancet* 1996;348:224-228.

73. Dahl O, Andercassen G, Aspelin T, et al. Prolonged thrombo-prophylaxis following hip replacement surgery: results of a double-blind prospective, randomised, placebo, controlled study with dalteparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1997;77:26-31.
74. Lassen M, Borris L, Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight Heparins (Fragmin) after elective total hip arthroplasty: a placebo controlled study. *Thromb Haemost* 1995;73:1104.
75. Tryba M. Epidural Regional Anesthesia and low Molecular Weight Heparin. *Pto. Anesthesiol intensive med Notholimed Schmerzher*. 1993;28:179-181.
76. Rosas A.L.L., Phillips P, Fowler J, and Cagle H. Management of Acute Postoperative Pain: Experience with 11,911 patients managed with epidural catheters. *The internet journal of Anesthesiology* 1998. Vol.2 N1: [<http://www.icaap.org/iuicode.781.2.1.7>]
77. Horlocker TT. Complications of spinal and epidural anesthesia. *Clin Anesth of North Amer*. 2000;18(2).
78. Recommendations for Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation. American Society of Regional Anesthesia Consensus Conference Chicago, Illinois, May 2-3, 1998. [<http://www.asra.com/consensus/main.html>] [[www.asn.com/iteins\\_of\\_interest/consensus\\_state-ments/](http://www.asn.com/iteins_of_interest/consensus_state-ments/)]
79. Horlocker TT. Perioperative use of anticoagulants and thrombolytics. Anticoagulation and neuraxial anesthesia. *Clin Anesth of North Amer* 1999;17:861-71. MedLine.
80. Horlocker TT, Wedel DJ, Schlichting JL. Postoperative epidural analgesia and oral anticoagulant therapy. *Anesth Analg* 1994;79:89.
81. Rosenquist RW, Brown DL. Neuraxial bleeding: Fibrinolytics/thrombolytics. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23:152.
82. Rao TLK, El-Etr AA. Anticoagulation following placement of epidural and subarachnoid catheters: An evaluation of neurologic sequelae. *Anesthesiology* 1981;55:618.
83. Bolívar M, Bolívar M Jr, Bolívar A. and Vargas G. Multimodal post operative analgesia with non-steroidal anti-inflammatory drugs and the epidural hematoma "myth". Trabajo presentado en el 9th. World Congress of Pain. Viena 1999. p:447.
84. Bolívar A, Bolívar M, Bolívar M Jr and Vargas G. Post operative epidural analgesia and low molecular weight heparin. Trabajo presentado en el 9th. World Congress of Pain. Viena 1999. p:570.
85. Van Den Belt AGM, Prins MH, Lensing AWA, et al. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Library*. Issue 4, 1999.
86. Leisorovicz A, Simonneau G, Decousous H, Boissel JP. Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis. *BMJ* 1994;309:299-304.
87. Lensing AWA, Prins MH, Davinson BL, Flirsh J. Treatment of deep venous thrombosis with low molecular weight heparins. *Arch Intern Med* 1995;155:601-607.
88. Ageno W. Treatment of venous thromboembolism. *Thromb*. 2000; Jan 1;97(1):63-72.
89. Hull RD et al. Low molecular weight heparin versus heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000;160:229-36.
90. Koopman MW, Pradoni P, Piovella F et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in hospital as compared with subcutaneous low molecular weight heparin administered at home. *N Engl J Med* 1996;334:682-7.
91. Levine M, et al. A comparison of low molecular weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:677-81.
92. Schulman S et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode or venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997;336:393-398.
93. Schulman S, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995;332:1661-1665.
94. Van der Belt AGM et al. Recurrence of venous thromboembolism in patients with familiar thrombophilia. *Arch Intern Med* 1997;157:2227-2232.
95. Levine M et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients

- 
- with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemostas* 1995;74:606-611.
96. Brandjes DPM, Heijboer H, Buller HR, Rijk M, Jagt H, Ten Cate JW. Accenocoumarol and heparin compared with accenocoumarol alone in the initial treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992;327:1485-1489.
97. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemostas* 1995;74:606-611.
98. Schulman S, Rhedin A, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;332:1661-1665.
99. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340:901-907.
99. Landefelds, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction and prevention. *Am J Med* 1993; 95:315-328.
99. Ascani A, Iorio A, Agnelli G. Withdrawal of warfarin after deep thrombosis: effects of a low fixed dose on rebound thrombin generation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999;10:291-295.
99. Levine MN, Hirsh J, Landefeld CS, Raskob G. Hemorrhagic complication of anticoagulant treatment. *Chest* 1992;102 (suppl):352-363.
99. Berrit DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet* 1960;1:1309-1312.

## ANSIEDAD Y DEPRESIÓN EN LA PRÁCTICA DE LA MEDICINA INTERNA

Italo Marsiglia G\*

Transmitir la experiencia vivida durante la actividad profesional, puede no ser fácil en primer lugar, por la inmensa subjetividad implícita en ella, tanto para el médico, observador y analista de la experiencia, como para el paciente, quien sufre y es la única razón de la misma; y también, por las dificultades inherentes a la estimación del sufrimiento humano, visto a través del lente de los prejuicios y escala de valores impuestos por nuestros conocimientos y cultura.

Y si valorar el dolor o la enfermedad física tiene puntos de referencia que suponemos objetivos, hacer lo propio con el componente emocional del paciente, resulta menos evidente o claro. Desvelar sus misterios, nos obliga a conocer y utilizar los valores humanísticos involucrados en nuestra actividad médica, valiéndonos de la herramienta básica, una relación médico-paciente sólida y teniendo como uno de sus objetivos la preservación de la integridad y libertad del paciente. Así, en el marco de una comunicación adecuada con el paciente, será el arte, más que la ciencia, lo que permitirá el acceso y manejo del paciente<sup>1</sup>.

Y es mediante una emoción particular, la ansiedad y de un estado de ánimo especial, la

depresión, que el paciente manifestará usualmente su sufrimiento.

El Médico Internista debe conocer y manejar, dentro de límites más o menos precisos, los trastornos emocionales y sus manifestaciones más comunes, la ansiedad y la depresión.

En primer lugar, por el carácter mismo de la especialidad, que a diferencia de todas las demás especialidades clínicas, nos impone un concepto fundamental, la visión integral del paciente. Este enfoque particular, que en sí mismo es la base y razón de ser de la Medicina Interna, obliga a ver al paciente como a un todo, no divisible y en donde "cuerpo" y "mente", constituyen las partes integrantes de ese todo indivisible.

En segundo lugar, no está demás recordar que, la "mente" es también un producto estrictamente físico y que el desconocimiento actual acerca de la etiopatogenia de buena parte de las enfermedades mentales, no justifica la desafortunada creencia de que ellas carecen de causa o mecanismos físicos. En efecto, el progreso alcanzado por la ciencia y la tecnología médicas, ha permitido ir desentrañando y desmitificando a los fenómenos mentales, que hoy sólo pueden y deben concebirse como procesos naturales, cuyo conocimiento es campo exclusivo de la biología. Y en tal sentido, los aportes de la genética, la epidemiología y las neurociencias, permiten una mejor comprensión de la mente normal y patológica y al darle base

---

\* Profesor Titular, Universidad Central de Venezuela, ex Jefe de la Cátedra de Clínica y Terapéutica Médica "C", Escuela de Medicina Luis Razetti, U-C-V- y ex Jefe del Servicio de Medicina III del Hospital Universitario de Caracas. MTSVMI.

---

---

científica a la llamada "psiquiatría biológica", hacen posible el manejo racional de los padecimientos mentales<sup>2</sup>.

En tercer lugar, el Internista debe tener en cuenta, por una parte, la elevada prevalencia de los desórdenes mentales, que comprenden a una amplia gama de condiciones caracterizadas por patrones de conducta anormal y síntomas y signos psicológicos que son causa de disfunción, y por otra parte, que ansiedad y depresión constituyen las manifestaciones emocionales más frecuentes en la práctica diaria, que pueden presentarse, como desordenes primarios o bien, como condiciones asociadas.

Se estima que 1 de cada 4 personas presenta enfermedad mental en algún momento de la vida<sup>3</sup> y según la OMS, en el mundo hay más de 490 millones de casos de neurosis y desórdenes de estrés y 230 millones de casos de desórdenes afectivos. Sin embargo, sólo 20% de los pacientes con enfermedades mentales son vistos por el psiquiatra y 60% por médicos de cuidados primarios; aunque con frecuencia estos últimos no identifican los trastornos emocionales de sus pacientes, en forma tal que el diagnóstico correcto sólo se da en el 10% de todos los casos y en el 18 a 50% de los enfermos con depresión.

La importancia de los desórdenes mentales en la práctica médica, puede también estimarse por el elevado consumo de drogas psicotrópicas, que en los EEUU comprende el 10 al 15% de todos los récipes médicos<sup>4</sup>.

En cuarto lugar, los enfermos con ansiedad y depresión tienen cabida dentro del amplio margen de la Medicina Interna, constituyendo una parte significativa de las consultas en la especialidad. Y como quedó establecido, es frecuente que los pacientes con estos trastornos consulten con médicos no psiquiatras. Varias razones explican esta conducta: 1. Pacientes y médicos tienen fuertes prejuicios en contra de la

consulta psiquiátrica, que creen restringida al área de la "locura"; esta resistencia se ve reforzada por suponer que la enfermedad emocional será inexorable e incurable y determinará dependencia con psicofármacos y psiquiatras; 2. Los trastornos emocionales usualmente se acompañan de manifestaciones físicas, como ocurre en el 50% de los casos de depresión, que hacen pensar a pacientes y a médicos en enfermedades somáticas; y es una observación común que los casos de ansiedad y depresión lleguen al internista o al psiquiatra, después de un prolongado y costoso peregrinaje por las consultas de otros especialistas y tecnólogos, en el más riguroso descarte de procesos orgánicos; y 3. Las enfermedades médicas y quirúrgicas per se, repercuten en grado variable sobre el equilibrio emocional de los pacientes, por lo que ansiedad y depresión resultan sus acompañantes frecuentes. Así, se ha estimado que 35% de los pacientes con enfermedades agudas, están deprimidos<sup>1</sup>.

Toda esta información justifica los esfuerzos para que el médico internista y en especial los dedicados a unidades de atención primaria o a la emergencia médica, donde acuden muchos pacientes con fobias y crisis de pánico, estén familiarizados con el diagnóstico y manejo, al menos inicial, de los desórdenes mentales. En tal sentido, resulta una herramienta confiable el uso del DSM-IV<sup>5</sup>.

En quinto lugar, creo que el Internista también debe sopesar sus limitaciones para el manejo de los trastornos emocionales, para no caer en la fácil generalización de pensar que está capacitado para tratar todos y cada uno de estos pacientes. Para muchos de ellos será necesaria la interconsulta con el psiquiatra y en otros, la referencia a él será obligada. Esta referencia debe basarse en la presencia de síntomas y signos de enfermedad mental, y no simplemente en la ausencia de elementos físicos que expliquen los síntomas del paciente.



---

---

Las siguientes situaciones hacen necesaria la referencia al psiquiatra:

1. Cuando el paciente presente evidencias inequívocas de alteración psicótica, como pérdida del sentido de la realidad, deterioro de las funciones mentales -ideas delirantes, alucinaciones, manía, confusión o alteración de la memoria-, o cuando sufra depresión o ansiedad severas, o síntomas disociativos, o disturbio grave del comportamiento social y personal o grado significativo de regresión del ego.
2. Cuando exista riesgo de suicidio, especialmente en pacientes deprimidos, que pueden intentarlo después de una respuesta inicial a las drogas antidepressivas aparentemente satisfactoria. Y no debe olvidarse que el riesgo suicida obliga a un interrogatorio adecuado y directo, ya que con frecuencia los enfermos no confiesan abiertamente sus ideas suicidas, o el riesgo sólo se infiere en forma indirecta, al apreciar ideas o fantasías relacionadas con la muerte. Entre 10 y 15% de los casos de depresión mayor presentan conducta suicida durante la vida y 2/3 partes de los suicidios ocurren en pacientes deprimidos.
3. Añadiría también que, la referencia es obligatoria cada vez que el médico se sienta desbordado por el paciente, bien porque no logre valorar adecuadamente la situación, o bien porque al apreciar su contratransferencia, la relación con el paciente le resulte angustiosa o de difícil manejo<sup>6</sup>.

### **ANSIEDAD Y DEPRESIÓN EN EL MARCO DE LA MEDICINA INTERNA**

Al intentar abordar la ansiedad y la depresión desde el punto de vista clínico, debe considerárselas como síndromes, ansioso y

depresivo, que como tales tienen un cortejo sintomático de matices, intensidad y duración variable y también, causas posiblemente diferentes, según la mayor o menor relevancia que guarden los factores genéticos, psicológicos o ambientales involucrados.

Grados variables de ansiedad o depresión pueden observarse como parte del cuadro clínico de los desórdenes psiquiátricos primarios, o como componente de un desorden de ajuste o adaptación ante un agente de estrés psicosocial, o como respuesta a las enfermedades médico-quirúrgicas o a la exposición a tóxicos y medicamentos.

En relación a los desórdenes psiquiátricos primarios, ellos presentan características distintivas básicas, que permiten su diferenciación e identificación<sup>4,5,7,8</sup>.

1. El término psicosis implica alteración en la apreciación de la realidad y deterioro del funcionamiento mental, manifestado por falsas creencias (ideas delirantes), sensaciones anormales (alucinaciones), confusión y alteración de la memoria, asociados a deterioro del funcionamiento social y personal. El otro uso del término implica un grado de regresión del ego como criterio de enfermedad psicótica. Efectivamente, en los desórdenes psicóticos idiopáticos existe marcada alteración de la conducta y seria distorsión para el pensamiento coherente y para la comprensión de la realidad, lo que es inferido por la comunicación ilógica y altamente idiosincrásica, la conducta desorganizada e irracional y grados variables de alteración del ánimo, que puede ir, desde la agitación hasta el decaimiento emocional severo. La esquizofrenia se caracteriza por pensamiento desordenado crónico, ánimo retraído y frecuente asociación con ideas delirantes y alucinaciones auditivas. Las psicosis breves,

- 
- 
- agudas o recurrentes, tienen una relación incierta con la esquizofrenia y con los desórdenes efectivos mayores. El desorden delirante o paranoia, se caracteriza fundamentalmente por la presencia de ideas delirantes.
2. En los desórdenes efectivos mayores, la depresión mayor y la manía, las manifestaciones psicóticas pueden formar parte del cortejo sintomático. Adicionalmente, se aprecia alteración del funcionamiento autonómico, expresado en los ritmos de actividad, sueño y apetito, conducta desordenada, anormalidad persistente del ánimo y riesgo de suicidio. Grados menores de estas manifestaciones ocurren en los desórdenes efectivos menores, la ciclotimia y la distimia (neurosis depresiva).
  3. Los desórdenes cognitivos, los delirios y las demencias, reconocen una causa neuropatológica, metabólica o tóxica, y se caracterizan clínicamente por confusión, desorientación, alteración de la memoria y desorganización de la conducta.
  4. Las neurosis o desórdenes ansiosos, son caracterizados fundamentalmente por la ansiedad, que es experimentada o expresada directamente como inaceptable y extraña (ego-distónica) o al ser modificada por mecanismos de defensa, aparece como un síntoma, tal como obsesión, compulsión, fobia o disfunción sexual. En los desórdenes ansiosos se conserva la capacidad para evaluar la realidad y aunque el sufrimiento e incapacidad llegan a ser severos, la conducta en buena parte no viola las normas sociales. Algunos casos tienen evolución aguda y transitoria, pero más frecuentemente, presentan un curso crónico o recurrente.

5. Los desórdenes de la personalidad, se distinguen por patrones característicos de pensamiento, sentimiento o conducta interpersonal, que son relativamente inflexibles y causan alteración funcional significativa o angustia evidente, Los rasgos de personalidad son reconocidos a partir de la adolescencia o al inicio de la vida adulta y se mantienen relativamente estables, a lo largo del tiempo y situaciones ambientales. En forma consistente, estos pacientes no tienen conciencia de enfermedad. Ellos incluyen personalidades típicas (evitativa, paranoide, dependiente, etc.) o patrones de conducta patológicos (alcohólicos, toxicómanos, antisociales, etc.).

Cierta cuota de ansiedad es ingrediente obligado de la vida y podemos afirmar con la seguridad de estar en lo cierto que, la ansiedad generalmente es una emoción no patológica, que sirve a los procesos adaptativos psicobiológicos. Constituye un sistema de aviso-alarma frente a una amenaza y prepara al organismo para la lucha o la huida. Esta "ansiedad normal" debe diferenciarse de la "ansiedad patológica", observada en los trastornos mentales.

La ansiedad, definida como una sensación difusa de aprehensión o inquietud, comúnmente vaga y desagradable, puede acompañarse de manifestaciones somáticas (opresión torácica, vacío epigástrico, latido cardíaco intenso, sudoración, cefalea, urgencia miccional o tensión muscular).

La ansiedad patológica es un síntoma cardinal de muchos procesos psiquiátricos y un acompañante casi inevitable de las enfermedades médicas o quirúrgicas. Además, las manifestaciones de ansiedad se asocian frecuentemente con depresión, especialmente con la distimia (depresión crónica "neurótica"), desorden de

---

---

pánico, agorafobia y otras fobias específicas, desorden obsesivo-compulsivo, desórdenes del apetito y muchos desórdenes de la personalidad. La ansiedad que se asocia típicamente a los desórdenes "psiconeuróticos", no es fácilmente explicable en términos psicológicos o biológicos; las hipótesis contemporáneas implican a la hiperactividad del sistema adrenérgico o a la disregulación del sistema serotoninérgico en el SNC.

Por tanto, es responsabilidad del Clínico establecer si la ansiedad es debida a enfermedad psiquiátrica primaria o si forma parte o es una reacción a la enfermedad médica o si resulta un efecto adverso del tratamiento.

Los desórdenes ansiosos afectan entre el 15 y el 20% de los casos de medicina clínica y 1/3 de

ellos tienen un origen orgánico. Se estima en 14,6% la prevalencia de los desórdenes ansiosos en la población general y a lo largo de la vida; 2/3 corresponden a fobias y 10% a crisis de pánico<sup>9</sup>.

Los desórdenes ansiosos o neurosis, en la terminología clásica, comprenden a la ansiedad generalizada, la agorafobia, la fobia específica y social, los desórdenes de pánico, los de estrés, los obsesivo-compulsivos y los de adaptación con estado de ánimo ansioso. Ellos causan malestar clínico significativo y pueden alterar el funcionamiento social o laboral. En estos casos el cuadro clínico no es atribuible a efecto medicamentoso o al abuso de drogas, ni forma parte de una enfermedad médica general (como el hipertiroidismo), ni de un trastorno psicótico o un desorden afectivo<sup>4,7,8</sup>.

En el desorden de ansiedad generalizada, la manifestación ansiosa es persistente y no realista y ocurre con ciertas actividades, como las que guardan relación con el rendimiento escolar o laboral. Un 80% de los casos se asocia a

depresión mayor, distimia o fobia social. Se piensa que el cuadro se origina por una aberración en la regulación del receptor de benzodiazepinas, que altera la unión de estas últimas al complejo del receptor GABA A/canales de ión cloruro.

En el desorden de pánico, ocurren episodios impredecibles y recurrentes de pánico, de comienzo brusco y acompañados de palpitaciones, temblor, sudoración, dificultad respiratoria, dolor torácico, parestesias, mareos, visión "borrosa", sensación de irrealidad o despersonalización, temor a perder el control o a enloquecer y sensación de muerte inminente. Con el paso del tiempo estos pacientes desarrollan ansiedad anticipada y evitan los sitios o situaciones que desencadenan el síndrome. La agorafobia, que se observa con frecuencia en desórdenes de pánico, es un temor irracional a estar en sitios abiertos donde el paciente "pudiera quedar atrapado o fuera incapaz de escapar". El desorden de pánico parece tener predisposición genética y agregación familiar. El episodio agudo se relaciona con incremento de las descargas noradrenérgicas del locus ceruleus y serotoninérgica del rafe dorsal. Estos casos son motivo de consulta relativamente frecuentes en las salas de emergencia y deben diferenciarse de otras enfermedades médicas agudas, como: cardiovasculares (infarto del miocardio, arritmias cardíacas, prolapso de la válvula mitral, estado hiperdinámico betaadrenérgico), endocrinas (hipertiroidismo, feocromocitoma, hipoglicemia), respiratorias o neurológicas.

Los desórdenes fóbicos se caracterizan por la aparición de temor marcado y persistente, ante la exposición a determinados objetos o situaciones. La evitación del estímulo fóbico altera el funcionamiento social y ocupacional. A diferencia de otros desórdenes ansiosos, en las fobias, la ansiedad aparece solamente ante la presencia del estímulo específico: espacios cerrados (claustrofobia), sangre, animales, etc.

---

---

En la fobia social, el paciente teme la presencia de personas no familiares, o a ser objeto de examen o evaluación por estas personas: temor a hablar en público, o al encuentro con personas extrañas, o al uso de baños públicos, etc. Con frecuencia las fobias se asocian con las crisis de pánico. Los desórdenes fóbicos tienen una prevalencia a lo largo de la vida de lo a 11%, muestran agregación familiar y se inician en la infancia o al comienzo de la vida adulta. La concordancia de agorafobia, fobia social y fobia a los animales, en gemelos del sexo femenino, es de 23 y 15% respectivamente, para gemelos mono y dizigóticos.

Los desórdenes de estrés postraumático ocurren en las personas expuestas a estrés emocional o físico que, dada su magnitud, sería igualmente traumático para cualquier otra persona, tales como, las experiencias ocurridas en combate, en campos de concentración, en accidentes serios, en catástrofes naturales, en asaltos o violaciones. Los pacientes muestran las siguientes características: reexperiencia emocional del trauma a través de sueños o pensamientos al despertar, evitación de los estímulos relacionados con el recuerdo del trauma y desarrollo de una actitud hipervigilante. Se piensa que el incremento de la actividad noradrenérgica en los sitios de proyección del locus ceruleus, en el hipocampo y la amígdala, facilita la codificación de la memoria al temor, la cual de esa manera persiste y resiste a su extinción.

En el desorden obsesivo-compulsivo, la ansiedad se origina ante ideas obsesivas, que son aliviadas por la ejecución de una conducta compulsiva, p. ej: ansiedad y temor a ser contaminado por gérmenes, que son aliviados por el lavado repetido de las manos. De esta manera pueden ocurrir conductas repetitivas (sacar cuentas varias veces, o reasegurarse que "la puerta está cerrada" o que "no hay nadie debajo de la cama", etc.), cuya realización puede ocupar más de 1 hora diaria. Los pacientes suelen ocultar sus

síntomas, al sentirse turbados o apenados por el contenido de sus pensamientos y la naturaleza de sus acciones, que reconocen como injustificados. El proceso suele iniciarse en la infancia o al comienzo de la vida adulta y a escala mundial, tiene una prevalencia de 2 a 3% a lo largo de la vida. La contribución genética a este desorden, es sugerida por la mayor concordancia en gemelos monozigóticos, que en los dizigóticos y por mostrar agregación familiar. Es más frecuente en el sexo masculino y en los primogénitos. Se piensa que el disturbo anatomofisiológico compromete al circuito neural frontal-subcortical, que comprende la corteza orbital frontal, el núcleo caudado y el globus pallidus; demostrándose un incremento en el metabolismo de la glucosa en la corteza orbital frontal y en el núcleo caudado. El núcleo caudado en particular, parece responsable de la adquisición y mantenimiento de los hábitos y del aprendizaje de las destrezas útiles para reducir las conductas obsesivo-compulsivas, lo que trae aparejada una disminución en el metabolismo de la glucosa en esas zonas.

La somatización es otro aspecto de los trastornos emocionales que reviste especial interés para el Internista. Ella es una respuesta humana universal, que consiste en la presencia de síntomas físicos debidos a eventos psicológicos o sociales. Las manifestaciones, que incluyen dolores, síntomas gastrointestinales, sexuales y pseudoneurológicos, suelen aparecer en respuesta a un evento psicológico, en la que los síntomas constituyen un lenguaje simbólico. En forma inconsciente, el enfermo busca llamar la atención y obtener ayuda de allegados y médicos, con la llamada ganancia secundaria. De manera típica, ellos sufren de incapacidad para interpretar las emociones (alexotimia); la ansiedad y la depresión son problemas frecuentes, al igual que los intentos de suicidio, por fortuna poco exitosos.

Otras variantes de los desórdenes somatoformes, que en su conjunto son responsables del 5% de

---

---

los casos de la consulta de atención primaria, incluyen a la conversión o neurosis histérica, tipo conversivo, en la cual el paciente refiere déficit de las funciones motora voluntaria o sensitiva y la hipocondriasis, que implica la existencia de temor no realista a padecer una enfermedad seria.

El síndrome de Munchausen, es una forma de enfermedad facticia, con manifestaciones dramáticas, severas y crónicas, donde el "papel de enfermo" es realmente gratificante. El médico debe saber que por sus características, estos enfermos hacen difícil el establecimiento de una relación médico-paciente satisfactoria y que están bajo riesgo de sufrir complicaciones iatrogénicas, habida cuenta de sus frecuentes consultas a médicos diferentes.

La depresión se define como la emoción o sentimiento psicopatológico de tristeza que puede acompañarse de síntomas somáticos, cambios en los ritmos biológicos y alteraciones neuroendocrinas. Es la manifestación fundamental de los trastornos afectivos (del ánimo), en sus dos formas más severas: la depresión mayor y el desorden bipolar, anteriormente denominado psicosis maníaco-depresiva<sup>4,7,8</sup>.

La depresión mayor se diferencia de los desórdenes bipolares por la ausencia de manía o hipomanía y se caracteriza por ánimo depresivo prolongado, tristeza, apatía o irritabilidad y una profunda pérdida en la capacidad para experimentar placer, en las actividades que normalmente deben suscitarlo (anhedonia). Suele haber variación diurna del ánimo, sintiéndose más afectados en la mañana. Usualmente se acompañan de variaciones en las funciones neurovegetativas, incluyendo patrón de sueño, apetito y peso, agitación motora o retardo, alteración en la concentración y en la toma de decisiones, sentimientos de vergüenza o culpa e ideas de muerte.

La relación etiopatogénica entre los desórdenes depresivos puros y los desórdenes bipolares no es bien conocida; la depresión ocurre con mayor frecuencia en las familias de individuos bipolares, pero lo contrario no es verdad, lo que sugiere que la etiopatogenia de los desórdenes depresivos es heterogénea.

Un 15% de la población general experimenta al menos un episodio de depresión mayor en algún momento de su vida y ella ocurre en 6 a 8% de los casos vistos en la consulta externa de atención primaria. En 10 a 15% de los casos la depresión es secundaria a enfermedad médica. Unos 2/3 de los casos de los desórdenes afectivos corresponden a depresión mayor y 12% a enfermedad bipolar. La incidencia de depresión aumenta con la edad y es 2 veces más frecuente en la mujer y estudios en gemelos demuestran que la mayor prevalencia femenina tiene base genética.

Los desórdenes depresivos unipolares se inician al comienzo de la vida adulta y pueden recurrir a lo largo de la vida. Después de un primer episodio depresivo, un 50 a 60% de los casos presentan al menos 1 ó 2 episodios adicionales. La duración del episodio no tratado varía desde unos meses hasta 1 ó más años. Algunos casos muestran un patrón de depresión estacional, cuya prevalencia aumenta en relación a la distancia que separa al paciente del ecuador. En favor del carácter genético de la enfermedad, la concordancia en gemelos monozigóticos (46%) es mayor que la de gemelos dizigóticos (20%). El paralelismo entre la disfunción afectiva, motora y cognitiva de los desórdenes unipolares y la observada en las enfermedades de los ganglios basales, sugiere que los ganglios basales y la corteza prefrontal, deben ser los sitios primariamente afectados.

---

---

Los desórdenes bipolares están caracterizados por oscilaciones del ánimo, que van desde la manía o la hipomanía hasta la depresión. Algunos pacientes sólo experimentan episodios recurrentes de manía. El episodio de manía se caracteriza por incremento de la actividad psicomotora, extroversión social excesiva, disminución de las necesidades de sueño, impulsividad, alteración del juicio y humor expansivo, grandioso o irritable. En la forma severa puede observarse delirio y pensamiento paranoide, indistinguible de la esquizofrenia. Un 15% de los pacientes, usualmente mujeres, presentan ciclos rápidos, que pueden asociarse a enfermedad tiroidea o al tratamiento antidepressivo prolongado. En los desórdenes bipolares, las evidencias en favor de la predisposición genética son significativas: la concordancia en gemelos monozigóticos es de 80% y los análisis de segregación sugieren herencia autosómica dominante.

La ciclotimia y la distimia, son consideradas formas menores de los trastornos afectivos. Otras enfermedades psiquiátricas, incluyendo trastornos de la personalidad, psicosis y neurosis, pueden acompañarse de ánimo depresivo. Para el Internista tiene especial importancia el conocer la llamada depresión reactiva, que ocurre en respuesta a enfermedades médicas o quirúrgicas. Se han utilizado algunos términos y esquemas para identificar a los pacientes deprimidos de buen y mal pronóstico. El esquema endógena vs reactiva es controversial, ya que supone la existencia de una depresión endógena de origen biológico y una reactiva de causa psicológica, basándose en la presencia o ausencia de un estrés precipitante identificable. Los términos psicótica vs neurótica permiten separar a los pacientes más severamente afectados de aquellos menos comprometidos y los términos primaria vs secundaria, diferencian a los pacientes con enfermedad afectiva, de las respuestas depresivas a otras enfermedades psiquiátricas o médicas.

La depresión asociada a enfermedades médicas, puede reflejar el estrés psicológico al enfrentar una determinada enfermedad, o puede estar causada por la enfermedad médica misma o por los medicamentos utilizados en ella, o puede simplemente coexistir con la enfermedad médica<sup>10</sup>.

La depresión se observa con mayor frecuencia en las enfermedades cardíacas (20 a 30% de los casos), en los enfermos con cáncer (25%) y en especial cáncer del páncreas y orofaringe (hasta 50%), en las enfermedades neurológicas, en particular, ACV, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y lesiones traumáticas del cerebro, en la diabetes mellitus (hasta 27%) y en las enfermedades de la tiroides, hipo o hipertiroidismo.

También hay que tener presente, que la depresión puede ocurrir como efecto secundario de los medicamentos, especialmente: antihipertensivos (betabloqueadores adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio), hipolipemiantes, antiarrítmicos, corticoesteroides, antibióticos, analgésicos, antiparkinsonianos y anticonvulsivantes.

## RESUMEN Y CONCLUSIONES

La adecuada evaluación del componente emocional del enfermo, en particular la ansiedad y la depresión, obliga al establecimiento de una relación médico-paciente sólida, respaldada en los valores humanísticos de nuestra profesión médica, que garantice el respeto a la integridad y libertad del paciente.

El Médico Internista debe conocer y manejar los trastornos emocionales, por las siguientes razones: 1. Por el carácter mismo de la especialidad, que hace posible la visión integral del paciente y su consideración como un todo indivisible; 2. Por ser la mente un producto físico y por tener los trastornos emocionales un sustrato

---

---

biológico; 3. Por la elevada prevalencia de la ansiedad y depresión en la práctica médica; 4. Por tener cabida los trastornos mentales dentro del amplio margen de la Medicina Interna, al estar comúnmente asociados con manifestaciones físicas y ser la respuesta común a las enfermedades médicas o quirúrgicas y 5. Pero el Internista debe también conocer sus limitaciones en el manejo de las enfermedades emocionales, que obligan a la consulta o referencia al psiquiatra. La referencia es obligada en presencia de manifestaciones psicóticas, ansiedad y depresión severas, desorden disociativo, alteración seria del comportamiento social y personal y ante el riesgo de suicidio.

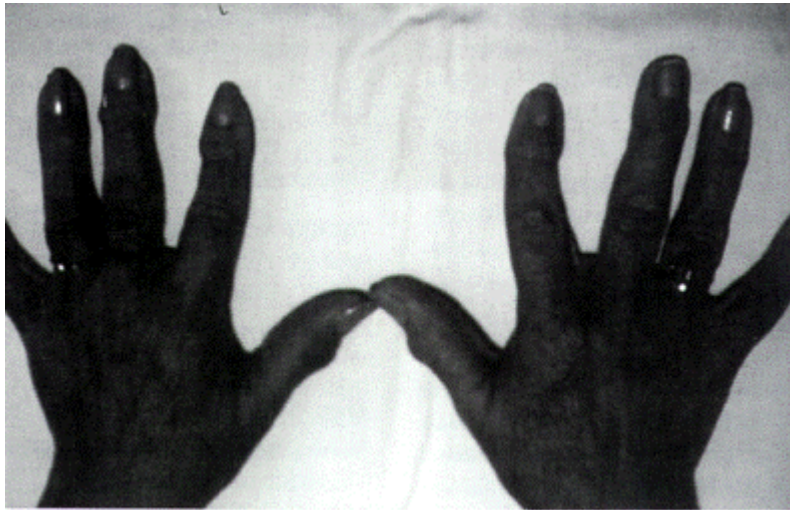
Los siguientes desórdenes mentales son motivo de consulta relativamente frecuente para el médico internista: 1. Desórdenes de pánico con o sin agorafobia, vistos en las salas de emergencia, que obligan al diagnóstico diferencial con procesos médicos agudos, especialmente, cardiovasculares, metabólicos y respiratorios; 2. Desórdenes adaptativos relacionados con factores de estrés de la vida cotidiana; 3. Desorden depresivo mayor; 4. Desórdenes somatoformes, como la conversión, la somatización y la hipocondriasis, cuyas manifestaciones físicas son debidas a eventos psicológicos y sociales; 5. Ansiedad y depresión "reactivas", que ocurren como respuesta psicológica a las enfermedades médicas o quirúrgicas y particularmente, en el área de la medicina clínica, las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, los procesos neurológicos y la diabetes mellitus; 6. Ansiedad y depresión que forma parte del cuadro clínico de una enfermedad médica, como ansiedad por hipertiroidismo o depresión por hipotiroidismo; y 7. Depresión debida a medicamentos, tales como, cortico esteroides, antihipertensivos, antiparkinsonianos y anticonvulsivantes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marsiglia I. La relación médico-paciente en la medicina contemporánea. *Med Intern (Caracas)*. 2000;16: 91-4.
2. Marsiglia I. Ansiedad y depresión en el marco de la Medicina Interna. *Med Intern (Caracas)*. 1993;8:101-8.
3. NIMH Epidemiologic Catchement Area Program (NIMH-ECA). 1988. Citado en: 7.
4. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In Goodman and Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill (New York). 1996. 9<sup>th</sup> ed. 18-19: 399-459.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association (Washington D.C.). 1994. 4<sup>th</sup> ed.
6. Marsiglia I. Actitud del médico ante la respuesta emocional del paciente. *Med Intern (Caracas)*. 1987;2:12-8
7. Kaplan HI. and Sadock BJ. *Synopsis of Psychiatry, Behavioral Sciences, Clinical Psychiatry*. Williams & Wilkins (Baltimore). 1991. 6<sup>th</sup> ed. 16:363-427.
8. Reus VI. *Mental Disorders*. In Harrison's *Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill (New York). 2001, 15<sup>th</sup> ed. 385:2542-2557.
9. Stoudeinire A. Epidemiology and psychofarmacology of anxiety in medical patients. *J Clin Psychiatry*. 1996;57:64-9.
10. Block SD. Assessing and managing depression in the terminally ill patient. *Ann Intern Med*. 2000;132:209.

Juan José Daza R.\*

**1) MANOS DE MUJER QUE SUFRE OSTEOARTROSIS.  
SE OBSERVAN LOS CLÁSICOS NÓDULOS DÍSTALES  
DE HEBERDEN**



**2) GANGRENA EN EL PIE DE MUJER QUE SUFRE  
DIABETES MELLITUS**



---

\* MASVMI. Hospital Militar



## ZINCURIA Y ZINCEMIA EN OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA

Freddy Contreras S\*, Nelson Simonovis\*\*, Néstor Ospino\*\*\*, Christian Fouilloux\*\*\*\*  
Alejandra Bolívar\*\*\*, Tatiana Macerro\*\*\* y Manuel Velasco\*\*\*\*\*

### RESUMEN

Los minerales y oligoelementos son esenciales para la salud del individuo, especialmente en las fases de crecimiento y durante la vejez. Al zinc, como elemento esencial se le ha atribuido un papel crucial en el crecimiento y en la estimulación de la formación ósea. Distintos autores han señalado la asociación entre la osteoporosis y la excreción urinaria de zinc y la hiperzincemia, sugiriendo que estos cambios en el metabolismo óseo resultan de una reabsorción ósea incrementada en la osteoporosis. Para el desarrollo de esta investigación, a un grupo de pacientes se le aplicaron criterios de inclusión y exclusión para seleccionar un grupo con características homogéneas. Se obtuvieron así, 62 pacientes con características semejantes a quienes se les realizó Densimetría Mineral Ósea (DMO), prueba que permitió dividir la población en dos grupos: grupo A, constituido por 32 mujeres postmenopáusicas sanas, y con un lapso mínimo de tres años de finalización de su último período menstrual, con diagnóstico de osteoporosis evidenciado por DMO y que cumplían criterios de inclusión, y el grupo B, constituido por 30 mujeres postmenopáusicas saludables, con masa ósea adecuada por DMO y que reunían los criterios establecidos, a las cuales se les realizó un muestreo intencional. La determinación de la zincemia en el grupo A,

resultó ostensiblemente mayor ( $m \pm ds = 2,13 \pm 0,41$ ) al compararla con el grupo B ( $m \pm ds = 1,44 \pm 0,42$ ) con un valor t de 6.223 y una  $p < 0,0001$ . Al comparar la zincuria entre los grupos en estudio los valores t y p evidencian diferencias ampliamente significativas, resultados que concuerdan con los obtenidos por otros grupos de investigadores. Los indicadores de discrepancia y exactitud de la zincemia y la zincuria son altamente indicativos del valor de estos parámetros como marcadores bioquímicos de reabsorción ósea para el diagnóstico de osteoporosis.

---

**Palabras clave:** Osteoporosis, zincemia, zincuria, densidad mineral ósea, menopausia.

---

### ABSTRACT

Minerals and trace elements are essential for human health, especially during the growing period of life and old age. Zinc, as an essential element, has been considered necessary for growth and stimulation of bone formation. Several authors have demonstrated association between osteoporosis, urinary zinc excretion and high levels of zinc in blood, suggesting that changes in bone metabolism are the results of elevated bone resorption in osteoporosis. To carry out this investigation we selected a group of 62 females with similar characteristics following the inclusion and exclusion pre-established criteria. To make two comparative groups determination of bone density was done to tire initial group and according to these results, we obtained: 1) group A formed by 32 postmenopausal healthy women, with at least three (3) years since their last menstrual period (LMP) and evidence of osteoporosis by

---

\* Médico Internista, Profesor Asistente de Fisiopatología, Jefe del Departamento de ciencias Básicas de la Escuela de Enfermería, UCV

\*\* Médico Internista, Profesor Asociado, Jefe del Departamento de Medicina Interna HUC, Escuela Luis Razetti, UCV

\*\*\* Residente medicina Interna H. Victorino Santaella. Los Teques.

\*\*\*\* Médico Interno. H. Victorino Santaella. Los Teques.

\*\*\*\*\* Farmacólogo Clínico, Profesor Titular de Farmacología, Jefe de la Cátedra de Farmacología Escuela de Medicina JM Vargas, UCV.

---

---

determination of bone density study and 2) group B: 30 postmenopausal healthy women non osteoporotic, to both groups we made intentional sampling for determination of blood zinc level and urinary zinc excretion. Group A showed considerably higher values ( $m \pm sd = 2,13 \pm 0,41$ ) when compared with group B ( $m \pm sd = 1,44 \pm 0,42$ ) with t value of 6.223 and  $p < 0,0001$ . When we compared urinary zinc excretion of both groups, t and p values showed significant differences. These results are in agreement with those reported by other groups of investigation. Zinc blood levels and urinary zinc excretion are biochemical markers with high reliability to determine bone reabsorption for the assessment and diagnosis of osteoporosis.

---

**Key words:** Osteoporosis, blood zinc levels, urinary zinc excretion, bone mass, menopause.

---

## INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por baja densidad ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consecuente aumento de la fragilidad y la susceptibilidad para la aparición de fracturas.<sup>1</sup> Histológicamente el problema se caracteriza por un descenso en el espesor de la capa vertical y en el número y tamaño de las trabéculas del hueso esponjoso.<sup>2</sup> El hueso cortical, la capa compacta que forma la cubierta externa del hueso, representa el 80% del esqueleto adulto y el hueso trabecular (esponjoso), consiste en una serie de placas delgadas que forman la red interior del hueso y representa el 20% restante.<sup>3</sup> El hueso cortical predomina en la diáfisis de los huesos largos y el trabecular en las vértebras, pelvis, huesos planos y en las epífisis de los huesos largos.<sup>4</sup>

Después de la terminación del crecimiento óseo lineal, la masa ósea aumenta por crecimiento radial hasta aproximadamente los 30 años de edad. La máxima reserva de hueso que obtiene un individuo se denomina pico de masa ósea (PMO), alcanzada generalmente entre los 20 y 30 años de edad, la cual es influenciada por la edad, sexo, factores genéticos, estatus hormonal, ejercicio e ingesta de calcio.<sup>5</sup> A partir de aquí y luego de un período transitorio de estabilidad, comienza la pérdida de hueso relacionada con la edad.<sup>4</sup> Inmediatamente después de la menopausia, se acelera la

pérdida de masa ósea, pudiendo alcanzar durante los primeros 5 años de la postmenopausia una tasa anual de pérdida del 1 al 5%.<sup>5</sup>

La osteoporosis afecta con mayor frecuencia a las mujeres postmenopáusicas, en una relación mujer:hombre que puede variar entre 3 y 8:1, es decir, entre 3 a 8 mujeres por cada hombre. La incidencia de la osteoporosis no está suficientemente establecida, no obstante se señala una incidencia de 25% para mujeres mayores de 45 años<sup>6</sup> y 50% para mujeres mayores de 60 años de edad.<sup>7</sup> De acuerdo con datos publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS),<sup>8</sup> el número de personas mayores de 65 años ha aumentado considerablemente en los últimos años, siendo en la actualidad este grupo poblacional cercano a 380 millones de personas, representando el 7% de la población total del mundo y de ésta, 80 millones son mayores de 80 años.

La osteoporosis es la enfermedad ósea metabólica más común,<sup>9</sup> aunque en nuestro medio su prevalencia real aún no está aclarada. Afecta entre 20 a 25 millones de residentes en los Estados Unidos, y está presente en cerca de 1 de 4 mujeres mayores de 65 años.<sup>9</sup> Cada año ocurren aproximadamente 1,3 millones de fracturas relacionadas con la osteoporosis (12 a 20% son fracturas de cadera).<sup>10</sup> Como mínimo el 50% de las mujeres tiene la probabilidad de sufrir fracturas espontáneas tardíamente en su vida como consecuencia de la osteoporosis postmenopáusica.<sup>11</sup>

Los países desarrollados tienen entre un 10% y un 17% de su población mayor de 65 años y la población total del mundo crece a una tasa de 1,7% anual y la de 60 años y más años crece a razón de 2,5% anual. De acuerdo con las proyecciones, en el mundo el número de fracturas de cadera aumentará marcadamente en el próximo medio siglo, especialmente en Asia y Latinoamérica, constituyendo la osteoporosis un problema de salud pública mundial.<sup>12</sup>

El incremento total de la población en la región, estará caracterizado por una proporción cada vez mayor de personas de edad avanzada, acompañándose este proceso con el incremento en la esperanza de vida, la cual se encuentra ubicada en 71 años para la mujer.

---

---

En Venezuela para 1998, la esperanza de vida para los hombres era de 69 años y de 75 años para las mujeres;<sup>13</sup> según los datos del último censo del año de 1990 y proyecciones para 1998,<sup>14</sup> el país tiene una población de 23.245.435 habitantes y el 8.9% de la población, es decir, 2.068.085, esta constituido por mujeres entre 45 y más años de edad, y 1.532.019 de 50 ó más años.

Para el año 2035 la proyección de la población total venezolana es de 38,192,162 habitantes con una población femenina de 19,141.192. Estas cifras indican que para el año 2035 en Venezuela una mujer de cada tres será climatérica o postmenopáusica. Este grupo por su edad y condición postmenopáusica es de riesgo para sufrir la enfermedad, con la consecuente disminución de la calidad de vida, incapacidad laboral, pérdida de la productividad y aumento en los costos de la asistencia médica, lo cual conforma un problema de salud pública en nuestro país.

En virtud del incremento en la esperanza de vida de nuestra población y dado que el 50% de las mujeres tiene la probabilidad de sufrir fracturas espontáneas tardíamente en su vida como consecuencia de la osteoporosis postmenopáusica,<sup>11</sup> se hace necesario determinar un parámetro útil, como indicador bioquímico de reabsorción ósea en mujeres osteoporóticas postmenopáusicas. El objetivo de este trabajo es determinar la relación entre los niveles de zincuria y zincemia en mujeres postmenopáusicas con masa ósea adecuada al compararlos con iguales determinaciones en mujeres osteoporóticas; simultáneamente determinar el valor de la zincuria y la zincemia como indicadores bioquímicos de reabsorción ósea en osteoporosis postmenopáusica.

## PACIENTES, MÉTODOS Y PROCEDIMIENTOS

Para el desarrollo de esta investigación se diseñó un estudio de tipo transversal de ocurrencia; la población, objeto de la investigación, estuvo conformada por los pacientes que asistieron a la consulta externa de Medicina Interna del Hospital Universitario de Caracas, entre enero y noviembre de 1998, a los cuales les fueron aplicados los criterios de inclusión y exclusión establecidos para seleccionar un grupo de pacientes con caracte-

terísticas homogéneas (pareo entre sujetos de estudio). Se obtuvieron así, 62 pacientes con características semejantes, a quienes se les realizó DMO, prueba que permitió dividir la población en dos grupos: grupo A, constituido por 32 mujeres postmenopáusicas sanas, y con un lapso mínimo de tres años de finalización de su último período menstrual, con diagnóstico de osteoporosis evidenciado por DMO y que cumplían criterios de inclusión, y el grupo B, constituido por 30 mujeres postmenopáusicas saludables, con masa ósea adecuada por DMO y que reunían los criterios establecidos. En ambos grupos se realizó un muestreo intencional o dirigido a los sujetos que cumplían los siguientes criterios de exclusión:

1. Hábito alcohólico (cualquier cantidad).
2. Contextura pequeña [peso  $\leq$  a 40 Kg. y/o índice de masa corporal (IMC) menor o igual a 19].
3. Enfermedades asociadas: tirotoxicosis, síndrome de Cushing, artritis reumatoidea, anemia hemolítica, enfermedad hepática, hiperparatiroidismo, enfermedad de Paget, insuficiencia renal, síndrome de malabsorción intestinal.
4. Uso de drogas: levo-tiroxina de reemplazo, glucocorticoides, estrógenos o progestágenos, difenilhidantoína, captopril y tiazidas, oligoelementos (zinc, magnesio) y que reunían los siguientes criterios de inclusión: 1) Consentimiento riel paciente a participar en el estudio; 2) Cese de la menstruación espontánea de por lo menos un año de evolución; 3) Osteoporosis evidenciarla por DMO; 4) Mujeres con masa ósea adecuada.

Luego de la selección, a los fines de recabar la información se diseñaron 2 instrumentos de recolección de datos: Historia clínica tipo encuesta que incluía una primera parte con datos generales y antecedentes médicos, dietéticos y una segunda parte que incluía examen físico general. En el segundo instrumento se recogía toda la información obtenida del análisis de las muestras de sangre, orina y DMO efectuada a cada sujeto de estudio. A todas las pacientes se les extrajo sangre en ayunas para la determinación en suero de: calcio, creatinina, fósforo, fosfatasa alcalina, analizada por métodos colorimétricos. También se determinaron la concentración plasmática de zinc y de fosfatasa ácida

---

---

tartrato resistente (isoenzima plasmática 5 de la fosfatasa ácida total TRAP), mediante inmunoensayo, usando anticuerpos monoclonales específicamente dirigidos contra la isoenzima ósea. Se consideran valores normales de TRAP entre 3,8- 9,9 UI/L.

Simultáneamente se determinaron en muestra de orina de 24 horas, creatinina, calcio y zinc. Se utilizó para la determinación de la zincuria y la zincemia el método de espectrometría de absorción atómica (RAS), con un equipo Shimadzu AA-670. Se ajustó el equipo con una lámpara de cátodo hueco específica para zinc. Sensibilidad de la técnica 0,1 ppm (0,01 mg/1000 ml). Se estandarizó y optimizó el método en un trabajo previo,<sup>15</sup> donde se analizaron los resultados de la zincuria y la zincemia de mujeres pre y postmenopáusicas sanas. Se establecieron los valores normales de referencia para la zincuria en 24 horas en 460-800 mg/24 horas (0,46-0,86 ppm) y para la zincemia de 0,9 a 1,4 mg/ml y se concluyó que la AAS es más sensible, menos costosa y aumenta el coeficiente de variación para muestras diluidas. La zincuria, a los efectos de este trabajo, fue definida como la concentración de zinc presente en una muestra de orina de 24 horas, determinada por el método de espectrometría de absorción atómica. Los valores de referencia para la zincuria en 24 horas corresponden a 0,46-0,86 ppm. La zincemia fue definida como la concentración de Zinc presente en una muestra de sangre cuyos valores oscilan entre 0,9 y 1,4 mg/ml, determinada por espectrometría de absorción atómica.

A los dos grupos se les practicó densimetría mineral ósea (DMO) por el método de absorciometría por fotón doble con un densímetro Lunar DP3, en columna lumbar (L2-L4) en proyección posteroanterior y triángulo de Wards en cadera. Los resultados se expresan en gramos de hidroxapatita por unidad de área (gr/cm<sup>3</sup>), y se valoran de acuerdo al patrón densimétrico de la serie de 875 españoles (547 mujeres y 328 hombres), libres de enfermedad crónica, sin alteraciones degenerativas y que no ingerían medicamentos que pudieran haber influido sobre la masa ósea.<sup>16</sup> Estos valores de referencia son similares a los obtenidos en otras series de población de raza blanca (Estados Unidos, Reino Unido, Australia, Brasil, Francia).<sup>17,18</sup> La comparación de los resultados de la DMO se hace con sujetos sanos, del

mismo sexo, en el momento cuando el esqueleto presenta su mayor madurez, con edad comprendida entre 20 y 40 años, y se evalúan de acuerdo a un porcentaje respecto a la DMO de la población joven y también expresándolo en el número de desviaciones estándar que varíen de los valores medios alcanzados por una población de sujetos sanos (Z score). El valor utilizado para determinar la masa ósea adecuada incluye un valor para la DMO de no más de una desviación estándar (DE) por debajo o por arriba del promedio para adultos jóvenes. Se consideran umbrales de fractura los valores de DMO inferiores a 0,94 gr/cm<sup>2</sup> para la columna lumbar en proyección PA e inferiores 0,65 gr/cm<sup>2</sup> para el cuello femoral<sup>19,20</sup> Asimismo, se consideró la osteoporosis como un trastorno en el cual existe una disminución de la masa ósea sin un cambio notable en la relación de hueso mineralizado y hueso no mineralizado que determina un valor de DMO de más de .2,5 desviaciones estándar (DE) por debajo del promedio para un adulto joven, según recomendaciones de la OMS.

## ANÁLISIS DE DATOS

Los resultados de este estudio se presentan en tablas y figuras con las características homogéneas de la población, los valores medios y las desviaciones típicas para el total de sujetos, según las características estudiadas. Las diferencias entre las medidas se calcularon utilizando la prueba «t de Student». A las variables en estudio se les calculó la razón de productos cruzados para determinar la fortaleza de la asociación. Además, se determinó la *Sensibilidad*, definida como la probabilidad de obtener un resultado positivo en pacientes con la enfermedad; o la proporción de pacientes con la enfermedad cuya prueba es positiva<sup>21</sup> y la *Especificidad*, definida como la probabilidad de obtener una prueba negativa en individuos sin la enfermedad; o la proporción de sujetos que no tienen el trastorno cuya prueba es negativa. Simultáneamente se determinaron los límites de confianza para establecer la asociación clínica de la prueba. También se determinó la *Razón de Verosimilitud positiva y negativa* que expresa las posibilidades de que el resultado de la prueba ocurra en un paciente con la enfermedad, en comparación con aquellos sin la enfermedad, con un intervalo de confianza del 95%.

## RESULTADOS

Las características de edad, sexo, tipo y tiempo del cese de la menstruación y datos antropométricos (IMC) están presentes en la Tabla 1; tales resultados se expresan en porcentajes, media y desviación estándar.

**Tabla 1**  
**Características generales de la población**

Característica	Condición	Valor
Población	62 pacientes	100%
Sexo	Femenino	100%
Edad	52,323	52,323 ± 6,47 (m ± ds)
Cese de la menstruación	> 3 años	100%
Espontánea	58 pacientes	93,55%
Quirúrgica	4 pacientes	6,45%
Hábito alcohólico	Ausente	100%
Enfermedades asociadas (criterios de exclusión)	Ausente	100%
Uso de drogas (criterios de exclusión)	Ausente	100%
Contextura (IMC)	27,04 Kg/m <sup>2</sup>	27,04 ± 3,02 (m ± ds)

Fuente: Datos obtenidos de la encuesta elaborada a cada paciente.  
IMC = índice de masa corporal

Con base en la homogeneidad de las características descritas en la Tabla 1 y en virtud de no existir diferencias significativas entre los parámetros séricos y urinarios, Tabla 2, en la población en estudio, se decide el análisis comparativo entre los grupos A (mujeres postmenopáusicas osteoporóticas) y B (mujeres postmenopáusicas con masa ósea adecuada) para evaluar las variables objeto de la presente investigación.

El índice de masa corporal (IMC) no evidencia diferencias significativas entre ambos grupos, aunque el grupo A presenta un IMC mayor. El calcio sérico en ambos grupos se observó entre límites normales (8-10,2 mg/dl), sin variaciones significativas entre ambos grupos. La fosfatasa alcalina varió desde 77 a 155 UI/L (VN:45-115 UI/L), con una media en el grupo A de 104, la media en el grupo B fue de 99,233. El fósforo sérico y la calciuria no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Los valores medios de la TRAP (fosfatasa ácido tartrato resistente) resultaron más elevados en el grupo A (VN: 3, 8-9,9 UI/L) 9,739 ± 1,091 en comparación con el grupo B. Los valores de DMO obtenidos en el grupo B se encontraron por encima del umbral de fractura, tanto en columna lumbar como en el cuello femoral, a diferencia de los hallazgos del grupo A, en el cual se evidenciaron medias estadísticas dentro del umbral de riesgo de frac-

**Tabla 2**  
**Características de la población estudiada**  
**(valores medios y desviaciones estándar)**

Característica	Grupo A (m ± ds)	Grupo B (m ± ds)	P
N	32	30	
IMC Kg/m <sup>2</sup>	27,03	26,02	0.18 (ns)
Edad (años)	51,344 ± 7,29	50,16 ± 4,68	0.20 (ns)
Calcio sérico (mg/dl)	9,013 ± 0,869	9,410 ± 0,627	0.05 (ns)
Fosfatasa alcalina (UI/l)	104 ± 22,6	99,23 ± 25,01	0.24 (ns)
Fósforo sérico (mg/dl)	2,7 ± 1,3	2,5 ± 0,4	0.4 (ns)
Calciuria (mg/24h)	155,9 ± 70,19	148,08 ± 82,98	0.69 (ns)

Fuente: Datos obtenidos de la encuesta elaborada a cada paciente. IMC = índice de masa corporal; ns = no significativo.

**Tabla 3**  
**Comparación entre los grupos A y B por un método sérico**  
**TRAP y DMO**

<b>Característica</b>	<b>Grupo A</b> <b>(m ± ds)</b>	<b>Grupo B</b> <b>(m ± ds)</b>	<b>P</b>
TRAP (UI/L)	9,73 ± 1,09	5,26 ± 1,29	<b>0,0001</b>
C.LUMBAR L2 - L4 (gr/cm2)	0,90 ± 15	1,12 ± 0,14	<b>0,0001</b>
C.LUMBAR L2 - L4 (%)	76,09 ± 13,96	99,32 ± 7,664	<b>0,0001</b>
Z - score	- 2.5 ± 0.6	+1.0 ± 1.2	<b>0,0001</b>
T. DE WARDS (gr/cm2)	0,650 ± 0,194	0,933 ± 0,083	<b>0,0001</b>
T. DE WARDS (%)	77,66 ± 17,08	98,56 ± 8,80	<b>0,0001</b>
Z - score	- 2.6 ± 0.6	+1-1 ± 1.2	<b>0,0001</b>

**Fuente:** Datos obtenidos de la encuesta elaborada a cada paciente. TRAP = Fosfatasa ácida tartrato resistente; DMO = Densidad Mineral Ósea; T = Triángulo; C = Columna.

tura tanto en sus valores absolutos como en sus medias y desviación estándar, datos corroborados con la Z score, Tabla 3. Obtenidos estos resultados los cuales evidencian diferencias significativas entre ambos grupos, es posible establecer la comparación de los dos grupos midiendo la zincemia y la zincuria, Tabla 4.

La media de excreción de zinc en valores absolutos, corregida por excreción de creatinina en el grupo de las mujeres postmenopáusicas, grupo A, estuvo significativamente por encima de la media del grupo B, Tabla 4. Datos similares se obtuvieron al medir la zincemia. Al determinar el valor p entre ambos grupos, los resultados evidencian francas diferencias entre ambos.

La razón de productos cruzados, para la zincuria 48,6 y para la zincemia de 50, es elevada; lo cual demuestra que existe una franca asociación entre la condición hiperzincuria e hiperzincemia con la osteoporosis.

A los efectos de este trabajo se consideró a la DMO por DPA como prueba de oro para el diagnóstico de osteoporosis, lo cual permitió usar los resultados del zinc en orina de 24 horas de ambos grupos para establecer los casos verdaderos positivos y negativos y los casos falsos positivos y negativos; para calcular la sensibilidad, especificidad y razón de verosimilitud se utilizó el programa estadístico MediCalc.

**Tabla 4**  
**Comparación entre la zincemia y la zincuria**

<b>Característica</b>	<b>Grupo A</b> <b>(m ± ds)</b>	<b>Grupo B</b> <b>(m ± ds)</b>	<b>Valor</b> <b>t</b>	<b>p</b>
<b>N</b>	<b>32</b>	<b>30</b>		
Zincemin (mg/dl)	2,13 ± 0,41	1,44 ± 0,42	6.223	<b>0,001</b>
Creatinina (mg/24h)	71,21 ± 11,56	83,98 ± 12,74	4.137	<b>0,005</b>
Zincuria (mg/crear. 24 h)	427,44 ± 88	279 ± 83	6.796	<b>0,001</b>

**Fuente:** Datos obtenidos de la encuesta elaborada a cada paciente.

## SENSIBILIDAD - ESPECIFICIDAD Y VALOR DE VEROSIMILITUD DE LA ZINCURIA

Sensibilidad =  $[a/(a + c)] \times 100 = [27/(27 + 5)] \times 100 = 0.84 = 87,5\%$

Especificidad =  $[d/(b + d)] \times 100 = [27/(3 + 27)] \times 100 = 0.90 = 73,3\%$

Intervalo de confianza CI 95% (71,0 - 96,4)

Intervalo de confianza CI 95% (54,1 - 87,7)

Prevalencia = Casos de Osteoporosis / Población en Estudio

Prevalencia =  $32/62 = 0,51$

Razón de Verosimilitud Positiva = Sensibilidad / (1 - Especificidad)

Razón de Verosimilitud Positiva = 3,28 con un valor punto de cohorte diagnóstico para la prueba de 336 mg de zinc en orina de 24 horas.

Razón de Verosimilitud Negativa =  $(1 - \text{Sensibilidad}) / \text{Especificidad}$

Razón de Verosimilitud Negativa = 0,17

La sensibilidad de la prueba zincuria fue de 87, 5%, con una especificidad de 73,35%, utilizando un intervalo de confianza del 95%. La razón de verosimilitud positiva obtenida fue de 3,28 con un valor punto de cohorte diagnóstico de 336 mg/creatinina en orina de 24 horas, lo cual denota la posibilidad de que una mujer presente osteoporosis cada 3,28 veces que un sujeto tenga valores de zincuria de 336 mg/mg de creatinina en orina de 24 horas. La razón de verosimilitud negativa obtenida es baja 0,17.

## SENSIBILIDAD - ESPECIFICIDAD Y RAZÓN DE VEROSIMILITUD DE LA ZINCEMIA

Sensibilidad =  $[a/(a + c)] \times 100 = [25/(25 + 7)] \times 100 = 93,8\%$  CI 95% (79,2 - 99,1)

Especificidad =  $[d/(b + d)] \times 100 = [28/(2 + 28)] \times 100 = 73,3\%$  CI 95% (54,1 - 87,7)

Prevalencia = Casos de Osteoporosis / Población en Estudio

Prevalencia =  $32 / 62 = 0.51$

Razón de Verosimilitud Positiva = Sensibilidad / (1 - Especificidad) Razón de Verosimilitud Positiva = 3,52 con un valor punto de cohorte diagnóstico de 1,6 mg de zinc en sangre.

Razón de Verosimilitud Negativa =  $(1 - \text{Sensibilidad}) / \text{Especificidad}$ .

Razón de Verosimilitud Negativa = 0,08

La sensibilidad de la prueba de zincemia fue de 93,8%, con una especificidad de 73, 35%, utilizando un intervalo de confianza del 95%. La prevalencia de osteoporosis registrada en la población en estudio fue de 0,51. La razón de verosimilitud positiva obtenida fue de 3,52 con un valor punto cohorte diagnóstico de 1,6 mg de zinc en plasma; lo cual sugiere la posibilidad de padecer osteoporosis cada 3,52 veces que un sujeto tenga valores de zincemia de 1,6 mg de zinc en sangre, al compararlos con una mujer postmenopáusica con masa ósea adecuada. La razón de verosimilitud negativa obtenida es de 0,08 lo cual indica que una mujer tiene la posibilidad de tener la enfermedad cada 0,08 veces que la zincemia resulte elevada.

**Tabla 5**  
**Índices de exactitud predictiva de la prueba**

Prueba	Prevalencia	Sensibilidad (95% CI)	Especificidad (95% CI)	VP+ (95% CI)	VP- (95% CI)
Zincuria	0,51	87,5% (71 - 96,4)	73,3% (54,1 - 87,7)	3,28	0,17
Zincemia	0,51	93,8% (79,2 - 99,1)	73,3% (54,1 - 87,7)	3,52	0,08

El valor punto de cohorte diagnóstico para la zincuria fue de 336 mg en orina de 24 horas. El valor punto de cohorte diagnóstico para la zincemia fue de 1,6 mg en sangre. CI = Intervalo de confianza. VP+ = Razón de verosimilitud positiva. VP- = Razón de verosimilitud negativa.

---

---

## DISCUSIÓN

La osteoporosis es una enfermedad crónica, compleja y multifactorial, que puede progresar silenciosamente por décadas hasta que las características fracturas aparecen tardíamente en la vida. Debido a que no hay síntomas hasta que las fracturas ocurren, pocas pacientes son diagnosticadas a tiempo con el fin de administrarles una terapia efectiva. Esta enfermedad predominante en las mujeres, tiene una elevada incidencia en ellas, debido a la pérdida acelerada de hueso que comienza cuando la función ovárica disminuye con el climaterio y continúa por varios años después de la menopausia.

En nuestra serie, partiendo de una población susceptible de osteoporosis con una característica común, el estado de postmenopáusica, se comparó un grupo de mujeres postmenopáusicas ( $n = 32$ ), la mayoría con más de 5 años desde el último sangrado menstrual, sin enfermedades crónicas asociadas ni consumo de oligoelementos, con osteoporosis evidenciada por DMO y determinación en sangre de TRAP (grupo A), con un grupo de mujeres igualmente postmenopáusicas ( $n = 30$ ), con masa ósea adecuada determinada por DMO y TRAP en límites normales (grupo B) para evaluar el comportamiento de la concentración de zinc en sangre y la excreción de zinc en orina de 24 horas. Los hallazgos evidencian diferencias significativas entre ambos grupos cuando se compararon a través de parámetros típicamente fidedignos de osteoporosis, como son la fosfatasa ácida tartrato resistente en sangre y la DMO en columna lumbar L2-L4 y triángulo de Wards. En ambos casos el valor  $p < 0,0001$  fue ampliamente significativo (Tabla 5).

La densimetría ósea es un procedimiento incruento de evaluación cuantitativa de la masa ósea indispensable para el diagnóstico de osteoporosis. Según criterio de la Organización Mundial de la Salud (OMS), valores inferiores a -2,5 desviaciones estándar del valor normal son indicadores de osteoporosis. La fosfatasa ácida tartrato resistente como marcador bioquímico de reabsorción ósea puede predecir el cambio en la densidad mineral ósea.<sup>22</sup> Además, puede proporcionar una indicación del riesgo de fracturas.

Lindsay R.<sup>23</sup> e investigadores del Hospital Helen Hayer de Nueva York, concluyeron que los marcadores bio-

químicos no pueden reemplazar la densimetría ósea en serie, con el fin de obtener una determinación precisa del cambio en la masa ósea en la mayoría las áreas más relevantes.

Cuando se comparó el grupo A, utilizando la zincemia y la zincuria con el grupo B, se obtuvo un valor  $p < 0,0001$  ampliamente significativo. La determinación de la zincemia en el grupo A resulta ostensiblemente mayor ( $m \pm ds = 2,13 \pm 0,41$ ) al compararla con el grupo B ( $m \pm ds = 1,44 \pm 0,42$ ) con un valor  $t$  de 6.223 y un valor  $p < 0,0001$ . Estos hallazgos concuerdan con los establecidos por el grupo de Lucena, Arévalo, Linares. Hernández y col,<sup>24</sup> quienes midieron las concentraciones de zinc y cobre y la relación que existe entre ambos elementos, en muestras de suero de mujeres clasificadas en grupo A: mujeres con masa ósea adecuada y B: mujeres con osteoporosis, siguiendo criterios de selección. Este grupo mostró que existían evidencias significativas entre los grupos de mujeres analizadas y les permitió inferir que la relación cobre/zinc es un factor a tomar en cuenta en los estudios de osteoporosis.

Nuestros hallazgos al comparar la zincemia entre los grupos en estudio se contraponen a los resultados obtenidos por el grupo de Arévalo, Lucena, Valeri, y col,<sup>25</sup> quienes realizaron un estudio comparativo de la relación zinc/creatinina en mujeres pre y postmenopáusicas con osteoporosis y con masa ósea adecuada, con y sin terapia de reemplazo hormonal en una muestra de 100 mujeres seleccionadas de acuerdo a criterios de inclusión. Las concentraciones de zinc en suero y orina se determinaron por espectrometría de absorción atómica. El análisis estadístico aplicado mostró que no existían diferencias significativas entre los cinco grupos analizados para los promedios de la concentración de zinc en suero.

Al comparar la zincuria entre los grupos en estudio los valores  $t$  y  $p$  evidencian diferencias ampliamente significativas, resultados que concuerdan con los obtenidos por otros grupos de investigadores. Arévalo, Lucena, Valeri, y col<sup>25</sup> al comparar mujeres con masa ósea adecuada y mujeres osteoporóticas, evidenciaron que la relación zinc/creatinina urinaria presentaba diferencias estadísticas significativas entre los grupos en estudio. Estos resultados igualmente concuerdan con lo obteni-



---

---

do en otros estudios; Contreras, Fernández<sup>26,27</sup> y Herzberg, Foldes, Steinberg, Menczel,<sup>28</sup> quienes en un estudio con mujeres osteoporóticas determinaron que la mayoría postmenopáusica tenían aumento en la excreción urinaria de zinc y se concluyó que una mujer que tenga una excreción urinaria de zinc mayor de 800 mg/creatinina orina de 24 horas, tiene cerca de un 90% de probabilidad de padecer de osteoporosis. Resultados similares obtuvieron Szathmari et al.<sup>29</sup> Mas aún, en un estudio realizado por Herzberg, Lusky, Blonder y Frenkel muestra que la excreción urinaria de zinc ocurre no solamente en mujeres con osteoporosis establecida, sino también en mujeres sanas en la menopausia temprana, de manera que la pérdida de zinc elevada es reflejo de la rata actual de recambio óseo acelerado, antes de que los valores de densidad de mineral óseo lleguen a niveles de osteoporosis<sup>30</sup>.

Las pruebas de discrepancias (razón de productos cruzados), realizadas para determinar la asociación entre zincemia y osteoporosis, y zincuria y osteoporosis, sugieren una buena asociación entre la condición osteoporosis y la hiperzincuria e hiperzincemia.

La sensibilidad o proporción de pacientes con osteoporosis, cuya zincuria resulta en rango elevado fue de 87,5% y la especificidad de la prueba fue de 73,3% con un intervalo de confianza del 95%. Estos resultados concuerdan con estudios previos<sup>26</sup> en los cuales la sensibilidad obtenida para la zincuria fue de 66% y la especificidad del 80%. La razón de verosimilitud positiva efectuada a la zincuria fue de 3,28 con un valor punto de cohorte diagnóstico de 360 mg/gr de creatinina en orina de 24 horas. Es decir, que una mujer que tenga un valor de zincuria de 360 mg/creatinina en orina de 24 horas tiene una posibilidad del 87,5% de padecer de osteoporosis, cada 3,28 veces que se compare a esa mujer con una mujer postmenopáusica con masa ósea adecuada. Estos hallazgos se correlacionan a los obtenidos por Herzberg, Foldes, Steinberg, Menczel<sup>28</sup>

Al comparar la zincemia entre los grupos en estudio los valores t y p evidencian diferencias ampliamente significativas, resultados que concuerdan con los obtenidos por otros grupos de investigadores. La razón de verosimilitud positiva con un intervalo del 95% indica la po-

sibilidad que una mujer con zincemia igual o superior a 1,6 mg en suero tenga una posibilidad del 93,8% de tener osteoporosis. La razón de verosimilitud negativa es bastante baja, 0,08, lo cual concuerda con los hallazgos obtenidos.

La mayoría de los marcadores bioquímicos de recambio óseo resultaron normales en pacientes con osteoporosis, este hecho puede deberse a que esta enfermedad es una condición, en la cual sólo modificaciones sutiles en la actividad de la remodelación ósea pueden conducir a pérdidas sustanciales de la masa ósea después de un largo período de tiempo. Hay que tener presente que una determinación aislada en sangre u orina de algún marcador es apenas un pequeño reflejo del activo y complicado metabolismo óseo, que pudiera estar influenciado entre otras variables, por el grado de recambio óseo para el momento de la toma de muestra.

Hay que considerar que los resultados obtenidos en este estudio provienen de una muestra relativamente pequeña, si se toma en consideración el porcentaje de mujeres de nuestra población que se encuentran a riesgo de sufrir la enfermedad. Además, es un estudio de prevalencia con una muestra dirigida a una población altamente susceptible de osteoporosis postmenopáusica (51%) obtenido en un solo centro hospitalario, que eventualmente no representa el total de las características de nuestra heterogénea población, razón por la cual se sugieren estudios con una población mayor y en varios centros simultáneamente para poder extrapolar estos resultados a la población en general.

## CONCLUSIONES

Es evidente que existe una relación entre la excreción de zinc en orina de 24 horas y la aparición de la osteoporosis y que la relación zinc/creatinina urinaria es un factor a tomar en cuenta en los estudios de osteoporosis. A juzgar por nuestros resultados la zincuria parece estar asociada a la osteoporosis. La zincemia como indicador bioquímico de osteoporosis parece ser altamente eficiente. Los indicadores de discrepancia y exactitud de la zincemia y la zincuria son altamente indicativos del valor de estos parámetros como

marcadores bioquímicos de reabsorción ósea para el diagnóstico de osteoporosis.

Si bien es cierto que los marcadores bioquímicos no pueden reemplazar la densimetría ósea en serie, con el fin de obtener una determinación precisa del cambio en la masa ósea en la mayoría de las áreas más relevantes, hoy día resultan muy interesantes los marcadores bioquímicos de reabsorción, en virtud de su uso para evaluar la actividad de la enfermedad, su tasa de pérdida ósea y como herramienta indispensable en el seguimiento de la respuesta al tratamiento de esta enfermedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Consensus Development Conference: Diagnosis, Prophylaxis, and Treatment of Osteoporosis. *Ann J Med.* 1993;94:646-650.
2. Krane S, Holick M. Metabolic Bone Disease. Osteoporosis. En Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Fauci AS, Kasper DL, ed. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* Thirteenth Edition, New York. Mac Graw Hill. 1994;72-84.
3. Lyles K. Osteoporosis en el anciano. En Kelley W, ED. *Medicina Interna.* Buenos Aires. Ed. Panamericana 1993:2624-2631.
4. Riggs BL, Melton J. Involutional Osteoporosis. *N Engl J Med.* 1986; 314:1676-1686.
5. Lambing Ch. Osteoporosis prevention, detection, and treatment. *Post graduate Medicine* 2000;107(7);37-56.
6. Beck SJ, Nordin BEC. Histological assessment of osteoporosis by iliac crest biopsy. *J Pathol BSCT* 1960;80:301-339.
7. Christiansen C. Prevention and treatment of osteoporosis with hormone replacement therapy. *Int J Fertil* 1993;38 (Suppl 1):45S-54S.
8. Barret-Connor E. Epidemiologist and the menopause: A global overview. *Int J Fertil* 1993; 38(Suppl 1):6-14.
9. Melton JL, Eddy DM, Johnston C Jr. Screening for Osteoporosis. *Ann Int Med* 1990;112:516-528.
10. Peck WA, Riggs BL, Bell NH. Research directions in osteoporosis. *Am J Med* 1988; 84:275-282.
11. Christiansen C, Rigg BJ, Rodbro P. Prediction of rapid bone loss in post menopausal women. *Lancet* 1987;85:1105-1108
12. Johnston CC, Melton LJ III, Lindsay R, Eddy DM. Clinical indication for bone mass measurements. *J Bone Miner Res* 1989; 4(Suppl 2):1-28.
13. Ministerio de Sanidad y Asistencial Social. Dirección de Epidemiología. Caracas 1995, 1996, 1997.
14. Oficina Central de Estadística e Informática (OCEI). Venezuela: Estimaciones y Proyecciones de Población 1950-2035. Caracas 1995.
15. Carucci M, Cevallos JI, Caraballo A, Murillo M, Escalona A. Determinación de la zincuria por plasma inducido por acoplamiento (ICP) y por espectrometría de absorción atómica. Laboratorio de Investigaciones Clínicas del Decanato de la Facultad de Medicina de la U-C-V- Jornadas ASOVAC. Mérida, 1994.
16. Del Río I, Pavía J, Puchal R. Determinación de valores de normalidad de la masa ósea en columna lumbar. Población española. II Symposium de la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral: Sevilla, 3 al 5 de mayo 1989.
17. Mazess H, Barden H, Ettinger M. Spine and femur density using a dual photon absorptiometry in US white women. *Bone Miner.* 1987;2:211-219.
18. Stevenson JC, Less N, Davenport M, Cuts MP, Ganger KF. Determination of bone density in normal women risk factor for future osteoporosis? *Brit Med J.* 1989;3:924-928.
19. Del Río L, Pavía J. Determinación del umbral de fractura en columna vertebral. II Symposium de la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral. Sevilla, 3 al 5 de mayo, 1989.
20. Napal J, García J, Del Amo ME, Riancho J, Gonzáles, J. III Symposium de la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral. Oviedo, 25 al 28 de septiembre 1991.
21. Dawson B-Saunders, Trapp RG. Evaluación de procedimientos diagnósticos en: *Bioestadística Médica.* 2da. ED México: Editorial El Manual Moderno 1998:275-294.
22. Hansen M, Overgaard K, Riis B, Christiansen C. Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 year study. *Brit Med J* 1991;30A:961-964.
23. Lindsay R. Estrogen deficiency. En Riggs, Melton, J, Editors osteoporosis etiology, diagnosis and management. 2da Ed. Philadelphia: Lippincott Raven Publisher; 1995-41-142.
24. Lucena ME, Arévalo E, Linares de ML, Hernández G, et al. Relación Cu/Zn en mujeres pre y postmenopáusicas del Estado Mérida. IV Congreso Iberoamericano de Osteología y Metabolismo Mineral. Caracas junio de 1988. Memoria.
25. Arévalo GE, Lucena De I, Valeri L, et al. Análisis Comparativo de la relación Zinc/Creatinina en mujeres pre y postmenopáusicas con osteoporosis y con masa ósea adecuada, con y sin terapia de reemplazo hormonal. IV Congreso Iberoamericano de Osteología y Metabolismo Mineral. Caracas junio, 1988. Memoria.
26. Contreras F, Fernández M. Valor de la Zincuria en la osteoporosis postmenopáusica. Trabajo especial de grado. Universidad Central de Venezuela, Caracas, 1995. .
27. Fernández M, Contreras F, Castro E, Carucci M, Blanco M de; Cevallos J. Valor de la Zincuria en la Osteoporosis Postmenopáusica; *Med Intern.* 1997;13:195-203.
28. Herzberg M, Foldes J, Sternberg R, Menczel J. Zinc excretion in osteoporotic women. *J. Bone Miner Res.* 1990;5(3):251-257.
29. Szathmari M, Steczek L, Szucs J, Hallo T. Cin Curites Osteoporosis Nokben. *Orv.Hetil.* 1993;134(7):911-4. (Abst).
30. Hertzberg M, Lusky A, Blonder J, Frenkel Y. The effect of estrogen replacement therapy on zinc in serum and urine. *Obstetric & Gynecology* 1996;87(6):1039.

## DETERMINACIÓN DE PATRONES DE SUBFRACCIONES DE LIPOPROTEÍNA DE BAJA DENSIDAD (LDL), EN PACIENTES CON LIPEMIA POSTPRANDIAL POR ELECTROFORESIS CAPILAR\*

Jorge Castro\*\*, Mary Lares\*\*, Oswaldo Obregón\*\*\* y Marietta Borges\*\*\*\*

### RESUMEN

Diferentes evidencias experimentales sugieren que las Lipoproteínas de baja densidad (LDL), las mayores transportadoras de colesterol en sangre, están involucradas en la fase temprana del proceso aterogénico, como resultado de su modificación oxidativa. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) comprenden subfracciones discretas, denominadas patrón A y B, que varían en su composición química y tamaño molecular. Particularmente la subfracción pequeña y densa (LDL-B) ha sido asociada con un incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, las metodologías que permiten la separación de fracciones de LDL como electroforesis en geles de gradientes o centrifugaciones diferenciales, son técnicas bastante laboriosas. Basándose en esto, se decidió evaluar la técnica de electroforesis capilar en gel de poliacrilamida a 3%, para la determinación y cuantificación de las subfracciones de LDL. Para evaluar este objetivo, se empleó plasma de pacientes en ayunas y postprandial, los cuales fueron comparados con subfracciones de VLDL, LDL-A y LDL-B, HDL obtenidas por centrifugación discontinua. Se tomaron 50 microlitros de plasma o de la fracción de lipoproteína y 5 microlitros de azul de bromocresol, colocándose directamente sobre el gel de 3% poliacrilamida. La corrida se realizó a 5 mA.

por capilar, hasta que el frente recorriera aproximadamente 4 cm., el gel fue teñido en una solución de Sudan Black. Los resultados evidenciaron que la fracción de VLDL y HDL se ubican en la parte superior e inferior del gel, y se observaron dos bandas prominentes entre Rf 0,20 y 0,60 las cuales correspondían con las bandas presentes en las fracciones de LDL-A y LDL-B obtenidas por centrifugación. Cada paciente demostró un patrón de LDL propio el cual se modificaba en las muestras postprandial. Los resultados indicaron, que las modificaciones de la técnica de electroforesis capilar, permite de manera rápida y sencilla el análisis de las subfracciones de LDL, de importancia en la investigación clínica, pudiéndose realizar como un ensayo de rutina de laboratorio.

---

**Palabras clave:** lipoproteínas, subfracciones y electroforesis.

---

### ABSTRACT

Experimental evidence suggests that low density lipoproteins (LDL), are involved in the early phase of the atherogenic process, due to their oxidative modification. LDL comprise discrete subfractions A and B patterns, that vary both in chemical composition and molecular size. The small, dense subfraction (LDL-B) has been associated with increased cardiovascular risk. However laboratory methods for the separation of LDL fractions are tedious, fin this basis, we decided to evaluate the capillary electroforesis in 3% polyacrylamide gel technique for determining and quantifying LDL subfractions. We utilized plasma from patients in the fasting and postprandial state. Subfractions of VLDL, LDL-A, LDL-B and HDL were compared after discontinuous centrifugation. 50 microlitres of plasm of the lipoprotein fraction and 5 microlitres of bromocrenol blue were directly applied on the 3% polyacrylamide gel. Tests were

---

\* Ganador del Primer premio de Carteles Médicos en XXXVII Jornadas Científicas nacionales 2000 Coloquios Médicos del Hospital Militar Dr. "Carlos Arvelo" y Presentado en el XV Congreso Panamericano de Endocrinología COPAEN 2000 Bariloche-Argentina.

Trabajo realizado en el Departamento de Endocrinología. Laboratorio de Investigaciones Endocrinológicas. Hospital Militar Dr.«Carlos Arvelo», Caracas, Venezuela,

\*\* Biólogos del Laboratorio de Endocrinología

\*\*\* Médico Jefe del Departamento

\*\*\*\* Médico Adjunto

---

---

run at 5 mA, per capillary until the front had moved 4 cm. Tire gel was stained with a Sudan Black solution. Results evidenced

that VLDL and HDL fractions are on the upper and lower portions of the gel. Two prominent bands, between Rf 0,20 and 0,60, corresponded to the LDL-A and LDL-B obtained by centrifugation. Each patient showed a distinct LDL pattern which was modified in the postprandial samples. Results showed that the modification in the capillary electrophoresis technique permit rapid and simple analysis of LDL subfractions so important in clinical investigation. Thus permitting its utilization as a routine laboratory assay.

---

**Key words:** lipoproteins, subfractions and electrophoresis

---

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares, son la principal causa de mortalidad en nuestro país. La hipertrigliceridemia, es un importante factor predictor independiente de enfermedades coronarias. Diferentes estudios, han demostrado una correlación positiva entre los niveles de triglicéridos plasmáticos y el riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>1</sup>.

Unas de las principales moléculas involucradas en la fase temprana del desarrollo de la arteriosclerosis, son las lipoproteínas de baja densidad (LDL), las mayores moléculas transportadoras de colesterol en la sangre. Las LDL son hidrolizadas en la superficie arterial, a partículas más pequeñas que pueden atravesar la intima; allí ocurre la modificación química de estas moléculas por radicales libres que inician la peroxidación de los lípidos. La modificación oxidativa de las LDL, conlleva a un incremento en la toma de estas partículas modificadas, por los macrófagos, y a la formación de células espumosas<sup>2,3</sup>.

Las lipoproteínas de baja densidad, son una población heterogénea de partículas, que varían en tamaño, densidad, composición y metabolismo. El tamaño de la molécula y el contenido de colesterol libre decrece, mientras que la densidad y cantidad de proteína incrementa.<sup>4</sup> Las LDL han sido clasificadas en diferentes subfracciones que van de las partículas grandes ricas en ésteres de colesterol (LDL-I) a pequeñas, densas, pobres en ésteres de colesterol (LDL-IV). El predominio de una subfracción de LDL grande, caracteriza al patrón

normolipémico o patrón A, mientras que el patrón B es asociado a la subfracción LDL-III<sup>5</sup>.

Las partículas de lipoproteína pequeña y densa, son más aterogénicas, debido a que penetran más fácilmente la intima, y son más susceptibles a la oxidación, por presentar una baja cantidad de antioxidante y un alto contenido de ácidos grasos polinsaturados. Adicional a esto, la adquisición de mayor cantidad de ésteres de colesterol en las partículas de mayor residencia en la circulación (como remanentes), las hace más aterogénicas, por la cantidad de ésteres de colesterol que transporta a la pared arterial<sup>6</sup>.

El análisis de las lipoproteínas, es esencial en la caracterización de indicadores importantes para la susceptibilidad a la aterosclerosis. Estas lipoproteínas, pueden ser separadas por diferentes métodos como ultracentrifugación, electroforesis, cromatografías, precipitación, métodos de inmunoensayos y más recientemente por espectroscopia en resonancia magnética nuclear. Muchos de estos métodos son técnicamente tediosos, consumen mucho tiempo, requiere el uso de equipos costosos, o se necesitan grandes volúmenes de muestras de sangre o plasma.

## OBJETIVO

En el siguiente trabajo evaluamos modificaciones de la técnica de electroforesis capilar aplicada para la caracterización de patrones de lipoproteínas de baja densidad, en pacientes que asisten a la consulta del Servicio de Endocrinología. Las modificaciones realizadas sobre la técnica, permiten realizar ésta de una manera más rápida y sencilla.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Obtención de plasma de pacientes con lipemia postprandial

El plasma fue obtenido de pacientes con 14 horas de ayuno. Se les extrajo 10 ml de sangre periférica en tubos Vacutainer con EDTA (toma basal), y a continua-

---

---

ción se les suministró una dieta con sobrecarga de grasas (100 gr). Luego, a las seis y ocho horas se extrajo el plasma para la determinación de la lipemia postprandial. La sangre fue centrifugada a 1.000 por 20 minutos. Al plasma obtenido de esta manera, se le determinó colesterol y triglicéridos por kits enzimático-colorimétrico (INVELAB, C.A.), las HDL por precipitación y ueterminación por kits enzimático colorimétrico (INVELAB, C.A.)

### **Obtención de subfracciones de lipoproteínas por ultracentrifugación**

La determinación de las subfracciones de lipoproteínas obtenidas por ultracentrifugación, se basó en una modificación de la técnica descrita por Lindgren y col, 1961.

### **Electroforesis capilar de lipoproteínas**

Para la separación de las lipoproteínas presentes en el plasma de pacientes con lipemia postprandial, se empleó una cámara de electroforesis capilar marca Buchler Instrument modelo Polyanalys BV-136377 (Labconco Co). Se emplearon geles de poliacrilamida al 3% (0,6 ml acrilamida 30%; bisacrilamida 0,8%; 2,5 ml tris 1,5 M pH 8,8; 6,1 ml agua bidestilada; 50 pl PSA 10%; 5 p TE-MED), y buffer de corrida (Tris 25 mM pH 8,3; Glicina 192 mM). Se tomaron 50 Al de los plasmas basales y postprandiales y/o de las fracciones purificadas por ultracentrifugación, y se mezcló con 5 Al de azul de biomofenol.

Las muestras con el colorante, se aplicaron directamente sobre la superficie superior del gel. Las condiciones de la corrida fueron de 5 mA por capilar, hasta que el frente de colorante avanzara 4 cm. desde el sitio de aplicación (aproximadamente 40 min de corrida). Posterior a la corrida se fijaron las proteínas en una solución 10% de ácido acético glacial por lo min. Los geles fueron teñidos con Sudan Black (1 gr de Sudan Black en 40 ml de solución decolorante) en agitación y por aproximadamente 20 min. El exceso de colorante sobre el gel fue lavado con solución decolorante (4 gr de NaCl en 20 ml agua destilada y 20 ml de etanol). Adicionalmente se hizo una de-

coloración con una solución 40% alcohol isopropílico y lo % ácido acético.

### **Cuantificación de las fracciones de lipoproteínas**

La cuantificación de las lipoproteínas se realizó en un densitómetro (Biorad Co., USA), usando una curva de calibración con cantidades conocidas de lipoproteínas.

## **RESULTADOS**

### **Determinación de la Lipemia Postprandial**

Para la realización del siguiente ensayo, se emplearon sueros de pacientes de la consulta del Servicio de Endocrinología del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo de Caracas, los cuales no tomaban medicamentos que alteran el metabolismo de los lípidos, así como antioxidantes. En la Tabla I, se muestran los valores promedios de colesterol (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), HDL-Colesterol (mg/dl) y LDL-Colesterol (mg/dl), para dos grupos de pacientes quienes se basaron de acuerdo al valor de triglicéridos basales. El grupo normal corresponde a aquellos individuos cuyos valores de triglicéridos se encontraban por debajo de 200 mg/dl. El grupo con hipertrigliceridemia fue de aquellos individuos cuyo valor basal de triglicéridos era igual o mayor a 200 mg/dl.<sup>7</sup>

El grupo de los pacientes con lipemia postprandial cuyos valores basales se encontraban por encima de los 200 mg/dl, a las seis horas postprandial, logran casi duplicar el valor de triglicéridos basales y posteriormente el valor decae pero se ubica por encima del valor basal. Otra observación importante de estos pacientes son los valores de HDL, los cuales se encuentran por debajo de los valores normales establecidos en nuestro laboratorio (hasta 35 mg/dl).

Alas fracciones de lipoproteínas obtenidas por electroforesis, se les determinó la concentración de colesterol y triglicéridos, determinándose la proporción de estos, a fin de corroborar a qué subfracción pertenecía. La cantidad de lipoproteínas presente se determinó utilizando el método descrito por Lowry y col (1951), en presencia de SDS.

**Tabla I**  
**Valores de Colesterol (Col), Triglicéridos basales (Tg Basal), a las 6 y 8 horas postprandial (Tg 6H PP y Tg 8H PP respectivamente), HDL Colesterol (HDL-C) y LDL Colesterol (LDL-C), expresados en mg/dl y con su error estándar**

Grupo	Col	Tg Basal	Tg 6H PP	Tg 8H PP	HDL-C	LDL-C
Normal (n=4)	101,2 ± 40	109,8 ± 33	116,5 ± 32	113,7 ± 37	39,3 ± 4	105,0 ± 15
Hipertg. (n=7)	194,0 ± 48	211,70 ± 8	326,80 ± 20	266,80 ± 36	26,6 ± 5	125,1 ± 30

### Electroforesis Capilar

Para la caracterización de las subfracciones de lipoproteínas presentes en cada paciente, se determinó el Rf, el cual es un índice de la migración de las proteínas en el gel con respecto al frente de colorante. Los valores de Rf se encuentran entre 0 y 1. Debido a que la electroforesis se realizó en ausencia de agentes reductores y desnaturizantes, la separación de las lipoproteínas se hace basándose en su tamaño, donde las proteínas que van a migrar más rápido van a ser aquellas de menor tamaño.<sup>8</sup>

El uso de las lipoproteínas separadas por ultracentrifugación,<sup>9</sup> permitió además identificar las diferentes fracciones en el gel. Las lipoproteínas de alta densidad (VLDL), se ubicaron cercanas al frente de corrida y presentaron una mayor migración- Por su parte la fracción de quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), se ubicaron cerca al sitio de aplicación de la muestra. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se ubicaron en la porción intermedia del gel, observándose una buena resolución de bandas discretas, lo cual no ocurre con las fracciones de VLDL y HDL.

Para la caracterización de bandas de LDL, nos basamos en el índice Rf,<sup>10</sup> donde toman las bandas de lipoproteínas ubicadas por encima de un Rf de 0,36 como marcadoras de enfermedad cardiovascular. Estos autores trabajaron con un grupo de personas con evidencias de enfermedad cardiovascular y otro grupo sin evidencia de enfermedad cardiovascular. El grupo de pacientes con enfermedad cardiovascular, presentó un patrón de lipoproteínas donde se observaba un predominio de bandas por encima del Rf de 0,36. De acuerdo al Rf presentado por cada banda, estos autores clasifican a las lipoproteínas en LDL-I a LDL-IV.

En nuestro trabajo, a fin de simplificar el análisis, se decidió tomar el valor de Rf 0,36 para definir el patrón predominante para cada paciente. Los patrones para cada individuo fueron únicos, en donde se pudo observar la presencia de una o dos bandas, en cualquiera de las regiones definidas para patrón A y patrón B.

En la Tabla II que se muestra a continuación, se presentan los valores de proteínas presentes en cada banda (en mg) de tres pacientes, determinados por densitometría óptica.

En la tabla con los resultados de pacientes normales y pacientes con hipertrigliceridemia, se puede observar que en los pacientes normales el predominio de banda es aquella correspondiente al patrón denominado A. La banda correspondiente al patrón B, corresponde a un % de la banda del patrón A. Con respecto a las bandas para las diferentes tomas postprandiales, se observa un pequeño aumento en la fracción patrón B, y una disminución en el patrón A, sin embargo no se altera la proporción de las lipoproteínas. Esta tendencia de una mayor proporción (o ausencia de patrón B), fue observada en los pacientes normales.

Por el contrario en los pacientes con hipertrigliceridemia, se observó una mayor proporción de las lipoproteínas del patrón B. En estos pacientes, la banda cuyo Rf se encuentra entre los valores de 0,12 a 0,17, corresponde a la fracción de VLDL. La distancia recorrida por esta fracción, pudiera indicar que se trata de una VLDL más pequeña, ya que normalmente esta banda se observa muy cercana al punto de aplicación. Similar al caso anterior se observa una disminución en las lipoproteínas del patrón A, mientras que hay un incremento del patrón B. Sin embargo en el último punto de la lipemia postprandial, el patrón principal corres-

**Tabla II**  
**Valores de proteínas (µg) para las distintas**  
**bandas observadas por la tinción con Sudan**  
**Black. Se indica el Rf de cada banda observada,**  
**ronde valores de Rf mayores a 0,36 corresponde**  
**a LDL patrón B**

Paciente	Muestra	Rf banda	Proteínas (µg)
Normal	Basal	0,25	377,05
		0,45	62,4
	6H PP	0,23	368,28
		0,45	67,8
	8H PP	0,22	333,71
		0,45	70,3
Hipertigliceridemia	Basal	0,12	186,35
		0,30	251,36
		0,56	290,37
	6H PP	0,16	117,07
		0,32	277,37
		0,50	329,37
	8H PP	0,17	164,68
		0,43	342,38

ponde al más aterogénico. En este grupo, se observó en todos los casos una predominancia de las bandas de lipoproteínas del patrón B.

## DISCUSIÓN

Debido a que las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte de nuestro país, es de primordial importancia el tratamiento preventivo de estas enfermedades.<sup>11</sup> Para lograr una prevención eficaz, es necesaria la caracterización de aquellos indicadores que estarían involucrados directamente con el desarrollo de la enfermedad. La hipertigliceridemia es uno de los factores involucrados en el proceso aterogénico, y esta dada por un exceso de las lipoproteínas transportadoras de triglicéridos. La prolongada remanencia de las lipoproteínas, hace que éstas se carguen de ésteres de colesterol, los cuales convierte en una partícula más pequeña y densa, que atraviesa fácilmente la intima y es susceptible a modificaciones oxidativas haciéndola más aterogénica.

En nuestro laboratorio, como parte de la investigación clínica aplicada a la prevención de enfermedades cardiovasculares, se evaluó la determinación de estas subfracciones de lipoproteínas pequeñas y densas utilizando la técnica de electroforesis capilar. La separación de las fracciones de lipoproteínas se pueden realizar por distintas metodologías, las cuales se basan en las diferentes propiedades de estas partículas como son la densidad, tamaño, la fracción de apoproteínas presentes, etc. Sin embargo muchas de ellas consumen mucho tiempo o requieren de una tecnología muy costosa. La electroforesis capilar, es una de las metodologías más sencillas y rápidas para la separación de subfracciones de lipoproteínas.

Las modificaciones de la técnica realizada en nuestro laboratorio, simplifican el proceso de separación, ya que la muestra es aplicada directamente sobre el gel, sin la necesidad de preparar geles de carga para la aplicación de la muestra. El uso de poro del gel al 3% permitió una buena resolución de la fracción de LDL, sin embargo, no permitió una separación de las fracciones de VLDL, la cual se encontraba en muchos casos cerca o en el origen del gel. La tinción específica de las lipoproteínas con Sudan Black, evidenció mi patrón único para cada paciente, pudiendo presentar una o dos bandas ubicadas, en las regiones definidas para los patrones A o B.

La validez de la técnica quedó demostrada, comparando las lipoproteínas del plasma, con aquellas obtenidas por centrifugación por flotación en gradiente. Los pacientes cuyos valores basales de triglicéridos se encontraron por encima de 200 mg/dl, presentaron una distribución de lipoproteínas con Rf por encima de 0,36, lo cual pudiera indicar que estas lipoproteínas que son de menor tamaño, corresponderían al denominado patrón B. A pesar de que estas partículas con Rf mayor de 0,36 se encontraron también en algunos de los pacientes denominados normales, las lipoproteínas correspondientes al patrón A se encontraron siempre en mayor proporción.

Los resultados aquí presentados, demuestran que las modificaciones realizadas sobre la técnica de electroforesis capilar, permiten una rápida y sencilla caracterización de los patrones de LDL, permitiendo que esto pueda ser realizado como un ensayo de rutina en el laboratorio

---

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ooi TC and Ooi DS. The atherogenic significance of an elevated plasma triglyceride level. *Critical Review Clin Lab Sci* 1998; 35:4 98-516
2. Witztum J and Steinberg. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991;88:1785-1792
3. Esterbauer H, J Gebicki H and Jurgen G. The role of lipid peroxidation and antioxidant in oxidative modification of LDL. *Free Radical Biol Med* 1992;13:341-490
4. Shen Ms, Krauss RM, Lindgren FT and Forte TM. Heterogeneity of serum low density lipoprotein in normal human subjects. *J Lipid Res* 1981; 22:236-244
5. Austin MA, Hokanson JE and Brunzell JD. Characterization of low density lipoprotein subclasses: methodologic approaches and clinical relevance. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5:395-403
6. Bittolo-Bon G and Cazzolato G. Analytical capillary isotachopheresis of total plasma lipoprotein: a new tool to identify atherogenic low density proteins. *J Lipid Res* 1999;40:170-177
7. Obregón Oswaldo. Hipertrigliceridemia, Lipemia-Post-Prandial. Lp(a). *Conceptos Actuales en Aterotrombosis*. 1998;1:10-14
8. Schmitz GU, Borgmann U and G Assmann. Analytical capillary electrophoresis: a new technique for the analysis of lipoprotein and lipoprotein subfraction in whole serum. *J. Chromatogr.* 1985;320:253-262
9. Havel R, Eder HA, Bragdon JFI. The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J Clin Invest* 1955;4:1345-1353
10. Lamarche BA, Tchernof S, Moorjani B, Catin G, Degenais P, Lupien and Despres. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. *Circulation* 1997;94:69-75.
- 11- Aviram M. Modified forms of low density lipoprotein and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1993;98:1-9



## TUMOR GERMINAL EN EL MEDIASTINO

Maria Salette Rincón, Adriana Bettiol, Delia Camargo, Miriam Colmenares, Simón Peraza, Clara Porras, Wilmer Pérez, Jorge García Tamayo, Cathy Hernández (\*)

### RESUMEN

Los tumores primarios de células germinativas son raros fuera de los órganos genitales, pero pueden surgir en el cuerpo pineal y regiones sacrococcigea y paraaórtica, localizándose con frecuencia en el compartimiento anterior del mediastino, (menos del 1% de los tumores mediastínicos). El seminoma y el carcinoma de células embrionarias son los más frecuentes, especialmente en hombres jóvenes y mujeres, con una relación de 4:1. Dado que son muy malignos, no sorprende que 80-90% de los pacientes estén sintomáticos cuando se diagnostican.

Se describe el caso de un paciente masculino, de 19 años de edad, quien refirió aumento de volumen en región anterior de hemitórax izquierdo, de tres meses de evolución, hipertermia no cuantificada, dolor costal derecho, tos seca y disnea que fue progresando hasta la ortopnea; concomitantemente pérdida de peso no cuantificada. Laboratorio: alfafeto proteína: 521,68 u/l, LDH: 257 u/l, antígeno carcinoembrionario: 12,12 mg/ml, gonadotropina coriónica: 0.0001 u/l. Ecosonografía testicular: normal, TAC de tórax: múltiples imágenes de conglomerados en compartimientos mediastínicos. Se realizó toracotomía anterior exploratoria, observándose masa tumoral mediastínica cuyo resultado inmunohistoquímico reportó: tumor de células germinales: Seminoma. Ante lo poco frecuente de la localización mediastínica de los tumores germinales se reporta el caso y se revisa la literatura.

---

**Palabras claves:** tumor germinal, tumores del mediastino.

---

\* Servicio de Medicina Interna. Servicio de Oncología. Postgrado Medicina Interna. Hospital Central de San Cristóbal. Unidad de Anatomía Patológica. Centro de Control de Cáncer Gástrico Dr. Luis Anderson, San Cristóbal, Edo. Táchira. NOVAAPATH. Laboratorio de Patología Molecular, Caracas, Venezuela.

### ABSTRACT

Primary tumors of germinal cells are seldom found in organs other than the genitals, but can arise in the pineal body, sacrococcygeal and paraortic areas, especially in the anterior compartment of the mediastinum. Seminomas and carcinomas of embryonic cells are more frequent in young patients. Due to their malignancy, 80 , 90% of the patients have symptoms when the diagnosis is established. We describe the case of a 19 year-old man who came to our hospital complaining of a 3-month painful enlargement in his left anterior thorax, fever, orthopnea and dry cough. He had also lost an unknown amount of weight. The lab tests showed the following:  $\alpha$ -feto protein 521,68 v/l, LDH 257 v/l, CEA 12 mg/ml and GTC 0,0001 v/l. Testis ultrasonogram was normal; chest tomography: multiple nodules in the mediastinum. An anterior thoracotomy was performed and a tumoral mass was found the immunohistochemical study was reported as a seminoma.

### INTRODUCCIÓN

El mediastino es la cavidad central del tórax limitada a ambos lados por los espacios pleurales, en sentido inferior por el diafragma y en la superior por la base del cuello.<sup>1</sup> Ningún otro compartimiento tiene actividad fisiológica más intensa que éste. De igual manera, una gran porción del desarrollo embrionario de los aparatos circulatorio, respiratorio y digestivo ocurre en el mediastino. Los trastornos neoplásicos se manifiestan con frecuencia en esta región y originan un amplio espectro de cuadros patológicos. En este sistema el compartimiento anterior del mediastino se sitúa por delante del corazón y abarca en sentido cefálico hasta la mitad anterior

de la base del cuello, donde se sitúa su unión con el compartimiento posterior. Éste se localiza por detrás de corazón y llega en sentido cefálico hasta la ase del cuello, donde la parte anterior de las vértebras torácicas superiores forma su límite con el compartimiento anterior. El compartimiento anterior contiene el timo y cantidades variables de tejido adiposo, areolar y linfático<sup>2</sup>.

Una elevada proporción de las lesiones mediastínicas se manifiesta como masas en las radiografías<sup>3</sup> y muchas son neoplasias o quistes, mientras un número reducido son inflamatorias o infecciosas<sup>4</sup>.

La distribución de los tumores y quistes mediastínicos en adultos tienen frecuencias similares en muchas series de importancia. Los tumores neurogénicos son los más corrientes (20%), seguidos por los timomas, quistes congénitos y linfomas. En la serie de adultos, el 25-35% de los tumores mediastínicos primarios son malignos; el cáncer más frecuente es el linfoma, seguido por el timoma y tumores mesenquimatosos<sup>5</sup>.

El tumor de células germinales extragonadal es raro y acontece de un 1-4% de los tumores de células germinales.<sup>6</sup> Este tipo de cáncer es agresivo y suele verse en adultos jóvenes,<sup>7,8,9</sup> la literatura lo reporta presente en hombres blancos en edades de 20 a 30 años<sup>9</sup>.

## CASO CLÍNICO

Se trata de paciente masculino de 19 años de edad, de ocupación estudiante, natural y procedente de Pregonero (Edo. Táchira), quien consultó al Hospital Central Dr. José María Vargas de San Cristóbal, el 13 de diciembre de 1999, por presentar aumento de volumen en región anterior de hemitórax izquierdo de tres meses de evolución, hipertermia no cuantificada, dolor costal derecho, tos seca y disnea progresiva hasta la ortopnea; concomitantemente pérdida de peso no cuantificada.

*Al examen físico de ingreso:* TA: 120/60 mmHg; Fc: 100 lat x'; Fresp: 24 resp x'; IMC: 19.41 Kg/m<sup>2</sup>; Temp: 39 °C. Regulares condiciones generales febril, hidratado, disneico, con ingurgitación yugular, pulso yugular >6 cm Tórax asimétrico, con tumefacción redondeada de 5 cm de diámetro en línea paraesternal izquierda con 3er y 4to espacio intercostal izquierdo, de consistencia



Figura 1. Ecosonografía testicular sin alteraciones. Normal



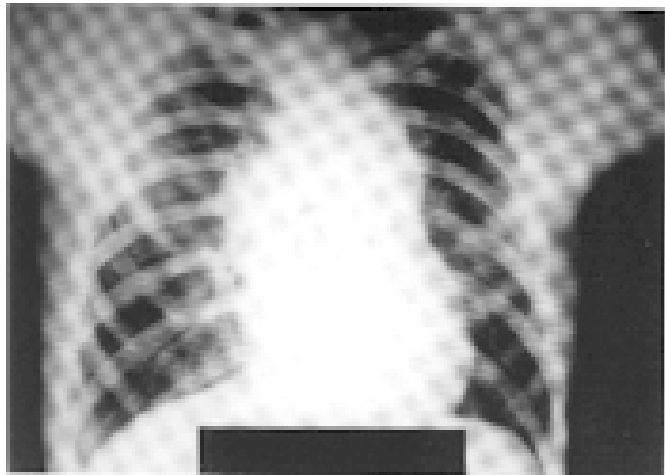
Figura 2. Ecosonografía testicular sin alteraciones. Normal

renitente, dolorosa a la digitopresión, adherida a planos profundos. MV presente, disminuido en ambas bases pulmonares con crepitantes en 2/3 inferiores de campo pulmonar derecho y base izquierda. Ruidos cardíacos rítmicos con soplo sistólico II/IV en foco tricuspídeo, irradiado a foco mitral. ,

*A nivel abdominal:* Ruidos hidroaéreos presentes, normales, distendido, doloroso en hipocondrio derecho, reflujo hepatoyugular (+), onda ascítica (+) con hepatomegalia dolorosa.

*Genitales:* Testículos en escroto, normales.

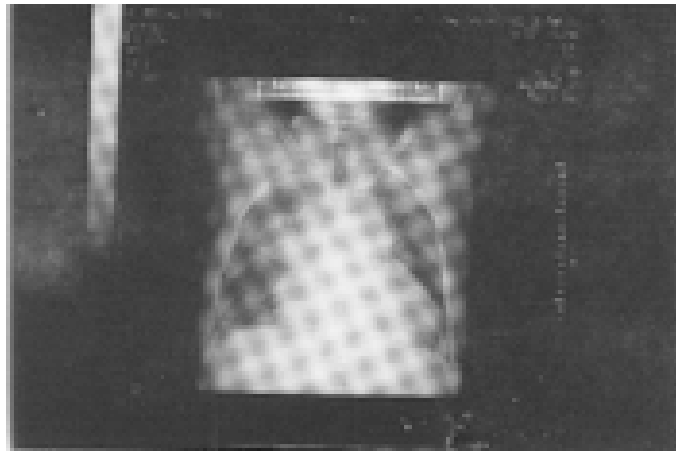
Laboratorio: Alfa feto proteína: 521,68 u/l (VN <10 U/L). LDH: 257 u/l (VN: 89-221). Atígeno carcino-



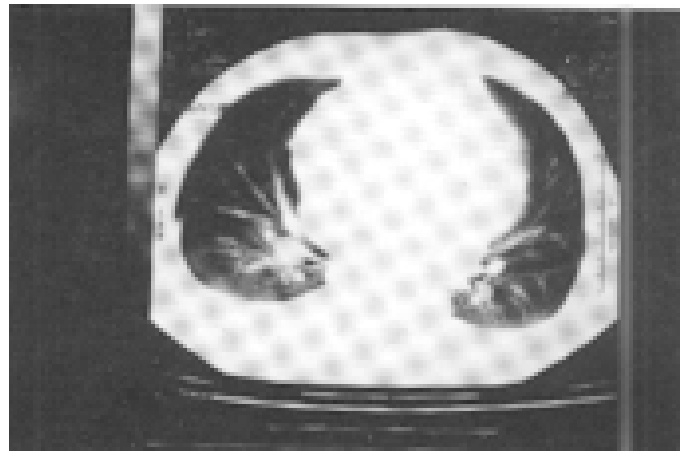
**Figura 3.** Radiografía de tórax PA. Imagen de densidad media de bordes bien definidos redondeados que no afectan la luz bronquial, a nivel de hilio derecho



**Figura 4.** Radiografía de tórax PA. Imagen de densidad media de bordes bien definidos redondeados que no afectan la luz bronquial, a nivel de hilio derecho



**Figura 5.** Tomografía axial computarizada de tórax. Presencia de efusión pleural en bases pulmonares. Hilios de aspecto congestivo, predominio vascular. Aorta y demás vasos pierden sus límites grasos en mediastino superior, por pérdida de los diferentes planos grasos, al igual que los demás comportamientos mediastínicos por presencia de múltiples imágenes de conglomerados



**Figura 6.** Tomografía axial computarizada de tórax. Presencia de efusión pleural en bases pulmonares. Hilios de aspecto congestivo, predominio vascular. Aorta y demás vasos pierden sus límites grasos en mediastino superior, por pérdida de los diferentes planos grasos, al igual que los demás comportamientos mediastínicos por presencia de múltiples imágenes de conglomerados

embrionario 12,12 mg/ml (VN: 0,0-3 ng/l), gonadotropina coriónica 0,0001 u/l (VN: 1,50 U/L).

*Ecosonografía testicular:* Normal (Figuras 1 y 2).

*Rx de tórax:* Campos pulmonares de transparencia simétrica, ángulos y vértices libres. En proyección frontal se observa a nivel de hilio derecho imagen de densidad media de bordes bien definidos redondeados que

no afectan la luz bronquial y que en proyección lateral se observa en posición anterior en mediastino conservando las normas características. A nivel de; campos pulmonares no se observan lesiones sugestivas de tumor o metástasis, silueta cardiaca de tamaño y morfología normal. Aorta y vasculatura sin alteraciones. Hilios en proyección lateral de aspecto normal no engrosados ni con aumento de densidad en su periferia, esqueleto de aspecto normal, pared posterior del ester-

non sin alteraciones. *Conclusiones:* Imagen tumoral de mediastino anterior por lo que debe descartarse probable timoma, tumor de células germinales, lipoma o linfoma. Resto normal (Figuras 3 y 4).

*TAC de tórax* (13-12-1999): Presencia de derrame pleural en bases pulmonares. Hilios con aspecto congestivo, predominio vascular; la aorta y demás vasos pierden sus límites grasos en mediastino superior por pérdida de los diferentes planos grasos, al igual que los demás compartimientos mediastínicos por presencia de múltiples imágenes de conglomerados (Figuras 5 y 6). Ante los hallazgos obtenidos se realizó toracotomía anterior explorada (18-12-1999), observándose masa tumoral de aspecto blanquecino que ocupa el mediastino anterior, de superficie lisa y 5 x 5 cm de diámetro; se tomó muestra para biopsia.

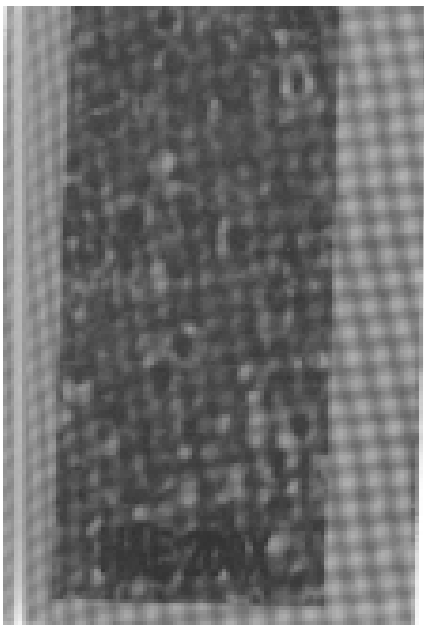
*Descripción inmunohistoquímica:* Técnica de Avidina-Estreptavidina y utilizando el método de recuperación de antígenos, se realizó la investigación de CD45ro, CD20, CD68, Proteína S100, Kappa y Lambda. Se uti-

lizaron controles positivos adecuados. Se hizo la coloración histoquímica de ácido peryódico de Schiff (PAS). Se observaron linfocitos T y B intratumorales. La queratina AE1/AE3 resultó negativa. Con la coloración PAS se observó glicógeno en el citoplasma de algunas células neoplásicas (Figuras 7, 8, 9, 10, 11, 12).

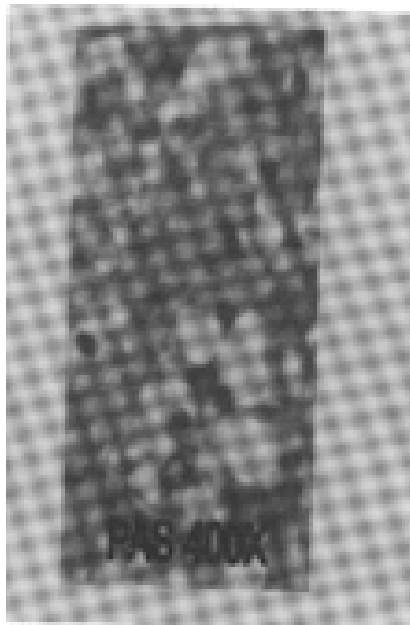
**Diagnóstico:** Tumor del mediastino anterior superior: tumor germinal: Seminoma.

En vista de los resultados obtenidos, se llevaron a cabo estudios de extensión: TAC de pelvis (25-01-2000): normal; TAC de abdomen (25-01-2000): hígado con áreas hipodensas de límites irregulares en lóbulo derecho y focos redondeados su la cara inferior. *Conclusión:* metástasis hepática en lóbulo derecho.

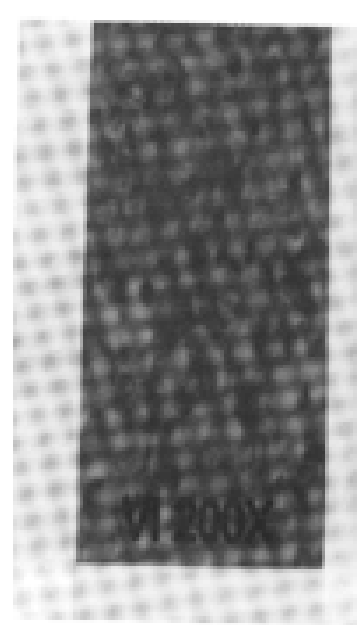
Se inició quimioterapia (27.01-2000), a base de: UP16 (Etoposido) 180 mg: D1 al D5, Platíno1 40 mg: D1 al D5, Mesna 40 mg: D1 al D5, Holaxan (Ifosfamida) 2 g: D1 al D5, Bleomicina 30 mg. La evolución clínica fue satisfactoria, decidiéndose el egreso el día 31-01.2000.



**Figura 7.** Inmunohistoquímica de masa tumoral mediastinal. Coloración hematoxilina-eosina. Ampliación X 200. Corte inicial



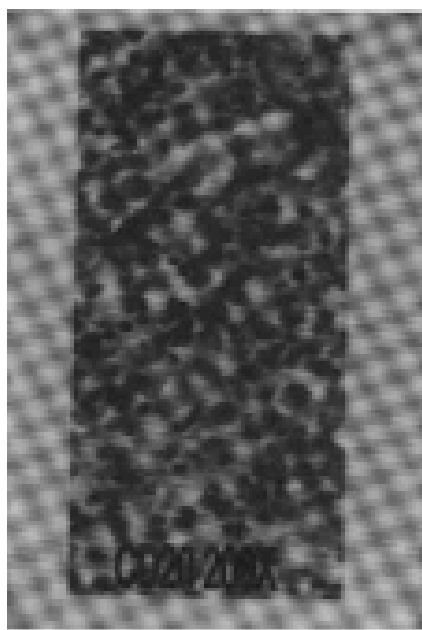
**Figura 8.** Inmunohistoquímica de masa tumoral mediastinal. Coloración de PAS. Ampliación X 400. Glicógeno en el citoplas-



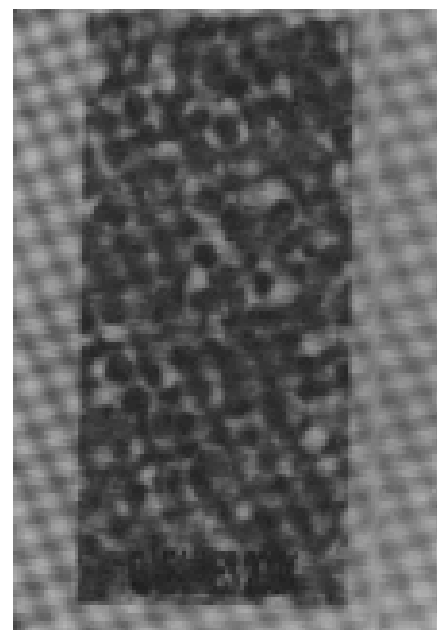
**Figura 9.** Inmunohistoquímica de masa tumoral mediastinal. Vimentina + para células mesenquimatosas. Ampliación X 200. Inmunomarcaje focal con la vimentina en las células tumorales



**Figura 10.** Inmunohistoquímica de masa tumoral mediastinal. Técnica de Avidina-Estreptavidina y utilización del método de recuperación de antígenos. Ampliación X 200. Antígeno leucocitario común positivo



**Figura 11.** Inmunohistoquímica de masa tumoral mediastinal. Técnica de Avidina-Estreptavidina y utilización del método de recuperación de antígenos. Ampliación X 200. Marcador positivo para linfocitos B



**Figura 12.** Inmunohistoquímica de masa tumoral mediastinal. Técnica de Avidina-Estreptavidina y utilización del método de recuperación de antígenos. Ampliación X 200. Queratina AE1/AE3 negativa

## DISCUSIÓN

Los tumores primarios de células germinativas son raros fuera de los órganos genitales.<sup>9,10</sup> También surgen en el cuerpo pineal y regiones sacrococcígea y para-aórtica, lo más frecuente es que se localicen en el compartimiento anterior del mediastino, si bien abarcan menos del 1% de los tumores mediastínicos.<sup>11</sup> La histogénesis de estos tumores fuera de los órganos genitales es poco conocida, aunque ciertos autores se pronuncian a favor de una teoría de su origen en células germinativas en un primordio pluripotencial del mediastino.<sup>12</sup> Se reconocen cinco tipos de celulares distintos. El seminoma y carcinoma con células embrionarias, son los más frecuentes. Estos tumores son usuales en jóvenes y afectan al menos cuatro mujeres por cada varón. Dado que son muy malignos, no sorprende que 80-90% de los pacientes están sintomáticos cuando se elabora el diagnóstico.<sup>13</sup> Los síntomas habituales son inespecíficos y resultan de la expansión del tumor que comprime estructuras adyacentes y origi-

na tos, disnea, dolor torácico o síndrome de la vena cava superior<sup>9</sup>.

Las radiografías de tórax lateral y posteroanterior habitualmente permiten detectar más del 90% de los teratomas mediastínicos. La tomografía axial puede ser útil para obtener información en el pre-operatorio acerca de las relaciones anatómicas o invasión local, si bien no sustituye a la exploración quirúrgica o biopsia.<sup>3</sup> Los marcadores tumorales séricos, aunque sin especificidad diagnóstica, revisten importancia antes del tratamiento como base para monitorear la recaída y la respuesta terapéutica. Algunos pacientes con seminoma presentan elevación de la gonodotrofina cariónica humana. También puede haber aumento de las concentraciones de alfa fetoproteína; por lo general con los tumores de células embrionarias, mientras que los antígenos carcinoembrionarios a veces se incrementan con cualquier tipo celular<sup>14</sup>.

La posibilidad de metástasis de un tumor de las gónadas se debe excluir antes de diagnosticarla como neplasia

---

---

primaria de las células germinativas en el mediastino. Los cánceres primarios de las gónadas, pocas veces envían metástasis sólo al mediastino, y es más frecuente que se diseminen por los conductos linfáticos retroperitoneales.<sup>14</sup> Hay que excluirlas con precisión razonable si no hay datos de afección retroperitoneal en la TAC.

En muchos pacientes con tumores de células germinativas del mediastino se justifica la exploración por esternotomía media y el intento de resección completa<sup>10</sup>.

Es importante diferenciar el seminoma de otros tipos histológicos por su radiosensibilidad y pronóstico, por lo general más satisfactorio. La sobrevida a los cinco años es de 75% con el seminoma tratado mediante extirpación radical, seguida de irradiación contra células neoplásicas residuales en el área afectada y quimioterapia contra las metástasis distales. El pronóstico es malo con los demás tipos histológicos, aunque se ha logrado paliación razonable con diversos protocolos de quimioterapia de combinación<sup>13</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andersen JE. Grant's Atlas of Anatomy, 8th ed, Baltimore, Williams & Wilkins, 1983. pp 215.300

2. Blevins CE: Anatomy of the thorax and pleura, in Shields TW (ed): General Thoracic Surgery, 2<sup>da</sup> ed, Philadelphia, Lea & Febiger, 1983. pp 1002-1023.
3. Breyer RH, Karstaedt N, et al. Computed tomography for evaluation of mediastinal lymph nodes in lung cancer: Correlation with surgical staging. Ann Thorac Surg 1984;38:215.
4. Basel AG, et al: European Urology. Anterior Mediastinal Germ Cell Tumor. 1997;32(3):221-289.
5. James T. Adams, M-D- y col. Schwartz Principios de Cirugía. Sexta Edición México, D-F- 1996. pp. 659-674.
6. Tsutomu A, Tomonobu K. et al. Primary Mediastinal Germ Cell Tumor Japanese Journal of Clinical Oncology, 1998;4:411-423.
7. Masayuki H, Takayuki H. Germ Cell Cancer. Japanese Journal of Clinical Oncology. 1999;4:413.500.
8. Keishi K. Marie S. Germ Cell Cancer. Primary Mediastinal Tumor. European Urology 1999;24(2).
9. Crawford D, et al. American Urology Association, Postgraduate course. J Urology May 1992:1293.7.
10. Lange P, Kubo T, et al. Serum alfa-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in patients with seminoma. J Urol 1980; 124:472. . .
11. Lawrence H, et al. Cancer Principles Practice of Oncology. Fourth Edition Philadelphia, 1993; pp 56.65.
12. Rossai, Heyderman, Jurman, Mostofy. International/Symposium on human testis cancer. Universidad de Minesota Medical School, Minneapolis, MN. J Urology 1980 June 26-28:25-78.
13. Vera Raúl y col. Tumores de células germinales en el hombre: experiencia de 10 años. Revista Venezolana de Urología. 1997; 44:11-23.
14. Vera R, Urdaneta y col. Tumores reticulares, experiencia en dos instituciones venezolanas. Acta Oncológica Venezolana 1998; 21:4 5-59.