

VEINTE AÑOS DE LAS JORNADAS DE EGRESANDOS DE LOS POSTGRADOS DE MEDICINA INTERNA

*Héctor Marcano**

En un país donde los éxitos comienzan a escasear y los logros se convierten poco a poco en rarezas, la Sociedad Venezolana de Medicina Interna acaba de celebrar sus veinte primeros años de las Jornadas de Egresandos de los Postgrados de Medicina Interna de manera consecutiva, hecho que nos llena de orgullo, complacencia y optimismo.

Esta historia de 20 años comenzó en 1982 cuando la Junta Directiva de nuestra Sociedad, presidida en ese momento por el Dr. Eddie Kaswan, tomó conciencia acerca de la importancia de dar a conocer los esfuerzos y productividad científica de nuestros cursos de postgrado y dió inicio a las Jornadas de Egresandos, cuya primera edición fue inaugurada formalmente en el Hospital Vargas, miembro señero de la comunidad médica nacional.

Posteriormente, la sede ha sido rotada anualmente entre los 6 hospitales que en Caracas son sede de postgrados universitarios de Medicina Interna y los trabajos que en ellas se han presentado, han servido de sustento a nuestra revista Medicina Interna, la cual también se acerca a sus primeros 20 años de publicación ininterrumpida.

Pero este orgullo y complacencia, de los que hoy nos ufamamos, tiene una historia dura, de constancia, de lucha continua en contra de las múltiples barreras que se ofrecen a la investigación en nuestro medio y de las cuales todos nos hemos quejado alguna vez.

Pero por encima de toda dificultad, los jóvenes internistas, los diversos cursos de postgrado, la universidad y nuestra SVMI hemos mantenido en alto y sin vacilación la bandera de la excelencia académica como norte inamovible de nuestra formación.

Por ello, justo es reconocer a todos los directores y coordinadores de los cursos de Postgrado de Medicina Interna por su callada y digna labor a lo largo de todos estos años, y espe-

cialmente a los Dres. Herman Wuani, Marcos Troccoli y Eva Essensfeld de Sekler quienes con entusiasmo de residentes y su tesonera, fructífera y apasionada labor al frente de sus postgrados, han dado apoyo incondicional y permanente a nuestras Jornadas, las cuales constituyen junto a nuestro Congreso Nacional, los eventos más importantes que realizamos como sociedad científica.

Mención aparte merecen las XX Jornadas de Egresandos realizadas en el Hospital José Gregorio Hernández de los Magallanes de Catia: brillante, impecablemente organizada y con un calor y entusiasmo que contagiaba, sirvió de excelente marco para esta celebración y para la VII entrega del Premio Carlos Moros Ghersi a los mejores trabajos presentados, galardón entregado por el propio Dr. Moros, ex presidente y director emérito de nuestra revista y extraordinario colaborador con nuestra Sociedad.

Por último y no por ello menos importante, quiero hacer un reconocimiento a todos los residentes que años tras años engalanan nuestras jornadas e ingresan como miembros de nuestra Sociedad, la cual los recibe siempre con los brazos abiertos y lo que es más importante, espera su apoyo y trabajo continuo para hacerla más fuerte, más creadora y más innovadora en el ámbito médico nacional.

Concluyo invitando a todos los cursantes, directores y coordinadores de los postgrados de Medicina Interna del país, a las XXI Jornadas de Egresados de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, la cual tendrá lugar el día 28 de Noviembre del año en curso en el Hospital Domingo Luciani de El Llanito en Caracas y con una palabra de estímulo a todos nuestros capítulos regionales para que en cada una de sus localidades y en la medida de sus posibilidades, se unan a esta hermosa iniciativa y den inicio a las Jornadas Regionales de Egresandos y de esta manera, darle carácter nacional a esta singular y provechosa actividad de la Medicina Interna Venezolana.

* Internista, Presidente de SVMI.

PERFIL DE LA TUTORIA CIENTÍFICA EN LOS POSTGRADOS MÉDICOS

*Israel Montes de Oca**

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de los diferentes postgrados médicos en las Universidades Nacionales ha permitido que ellos tengan una proyección más allá de lo puramente docente y donde lo importante anteriormente era lo académico. No obstante, desde hace años la actividad de investigación y entre ellas la forma Clínica ha tenido un constante crecimiento, basada esencial y especialmente en el contenido de la Ley de Universidades, la cual en varios de sus artículos enuncia que la Institución "tiene una función rectora en la educación, la cultura y la ciencia y para cumplir esta misión sus actividades se dirigirán a crear, asimilar y difundir el saber mediante la investigación y la enseñanza"¹, igualmente la finalidad y principios universitarios tienen su núcleo de acción en la producción de nuevos conocimientos y al referirse al cuarto nivel de educación superior, sus fundamentos están dirigidos a la investigación en todas sus formas.

Aplicando estos preceptos crecieron en todas las Facultades, diferentes formas de investigación y por supuesto la Facultad de Medicina la promocionó en forma especial.

Se dio origen luego a una amplia Política de Educación de Postgrado, consignada no sólo en la misma Ley de Universidades, sino por el nacimiento de distintos ti-

pos de educación del 4º nivel, lo que hizo necesaria la creación de Reglamentos de Postgrados² que contemplan toda la organización, desarrollo y promoción de los mismos, y los cuales han sido divididos en 2 grandes grupos:

- 1) Aquellos conducentes a la obtención de Títulos Académicos, como son la Especialización, Maestría y Doctorado.
- 2) Aquellos no conducentes a la obtención de Títulos Académicos, como son los cursos de ampliación y de actividades post doctorales.

En las Facultades de Medicina, a través de la Comisión de Postgrado, ha sido posible sustentar y aportar una continua reforma educativa que ha, indiscutiblemente, incrementado, no sólo en cantidad, sino en la calidad de los Cursos del 4º Nivel.

Los Cursos de Postgrado de la Facultad de Medicina cumpliendo con el Artículo 22 de los Reglamentos, requieren de la realización de un Trabajo Especial de Investigación (TEI) para poder obtener el título académico de especialista, cualquiera que sea el campo específico que se haya logrado a través de un entrenamiento.

Cada cursante que desarrolle el TEI, debe someterse también a unas Normas Específicas establecidas por la Comisión de Postgrado de Medicina y en donde se exige el asesoramiento de lo que se ha denominado un tutor y cuyas características están también contempladas en las mismas³.

Para mejor caracterización de dicho asesoramiento de los estudiantes de Postgrado a través del Tutor, la Co-

* Profesor Titular. Jubilado Departamento Medicina. Escuela "Luis Razetti" U.C.V.

misión de Postgrado, ha tenido el interés de realizar Cursos dirigidos a Profesores Tutores, con el objeto de mejorar desde todo punto de vista científico, el progreso y el logro del TEI de cada uno de los cursantes.

Dichos cursos han constituido un éxito en relación a la información, importancia y valor académico que debe adquirir el Tutor, e indudablemente han sido un punto de partida de una mejor productividad científica en los Cursos de Postgrado de Medicina, pero también con una intención de algún perfeccionamiento de los Tutores⁴.

Algunos tutores médicos, que han sido integrantes de la Comisión de Postgrado^{4,5,6}, se han ocupado de un aspecto muy importante como ha sido el entrenamiento de esta figura para luego catalogarlo como el Perfil del Tutor en la actividad de la Investigación Científica; se han precisado como deben ser las características intrínsecas de un buen asesor en lo que algunos denominan Tutoría Científica, otros como Profesor Guía y también como simple Asesor. En el futuro sería importante hacer una definitiva denominación de esta importante actividad profesional, con el objeto de evitar confusiones en el papel y responsabilidades del mismo.

Esta comunicación tiene por objetivos:

- 1.- Concretar algunos conceptos sobre el Perfil del Tutor, quien se ocupa de la supervisión del TEI y el cual como académico representa la conceptualización y producto de una experiencia de muchos años en la tutoría científica y que combinada a los criterios previamente establecidos por otros autores puede dar como resultado una imagen más integrada de este personaje.
- 2.- Tratar de establecer en forma práctica el ejercicio cercano a lo óptimo del significado de lo que es el buen Tutor y contrarrestar así todo el contenido negativo de su esencia y llegar a la categorización a través de este equilibrio a lo que pudiera denominarse el tutor ideal.

DEFINICIÓN DE TUTOR

Cualquier intento de definición, como ocurre con otras ramas profesionales que tenga que ver con el componente humano, va a tener defectos de concepción y en este sentido es conveniente establecer una importante diferencia con otras profesiones que no sean las médicas. Son muy distantes las posibilidades y característi-

cas de tutoría científica en los campos de investigación no médicas, donde no están presentes recursos tecnológicos o de laboratorios y distintos como son aquellos que integran la Medicina como implemento de investigación. Generalmente cuando se hurga en la búsqueda de una definición de tutor en el área médica, concebimos algunos aspectos que representan no sólo los más elevados valores como son el profesionalismo, la capacidad docente, preceptos éticos dirigidos y aplicados a la investigación en humanos, sino al carácter ético del desarrollo de la investigación misma, complementado por el conocimiento y dominio que debe poseer de la investigación clínica y su metodología. Por todo el análisis anterior, creemos que un acercamiento a una aceptable definición de tutor está contenido en el Cuadro N° 1, y que por otra parte permitiría introducir cambios a esa conceptualización en el futuro.

Cuadro N° 1 PERFIL DEL TUTOR EN POSTGRADO TUTORÍA CIENTÍFICA

DEFINICIÓN DEL TUTOR

Profesor en una Especialidad Médica con dominio actualizado en el campo profesional, docente, ético y en el quehacer de la Investigación Clínica y su Metodología

FORMULACION Y CARACTERÍSTICAS DEL PERFIL DEL TUTOR

El profesor dedicado y escogido para realizar una tutoría científica, debe poseer algunas propiedades y características que pueden ser divididas en 2 grandes grupos, así clasificadas en forma experimental y con la intención en alguna manera de precisar los detalles más destacados para su aplicación académica y que además pueden consolidar el verdadero perfil del Tutor. Los grupos son:

- 1) Características aplicadas a la Investigación misma.
- 2) Características aplicadas a los aspectos personales.

Para el 1er. grupo (Cuadro N° 2) puede observarse que es indispensable poseer el conocimiento de cómo desarrollar una Investigación Clínica aplicando en forma adecuada cualquier forma de la metodología científica y tener una gran capacidad para orientar el pensamiento analítico y la utilización de nuevas ideas creativas.

Cuadro N° 2
PERFIL DEL TUTOR EN POSTGRADO TUTORÍA CIENTÍFICA

APLICADO A LA INVESTIGACIÓN

- Conocimiento en investigación.
- Capacidad de orientar.
- Mantener una relación interpersonal con los Cursantes.
- Discutir con los cursantes selección del tema y de la formulación del problema.
- Orientar y ser vigilante de los aspectos éticos.
- Formulación del tópico a través del ante-proyecto y sus componentes, incluyendo la estadística.
- Supervisar las fases y cronograma del TEI.
- Conocer los aspectos Administrativos y Reglamentos y estar a disposición para la consulta sobre el TEI.

Las posibilidades potenciales, prácticas y efectivas de mantener una relación interpersonal con los cursantes o estudiantes son de las propiedades más importantes para lograr el éxito de una Tutoría.

Los planteamientos de preguntas y/o problemas que emergen del pensamiento clínico y que constituyen el germen de la investigación son originados por los cursantes, pero deben ser discutidos con el Tutor quien tendrá la responsabilidad de concretar con los estudiantes la formulación y la esencia del problema para constituirse en la base de cualquier investigación clínica.

Antes de iniciar la investigación, el Tutor debe revisar muy cuidadosamente todos los aspectos éticos del estudio, ya que al tratarse de investigación en humanos, debe tener la información de cada paso de la investigación y evitar el daño que se pueda ocasionar, pero también considerar la parte ética de la investigación misma, especialmente en el segmento de los resultados que pueden sufrir cambios ocasionados por intereses distintos a la verdad y por supuesto, el tutor debe en estas situaciones separarse del desarrollo del proyecto.

Todos los componentes del anteproyecto y posteriormente del proyecto de una investigación deben ser ampliamente conocidos por el Tutor y como esencia, debe realizar una formulación conjuntamente con el cursante de los objetivos, y cuidar de la existencia de una coherencia que debe poseer el documento que incluye, desde el título hasta la consulta bibliográfica así como de conocimiento de la metodología y el análisis estadístico más conveniente a ser aplicados a la investigación propuesta.

Es responsabilidad del Tutor poder supervisar las diferentes fases y cronograma del TEI, con el objeto de lograr el éxito de su realización para lo cual debe existir una relación de frecuente reunión con él o los cursantes.

Al conocer los aspectos administrativos y reglamentos, tendrá mayor capacidad para ayudar a solucionar los distintos problemas que se vayan presentando para lo cual también facilitará estar a disposición para las consultas que se originen en el desarrollo total del TEI.

El 2° grupo de características que debe modelar el concepto del Perfil del tutor las hemos denominado: Aplicado a los aspectos personales. (Cuadro N°3).

Cuadro N° 3
PERFIL DEL TUTOR EN POSTGRADO TUTORÍA CIENTÍFICA

APLICADO A LOS ASPECTOS PERSONALES

- Mantener un equilibrio entre ser severo v.s. permisivo.
- Honestidad, disciplina.
- Ser ejemplo de estudio, trabajo y dedicación.
- Ser comunicativo, afable y humano.
- Ser ingenioso e inventivo.
- Tener tolerancia y persistencia.

Esencialmente debe mantener un equilibrio entre ser severo o permisivo. No debe salirse de este esquema de comportamiento y que con empeño debe persistir, ya que los extremos tienen el riesgo de parálisis del crecimiento de la investigación y por consecuencia el retardo en su realización.

Por otra parte debe ser ejemplo de honestidad y disciplina y demostrarlo a través de los intercambios de ideas libres en el pensamiento universitario y estar así en condiciones de realizar cambios cuantas veces sea necesario para obtener el máximo de calidad del estudio.

Como universitario integral, debe ser ejemplo también de estudio, trabajo y dedicación; demostrado a través de la exploración de los conocimientos que se tienen al día sobre la investigación tutoriada, facilitando al cursante todas las posibilidades de información. Igualmente, tener sesiones de trabajo conjuntos y aportar dedicación acordada con el estudiante, lo cual establece responsabilidades respectivas.

Al lograr el equilibrio le será fácil ser comunicativo, afable y humano y en esa forma descargar el estrés que

significa llevar adelante un estudio tanto para el tutor como para el estudiante o cursante.

Cuando se desarrolla el trabajo, sea en su inicio, en el intermedio o al final, pueden presentarse situaciones en las cuales es necesario ser ingenioso en la creación de nuevas ideas y por lo tanto ser inventivo y así llegar a reformular nuevas formas de cómo lograr hipótesis que a veces llegan a ser muy originales para futuras líneas de investigaciones.

Debe ser exigente en el momento preciso y siempre equilibrado; para así lograr tener un gran sentido de tolerancia, la cual es indispensable para entender las dificultades del cursante; pero la persistencia puede ser el aspecto más importante en lo personal pues con ese ejemplo es casi seguro el éxito del proyecto y por lo tanto la satisfacción de lograr los objetivos tanto del estudiante como del Tutor.

CARACTERÍSTICAS DEL ANTI-TUTOR

La necesidad de escoger por parte del cursante o de la asignación del Tutor a un proyecto determinado, va a producir un reto importante para aquellos que hagan la selección; los factores que predominan en tales circunstancias son esencialmente las de un conocimiento como persona del Profesor, una relación individual más cercana, empatía en las actividades realizadas por el Profesor y en ocasiones por el tipo de especialidad que practica, ya sea en el campo de la clínica o de la investigación.

Los porcentajes en el fracaso del cursante de llevar a cabo el proyecto de investigación y por supuesto del TEI, están representados y ocasionados por factores variados, así algunos son inherentes a la dificultad y complejidad que tienen el desarrollo de un tópico determinado: los de carácter administrativo dependientes de la institución hospitalaria, los atribuibles directamente a los cursantes que, por el tiempo de escogencia, tienen dificultades en la logística, inconstancia, sobrecarga de las actividades o por desinformación de lo que constituye un plan de investigación clínica y como aplicar la metodología de esa actividad. Esos factores y las barreras negativas enumeradas son de real importancia; pero casi todos pueden ser controlados, vencidos, explicados y obviados cuando el tutor del proyecto tenga las características de un perfil cerca de los principios explicados anteriormente; pero no infrecuentemen-

te existen las posibilidades que las causas de no lograr un TEI, están en el tutor mismo por estar ubicado el profesor en una tipología de personalidad no concordante con el espíritu y ambiente científico que debe prevalecer en todo momento de su actuación. Como resultado de esta última aseveración, el cursante tendrá grandes dificultades para llevar adelante su trabajo y la suerte de la investigación corre riesgo de fracasar.

Sternberg (1981), citado por Valarino en su libro "Todo menos Investigación", hace una elaboración de las distintas tipologías de profesores problemáticos⁷, y que después de ser estudiadas pueden representar a nuestro criterio un verdadero obstáculo de asesoría que en conjunto la podemos denominar como profesores de perfil anti-tutor.

Los más frecuentemente encontrados de acuerdo al autor están enumerados en el Cuadro N° 4:

- 1.- **Novato:** quien tiene una "visión inmadura" sobre el problema tiende además a ser hipercrítico y establecer distancia con sus antiguos compañeros.
- 2.- **TMT (Todo menos Tesis):** a quien le ha tomado tiempo hacer su propia tesis y por lo tanto aplica lo mismo al tutoriado diciéndole "tenemos que ir más despacio".
- 3.- **Sadista:** Censura en forma exagerada.
- 4.- **Con complejo de Hamlet:** es el dudoso por excelencia, rechaza permanentemente todas las versiones, incluyendo sus mismas opiniones. No es dudoso científicamente, sino neuróticamente.
- 5.- **Agresivo-Pasivo:** promete pero no cumple, con agresiones indirectas y se mueve entre la hostilidad, la agresión y la culpa.
- 6.- **Envidioso:** siente que el Cursante es más competente que él y lo percibe como una amenaza.
- 7.- **Simpático:** esta basado en su simpatía, obvia todos los aspectos administrativos y de comunicación y en el momento de la presentación con un jurado se pliega a éste y se hace hostil hacia el cursante.
- 8.- **Descalificador:** se dedica a criticar delante de otros colegas, descalificando el proceso de asesoría y a la persona. No canaliza, sino que critica las posibilidades del estudiante.
- 9.- **Torero:** deja de analizar el proyecto para eludir la responsabilidad. Refiere que el cursante es un incapaz para excluirlo del Sistema.

10.- **Simbiótico:** cuida su reputación por su productividad pero con los trabajos realizados por los estudiantes. El cursante es percibido por él como un servidor de sus necesidades de carrera, la relación entre ellos es simbiótica, y puede tener conflictos.

Cuadro N° 4 PERFIL DEL ANTI-TUTOR EN POSTGRADO TUTORÍA CIENTÍFICA TIPOLOGÍA DE LOS PROFESORES
<ul style="list-style-type: none"> • Novato • TMT • Sadista • Con Complejo de Hamlet • Agresivo-pasivo • Envidioso • Simpático • Descalificador • Torero • Simbiótico

Existen muchas otras características del Profesor Anti-Tesis y Anti-Tutor, que sólo son percibidas por el Cursante en el transcurso del contacto que éste tiene en forma permanente o esporádica; pero lamentablemente en la mayoría de las ocasiones, el surgimiento de la verdadera personalidad del Tutor no acontece sino cuando un tesisista tiene suficientemente desarrollado el Anteproyecto-Proyecto y por otras razones interpersonales que no han sido analizadas previamente. Es importante mencionar que existen nuevos métodos que pueden ser aplicados a los potenciales tutores para excluir en forma inicial a individuos con problemas adaptativos de inter-relación personal y psicoafectivos, así como incluir aquellos que por su contexto y mérito educativo merecen ser verdaderos portadores de Asesoría⁸.

CONCEPTO DEL TUTOR IDEAL

Después de las comparaciones que puedan hacerse entre el Perfil descrito de un adecuado Tutor y la posterior caracterización del Profesor Anti-Tutor, se hace difícil establecer la definición del Tutor Ideal; sin embargo hacer un intento es posible como lo demuestra el Cuadro N° 5, pero siempre quedará incompleta debido a las múltiples manifestaciones caracterológicas que

Cuadro N° 5 PERFIL DEL TUTOR EN POSTGRADO TUTORÍA CIENTÍFICA

TUTOR IDEAL

Es el Profesor con amplia capacidad para interrelacionarse con los Cursantes tanto en la Investigación como en lo personal y con un alto grado de responsabilidad y autocrítica.

modelan cada personalidad y otro aspecto aún no contemplado en un análisis profundo, y es que aún siendo el profesor un académico, no siempre el mejor Profesor es el mejor Tutor y no siempre el mejor Tutor es el mejor Profesional. El dilema no es la escogencia o selección de un determinado personaje para esta función sino la existencia de las facultades esenciales que requiere una responsabilidad tangible y que está contenida totalmente por el Profesor Integral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Ley de Universidades. Gaceta Oficial N° 1429, N° Extraordinario, 8 de Septiembre de 1970.
- 2.- Reglamento de Estudios de Postgrado de la UCV. Prospecto de Estudios de Postgrado de la UCV. Editado en la Coordinación Central de Estudios de Postgrado. Vicerrectorado Académico. Talleres SADPRO-UCV (Caracas) 1993, B- 1, B- 15.
- 3.- Normas y Procedimientos para la elaboración del Trabajo Especial de Investigación de los Cursos de Especialización de la Facultad de Medicina 1998. Comisión de Postgrado. Unidad de Control de Estudios.
- 4.- Montes de Oca I. Tutoría Científica. Algunas Normas de Perfeccionamiento. Observaciones derivadas del Taller Postgrado (Facultad de Medicina UCV, Caracas) 1993: 2 (2) 42-45.
- 5.- Vargas Arenas R. Tutoría. Investigación y Postgrado. Folleto Comisión de Postgrado IX Curso para Profesores Tutores. Comisión de Estudios de Postgrado. Facultad de Medicina. UCV. 2001, 9-13.
- 6.- Puchi F., S.A. Perfil del Tutor. Planteamiento del Problema. Folleto IX Curso para Profesores Tutores. Comisión de Estudios de Postgrado. Facultad de Medicina. UCV. 2001, pp. 14-21. .
- 7.- Valarino L. Todo menos Investigación. Equinoccio. Ediciones de la Universidad Simon Bolivar. 1991.
- 8.- Boggiano G, Castro R. El proceso de conducción cognitiva (Cognitive Coaching) y su aplicabilidad en las Tutorías de Postgrado de Medicina Interna. Med. Inter. 1998. 14 (1), 22-29.

Inauguración de la nueva sede de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna



FACTORES DETERMINANTES EN EL RETARDO DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE HANSEN

María G. Colombet*, Eusebio Plasencia**, Asdrúbal O. Fajardo***

RESUMEN

Se realizó un estudio para identificar las causas del retardo en el diagnóstico de pacientes con enfermedad de Hansen y mostrar aspectos relacionados con la actitud del paciente y el médico ante la enfermedad. **Muestra:** 36 pacientes con retardo diagnóstico de Lepra en control de la consulta de Dermatología Sanitaria del Estado Carabobo, Hospital "R. González Plaza", **Resultados:** La enfermedad predominó en hombres (66,1%), con bajo nivel de instrucción, que ocupan oficios de baja remuneración y se desenvuelven en niveles urbanos de pobreza. La forma clínica predominante fue la LL y la BL. Sólo 5 (13.9%) presentaron discapacidad grado 2. El tiempo promedio de retardo fue 5.6 años, siendo en promedio mayor para las formas paucibacilares (6,6 años). La mayoría de los pacientes (86,1%) acudieron tardíamente al médico, argumentando subestimación de los signos clínicos y buscando asistencia médica en un promedio de 3.2 años desde el inicio de sus síntomas. El conocimiento del personal médico sobre la enfermedad se ubicó en 70,9% (DS 13.6%); **Conclusiones:** Las formas clínicas con más retardo en el diagnóstico son las paucibacilares. De los factores identificados en el retardo diagnóstico de la lepra se determinó:

- 1.- Subestimación de las manifestaciones clínicas por parte de los pacientes.
- 2.- Subestimación de la enfermedad por el médico, aunque se observó un nivel aceptable de conocimiento sobre la enfermedad.

Palabras claves: Enfermedad de Hansen, Lepra, Retardo Diagnostico.

ABSTRACT

FACTORS INFLUENCING DIAGNOSIS DELAY IN HANSEN'S DISEASE

This study was carried out to identify the causes for a delay in the diagnosis of patients with Hansen's disease and characterize patient and physician attitudes regarding this illness. We studied 36 patients with a delayed diagnosis from the outpatient Clinic of Dermatology Sanitaria, Hospital "R. González Plaza", Carabobo State, Venezuela. **Results:** The disease was more prevalent in men (66.1%) with low instruction, low income and living in urban poverty. The predominant clinical types were LL and BL. Only 5 (13.9%) had functional disability. Average time of diagnostic delay was 5.6 years with the longest delay occurring in paucibacillary forms (6.6 years). Most patients (86.1%) claimed underestimation of symptoms as a cause for this delay, with an average of 3.2 years from the onset of symptoms to the first physician visit. Medical personnel awareness about the disease was 70.9% (5.0 - 13.6). **Conclusions:** the clinical forms with the longest delay span were paucibacillary; among the factors associated with this delay were:

- 1.- Patient underestimation of clinical manifestations
- 2.- Physician underestimation of the disease although awareness of it was considered acceptable.

Key words: Hansen's disease, leprosy, diagnostic delay.

* Médico Internista y Dermatólogo egresado de la Ciudad Hospitalaria Enrique Tejera, Valencia.

** Director Dermatología Sanitaria del Hospital "Rafael González Plaza", Valencia.

*** Médico Internista. Egresado del Hosp. Universitario "Ángel Larralde", Valencia.

INTRODUCCIÓN

Desde 1981 el grupo de estudios de la OMS, se planteó como meta eliminar la lepra como problema de salud pública para el año 2000, reduciendo la prevalencia a un caso por 10.000 habitantes y que el porcentaje de discapacidad en el momento del diagnóstico fuera menos del 5%^{1,3,6,9,13,16}. Si bien estas metas no se han cumplido totalmente en todo el mundo, la lucha continúa. Una de las prioridades para el futuro en el control de la lepra es integrar los servicios generales de salud al sistema de control. La integración es un proceso complejo y debe ser planificado cuidadosamente, la falta de motivación de las entidades de salud en el control de la lepra, es uno de los problemas principales²⁹.

El objetivo de prevenir la discapacidad, es evitar el deterioro permanente de la persona afectada; los estudios demuestran que el riesgo de discapacidad es mas alto en el género masculino y en las formas multibacilares. También se describe que el riesgo aumenta con la edad y duración de la enfermedad^{10,11}.

La discapacidad secundaria a esta enfermedad se clasifica en:

Grado 0: no hay anestesia, no hay deformidad, ni lesión visible.

Grado I: Hay anestesia pero no hay deformidad ni lesión visible.

Grado II: Hay deformidad o lesión visible.

Tras un periodo de incubación aproximado de 2 a 5 años y según la respuesta inmunológica del paciente hay varias formas clínicas, según Ridley y Joplin:

Lepra Indeterminada (LI): Es una forma inicial que puede curar o evolucionar a dos formas polares distintas: una lepromatosa (LL) multibacilar, grave, sistémica, con deterioro de la inmunidad retardada y gran número de bacilos vivos; la otra tuberculoide (LT) paucibacilar, benigna, con inmunidad celular eficaz.

Entre estas dos formas se encuentra la dimorfa o "bordeline" intermedia e inestable, que según se aproxime a uno u otro polo se subdivide en bordeline tuberculoide (BT), bordeline lepromatoso (BL) y bordeline-bordeline (BB)²⁴.

En la consulta de Dermatología Sanitaria del Estado Carabobo (Hospital Dr. R. González Plaza, Valencia), los

pacientes con frecuencia tienen como característica común el desarrollo de la enfermedad muchos años previos al diagnóstico, consultando durante este tiempo, reiteradamente a facultativos e incluso sometidos a múltiples tratamientos farmacológicos, sin éxito. Cuando estos pacientes son diagnosticados, ha transcurrido un lapso que permite el desarrollo de lesiones irreversibles, que dejará como secuela una importante limitación funcional en las áreas afectadas por la enfermedad. El retardo en el diagnóstico de la enfermedad de Hansen es un indicador que permite evaluar la eficiencia o ineficiencia en la detección de casos; por lo tanto, tiene importancia en la prevención de la discapacidad²¹. Es necesario identificar los factores que puedan explicar el retardo del diagnóstico en la enfermedad de Hansen, desarrollar estrategias dirigidas a lograr un diagnóstico precoz y que permitan aplicar tratamiento en formas tempranas a fin de lograr una reversión total de la enfermedad.

El **objetivo general** planteado, fue determinar algunos de los factores que pueden retardar el diagnóstico clínico de la Enfermedad de Hansen, en los pacientes que acuden a la consulta de Dermatología Sanitaria del Hospital Dr. Rafael González Plaza durante un periodo de un año. Ésto se logró:

- 1.- Identificando algunas de las características sociales, culturales, epidemiológicas y clínicas de los pacientes con retardo en el diagnóstico de la enfermedad de Hansen;
- 2.- Definiendo el tiempo de retardo en el diagnóstico de la Enfermedad de Hansen
- 3.- Definiendo el tiempo de retardo según las formas clínicas de la enfermedad de Hansen
- 4.- Estimar algunos aspectos conductuales de los enfermos de Hansen con retardo
- 5.- Estimar el conocimiento que tiene la población médica en ejercicio y en formación sobre la Enfermedad de Hansen.

Se trata de una investigación descriptiva, transversal, se emplea para el procesamiento de resultados frecuencias absolutas y porcentajes, análisis de tendencia central (promedios), y dispersión (desviación standard).

MÉTODOS

La población estudiada estaba constituida por los casos de lepra (124 pacientes) en control por la consulta de Dermatología Sanitaria; la muestra quedó consti-

tuida por 36 pacientes, adultos, de cualquier sexo, con enfermedad de Hansen, que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos para esta investigación:

- Edad mayor de 12 años.
- Menos de un año de fichado, para el momento de la recolección de la información.
- Presencia de retardo diagnóstico de la enfermedad de Hansen.

Se considera paciente con retardo en el diagnóstico a aquel con signos y síntomas de enfermedad de Hansen por un tiempo mayor de un año sin ser diagnosticado, o el paciente que presenta discapacidad grado II para el momento del diagnóstico.

Se les realizó entrevista personalizada y cuestionario a todos los pacientes con retardo en el diagnóstico de la enfermedad a fin de determinar aspectos generales, epidemiológicos, tiempo de retardo en su diagnóstico y posibles factores que influyeron en este retardo.

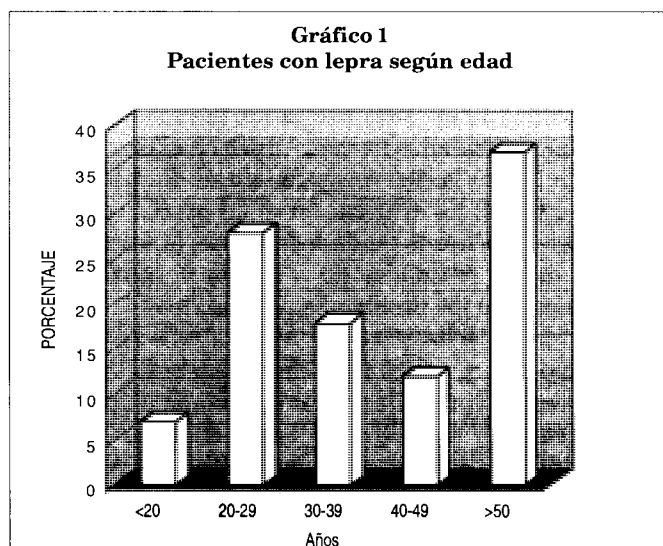
Buscando conocer el nivel de información del personal médico sobre diversos aspectos de la enfermedad se aplicaron 51 cuestionarios a personal médico en ejercicio y en formación de diversas áreas médicas o quirúrgicas de adultos.

A fin de establecer el conocimiento integrado de los distintos aspectos que abarcó el cuestionario de preguntas sobre enfermedad de Hansen, se procedió a obtener el porcentaje de preguntas acertadas por la población médica estudiada. En este sentido, por cada acierto se otorga un punto y cero puntos si la respuesta era errada, posteriormente se procedió a sumar los puntos obtenidos y luego el puntaje acumulado se dividió entre el total máximo posible de puntos, cuyo cociente se multiplicó por 100 para calcular el PORCENTAJE DE CONOCIMIENTO que poseen cada uno de los entrevistados. Este valor calculado es una medida porcentual que refleja el conocimiento que se tiene de acuerdo con el ideal (100.0%), que estuvo constituido por la totalidad de las preguntas respondidas acertadamente.

RESULTADOS

Fueron seleccionados 36 pacientes con retardo en el diagnóstico de la enfermedad de Hansen, todos con más de un año con la enfermedad sin ser diagnosticado y, de éstos, 5 (13.9%) presentaron el criterio de discapacidad

grado II. El género que predominó fue el masculino con 22 (66.1%) pacientes; el grupo etario predominante fue el de más de 50 años (36.1%), seguido del de 20 a 29 años con 10 (27.8%), (Gráfico 1).



El promedio de edad fue de 41.3 años, con desviación standard de 17.9 años. Hubo una clara distribución de la muestra en las clases sociales bajas y medias predominando oficios como chóferes, mecánicos, ayudantes automotrices, amas de casa y desempleados. Así mismo los pacientes con bajo nivel de instrucción como analfabetas, personas con primaria completa o incompleta totalizaron el 75% de la muestra. (Tabla I).

Tabla I
Distribución de la muestra según grado de instrucción

Grado de instrucción	Nº de casos	Porcentaje
Analfabeta	5	13,9%
Primaria incompleta	8	22,2%
Primaria Completa	14	38,9%
Secundaria incompleta	4	11,1%
Secundaria completa	4	11,1%
Educación superior	1	2,8%

La presencia de antecedentes familiares con enfermedad de Hansen no fue constante y sólo el 12 (33.6%) pacientes manifestaron contactos positivos en su entorno. Se encontraron todos los tipos de formas clínicas, pero las predominantes fueron la LL y la BL que totalizaron un 63,9%. Al relacionar la forma clínica con el

tiempo promedio de retardo se encontró que las formas BB, LL y BL eran las diagnosticadas más tardíamente. (Tabla II).

Tipo clínico	Nº de casos	Media de retardo en años
L.L	15	6,3
B.L	8	2,1
B.B	1	10
B.T	5	5
L.T	4	9
L.I	3	6

En cuanto a los aspectos clínicos: 35 (97.2%) pacientes presentaron lesiones de piel y los 36 (100%) pacientes presentaron lesión nerviosa. Del total de pacientes, 26 (72.2%) no presentaron discapacidad por causa de la enfermedad, 5 (13.95%) pacientes presentaron discapacidad grado I y 5 (13.95%) pacientes con grado II.

Se encontró que la detección de los casos, se realizó principalmente por referencia desde otros centros públicos o privados.

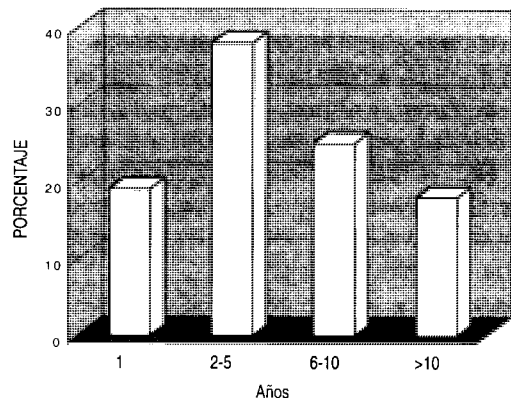
Los pacientes mostraron ciertos aspectos conductuales frente a la enfermedad de Hansen que se detallan a continuación: sólo 5 (13.9%) pacientes acudieron rápidamente al médico. La totalidad de los pacientes que solicitaron ayuda médica en forma tardía manifestaron haber subestimado la importancia de sus lesiones, 1 (2,8%) paciente, además de subestimarla, argumentó razones económicas y 1 (2,8%) refirió, además, negación a la enfermedad. Sólo un paciente manifestó no tener acceso a centros de salud.

Respecto al número de veces que acudieron al médico por la enfermedad antes de ser diagnosticados, 3 (8.3%) pacientes nunca acudieron al médico, mientras que 26 (72.2%) fueron a uno o dos médicos y 7 (19.4%) a 3 o más médicos.

El tiempo promedio que transcurre entre el inicio de los síntomas y la primera consulta con el médico es de 3.2 años.

El tiempo de retardo, fue en promedio 5.6 años con desviación de 4.9 años. Se determinó al agrupar esta variable, que de estos pacientes 14 (38.8%) tenían entre 2 y 5 años con la enfermedad, y que el 61,1% de los pacientes habían padecido la enfermedad por 6 o más años sin ser diagnosticados. (Gráfico 2).

Gráfico 2
Tiempo con lepra para el momento del diagnóstico



Buscando conocer el nivel de información de los médicos sobre algunos aspectos de la enfermedad se aplicaron cuestionarios a 51 (100%) médicos, de los cuales: 24 (47.1%) eran médicos generales, 17 (33.3%) residentes y 10 (19.2%) especialistas.

Así, en términos de valor promedio para el grupo, se obtuvo que en el aspecto CONOCIMIENTO GENERAL el valor medio de porcentaje de respuestas acertadas se ubicó en 70.9% con desviación del 13.6%.

DISCUSIÓN

Para 1998, en Venezuela y en Carabobo la tasa de prevalencia se situó en 0.6 por 10.000 habitantes, estas cifras califican nuestro país con estadísticas satisfactorias según OMS que se propuso como meta la eliminación de la lepra para el año 2000, término que se definió como la existencia de un enfermo por 10.000 habitantes en un país determinado^{9,21}. Para los pacientes de este estudio el tiempo de retardo promedio fue de 5.6 años, con un intervalo entre 2 y 6 años de evolución, observándose mayor tiempo de retardo en el diagnóstico para las formas paucibacilares (LI, LT, BT) de la enfermedad, ya que, las multibacilares (LL, BL, BB) son diagnosticadas con menos tiempo de retardo. Esto puede explicarse, porque estas formas tienen un espectro clínico^{2,28} más evidente. El valor promedio obtenido es elevado, al compararlo con otros trabajos que se basaron en pacientes diagnosticados sin criterios de selección; ejemplo de esto, el informe LEM: 32 meses (2.6 años) para Venezuela¹³; también superiores a las encontradas

en Etiopía según el trabajo realizado por Bekri W, y colaboradores, donde encontraron un promedio de retraso para pacientes discapacitados de 26 meses y para los no discapacitados de 12 meses, en India y Nepal el tiempo promedio de retardo se encuentra alrededor de 1.5 y 2.5 años¹¹, lo que nos puede hacer pensar que por tratarse de países con mayor número de enfermos, donde el manejo de pacientes con Hansen es rutinario en los centros de salud, ésta se diagnostica más y el tiempo de retardo es menor. En el caso de nuestra investigación no se encontraron valores comparativos de trabajos similares que hayan una muestra seleccionada.

Con la misma observación anterior, la discapacidad grado II en la muestra, estuvo presente en 13.9% de los casos, estando dentro de las cifras referidas por otros autores, por ejemplo, en Etiopía, en donde las cifras oscilan de una región geográfica a otra y con un amplio margen de diferencia, entre 6-20%⁷; en Recife, Brasil el porcentaje de discapacidad grado II estuvo alrededor del 20%²⁶. Hay una amplia variación de los datos publicados de discapacidad en los pacientes leproso registrados, el rango puede ir desde menos del 10% a estar por encima del 20%²⁵.

Las formas clínicas multibacilares (MB) predominaron en esta investigación, siendo la forma lepromatosa más frecuente, esto se ajusta a las estadísticas nacionales donde las formas MB ocupan el 74.8% y las paucibacilares (PB) el 25.2%, igual sucede en las estadísticas estatales; no así en otras poblaciones con alta prevalencia como Brasil, donde se observa predominio de la forma tuberculoide²⁶.

La enfermedad de Hansen, en este estudio predominó en el sexo masculino, estos resultados son similares a los encontrados en la bibliografía revisada^{7,11}. La enfermedad afecta en mayor proporción a individuos en edades comprendidas entre 20-40 años y mayores de 50 años, sin embargo hay que mencionar que en la muestra, la cifra de pacientes entre 41 y 50 años es escasa; en las referencias revisadas vemos que la mayoría de los enfermos con Hansen se encuentran en edades entre los 15 años y más, con cifras de un 96.3% a nivel nacional y 97.2% para el estado Carabobo²², situación también observada a nivel mundial, en países endémicos como Etiopía, India y Nepal^{11,29}, no así en algunos países de América, como Brasil, donde la edad oscila entre un mínimo de 25 años y máxima de 47 años, población de grupos etarios más jóvenes²⁶.

La enfermedad afecta a individuos con bajo nivel de instrucción. En su mayoría ejercen oficios no clasificados o son desempleados, aumentando las posibilidades de des- involucramiento en ambientes de pobreza; situación que no es diferente a las encontradas en otros países endémicos^{1,4}.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad no son tan llamativas como para que el paciente acuda rápidamente al médico, por lo tanto, los pacientes tienen la tendencia de subestimar las manifestaciones de la enfermedad y se retrasan en acudir a buscar asistencia médica, situación similar se describe en algunos trabajos, donde el mayor retardo (88.5%) se presenta principalmente entre el inicio de los síntomas de la enfermedad y la primera visita médica. Durante el tiempo de retardo la mayoría de nuestros pacientes se automedicaron, como sucede también en otras culturas, acuden a empíricos o emplean otras alternativas terapéuticas⁷, lo que muestra una tendencia a buscar acciones alternativas antes de buscar atención profesional.

El tiempo promedio obtenido entre el inicio de la enfermedad y la primera consulta al médico fue de 3.2 años, tiempo más largo que el referido por otros autores, establecido en un promedio de 2.3 años, siendo más largo para la forma lepromatosa 2.9 años; el 55.5% de los pacientes que integran la muestra, consultó por primera vez al médico durante el primer año de iniciada la enfermedad, y refieren más de 2 evaluaciones médicas en el transcurso del tiempo de retardo, lo que indica que la falta de experiencia institucional no permitieron el diagnóstico, algunos autores estiman que el promedio es de 9 meses, con un recorrido de 4 a 23 meses²⁶, lo que hace pensar que no se piensa en la enfermedad en el momento de evaluar un paciente con lesiones de piel, planteándose otras posibilidades diagnósticas, que justifican la indicación de un tratamiento que resulta ineficaz; una vez que no se obtiene la mejoría deseada y posterior a reiteradas visitas médicas, el paciente decide acudir a servicios de atención más especializados (dermatólogos), que es cuando se plantea la posibilidad diagnóstica de la enfermedad; esta situación también ha sido referida en otras áreas endémicas, como el caso de Etiopía donde se observó que 1 de cada 6 pacientes tienen retardo en diagnóstico y referencia⁷; en otras áreas la eficiencia de los servicios en general se considera pobre, excepto para aquellos pacientes que tienen su primera consulta en el servicio de dermatología^{18,26}.

El sistema de referencias sigue proporcionando un alto porcentaje (55,1%) de los pacientes fichados en la consulta de estos pacientes, ocupando un porcentaje menor

aquellos detectados por supervisión de contacto o que acudan espontáneamente al servicio, igual sucede con las estadísticas nacionales donde el sistema de referencia predomina, oscilando en un porcentaje de 50%¹³.

La mayoría de los casos habitan en áreas urbanas de la región, similar a la situación referida en las estadísticas nacionales, esto indica la presencia urbana de la enfermedad en nuestro medio. Por lo tanto, tienen acceso a centros de salud, los cuales son atendidos por médicos generales y en formación, contrastando, estos resultados con lo que sucede en otras áreas, donde factores inherentes a la inaccesibilidad a centros de salud son determinantes en el retardo^{7,8}. La mayoría de la población urbana tiene acceso a estos servicios, sin embargo, esta situación no modificó las cifras de retardo en el diagnóstico de la enfermedad¹⁹.

La población médica estudiada, a pesar de tener un satisfactorio conocimiento teórico sobre la enfermedad, en la práctica esta enfermedad no es planteada como diagnóstico. Por lo que estimamos debe dedicársele más tiempo a la enseñanza de esta enfermedad durante el periodo formativo.

En conclusión nuestros resultados coinciden con otros análisis de la conducta médica, donde los profesionales de salud desempeñan un papel importante en el diagnóstico de la enfermedad de Hansen, si bien, la formulación y comunicación de la hipótesis diagnóstica se efectúa después de una larga trayectoria de contactos con los servicios de salud^{26,29}.

Correspondencia: Dra. María Gabriela Colombet. Correo Electrónico: mgcolombet@hotmail.com.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Zulueta A. La Lepra: evolución histórica, epidemiología y medidas de control. *Dermatología Venezolana* 1994; 32 (4): 181-190.
- 2.- Arvelo J. Discapacidad en lepra: prevención y rehabilitación. *Dermatología Venezolana* 1994; 32 (4): 191-194
- 3.- Organización Mundial de la Salud. Guía para la Eliminación de la Lepra como Problema de Salud Pública. Primera edición. Ginebra: OMS, 1995.
- 4.- Récord Epidemiológico Semanal -Progresos en la eliminación de la lepra. 1997; 72 (supl. 23): 165-172.
- 5.- Pinardi M, Santaella C. Pruebas intradérmicas y baciloscopia en el diagnóstico de la lepra. *Dermatología Venezolana* 1994; 32 (4): 165-166.
- 6.- Organización Mundial de la Salud. Programa de acción para la eliminación de la Lepra. Ginebra: OMS, 1997
- 7.- Bekri W, Gebre S, Mengiste A, Saunderson P, Zewge S. Retardo en la presentación e inicio de tratamiento en pacientes leproso: un estudio de control de casos de pacientes discapaces y no discapaces en tres sitios diferentes de Etiopía. *Revista Internacional de lepra y otras enfermedades micobacterianas* 1.998 Mayo; 66 (1):1-9.
- 8.- Bex- Bleumink, M. Prioridades para el futuro control de la lepra. *Revista internacional de lepra*. 1.993; 61: 82-100.
- 9.- Olle-Goig: La eliminación de la lepra en el año 2000: ¿Que sera de Antonio y Bajamut. *Enfer. Infec. Y Mic. Med.*: Abril 2001. Vol 19. N 4 P 172-76.
- 10.- Organización Mundial de la Salud. Programa de acción para la eliminación de la lepra Reporte 1.998. Ginebra: OMS, 1.998.
- 11.- Schipper W, Lubbers W, Hogeweg M, Soldenhoff, R. de. Discapacidad en manos, pies y ojos en leproso diagnosticados recientemente en el Este de Nepal. *Revista de Lepra* 1.998; 65: 239-247.
- 12.- Miller R., Lepra (Enfermedad de Hansen). Editorial Mc GrawHill. Principios de Medicina In terna de Harrison. !4 edición. 1.998: 1.014-1.018.
- 13.- Aranzazu N. Enfermedad de Hansen: etiología, clínica y clasificación. *Dermatología Ve nezolana* 1994; 32 (4): 145-151
- 14.- Castells Rodellas A, Castells Prat M, Aguas, José T. de las. Inmunología de la lepra 1.992. *Revista de Leprologia FONTILLES* 1.993 Enero; 19 (1): 11-40.
- 15.- Danda D, Cherian AM. Rheumatological manifestations of leprosy and lepra reaction. *Indian J Lepr*. 2000 Jan-Mar; 72 (1): 123-42 .
- 16.- Organización Mundial de la Salud. PQT Preguntas y respuestas Revisión 1.997. Ginebra: OMS, 1.997.8.
- 17.- La carga de salud por discapacidad. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*. 120 (4) Abril 1.996.
- 18.- El progreso de la lucha contra la lepra. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*. 121(4) Octubre 1.996.
- 19.- Organización Mundial de la Salud 2000. Datos obtenidos de Internet: www.who.int/lep/lates%20statistics.htm; www.who.int/lep/13.htm y www.who.int/lep/det.htm.
- 20.- Yawalkar SJ. Lepra para practicantes médicos y paramedicos. Cuarta edición. Ginebra 1992
- 21.- Yanes L, Quiroga R, Martelli C, Ferreira J, González E, Abreu A, Sampson C. Eliminación de la lepra como problema de salud publica a nivel nacional/ posteliminación de la lepra. Reunión técnica internacional de lepra OPS/OMS; 1.998 Abril 1-2-3; La Habana, Cuba.
- 22.- Instituto de Biomedicina. Programa de Eliminación de la lepra. Venezuela año 1.998 I trimestre. Caracas: El Instituto, 1.998.
- 23.- Archivos de estadísticas del servicio de Dermatología Sanitaria. Hospital Dr. "Rafael González Plaza". 1.997.
- 24.- Ridley D.S., Jopling W.H. Clasificación de la lepra de acuerdo al sistema inmune en 5 grupos. *Revista Internacional de Leprologia* 1.966; 34: 255-273.
- 25.- Pérez de Arvelaez, F. Terapia antihanseniana. *Dermatología venezolana*. 1994; 32(4): 171-176
- 26.- Feliciano, Katia V. de O, Kovacs M, Sevilla E, Alzate A. Percepción de la lepra y las discapacidades antes del diagnóstico en Recife. Brasil. *Revista Panamericana de Salud Publica* 1.998; 3(5): 293-302.
- 27.- Smitter de Sanabria, Anabella. El Hanseniano: un ser humano más. *Dermatología Venezolana* 1.995; 33(4): 173.174.
- 28.- López-Velez R, Saez Vaquero Y, Blanco Arévalo J, Gomez Mampaso E. Leprosy simulating other diseases. *Rev Clin Esp* 1999 Jun;199(6): 369-72.
- 29.- Rao VP, Bhuskade RA, Raju Ms, Rao PV, Desikan KV. Initial of implementation of funcional integration In LEPRO India projects in Orissa. *Lepr Rev* 2002 Jun; 73(2):167-76.

COMPARACIÓN DE LOS EFECTOS DE CARVEDILOL Y BISOPROLOL SOBRE LA CLASE FUNCIONAL Y LA FUNCIÓN VENTRICULAR EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA

Néstor Da Costa Valera*, Edda Tovar de Rojas**, Virginia Casado Robles***
Leonor Sosa Rodríguez,*** Rosmary Martín Moreno***

RESUMEN

Ensayos clínicos demuestran que el bloqueo beta produce mejoría hemodinámica y sintomática en pacientes con insuficiencia cardíaca y reduce de manera importante la mortalidad y reingresos hospitalarios. Enrolamos 480 pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección igual o menor de 35% en clase funcional I a III de la Asociación Americana del Corazón en un programa estratificado para recibir dosis crecientes de Carvedilol comparada con Bisoprolol y medir su efecto sobre la capacidad funcional y función ventricular determinada por ecocardiograma. Grupo Carvedilol: 18 pacientes en clase funcional III, 176 en clase II y 126 en clase I. La fracción de eyección mejoró 1 a 10%. Grupo Bisoprolol: 28 pacientes en clase funcional III, 82 en clase II y 50 en clase I. La fracción de eyección mejoró 2 a 6%. Ambos medicamentos producen mejoría en la clase funcional, evitan progresión de síntomas y mejoran fracción de eyección. Los efectos de Carvedilol sobre la mejoría pueden ser diferentes al observado con Bisoprolol debido a sus propiedades adicionales: bloquea receptores adrenérgicos alfa-1 y beta-2, reduce niveles cardíacos de norepinefrina, no aumenta los receptores beta cardíacos y tiene efectos antioxidantes protectores contra la pérdida de miocitos que caracterizan el progreso de la insuficiencia cardíaca.

Palabras claves: Carvedilol, Bisoprolol, Insuficiencia Cardíaca Congestiva.

ABSTRACT

COMPARATIVE EFFECTS OF CARVEDILOL AND BISOPROLOL ON FUNCTIONAL CLASS AND VENTRICULAR FUNCTION IN PATIENTS WITH HEART FAILURE

Clinical assays have proved that beta adrenergic blockers can produce a significant hemodynamic improvement in patients with heart failure and thus an important reduction in the mortality and hospital readmissions. We enrolled 480 patients with heart failure whose ejection fraction was equal or less than 35% in a functional class I - III in a stratified program to receive increasing doses of Carvedilol compared with Bisoprolol and assess its effect over the functional capacity and the ventricular function measured by echocardiography. Carvedilol Group: 18 patients in functional class III, 176 in class II and 126 in class I. The ejection fraction measured by echocardiography improved between 1 and 10%. Bisoprolol Group: 28 patients in functional class III, 82 in class II and 50 in class I. The ejection fraction measured by echocardiography improved 2 to 6%. Both drugs produced an important improvement in the functional class, avoid the progression of the symptoms and improved the ejection fraction. The effects of Carvedilol on the described improvement may be different to Bisoprolol due to additional properties: blocking adrenergic receptors alfa-1 and beta-2, reduces the cardiac levels of norephynephrine, doesn't increase beta cardiac receptor and has potent antioxidant effects that protect against the continue loss of myocytes that characterize heart failure progression.

Key Words: Carvedilol, Bisoprolol, Congestive Heart Failure.

* Internista-Cardiólogo, Jefe de la Unidad de Cardiología del Centro Clínico "Alejandro Oropeza Castillo", Alcaldía del Distrito Metropolitano.

** Cardiólogo, Jefe (E) del Servicio de cardiología, Instituto Médico "Dr. José Gregorio Hernández" IVSS. Caracas - Venezuela.

*** Médicos Residentes de Medicina Interna, Instituto Médico "Dr. José Gregorio Hernández" IVSS. Caracas - Venezuela.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca es uno de los principales problemas de salud pública en la mayoría de los países del mundo. Alrededor de 3 millones de pacientes en los Estados Unidos de Norte América tienen el diagnóstico de insuficiencia cardíaca (IC); esta cifra corresponde a cerca del 1% de la población y, evaluando la mortalidad asociada, que alcanza valores de 50 a 60% en el transcurso de un año, es evidente el impacto que tiene para el individuo y la sociedad en general. Las estimaciones revelan que aparecen por lo menos 3 nuevos casos por 1.000 habitantes por año, con una prevalencia de 2% en la población general que aumenta hasta valores cercanos a 10% en los octogenarios. A pesar de los recientes avances terapéuticos, las principales causas de esta patología siguen siendo la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica. Además, la enfermedad está asociada con una morbilidad importante, que incluye la ocurrencia de eventos coronarios agudos, un número elevado de hospitalizaciones y, el deterioro en la calidad de vida de estos pacientes¹⁻⁴. De allí, la utilización de múltiples fármacos para su tratamiento, con el fin de disminuir el alto índice de desenlaces adversos.

La activación del sistema nervioso simpático es una de las anormalidades fisiopatológicas cardinales en los pacientes con IC, en los cuales, los niveles circulantes de catecolaminas aumentan en proporción con la severidad de la enfermedad⁵, y aquellos con niveles plasmáticos más elevados de norepinefrina tienen un pronóstico más desfavorable⁶. Los ensayos clínicos controlados con diferentes betabloqueadores han demostrado que estas drogas pueden reducir los síntomas, mejorar la función ventricular y aumentar la capacidad funcional, así como una reducción importante en la mortalidad y la frecuencia de reingresos hospitalarios⁷⁻¹⁰.

El uso racional de un betabloqueador en IC¹¹⁻¹³, está basado en la fisiología neurohormonal de esta enfermedad.

En años recientes han sido publicados tres grandes protocolos de investigación: CIBIS-II, MERIT-HF y COPERNICUS, los cuales confirman los datos anteriores, y están respaldados por un meta análisis que muestra una reducción de la mortalidad con tales fármacos, estimada en 34%. El estudio CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II)¹⁴⁻¹⁶ fue realizado en 274 hospitales de 18 países europeos, siguiendo un diseño

doble ciego, aleatorio y controlado, se comparó el uso de Bisoprolol contra placebo en individuos con IC severa (clase funcional III y IV de la New York Heart Association), quienes recibían un esquema terapéutico convencional.

El objetivo final del estudio fue comparar la mortalidad total, las causas de hospitalización y el número de muertes por causa cardiovascular en ambos grupos de intervención. De manera aleatoria, fueron ingresados al estudio 2.647 individuos, con un seguimiento promedio de 1,3 años. El trabajo fue interrumpido de manera precoz, por reducción dramática en el número de muertes, 156 en total, entre los participantes asignados a Bisoprolol, contra 228 en los controles. Al realizar los cálculos estadísticos, la tasa de mortalidad anual fue de 8,8% en el grupo de la intervención activa, comparado con 13,2% al utilizar placebo. Esto significó una disminución en la mortalidad de 34 % atribuido al uso del betabloqueador. De forma similar, también encontraron un descenso significativo en la proporción de sujetos fallecidos por causa cardiovascular, así como en las admisiones hospitalarias.

El estudio MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure)^{17,18}, donde fueron investigados 3.991 individuos con ICC, procedentes de 313 centros de atención en países europeos y de Estados Unidos, arrojó cifras comparables. En total, fueron asignados de manera aleatoria 1.990 participantes a recibir Metoprolol y 2.001 pacientes con placebo. En octubre de 1998 fue suspendida la investigación por recomendación del comité directivo ya que el análisis preliminar de los datos demostró una amplia superioridad del bloqueador betaadrenérgico sobre el placebo.

Al finalizar el protocolo, 145 individuos asignados a Metoprolol habían muerto, contra 217 entre los controles. Así, la tasa de mortalidad fue de 7,2% y 11%, respectivamente, con una disminución de 34% en el riesgo de muerte al utilizar el fármaco. Por otra parte, los decesos de origen cardiovascular, fueron 120 pacientes en el grupo con intervención farmacológica y 203 en el del grupo tratado con placebo. Con respecto a la muerte súbita, los investigadores registraron cifras de 79 y 132, respectivamente. Así, Metoprolol disminuye la mortalidad en 34%. Desde el punto de vista práctico, el tratamiento con Metoprolol previene una muerte cada año por cada 27 individuos tratados. Aunque los datos de

otros estudios sugerían que el uso de Carvedilol podía tener mayores beneficios en pacientes con IC por sus efectos antiproliferativos, antioxidantes y su acción alfa y beta-bloqueadora^{19,20}, se realizó el ensayo COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival)²¹ en el cual fueron estudiados 2.289 pacientes asignados de forma aleatoria, doble ciego, controlada con fracción de eyección igual ó inferior a 25%. En este estudio se incluyeron 1.133 individuos para recibir placebo y 1.156 para ser tratados con Carvedilol en un periodo promedio de 10,4 meses.

La terapia convencional para IC fue continuada durante el estudio. De estos, 190 pacientes murieron en el grupo placebo y 130 pacientes en el grupo con Carvedilol. Esta diferencia refleja una disminución de 35% en el riesgo de muerte con Carvedilol. En relación a la combinación con riesgo de hospitalización, hubo una disminución de 24%. Los estudios clínicos también respaldan el uso de Metoprolol y Bisoprolol. En un estudio reciente, realizado por el Dr. Marrick L. Kukin y colaboradores del Instituto Cardiovascular de Mount Sinai, en Nueva York, se compararon los efectos de Metoprolol y Carvedilol, no encontrando diferencia entre los dos, pues en ambos grupos hay mejoría clínica de la ICC²¹⁻²⁶.

Objetivos

Realizar un estudio comparativo, prospectivo, controlado para evaluar el efecto de Carvedilol y de Bisoprolol sobre la clase funcional y su correlación con la fracción de eyección determinada con ecocardiograma bidimensional en pacientes con disfunción ventricular en Insuficiencia Cardíaca clases funcionales I a III según la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA).

MÉTODOS

Pacientes

Todos los pacientes de este estudio registraron síntomas de disfunción ventricular en clase funcional I a III de la NYHA y fracción de eyección menor ó igual a 35% a pesar del tratamiento convencional con diuréticos y un inhibidor de la enzima convertidora de la Angiotensina o un bloqueador de los receptores de Angiotensina (de ser tolerado) durante por lo menos cuatro semanas previas al inicio del enrolamiento; se permitió el uso de Digoxina ó Nitratos de ser requerido. La tabla N° 1 muestra los criterios de exclusión de los pacientes de este ensayo.

TABLA N° 1
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Eventos cardiovasculares importantes como Infarto Agudo del Miocardio o Angina Inestable.
Procedimiento quirúrgico mayor durante los tres meses previos.
Enfermedad Valvular Primaria no corregida.
Miocarditis activa.
Taquicardia Ventricular sostenida o Bloqueo Cardíaco avanzado no controlado por intervención anti arritmica o marcapasos.
Presión Sanguínea Sistólica mayor de 160 o menor de 85 mm Hg o Presión Sanguínea Diastólica mayor de 100 mm Hg.
Tratamiento con bloqueantes de los canales de Calcio (No Dihidropiridinas), agonistas o antagonistas beta adrenérgicos o agentes anti-arrítmicos de las clases IC o III.

Procedimientos

La elegibilidad de los pacientes se evaluó durante un periodo de exploración de cuatro semanas en el que se registró la capacidad funcional según la clasificación de la NYHA y se determinó la fracción de eyección con Ecocardiograma modo M, bidimensional y Doppler marca Aloka® modelo SSD Flexus 1100. La inclusión fue estratificada en uno de los dos protocolos para recibir dosis creciente de uno de los medicamentos iniciando con las dosis más bajas toleradas para aumentar la seguridad. Luego de la evaluación basal, los pacientes del grupo Carvedilol recibieron el medicamento a dosis de 6,25 mg dos veces al día por cuatro semanas (parte abierta del estudio); si la dosis no era tolerada, se reducía temporalmente a 3,125 mg dos veces al día y aumentada posteriormente hasta alcanzar 25 mg dos veces al día en un periodo de 8 a 10 semanas. En el grupo tratado con Bisoprolol se inició con dosis de 2,5 mg una vez al día por cuatro semanas (parte abierta del estudio) al cabo de las cuales se aumentó progresivamente la dosis hasta alcanzar 10 mg/día en un lapso de 8 a 10 semanas. Todos los pacientes de este segundo grupo recibieron dosis fijas de 6,5 mg de Hidroclorotiazida (HCT). Durante este tiempo se mantuvieron constantes otros medicamentos utilizados para la ICC, cardiopatía isquémica o hipertensión arterial, a menos que los efectos adversos ocurridos fueran considerados como relacionados con estas medicaciones o con las drogas en estudio. En los pacientes que recibían Digoxina, la misma fue retirada al mejorar la clase funcional en por lo menos un grado en la escala de la NYHA.

Análisis estadístico

Las características basales de los dos grupos de tratamiento fueron comparadas con el uso de la prueba de *t* o *chi* cuadrado. Los análisis incluyeron a todos los pacientes incluidos en el estudio todos los eventos fueron asignados al grupo de tratamiento original del paciente (de acuerdo al principio de intención de tratar). Las diferencias entre los dos grupos en las mediciones o eventos siguientes a la distribución fueron evaluadas por análisis de la varianza y con la estadística *chi* cuadrado. Todos los datos fueron reportados en porcentajes.

RESULTADOS

La distribución de los pacientes se inició el día 13 de Octubre de 1999 y el estudio fue concluido el 14 de Diciembre de 2001 con seguimiento promedio de un año. Hasta la culminación del estudio, se incluyeron 519 pacientes en el período inicial abierto. De éstos, 39 pacientes (7,51%) no completaron este período: 18 pacientes (3,46%) a consecuencia del deterioro de la ICC, 4 pacientes (0,77%) por muerte y 17 pacientes (3,28%) fueron excluidos por razones administrativas. Así, se asignaron en total 480 pacientes al tratamiento: 320 con Carvedilol (66,66%) y 160 con Bisoprolol (33,33%). Los grupos de tratamiento fueron similares en todas las características previas al tratamiento, con edades comprendidas entre 35 y 85 años.

Grupo con Carvedilol: 182 mujeres (56,88%) y 138 hombres (43,12%), 218 pacientes con hipertensión arterial (68,13%) y 102 pacientes con cardiopatía isquémica crónica (31,87%). Según la clase funcional NYHA, al inicio del tratamiento encontramos: 18 pacientes en clase funcional III (5,62%), 176 pacientes en clase funcional II (55%) y 126 pacientes en clase funcional I (39,38%). Después del tratamiento encontramos: 0 pacientes en clase funcional III (0%), 16 pacientes en clase funcional II (5%), 182 pacientes en clase funcional I (56,87%) y 122 pacientes sin síntomas (38,13%). La fracción de eyección medida por ecocardiograma bidimensional mejoró entre 1 y 10%.

Grupo con Bisoprolol: 90 mujeres (56%) y 70 hombres (44%), 118 pacientes con hipertensión Arterial (73,75%) y 66 pacientes con cardiopatía isquémica crónica (26,25%). Según la clase funcional NYHA, al inicio del tratamiento encontramos: 28 pacientes en clase funcional III (18,5%), 82 pacientes en clase funcional II

(51,25%) y 50 pacientes en clase funcional I (31,25%). Después del tratamiento encontramos: 4 pacientes en clase funcional III (2,5%), 34 pacientes en clase funcional II (21,25%), 96 pacientes en clase funcional I (60%) y 26 pacientes sin síntomas (16,25%). La fracción de eyección medida por ecocardiograma bidimensional mejoró entre 2 y 6%.

DISCUSIÓN

El uso de β -bloqueadores ha sido evaluado en más de 20.000 individuos con insuficiencia cardíaca, quienes han participado en más de 20 estudios clínicos controlados. En ellos ha sido demostrado su beneficio, ya que disminuye el riesgo de muerte y el número de reingresos hospitalarios. Además, dichos efectos son aditivos a la terapia con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, calcio antagonistas ó diuréticos, planteando una interesante estrategia farmacológica para mejorar la calidad de vida de las personas afectadas. Estudios previos han mostrado que el bloqueo beta puede mejorar la función ventricular sistólica, disminuir los síntomas, mejorar la capacidad funcional y aumentar la tolerancia al ejercicio. La mayoría de estos ensayos fueron muy pequeños para evaluar los efectos de los beta bloqueadores sobre la morbilidad y mortalidad, pero los estudios CIBIS II, MERIT-HF y COPERNICUS sugieren que el bloqueo beta a largo plazo puede tener efectos favorables sobre el curso de la insuficiencia cardíaca, además, estos estudios demuestran una disminución importante en el número de hospitalizaciones por deterioro de la clase funcional.

En este estudio, ambos medicamentos (Carvedilol y Bisoprolol) producen una mejoría importante en la clase funcional de los pacientes tratados, evitan la progresión de los síntomas y mejoran la fracción de eyección independientemente de la causa subyacente: isquémica ó no isquémica. Otro resultado importante de este estudio fue la reducción del tiempo de hospitalización: reducción del 20% con ambos medicamentos; el tiempo de hospitalización debido, especialmente a un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, se redujo incluso en forma más significativa (32%). El hecho de que los estudios previos hayan evidenciado un efecto similar de ambos medicamentos sobre la reducción de la sintomatología y la mejoría de la función ventricular determinada por ecocardiograma, puede estar relacionado con el tamaño de la muestra. Alternativamente, los efectos del Carvedilol sobre la mejoría descrita pueden ser

diferentes a los observados con Bisoprolol debido a sus propiedades adicionales: bloquea los receptores adrenérgicos alfa-1 y beta-2, reduce los niveles cardiacos de Norepinefrina, no aumenta los receptores beta cardiacos y tiene potentes efectos antioxidantes que protegen contra la pérdida continua de miocitos que caracteriza el progreso de la insuficiencia cardíaca.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Lechat P, Bouzamondo A, Sanchez P, Hulot JS, Eichhorn EJ, Cucherat M. Relationships between baseline risk and treatment effect of beta-blockers in heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: Suppl: 297-297. Abstract.
- 2.- Waagstein F, Caidahl K, Wallentin I, Bergh C, Hjalmarson A. Long-term -blockade in dilated cardiomyopathy: effects of short- and long-term metoprolol treatment followed by withdrawal and readministration of metoprolol. *Circulation* 1989; 80: 551-563.
- 3.- Sackner-Bernstein J, Krum H, Goldsmith RL, et al. Should worsening heart failure early after initiation of beta-blocker therapy for chronic heart failure preclude long-term treatment? *Circulation* 1995; 92: Suppl I: 1-395. Abstract.
- 4.- Packer M. Beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: principles, progress, and practice. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 41:Suppl 1: 39-52.
- 5.- Thomas JA, Marks BH. Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1978; 41: 233-43.
- 6.- Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-23.
- 7.- Woodley SL, Gilbert EM, Anderson JL, et al. Beta blockade with Bucindolol in heart failure caused by ischemic versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1991; 84: 2426-41.
- 8.- Bristow MR, O'Connell JB, Gilbert EM, et al. Dose response of chronic beta blocker treatment in heart failure from either idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 89: 1632-42.
- 9.- Olsen SL, Gilbert EM, Renlund DG, Taylor Do, Yanowitz FD, Bristow MR. Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double blind randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1225-31.
- 10.- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355.
- 11.- Lechat P, Escolano S, Golmard JL, et al on behalf of CIBIS investigators. Prognostic value of bisoprolol-induced hemodynamic effects in heart failure during the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study. *Circulation* 1997; 96: 2197-205.
- 12.- Eichhorn EJ, Heesch CM, Barnett JH, et al. Effect of Metoprolol on myocardial function and energetics in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: a randomized, double blind, placebo controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1310-20.
- 13.- Fischer ML, Gottlieb SS, et al. Beneficial effects of Metoprolol in heart failure associated with coronary artery disease: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 943-50.
- 14.- CIBIS investigators and committees. A randomized trial of b-blockade in heart failure: the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765-73.
- 15.- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 335: 9-13.
- 16.- The CIBIS-II Scientific Committee. Design of the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II). *Fund Clin Pharmacol* 1997; 11: 38-42.
- 17.- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure. *Lancet* 1999; 335: 2001-7.
- 18.- Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000; 283:1295-1302.
- 19.- Whorlow SL, Krum H. Meta-analysis of effect of beta-blocker therapy on mortality in patients with New York Heart Association class IV chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2000; 86: 886-889.
- 20.- Packer M, Bristow MR, Cohn J, et al for the US Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
- 21.- COPERNICUS Study Group (Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival). Packer Milton, Coast Andrew, Fowler Michael, et al. Effect of Carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1641-8.
- 22.- Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high risk and low risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 489-97.
- 23.- 13 14 Pousset F, Copie X, Lechat P, et al. Effects of bisoprolol on heart rate variability in heart failure. *Am J Cardiol* 1996; 77: 612-17.
- 24.- Nolan J, Batin P, Andrews R, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment Trial (UK-Heart). *Circulation* 1998; 98: 1510-16.
- 25.- The BEST Steering Committee. Design of the Beta-blocker Evaluation Survival Trial. *Am J Cardiol* 1995;75: 1220-23.
- 26.- Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta-blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335-71.

TUBERCULOSIS PULMONAR Y RENAL DIAGNOSTICADAS POR EL MÉTODO DE REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR) EN SANGRE Y ORINA

Antonio Tristano,¹ María Eugenia Chollet,¹ María de Lourdes Wilson,¹ Heydi Lara,¹ Ana Salaverria,¹ Harout Adjounian,^{1,2} María Correa,² Marcos Troccoli¹

RESUMEN

Se describe el caso de un paciente con TBC pulmonar diagnosticada clínicamente y por métodos radiológicos, con alta sospecha de TBC renal, no se identificó la micobacteria en la muestra de esputo ni de orina por los métodos tradicionales y se logró utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en muestras de esputo y sangre. **Métodos:** se enviaron al Laboratorio de Biología Molecular de Agentes Infecciosos en el Instituto de Medicina Experimental (IME) de la UCV, 2 muestras de sangre y 3 muestras de orina de la mañana para ser procesadas. Se aisló DNA de las muestras clínicas utilizando los protocolos descritos por Brisson-Noel y col, y por Boom y col. **Resultados:** se logró amplificar un segmento de 245 pb (resultado positivo) a partir de DNA aislado de la muestra de sangre y de la tercera muestra de orina. Un desarrollo dramático en la detección directa e identificación del *M. tuberculosis* ha resultado de métodos que utilizan técnicas de amplificación de ácidos nucleicos como la PCR. Estas técnicas permiten la amplificación de secuencias específicas de ácidos nucleicos que posteriormente pueden ser detectados.

Palabras claves: Tuberculosis pulmonar, tuberculosis renal, PCR, *Mycobacterium tuberculosis*

ABSTRACT

DIAGNOSIS OF KIDNEY AND LUNG TUBERCULOSIS BY THE POLYMERASE CHAIN REACTION (PCR) IN BLOOD AND URINE

We describe the case of a patient with pulmonary TBC and with a high suspicion of renal TBC; none of the traditional methods helped to identify BC in septum, or urine. **Methods:** 2 blood samples and 3 urine samples were processed. DNA was isolated according to the protocols by Brisson and Boom. **Results:** a segment of 245 pb (positive result) was isolated in the blood sample and in the 3rd. urine sample.

A dramatic development in the direct detection and identification of *M. tuberculosis* has resulted from methods that use techniques of amplification of nucleic acids like PCR.

Key Words: Pulmonary tuberculosis, Renal tuberculosis, PCR, *Mycobacterium tuberculosis*.

1. Hospital Dr. Domingo Luciani, Servicio de Medicina Interna, Caracas.

2. Laboratorio de Biología Molecular de Agentes Infecciosos, UCV, Caracas, Venezuela.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TBC) sigue siendo un problema de salud pública en el mundo; la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año aparecen 8 millones de nuevos casos de TBC y que aproximadamente 3 millones de personas mueren por la enfermedad¹. Ellos estiman que entre 19% a 43% de la población mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis*¹.

La transmisión del *M. tuberculosis* ocurre de persona a persona a través del aire por partículas de 1 a 5 µm de diámetro. Estas gotitas son producidas cuando la persona con TBC pulmonar o laríngea, tose¹; cada una de éstas contiene entre 2-3 organismos que por su tamaño son capaces de penetrar hasta los alvéolos pulmonares y replicarse.

Antes que la infección por HIV fuese epidémica, aproximadamente el 85% de los casos de TBC eran pulmonares y el 15% de los casos eran extrapulmonares o una combinación de ambos. Se reporta que en pacientes con HIV, el 38% tiene sólo afectación pulmonar, el 30% extrapulmonar y el 32% tanto pulmonar como extrapulmonar¹. Los sitios extrapulmonares más frecuentes en pacientes con HIV son: los ganglios linfáticos, seguido por la pleura, pericardio, intra-abdominal, sistema nervioso central (SNC) y formas diseminadas, mientras que en pacientes sin HIV son: los ganglios linfáticos en menores de 15 años; la afectación renal y esquelética se incrementa con la edad^{2,3}.

El diagnóstico de TBC pulmonar generalmente no crea problemas, ya que se puede realizar basándose en criterios clínicos y radiológicos sin necesidad de confirmación microbiológica pero con una respuesta adecuada a los antituberculosos, como lo establecen los criterios para el diagnóstico de TBC pulmonar de la Sociedad Americana de Tórax⁴. Sin embargo, en ocasiones la identificación del organismo en estos pacientes, es crítica para el diagnóstico pero difícil de realizar, principalmente en aquellos casos donde el Ziehl-Nielsen de esputo resulta negativo, aunque se reporta una positividad de un 50 a un 80%¹. Los cultivos tienen una sensibilidad de un 80-85% con una especificidad de un 98% (para todos los especímenes sospechosos de contener la micobacteria), sin embargo, los cultivos de crecimiento más rápido pueden durar hasta 3 semanas para identificar el organismo¹.

Un verdadero reto diagnóstico se establece en la TBC extrapulmonar, ya que en estos casos la identificación del organismo es indispensable para el diagnóstico y donde además, el número de micobacterias en los tejidos afectados es bajo. En el caso de TBC renal las manifestaciones generalmente son vagas o ausentes, y es requerida una alta sospecha por parte del clínico para su diagnóstico. Lo más frecuente es encontrar una piuria estéril con microhematuria y en ocasiones dolor lumbar, generalmente los estudios por imágenes son normales, y el estudio de la orina generalmente es negativo^{1,2,3,4,5}.

Por todo lo expuesto, se requiere de un método de identificación de la micobacteria que sea rápido y que se compare en sensibilidad y especificidad a otros métodos ya utilizados de rutina en el laboratorio. Por esta razón se describe el caso de un paciente con TBC pulmonar diagnosticado clínicamente y por métodos radiológicos, con alta sospecha de TBC renal en el cual no se identificó la micobacteria en esputo ni orina por los métodos tradicionales y el mismo se logró utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en muestras de esputo y sangre.

REPORTE DEL CASO

Se trata de un paciente masculino de 41 años de edad, sin antecedentes patológicos previos quien consultó con una historia de 4 meses de evolución caracterizada por disnea a grandes esfuerzos que progresó hasta medianos esfuerzos, tos con expectoración purulenta, pérdida de aproximadamente 20 Kg de peso, hiporexia, debilidad generalizada y fiebre no cuantificada. Ingresó en malas condiciones generales, taquipneico, caquético, con ruidos pulmonares disminuidos universalmente y crepitantes en base izquierda y tercio medio derecho con pectoriloquia en vértice derecho. El laboratorio reportó leucocitos, 12800 cel/mm³, Hb, 9.9 gr/dL; plaquetas, 559.000/mm³; HIV negativo examen de orina: proteínas 1+, hematíes 2 por campo, cilindros granulosos 2 por campo. Se realizó Rx de tórax PA, apreciándose un infiltrado reticulonodular bilateral a predominio basal e imagen sugestiva de cavidad en lóbulo superior izquierdo (figura 1).

Se hace el diagnóstico inicial de TBC pulmonar por clínica y radiología, se realizan 4 BK de esputo para comprobación microbiológica, resultando todos negativos.

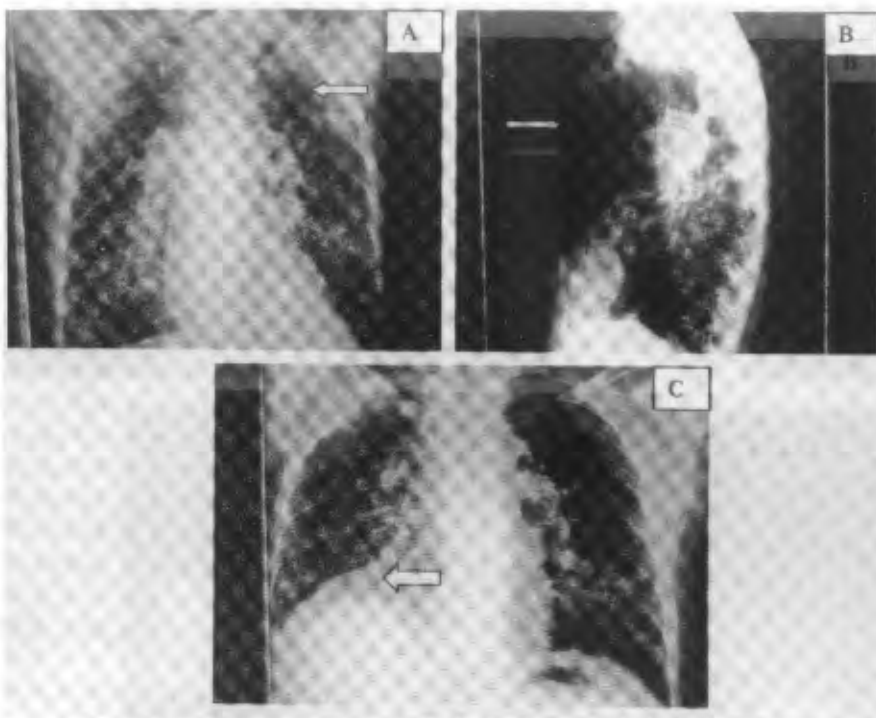


Figura 1: Rx de tórax: **A:** PA, se aprecia imagen reticulonodular bilateral y cavidad en vértice izquierdo; **B:** Lateral, con iguales imágenes y enfisema compensatorio; **C:** PA, donde se añade elevación del hemidiagrama derecho.

Se envía muestra para cultivo, pero se inicia tratamiento con rifampicina, izoniacida, pirazinamida y etambutol. En vista de los hallazgos en el examen de orina se realiza ultrasonido abdominal, apreciándose un aumento de la ecogenicidad del parénquima renal de forma bila-

teral compatible con una enfermedad parenquimatosa renal grado 11 (figura 2). Se realizan 3 BK de orina resultando negativos, se realiza PCR de orina y sangre que resultaron positivos, confirmando el diagnóstico de TBC pulmonar y renal.

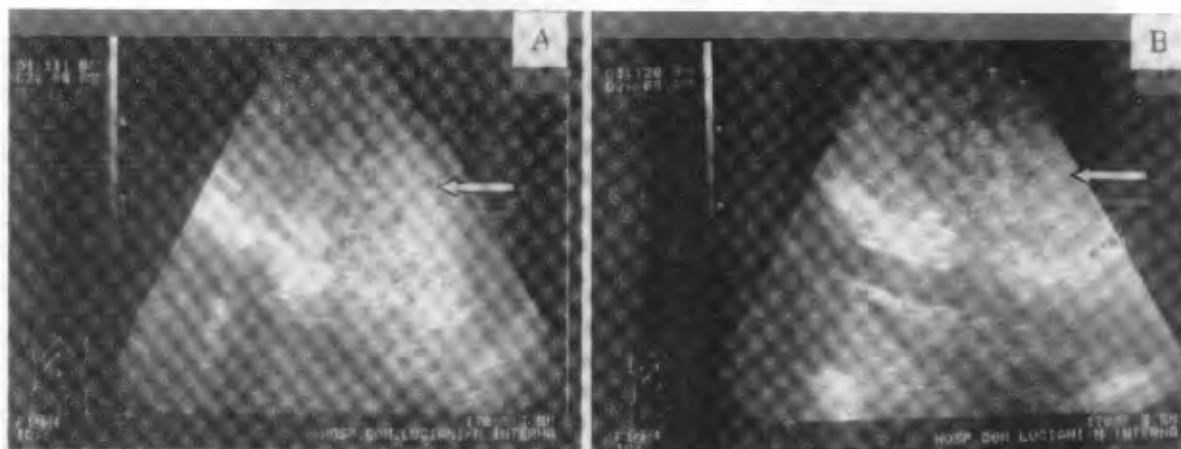


Figura 2: Ecosonograma renal, donde se aprecia aumento de la ecogenicidad del parénquima renal de forma bilateral. **A:** riñón derecho, **B:** riñón izquierdo.

Técnica de Amplificación de Ácidos Nucleicos por PCR

Métodos: se enviaron al Laboratorio de Biología Molecular de Agentes Infecciosos en el Instituto de Medicina Experimental (IME) de la UCV, 2 muestras de sangre y 3 muestras de orina de la mañana para ser procesadas. Se aisló DNA de las muestras clínicas utilizando los protocolos descritos por Brisson-Noel y col.⁷ y por Boom y col.⁷, y se amplificó un segmento del elemento

de inserción *IS 6110*, presente en las micobacterias pertenecientes al complejo *M. Tuberculosis* (CMT) (*M. Tuberculosis*, *M. Africanum*, *M. Bovis*, *M. Microli*), utilizando el protocolo descrito por Kolk y col.⁸. El producto de la amplificación se visualizó en geles planos de agarosa teñidos con bromuro de etidio (figuras 3 y 4). Un producto de 245 pb es indicativo de la presencia de genoma de CMT en la muestra clínica. Se amplificó como control de inhibición un segmento de la β -globina humana.

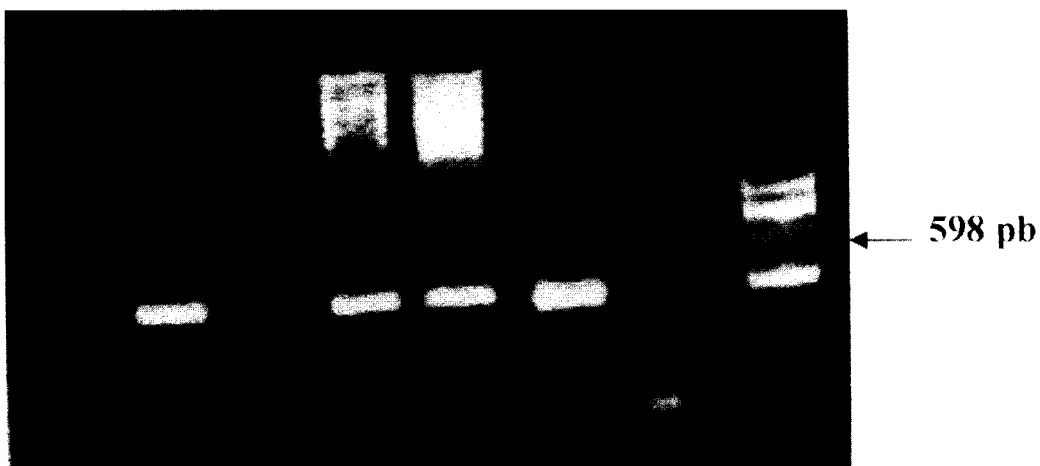


Figura 3: Registro fotográfico de la amplificación por PCR de las secuencias *IS 6110* del paciente con sospecha clínica de TBC renal.

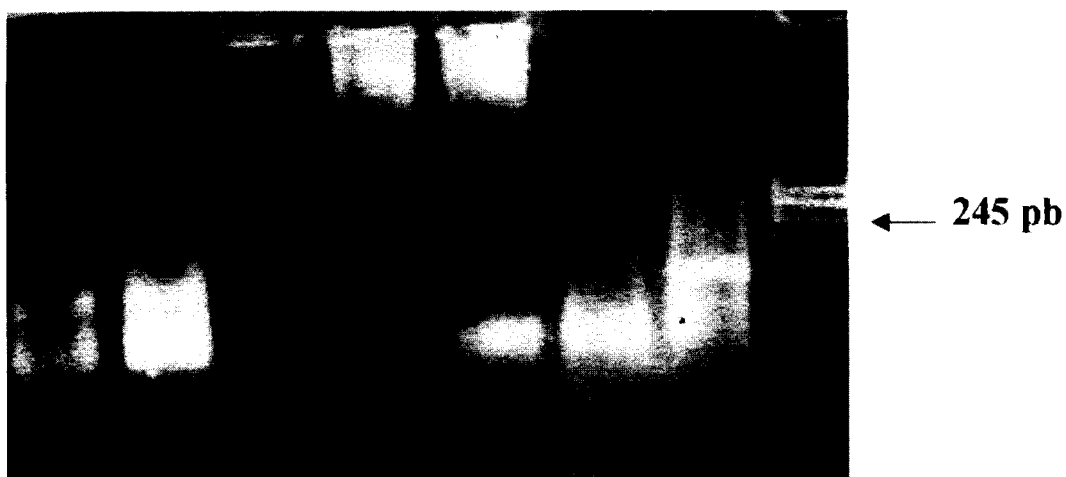


Figura 4: Registro fotográfico de la ampliación por PCR de un segmento de β -globina humana a partir de muestras de orina y sangre del paciente.

Resultados: se logró amplificar un segmento de 245 pb (resultado positivo) a partir de DNA aislado de la muestra de sangre y de la tercera muestra de orina, no así de orina tomadas el primer y segundo día. La amplificación de un fragmento de la β -globina humana se logró en todas las muestras.

DISCUSIÓN

La identificación del organismo es crítica para el diagnóstico de TBC, aunque en el caso de la TBC pulmonar, el diagnóstico se puede basar en la clínica y los hallazgos radiológicos asociado a una adecuada respuesta del paciente a las drogas antituberculosas⁴. Sin embargo, sigue siendo de importancia tanto académica como epidemiológica la identificación del organismo. Dicha identificación es aún más crítica en el caso de TBC extrapulmonar, ya que tanto la clínica como los estudios por imágenes son de poca utilidad diagnóstica.

La contribución de los laboratorios de microbiología para el diagnóstico y manejo de la tuberculosis involucra la detección y aislamiento de la micobacteria, la identificación de la especie o complejo aislado y la determinación de la susceptibilidad del organismo a las drogas antituberculosas.

La identificación del organismo en casos de TBC pulmonar se realiza principalmente en muestra de esputo, ya sea espontánea o inducida, sin embargo pueden utilizarse muestras de aspiración gástrica, lavado bronquial y biopsia transbronquial. Estas muestras son utilizadas en primer término para la identificación de organismos ácido alcohol resistente utilizando coloraciones como el Ziehl-Nielsen y Kinyoun; sin embargo se requiere de aproximadamente entre 5.000 a 10.000 bacilos por ml de muestra para su detección. Varios estudios indican que entre un 50 a 80% de los pacientes con TBC pulmonar tienen estas pruebas positivas¹, siendo menos positivas en la enfermedad no cavitaria o en pacientes con infección por HIV⁹. Sin embargo estos métodos no son específicos para identificar *M. Tuberculosis*. En los casos de TBC extrapulmonar el diagnóstico se realiza a través de la identificación del organismo en las muestras obtenidas del paciente; cuando se trata de TBC renal, la muestra de orina de la mañana es la utilizada para la identificación de la micobacteria, utilizando los mismos métodos señalados anteriormente para determinar la presencia de bacilos ácido-alcohol

resistentes. Usualmente estos estudios reportan resultados negativos¹.

Para todos los especímenes en los que se sospeche que contengan micobacterias el cultivo de los mismos ha sido hasta ahora el método de oro para identificación del organismo, ya que se requieren tan sólo de 10 bacilos por ml de material para su crecimiento y tiene una especificidad del 98% y una sensibilidad del 80-85%; sin embargo se requieren de varias semanas para obtener el resultado¹.

Un desarrollo dramático en la detección directa e identificación del *M. tuberculosis* ha resultado de métodos que utilizan técnicas de amplificación de ácidos nucleicos como la PCR. Estas técnicas permiten la amplificación de secuencias específicas de ácidos nucleicos que posteriormente pueden ser detectados. Estos métodos pueden ser aplicados a todos los especímenes clínicos dentro de pocas horas y dan resultados positivos con tan solo 10 bacilos por ml de muestra¹.

En esputos que son positivos para bacilos ácido-alcohol resistentes (BAR), la sensibilidad del PCR en estas mismas muestras es de 95% con una especificidad del 98%; sin embargo, en esputos que contienen pocos bacilos y son negativos para BAAR, el PCR es positivo en 48-53% de los pacientes con cultivos positivos, pero con una especificidad del 95%. En pacientes donde el BAAR es tanto positivo como negativo, pero donde el clínico tiene una sospecha intermedia o alta de tuberculosis, la sensibilidad del método es de un 75-88% y una especificidad del 100%^{1,11}.

Aunque el PCR de esputo es una técnica promisoriosa, la naturaleza infecciosa de la muestra, principalmente cuando se requiere de inducción para obtenerla, la presencia potencial de inhibidores de la PCR y la dificultad de obtener la muestra en muchos pacientes, ha llevado a la búsqueda de especímenes biológicos más accesibles que podrían ser útiles en el diagnóstico de TBC pulmonar, de ahí surge la utilidad de la PCR en sangre para el diagnóstico de TBC. Condos y col.¹⁰, encontraron en 88 muestras de sangre de pacientes con sospecha de TBC, una sensibilidad del 95% y especificidad del 89%. resultados comparables a los métodos tradicionales y al PCR de esputo. Igualmente, observaron que la PCR permanece positiva después de un mes de terapia, sin embargo. en 13 de 15 pacientes se hizo negativa a los 4 meses.

En los casos de muestras como la orina, donde la identificación del BAAR es generalmente negativa, la PCR es una buena alternativa como lo demostró Mousa y col.¹² al estudiar 1.000 pacientes con sospecha de TBC renal y comparar los resultados obtenidos por PCR con los obtenidos por cultivo y coloraciones para BAR. Comparado con los cultivos, la sensibilidad de las coloraciones para BAR fue de 52.07% y especificidad de 96.7%, mientras que comparando los cultivos con el PCR, este último tuvo una sensibilidad del 95.59% y una especificidad del 98.12%.

En resumen presentamos un paciente con alta sospecha de TBC pulmonar y renal al cual los métodos tradicionales para la identificación de bacilo fueron negativos y la identificación del mismo se logró con la PCR en sangre y orina. Sin embargo, los métodos de amplificación de ácidos nucleicos no reemplazan la necesidad de los cultivos y coloraciones para BAAR especialmente cuando se requiere la susceptibilidad a las drogas. Como con otros métodos, la PCR debe ser interpretada en el contexto de los signos y síntomas del paciente y la prevalencia de la TBC en la comunidad. La contaminación en el laboratorio y los errores de los técnicos pueden causar falsos positivos, además, el método detecta organismos tanto vivos como muertos, por lo que puede permanecer positivo por mucho tiempo en pacientes que han completado el tratamiento. A pesar de todas sus limitaciones, la PCR sigue siendo un método rápido, con una sensibilidad y especificidad comparable a los otros métodos habitualmente utilizados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of Tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1376-1395.
- 2.- Fanning A. Tuberculosis Extrapulmonary disease. *CMAJ* 1999; 160:1597-1603.
- 3.- Ogly E., Parejo J., Troccoli M. TBC Extrapulmonar: Análisis clínico. *Med Intern (Caracas)*. 1985; 1: 96-101.
- 4.- Van Loenhout-Rooyackers JH, Veen J. Treatment of pulmonary tuberculosis. *Netherlands J Med* 1998;53:7-14.
- 5.- Kaplan DM, Rosenfield AT, Smith RC. Advances in the imaging of renal infection. *Infectious Disease Clinics of North America* 1997;11 681-699.
- 6.- Romero R. Infección urinaria. En: Avendaño LH. *Nefrología Clínica*. Madrid: Panamericana, 1998:133-136.
- 7.- Brisson-Noel, *et al*. Rapid diagnosis of tuberculosis by amplification of mycobacterial DNA in clinical samples. *Lancet* 1989; 1069-1071.
- 8.- Boom *et al*. Rapid and simple method for purification of nucleic acids. *J Clin Microbiol* 1990;28 495-503.
- 9.- Kolk *et al*. *Mycobacterium smegmatis* strain for detection of *Mycobacterium tuberculosis* by PCR used as internal control for inhibition of amplification and for quantification of bacteria. *J Clin Microbiol* 1994;32 1354-1356.
- 10.- Condos R, McClune A, Rom W, Schluger NW. Peripheral blood based PCR assay to identify patients with active pulmonary tuberculosis. *Lancet* 1996-347:1082-1085.
- 11.- Choi YJ, Hu Y, Mahmood A. Clinical significance of a Polymerase Chain Reaction assay for the detection of *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Clin Pathol* 1996; 105:200-204.
- 12.- Moussa OM, Eraky I, El-Far MA, Osman HG, Ghoneim MA. Rapid diagnosis of genitourinary tuberculosis by Polymerase Chain Reaction and non-radioactive DNA hybridization. *J Urol* 2000; 164 584-588.