

EL VOLUMEN N° 20 DE LA REVISTA MEDICINA INTERNA

*Eva Essenfeld de Sekler**

El comienzo de un nuevo volumen de la Revista siempre nos hace reflexionar sobre el trabajo realizado, cuáles mejoras y/o cambios pudieran incluirse en los próximos números y, en fin, todo lo que está a nuestro alcance para beneficiar a nuestros lectores y hacer la Revista mas atractiva para que ellos publiquen sus mejores trabajos.

Como habrán notado en la portada de este primer número del Volumen 20, se trata de un volumen especial y por ello reproducimos un facsímil de la portada y el contenido del Número 1.

Es entonces cuando, revisando las actas de las reuniones de Junta Directiva, vemos que el 8 de mayo de 1984, el Dr. Carlos Moros Gherzi, Presidente de la SVMI, propuso la publicación de nuestra Revista. Para ese momento, la Sociedad Venezolana de Medicina Interna cumplía 28 años de fundada y no tenía una publicación propia. Era una nueva tarea y un reto formidable, pero lo acogimos con entusiasmo, y comenzamos a estructurar las diferentes secciones que debería tener.

En Julio del mismo año, contactamos a la imprenta de la Escuela Técnica Don Bosco, que fue nuestra primera editorial, y luego, por muchos años y hasta el 2003, la edición estuvo a cargo de Antonio Cárdenas.

Comenzamos, entonces, en Octubre la búsqueda de recursos, para lo cual contamos con la ayuda de la empresa Evenproca, con la cual firmamos contrato en Octubre del 84. Esta no fue una tarea fácil, pues las finanzas de la Sociedad no eran boyantes y lentamente fuimos obteniendo la inserción de anuncios farmacéuticos.

También en el mes de octubre se nombró el primer Comité Editorial, que quedó constiuuido así:

Editor: Carlos A. Moros Gherzi
Comité de Redacción: Eva Essenfeld de Sekler, Marcos Troccoli, Luis Lopez Gomez, Eddie Kaswan y Roberto Ochoa.
El Consejo Consultivo Permanente quedó integrado por los Presidentes de los Capítulos.

Finalmente, el 12 de Abril de 1985, en el Hotel Tamanaco, bautizamos el primer número de la Revista, y, no puedo dejar de agregar una nota personal, pues 1 mes y 11 días mas tarde nació mi hija Dana, con lo cual fueron dos felices nacimientos.

En su Editorial del Número 1 el Dr. Carlos Moros Gherzi expresa los objetivos de la publicación "Es la cristalización de un anhelo, de una esperanza que en el transcurso de los años ha estado presente en todos los Internistas venezolanos, quienes aspiran no sólo impulsar y enaltecer cada vez mas la especialidad, sino también poseer un medio, una vía propia para expresar

* Editora., ExPresidente de la SVMI.

sus opiniones y realizar las publicaciones provenientes de su trabajo diario, de sus investigaciones, y de sus labores docentes y asistenciales”

Todas las Juntas Directivas desde entonces y hasta hoy le dieron su incondicional apoyo a la Revista; no hay duda que el aumento del costo de la publicación y las diversas crisis fiscales del país tuvieron su impacto, hasta el punto que en 1987 y 1988 tuvimos que bajar la publicación a dos volúmenes por año.

A medida que recibíamos las opiniones de nuestros lectores, y con el desarrollo cambiante de la medicina, fuimos introduciendo cambios y secciones nuevas. Podría afirmarse que el revisar estos 20 años, se ha plasmado, también el cambio en la práctica de la Medicina Interna.

Los Artículos de Revisión constituyen una oportunidad de mantener la educación médica continua para los internistas de todo el país, y la sección Medicina Interna, Educación Médica y Comunidad. plasma problemas doctrinarios, comunitarios y de docencia que sirven de enlace con estos importantes aspectos del quehacer médico diario.

Los Congresos Nacionales, que la SVMI realiza cada dos años han sido fuente importante de artículos y trabajos originales, que de otra manera, no hubiesen tenido una difusión tan amplia. Igual sucede con una muy importante sección de nuestra revista, Trabajos de Investigación, cuya principal fuente son los Trabajos Especiales de Investigación presentados por los Egresandos de los Cursos de Postgrado Universitario en las Jornadas de Noviembre de cada año, gracias a la idea del Dr. Eddie Kaswan quien se dió cuenta en su Presidencia de la SVMI, que estos trabajos debían ser conocidos por nuestra comunidad de Internistas y sus compañeros de otros Cursos.

En diversas publicaciones de nuestra Revista se han analizado todos los aspectos de los Cursos de Postgrados, y esto constituye una historia de de analisis y reflexiones con miras a mantener nuestra importante relación con las Comisiones de Postgrado de las Universidades.

En varias oportunidades hemos publicado los Consensos Médicos, que han sido actividades Intersociedades muy importantes y fructíferas, pues han permitido, al igual que en otras partes del mundo, uniformar criterios diagnósticos y terapéuticos de patologías que son compartidas por varias especialidades y estrechar lazos con las otras agrupaciones médicas.

En 1998, el Dr. Moros Ghersi me entregó la honrosa tarea de ser la nueva Editora de la Revista, lo cual fué además apoyado por la Directiva, presidida en ese momento por el Dr. Mario Ogni. Sin embargo siempre contamos con el Dr. Moros en nuestro Comité Editorial.

También la integración del Dr. Rafael E. Vargas Arenas a nuestro equipo de trabajo ha constituido una formidable adquisición para la Revista, pues nos aporta sus profundos conocimientos editoriales, su maravilloso trabajo con el Índice Acumulativo, la actualización electrónica de las normas de publicación, su ponderación y su extraordinaria calidad humana.

A partir de 1998 decidimos cambiar la portada, plasmando el contenido para facilitar al lector la búsqueda de los artículos, y a partir de 2001 introdujimos la sección Galería de Imágenes Clínicas, en la cual hemos tenido la oportunidad de publicar buena parte del extraordinario archivo fotográfico médico del Dr. Juan Jose Daza.

La actual Junta Directiva, presidida por el Dr. Hector Marcano ha mostrado un particular interés en la Revista, participando en las Noticias de la Sociedad, aumentando su tiraje y publicándola en la página web de la SVMI. Gracias!

La industria farmacéutica nos ha prestado su colaboración en la medida de lo posible, a pesar de los avatares políticos y económicos del país, por lo cual va a ella nuestro reconocimiento.

Finalmente, quiero expresar mi agradecimiento a todos mis compañeros del Comité Editorial, varios de ellos en esta labor desde hace 20 años y siempre nos encontramos como viejos amigos y extraordinarios colaboradores.

INSUFICIENCIA CARDÍACA ¿ES SUFICIENTE LA EVALUACION CLÍNICA?

José Félix Oletta López*

Introducción

La insuficiencia cardíaca (I.C.) es la incapacidad del corazón de suplir sangre oxigenada en cantidades suficientes, para satisfacer las necesidades metabólicas de los tejidos periféricos, a presiones de llenado normales, tanto en reposo como en ejercicio. (1) A esta definición fisiopatológica, se agrega, la de un síndrome clínico complejo producido por condiciones o desórdenes cardíacos que afectan la capacidad del ventrículo para expulsar sangre. (2) Esta condición es incapacitante, progresiva y de elevada mortalidad, y el camino final de diversas enfermedades cardíacas. Las manifestaciones clínicas reflejan la intolerancia al ejercicio (disnea y fatiga), la retención de líquido con congestión de órganos y edemas periféricos, que contribuyen a reducir la capacidad funcional y la calidad de vida. (3)

Aportes y limitaciones de la evaluación clínica de los pacientes con Insuficiencia Cardíaca:

A la pregunta formulada al comienzo de estas líneas, daremos respuesta mediante el siguiente

abordaje: identificar los aportes de la clínica a los propósitos de la evaluación de los pacientes con IC crónica, orientados por diversas guías disponibles y valorar la importancia de los hallazgos. (3,4)

Propósitos de la Evaluación:

1. Determinar el diagnóstico.
2. Definir la severidad de la limitación funcional del paciente.
3. Identificar la presencia y severidad de la retención de líquido.
4. Descubrir factores etiológicos corregibles.
5. Guiar la terapia.
6. Definir el pronóstico.

1. Determinar el Diagnóstico

Junto a la historia clínica y el examen físico, cuidadosamente realizados, generalmente se incluyen de entrada las siguientes pruebas: Rx del tórax PA y lateral; ECG; hematología completa; electrolitos séricos; creatinina, Ca⁺⁺, pruebas hepáticas y examen de orina. Si el paciente es mayor de 65 años se agregan pruebas tiroideas (3). El Ecocardiograma-Doppler es fundamental para identificar el tipo de disfunción ventricular y los cambios estructurales del corazón (3,4)

La historia clínica puede fácilmente identificar aquellas enfermedades y factores de riesgo como

* Médico Internista. Profesor Agregado. Jubilado. Cátedra de Clínica y Terapéutica Médica B. Escuela de Medicina Vargas. UCV.

INSUFICIENCIA CARDÍACA

la hipertensión arterial y la enfermedad isquémica del corazón que por sí solas son las causas principales de I.C. congestiva. Otras causas son las miocardiopatías primarias y secundarias ; las enfermedades valvulares no reumáticas y reumáticas y otras enfermedades del corazón.

Se reconocen actualmente dos etapas libres de síntomas y signos de IC, con factores de riesgo, sin cambios estructurales o con ellos , seguidas por dos etapas con cambios estructurales con síntomas leves y síntomas severos. Se destaca en esta clasificación la evolución y progresión de la enfermedad (3):

TABLA Nº 1
ETAPAS DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

| ETAPA | DESCRIPCIÓN | EJEMPLO |
|-------|--|---|
| A | Sujetos con alto riesgo. No muestran anomalías Estructurales o funcionales. Nunca han presentado Síntomas o Signos de I.C. | Hipertensión Arterial Enf. Art. Coronaria Diabetes Mellitus Toxicidad, Alcohol, Fiebre Reumática, Miocardiopatía Familiar. |
| B | Sujetos con Daño Estructural. Nunca sintomáticos y sin signos de I.C. | Diversas Cardiopatías. |
| C | Síntomas y signos actuales o pasados de I.C. Asintomáticos luego de tratamiento. | Disnea o Fatiga, Disfunción Sist.V.I. |
| D | Daño estructural severo con síntomas y signos prominentes en reposo a pesar de tratamiento intenso. | Frecuentes hospitaliz. Requerimiento de tratamiento I.V. continuo. Soporte mecánico circulatorio Candidatos a Trans- plante cardíaco. |

Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. J Am Coll Cardiol. 2001;38:2101-2113. Copyright 2001 by the American College of Cardiology and American Heart Association, Inc.

Los síntomas y signos clásicamente atribuidos a la falla aguda del corazón no siempre están presentes en la IC crónica, son inespecíficos, se confunden con otras enfermedades y no se relacionan con la gravedad de la falla ni con el tipo de disfunción ventricular.(3,4)

Un análisis crítico sobre el valor de los hallazgos clínicos vinculados a la insuficiencia cardíaca ha sido recientemente publicado(4). La tabla Nº 2 resume las conclusiones de esta publicación:

TABLA Nº 2

EXPLORACIONES EN INSUFICIENCIA CARDÍACA (I)*

| Tipo de Examen Evaluación | Necesario | Diagnóstico Positivo | |
|------------------------------------|-----------|----------------------|--------------------------|
| | | Lo apoya | Lo niega |
| Síntomas Típicos | +++ | | ++ (si esta ausente) |
| Signos Típicos | | ++ | + (si está ausente) |
| Disf. Cardíaca por Ecocardiografía | +++ | | +++ (si está ausente) |
| Respuesta clínica al tratamiento | | +++ | +++ (si está ausente) |

EXPLORACIONES EN INSUFICIENCIA CARDÍACA (II)

| Tipo de Examen | Necesario | Diagnóstico Positivo | | Otros Diagnósticos |
|------------------------|-----------|---|-----------------------|--|
| | | Lo apoya | Lo niega | |
| Electrocardiograma | | | +++ (si es normal) | +++ (si es normal) |
| Radiografía del Tórax | | Si evidencia Congestión y Cardiomegalia | + (si es normal) | Enf. Pulmonar |
| Hematología Completa | | | | Anemia Poliglobulia |
| Química Sang. y Orina | | | | Enf. Renal. Diabetes Mell. Hepatopatía |
| Péptido Natriurético B | + | | +++ (si es normal) | |

EXPLORACIONES OPCIONALES EN INSUFICIENCIA CARDÍACA

| Tipo de Examen | Necesario | Diagnóstico Positivo | | Otros Diagnósticos |
|--|-----------|-------------------------------------|---|-----------------------------------|
| | | Lo apoya | Lo niega | |
| Prueba de Ejercicio | | + (si es anormal) | +++ (si es normal) | |
| Espirometría | | | | Enf. Pulmonar |
| Pruebas Tiroideas | | | | Hipertiroidismo Hipotiroidismo |
| Pruebas Invasivas Angiografía Gasto Cardíaco | | +++ (si está reducido en reposo) | +++ (si es normal en reposo o ejerc.) | Enf. Coronaria |
| Presión Auricular Izq. | | +++ (si está elevada en reposo) | +++ (si es normal antes de tratamiento.) | |

* Task Force Report. Guidelines for diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure . Remme W J y Swedberg K. (Co-Chairmen) European Heart J.2001(22): 1527-60.

INSUFICIENCIA CARDÍACA

El estudio Framingham (5) intentó una aproximación con base a criterios mayores y menores, indicando que la presencia de dos criterios may-

ores o de uno mayor y dos menores, permitía establecer un diagnóstico definitivo de I.C. congestiva:

TABLA Nº 3

CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA, IZQUIERDA Y DERECHA

| CRITERIOS MAYORES | CRITERIOS MENORES |
|--|--|
| Disnea paroxística nocturna y ortopnea. Disnea y tos con el ejercicio. Distensión de las venas del cuello. Crepitantes Cardiomegalia Tercer ruido con galope. Aumento de la presión venosa > 16 cm H ₂ O Edema pulmonar agudo. | Edema maleolar. Tos nocturna. Hepatomegalia Derrame pleural. Reducción de la capacidad vital > 1/3 del máximo. Taquicardia > 120 latidos / min. |
| CRITERIO MAYOR O MENOR (indeterminado) Pérdida de peso > 4,5 Kg en 5 días en respuesta al tratamiento. | |

Sin embargo, éste y otros criterios clínicos propuestos (6), han resultado insuficientes para confirmar el diagnóstico. Se han puesto en evidencia las limitaciones del valor de los hallazgos clínicos de IC congestiva; éstos pueden resultar inespecíficos, especialmente en ancianos (7); por ejemplo: disnea, tos, fatiga y molestias abdominales; lo mismo puede decirse de la taquicardia, los crepitantes pulmonares y el edema periférico, que pueden estar presentes en otras enfermedades, con las cuales hay que hacer el diagnóstico diferencial. Un reciente reporte evidenció un diagnóstico falso positivo de IC congestiva en centros de atención primaria cercano al 50% (8). Por otra parte, se ha demostrado el valor limitado de los hallazgos del examen clínico en la IC crónica para estimar el estado funcional y hemodinámico de los pacientes (9). Por ejemplo: los crepitantes, los edemas y la ingurgitación yugular estuvieron ausentes en 18 de 43 pacientes con

presión de arteria pulmonar en cuña > a 22 mm Hg. La combinación de estos signos aportó un 58% de sensibilidad y 100% de especificidad. Por otra parte la presión del pulso proporcional con un valor < de 25%, alcanzó una sensibilidad de 91% y una especificidad de 83% para identificar pacientes con índice cardíaco bajo, menores de 2,2 L / min / m², válidos estos resultados sólo para pacientes con IC congestiva con dilatación ventricular y en sujetos no hipertensos (9).

Mientras que en la IC congestiva aguda existe una firme correlación entre los signos físicos y el perfil hemodinámico (10), en los estados crónicos se pierde esta correlación, como consecuencia de la aparición de mecanismos compensatorios, que producen disparidades y que explican la ausencia de hallazgos clínicos en casos con importantes defectos de función ventricular. Los pacientes con F.E. muy bajas, frecuentemente permanecen

asintomáticos y lo contrario, pacientes con síntomas discapacitantes tienen una función sorprendentemente preservada (12). Algunas discrepancias pueden ser explicadas en parte, por disfunción diastólica ventricular o por valvulopatías (13).

Los síntomas y signos clínicos no permiten definir con precisión el tipo de disfunción ventricular (defecto de contractilidad, falla de distensibilidad y otros determinantes de la función ventricular) (14).

2. Evaluación de la severidad de la limitación funcional

El instrumento fundamental sigue siendo la historia clínica, que permite identificar el tipo, la severidad y la duración de los síntomas, que ocurren durante las actividades cotidianas o el esfuerzo. Resulta a veces muy difícil distinguir la causa precisa que origina la intolerancia al ejercicio, porque diversos factores contribuyen en su génesis (15). A veces la distinción precisa puede lograrse mediante la medida del intercambio de

gases, consumo de O_2 , la saturación de O_2 y la diferencia AV de O_2 en reposo o en condiciones de ejercicio graduado. Estas últimas pruebas pueden ser útiles en pacientes con importante limitación funcional, asintomáticos (16) o en pacientes elegibles para trasplante (17).

El instrumento más comúnmente usado para evaluar el estado clínico global del paciente, se obtiene mediante la siguiente pregunta: ¿cómo se siente ahora en términos generales en comparación con la última consulta médica? o luego de iniciar el tratamiento. Este procedimiento simple, directo, permite que el propio paciente sea el principal determinante del valor o impacto del tratamiento sobre los síntomas. La prueba es capaz de distinguir el tratamiento activo del placebo (3).

En la práctica clínica, la severidad de los síntomas es medida por medio de la escala subjetiva de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA), elaborada hace 30 años (18). Consta de cuatro clases funcionales, dependiendo del grado de esfuerzo necesario para producir síntomas:

CLASE

| | | |
|-----|--------------|--|
| I | ASINTOMÁTICO | Los síntomas se producen con la misma cantidad de ejercicio que los produce en sujetos normales. |
| II | LEVE | Los síntomas aparecen con ejercicios habituales. |
| III | MODERADA | Los síntomas aparecen con ejercicios menores que la actividad habitual. |
| IV | SEVERA | Los síntomas ocurren aún en reposo. |

En los pacientes con IC crónica, no debe asumirse una estrecha relación entre los síntomas y el grado de disfunción ventricular. Un paciente puede estar en Clase IV con una moderada disfunción ventricular izquierda. Otros pacientes se mantienen con mínimos síntomas hasta el momento del fallecimiento y sin embargo han experimentado un significativo deterioro

hemodinámico. Esto es particularmente cierto al introducir medidas terapéuticas; algunas de ellas pueden mejorar rápidamente los síntomas pero no cambian la progresión del daño de la IC; otras medidas modifican la progresión del daño a largo plazo, sin producir cambios en los síntomas y otras aún lo hacen empeorando los síntomas. En conclusión, la evolución de los síntomas

INSUFICIENCIA CARDÍACA

mantiene una débil relación con la evolución de la disfunción cardíaca. A pesar de su amplio uso, la clasificación NYHA tiene una amplia variación inter-observador y pobre sensibilidad para pequeños pero importantes cambios en estado clínico (19).

Recientemente se han diseñado instrumentos de evaluación formal de ejercicio y de la calidad de vida que no han sido todavía adoptados ampliamente en la práctica clínica y sólo son usados en investigación (20-22).

3. Evaluación de la retención de líquido

El examen físico es el primer instrumento para evaluar la presencia y severidad de la retención de líquido en el paciente con IC congestiva. El control de peso corporal debe realizarse en cada consulta ambulatoria y diariamente durante la hospitalización o en la casa del paciente. Los casos más severos mostrarán signos de congestión venosa y reflujo hepato-yugular (23) y de otros órganos: pulmón, hígado y edemas periféricos. A corto plazo, la medida más confiable de evaluación del estado del volumen de líquido es la variación de peso diario, que a largo plazo se hace menos confiable, entre otras razones, por la pérdida de peso atribuible a la reducción de masa muscular y grasa corporal asociados al síndrome de caquexia cardíaca (24).

La relación entre los síntomas de discapacidad funcional y los edemas periféricos es solo modesta. Algunos pacientes con anasarca tienen pocos síntomas, mientras que otros confinados a la cama no tienen edema ni crepitantes. La explicación de estas discrepancias se relaciona con cambios individuales en la distensión ventricular, en la mecánica y resistencia vasculares pulmonares, en la función ventricular derecha, la permeabilidad capilar, el flujo sanguíneo regional y la función del músculo esquelético (25).

4. Descubrir factores etiológicos corregibles.

Algunas condiciones corregibles son capaces de incrementar la disfunción ventricular generando síntomas, agravando y perpetuando la falla o

produciendo la muerte. Deben excluirse mediante procedimientos clínicos y complementarios: anemia y otros estados hiperdinámicos, hipertensión arterial, trastornos hidroelectrolíticos, tromboembolismo pulmonar, diabetes, hipertiroidismo e hipotiroidismo, arritmias supraventriculares y ventriculares complejas, infecciones, isquemia miocárdica y miocardio aturdido (1).

5. Guiar la terapia.

No debemos juzgar como adecuado el tratamiento de la IC congestiva, solo por la medida de los signos de retención de líquido y obviamente debe abandonarse el concepto de "insuficiencia cardíaca descompensada" si el paciente muestra edemas y "compensada" si se ha resuelto la retención de líquido mediante el uso de diurético (26). Antiguamente este concepto era aceptable, cuando solo se disponía de digitálicos y diuréticos para el tratamiento; hoy en día es inapropiado porque podemos modificar la progresión del daño, el remodelado ventricular, reducir la morbilidad y la mortalidad mediante otras medidas terapéuticas, que van más allá de la corrección de los signos y síntomas de congestión venosa, tenida como sinónimo de "compensación" y por ende de tratamiento adecuado, medidas terapéuticas que hoy benefician a pacientes aún libres de edemas.

En otras palabras, se considera que el paciente estará suficiente y adecuadamente tratado cuando se hayan utilizado todos los esfuerzos para mejorar su estado clínico y estabilizar la enfermedad subyacente y no simplemente liberarlo de edemas.

Los estudios clínicos multicéntricos valoran los resultados de desenlace tales como la sobrevida, el número de hospitalizaciones, la recuperación de muerte por causas cardiovasculares que son menos susceptibles a error (3).

6. Definir el pronóstico.

Los pacientes con I.C. crónica, asintomática por disfunción sistólica con F.E. < 45% tienen una mortalidad anual de 5%. Los Pacientes con I.C. crónica leve-moderada NYHA II - III, 10 - 20%.

Los Pacientes con I.C. crónica avanzada NYHA IV alcanzan una mortalidad anual > 40% (27). Mejor Pronóstico tienen aquellos pacientes con Clasificación Funcional I a III, jóvenes y del sexo femenino. Peor Pronóstico aquellos con síncope, 3º ruido persistente, trastornos avanzados de conducción intraventricular, AV y taquiarritmias ventriculares, signos de I.C. derecha crónica como la ingurgitación yugular (28,29) e hiponatremia (30). Los pacientes con disfunción diastólica y síntomas clínicos tienen una mortalidad anual menor pero muy importante (14,31).

Nuevas propuestas de evaluación

La demostración de limitaciones del abordaje clínico de los pacientes con insuficiencia cardíaca (por falta de especificidad e insuficiente sensibilidad)(8,9) ha llevado a explorar otros procedimientos complementarios como es la determinación del péptido natriurético B. Esta neurohormona es liberada por el músculo ventricular en respuesta al aumento de la tensión parietal, la expansión de volumen y la sobrecarga de presión (32,33).

La rápida determinación de valores anormalmente elevados de péptido natriurético B, junto con los datos clínicos, en el estudio inicial de los pacientes que acuden a emergencia con disnea aguda, ha mostrado ser de gran utilidad para establecer o excluir el diagnóstico de insuficiencia cardíaca (34). Identifica los pacientes con disfunción ventricular(35). También ha mostrado una estrecha relación con los resultados de la clasificación de la NYHA (34), la severidad y el pronóstico (34,36). Es una herramienta muy útil para complementar la habilidad clínica de los médicos para diagnosticar y evaluar a los pacientes con insuficiencia cardíaca y diferenciarlos de otros pacientes con disnea. Por estas razones ha sido incluido en las Guías Europeas para el Diagnóstico y Tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (4).

Conclusión

En conclusión, la evaluación clínica en la insuficiencia cardíaca:

- No es suficiente.
- Es necesaria.
- Requiere entrenamiento.
- Es deseable.
- Los hallazgos deben ser valorados por el peso de las pruebas o evidencias.
- Debe complementarse con otros estudios como la Ecocardiografía-Doppler y la rápida dosificación de Péptido Natriurético B.

Referencias

1. Dec W, Hutter AM: Congestive Heart Failure. Scientific American Medicine. 1999. Section 1. Chapter II p: 1-28. NY USA.
2. Braunwald E : Heart Failure. Harrison. Principles of Internal Medicine 14 th Edition 1998. Chapter 237. pp 1287-98.
3. Hunt SA (Chair) et al. Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the adult. J.Am Coll Cardiol. 2001; 38:2101-13.
4. Remme WJ y Swedberg K (Co-Chairmen). Task Force Report. Guidelines for diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure European Heart J 2001; 22: 1527-60.
5. McKee PA et al. The natural history of Congestive Heart Failure. The Framingham Study. N Engl J Med. 1971; 285: 1441.
6. Ghali JK, Kadokia S, Cooper RS Liao Y: Bedside diagnosis of preserved versus impaired left ventricular systolic function in heart failure. Am J Cardiol 1991; 67: 1002-6.
7. Harlan WR, Oberman A et al : Chronic congestive heart failure in coronary artery disease. Clinical criteria. Ann Intern Med 1977; 86: 133-8.
8. Remes J, Miettinen H, Reunanen A et al: Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. Eur Heart J. 1991; 12: 315-21.
9. Stevenson LW, Perloff JK: The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. JAMA 1989;261(6):884-8.
10. Forrester JS, Diamond G et al: Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets. N Engl J Med 1976; 295: 1356-62.
11. Franciosa JA, Park M, Levine TB: Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. Am J Cardiol 1981; 47: 33-9.
12. Packer M: Abnormalities of diastolic function as a potential cause of exercise intolerance in chronic heart failure. Circulation 1990; 81 (suppl II) II 178- II 186.
13. Massie BM: Exercise tolerance in congestive heart failure: role of cardiac function, peripheral blood flow and muscle metabolism and effect of treatment. Am J Med 1988; 84 (suppl 3A) 75-82.
14. Dauterman KW, Massie BM, Gheorghiadu M: Heart Failure associated with preserved systolic function: A

INSUFICIENCIA CARDÍACA

- common and costly clinical entity. *Am Heart J* 1998; 135: S310-S319.
15. Mancini DM, Henson D, LaManca J et al: Respiratory muscle function and dyspnea in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1996; 93: 704.
 16. LeJemtel TH, Liang CS, Stewart DK et al: For the SOLVD investigators. Reduced peak aerobic capacity in asymptomatic ventricular systolic dysfunction. A Substudy of the studies of left ventricular dysfunction. *Circulation* 1994; 90: 2757-60.
 17. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; 83: 778-86.
 18. Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 7th Edition. Boston USA, Little-Brown 1973, 286.
 19. Packer M : How should we judge the efficacy of drug therapy in patients with chronic congestive heart failure? The insights of six blind men. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 433-8.
 20. Weber KT, Wilson JR, Janicki JS et al: Exercise testing in the evaluation of the patient with chronic cardiac failure. *Am Rev Resp Dis*. 1984; 129: S60-S62.
 21. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ et al: The 6 minute walk: a new measurement of exercise capacity in patient with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985; 132: 919-23.
 22. Rector T, Kubo S, Cohn JN: Patients self-assessment of their congestive heart failure. Part 2 content, reliability and validity of a new measure. *The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*. *Heart Failure* 1987; 3: 198-209.
 23. Cohn JN: Jugular venous pressure monitoring: a lost art ? *J Card Failure* 1997; 3: 71-3.
 24. Pittman JG, Cohen P : The pathogenesis of cardiac cachexia. *N Engl J Med* 1964; 271: 403-9.
 25. Consensus Recommendations for the management of chronic heart failure. Action HF. *Am J Cardiol*. 1999; 83: 2A-38A.
 26. Packer M: How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease. *Am J Cardiol*. 1993; 71 (Suppl) 3C-11C.
 27. Saxon LA, Stevenson WG et al: Predicting death from progressive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993; 72: 62.
 28. Drazner MH, Rame JE, Phil L, Stevenson JW, Daniels DL :Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patient with hearth failure. *N Engl J Med* 2001;345:574-81.
 29. Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 1999;70:171-8.
 30. Lee WH, Packer M: Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patient with severe chronic heart failure. *Circulation* 1986; 73: 257-67.
 31. GhaliJK, Kadokia S, Bhatt A, Cooper R, Liao Y: Survival of heart failure patients with preserved versus impaired systolic function: the prognostic implications of blood pressure. *Am Heart J* 1992; 123: 993-7.
 32. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover by brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy: evidence for brain natriuretic peptide as an emergency cardiac hormone against ventricular overload *J Clin Invest* 1995; 96: 1280-7.
 33. Maeda K, Tsutamota T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J*. 1998; 135: 825-32.
 34. Maisel A S, Krishnaswamy P, Nowak R, McCord J et al. Rapid Measurement of B type Natriuretic Peptide in the Emergency diagnosis of Hearth Failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-7.
 35. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P et al, Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001; 111: 274-9.
 36. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide as a potential indicator of cardiac recovery in patients supported by mechanical circulatory assist systems. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1942-9.

UNIDADES DE ICTUS

*Jennifer Hereira, Marcos Troccoli, Carmen Yraima Zambrano, Joao De Freitas,
Freddy Díaz, José Manuel Hernández, Moraima Mendoza y Ruy Salinas**

El Ictus, apoplejía o accidente cerebrovascular (ACV), constituye una de las primeras causas de mortalidad en el mundo y es la principal causa de invalidez y discapacidad en el adulto. En Venezuela representa el 8% de las causas de mortalidad general y su incidencia es de 100 a 200 casos nuevos por 100.000 habitantes por año (1). En España se ha calculado que para una población de 500.000 habitantes, aproximadamente 1200 de ellos requerirán asistencia médica, cada año, debido a un evento cerebral, bien sea de primera aparición o recurrencia (2,3). Esto obliga a organizar la atención integral de estos pacientes, pues representan un verdadero problema de Salud Pública. La organización de la atención de los pacientes con Ictus comprende una etapa pre hospitalaria, una etapa hospitalaria y una etapa post hospitalaria. Las Unidades de Ictus se encuentran enmarcadas dentro de la etapa hospitalaria. En el gráfico 1 se hace una descripción panorámica de la organización de la

atención de los pacientes con enfermedad cerebrovascular.

El tratamiento exitoso del Ictus comienza con el reconocimiento del mismo como una emergencia médica igual que el infarto del miocardio o el trauma severo. Una buena educación de la comunidad acerca de los primeros síntomas y signos del Ictus y de los factores de riesgo que predisponen a la aparición del mismo facilitará su pronto arribo o referencia al hospital (3,4). Los pacientes con Ictus deben ser tratados en centros especializados. Es esencial que todos estos pacientes sean referidos urgentemente al hospital mejor equipado. Los centros o unidades de ictus deben formar parte de una red de atención de estos pacientes, interconectadas con los médicos de cuidados primarios quienes se encargarán fundamentalmente de la prevención primaria y secundaria y además trabajarán en coordinación con los sistemas de traslado y los centros de rehabilitación. No debe haber retardo en la referencia de un paciente desde un centro de atención primaria hacia un hospital con una organización para la atención de estos enfermos. Se ha observado que los pacientes afiliados a una red de ambulancias, aquellos que viven con la pareja, los que tienen Ictus severos sobre todo hemorrágicos y los que conocen los síntomas, llegan más rápido al hospital (5,6).

* Departamento de Medicina Interna. PROGRAMA ICTUS. Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani". IVSS. El Llanito. Curso de Ampliación de Conocimientos en Enfermedad Cerebrovascular. Comisión de Estudios de Postgrado, Facultad de Medicina, UCV. Caracas, Venezuela. Tlfo: (0212) 2571054. Correo electrónico: e-mail tro58@telcel.net.ve.

UNIDADES DE ICTUS

La ventana terapéutica para el tratamiento de los pacientes con Ictus agudo es de 6 horas y algunas veces mucho menos. El tiempo es el factor más importante, especialmente en los primeros minutos y horas después de iniciado el Ictus. El cuidado agudo requiere actuar en paralelo tanto en la evaluación como en el tratamiento (7,8). Algunas estrategias de tratamiento se aplican inicialmente aun sin saber el subtipo de Ictus. Sin embargo, es esencial diagnosticar por clínica y exámenes auxiliares el subtipo de Ictus que presenta el paciente.

Casi todos los pacientes ingresan al hospital por la emergencia. Uno de los problemas iniciales es identificar aquellos que pueden requerir traslado a una Unidad de Terapia Intensiva. Entre los criterios de traslado tenemos: Insuficiencia respiratoria aguda que amerite intubación y soporte ventilatorio invasivo, infartos o hemorragias cerebrales grandes, con efecto de masa y alteración severa de la conciencia del paciente, infarto del miocardio concomitante (9-13).

Una vez atendido el paciente en la emergencia y tomadas las medidas diagnósticas y terapéuticas iniciales, debe ser trasladado a la Unidad de Ictus. La permanencia del paciente en la emergencia, antes de pasar a la Unidad debe ser en promedio de 1 a 3 horas (7,8,12,13).

Las primeras Unidades de Ictus surgieron al principio de la década de los años setenta, motivados por el impacto beneficioso de las Unidades de Cuidados Intensivos (7,12). Inicialmente se crearon para monitorizar e impartir terapias agresivas a pacientes severamente enfermos, con déficit neurológico mayor y una condición médica general muy precaria y se excluían aquellos pacientes con afección leve y moderada o que padecían una isquemia cerebral transitoria (TIA). Los resultados fueron poco alentadores, no demostrándose una clara reducción de la mortalidad o mejoría de la discapacidad del paciente, ni una relación costo-beneficio que justificara su amplia difusión (7). Sin embargo, estos resultados no desanimaron a la comunidad científica y revelaron la necesidad de mejorar el adiestramiento de los profesionales de la salud, de continuar la investigación clínica y abandonar la

actitud de observación compasiva y nihilismo terapéutico para adoptar una actitud activa y considerar al Ictus como una emergencia médica. El personal de salud se fue convenciendo que los cuidados generales, la prevención de complicaciones y la administración de tratamientos específicos, dentro de una ventana terapéutica, salvan vidas y disminuyen incapacidades. Es así como surgen de nuevo, al final de la década de los años ochenta, las Unidades de Ictus, ahora como unidades de cuidados intermedios, no intensivos, alcanzándose indiscutibles ventajas en la relación costo-beneficio en la atención de estos enfermos (8,14).

Actualmente, el concepto de Unidades de Ictus se circunscribe a unidades de cuidado agudo no intensivo, donde un personal interdisciplinario, debidamente adiestrado y con uniformidad de criterios diagnósticos y terapéuticos, dedica atención especial a los pacientes en la etapa inicial de su enfermedad e inicia una rehabilitación precoz, por un tiempo que, salvo excepciones, no se extiende más allá de 7 días (15,20).

Se deben establecer criterios generales de ingreso a la Unidad de Ictus con el fin de seleccionar aquellos enfermos que se van a beneficiar más del ingreso como podemos ver en la tabla 1. Igualmente se debe conocer las características de los enfermos que no se van a beneficiar de forma sustancial del ingreso en estas unidades según aparece en la tabla 2. Más que criterios rígidos de ingreso y de exclusión son guías que permiten al médico tomar decisiones bioéticas en caso de dificultades de cupo en la Unidad de Ictus. Los objetivos de estas Unidades y el consenso a cerca de su constitución aparecen en las tablas 3 y 4 (21-27).

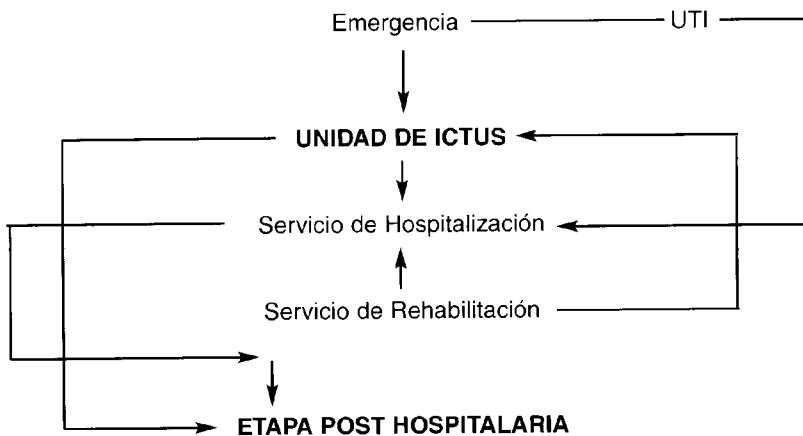
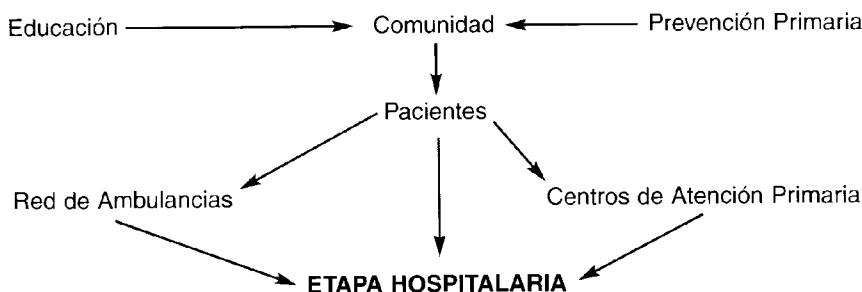
Datos obtenidos en estudios clínicos y de meta-análisis, han revelado una reducción de la mortalidad de 18%, reducción de la mortalidad o dependencia en las actividades de la vida diaria de 29%, reducción de la mortalidad y necesidad de institucionalización, en pacientes tratados en una Unidad de Ictus al compararse con los tratados en una sala de hospitalización general. También se ha demostrado en estudios de 10 años de seguimiento que estas ventajas se

mantienen a largo plazo. Los costos de hospitalización y de tratamiento por pacientes disminuyeron 14,9% y 29,5%, respectivamente. La disminución de la hospitalización en la fase aguda fue de 29,4% y la hospitalización en centros de larga estancia se vió reducida en un 22%. La disminución del número de pacientes dependientes

fue de 42,5%. La disminución de las complicaciones fue particularmente marcada en sepsis (64,2%), insuficiencia renal (79,1%), hemorragia digestiva (75%), tromboembolia pulmonar (71,5%), infección del tracto urinario (51,8%), edema cerebral (41,3%), convulsiones (55%) (12,24,28-35).

GRAFICO 1

ETAPA PRE HOSPITALARIA



Hogar Hospital de Crónicos Casa de Convalecencia

Rehabilitación

Consulta Externa

Prevención Secundaria

TABLA 1

CRITERIOS GENERALES DE INGRESO

1. Ictus de menos de 24 horas de evolución.
 2. Escala de Rankin al ingreso entre 3-4 ó Barthel <30.
 3. Ictus inestables o en progresión, en cuyo caso la duración del evento puede ser superior a 24 horas.
 4. Hemorragia cerebral intraparenquimatosa.
 5. Accidente isquémico transitorio (TIA) recurrente o "in crescendo".
 6. Ingreso programado para técnicas invasivas o cruentas, propias de la patología (angiografía y angioplastia).
-

TABLA 2

CRITERIOS GENERALES DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con enfermedades intercurrentes graves o mortales.
 2. Demencia avanzada previa.
 3. Antecedente de Ictus previo que haya dejado como secuela un déficit severo con dependencia total del paciente para las actividades de la vida diaria.
-

TABLA 3

OBJETIVOS DE LA UNIDAD DE ICTUS

1. Aumentar y mejorar el cuidado de los pacientes:
 - Disminuir la mortalidad.
 - Reducir la discapacidad.
 - Reducir las complicaciones.
 - Reducir las recurrencias.
 - Aplicar tratamientos específicos que requieren controles estrictos.
 - Disminuir el tiempo de hospitalización y los costes de tratamiento por paciente.
 - Aumentar la satisfacción del paciente y su familia.
 2. Desarrollar docencia e investigación:
 - Docencia dirigida al personal de salud.
 - Docencia dirigida al paciente y su familia.
 - Llevar registros prospectivos de todos los pacientes.
 - Hacer investigación clínica.
-

TABLA 4:

**EL CONSENSO ACTUAL ACERCA DE LA CONSTITUCIÓN
DE UNA UNIDAD DE ICTUS ES EL SIGUIENTE**

-
1. De 4 á 8 camas dependiendo del tamaño del Hospital, exclusivamente dedicadas a la atención de estos enfermos.
 2. Criterios de ingreso y egreso pre establecidos con tiempo de hospitalización entre 3 á 7 días.
 3. Médicos adiestrados en atender pacientes con Ictus disponibles las 24 horas del día, los 365 días del año.
 4. Personal de enfermería adiestrado y con sistemática de trabajo.
 5. Monitorización cardiovascular con sistema de alarma y otras facilidades de cuidados intermedios.
 6. Disponibilidad permanente de los siguientes exámenes: Laboratorio usual, pruebas de coagulación, Rx de tórax, EKG, TAC de cráneo, gases arteriales, electrolitos, doppler transcraneal.
 7. Disponibilidad en los siguientes 2 á 5 días, de ser requeridos, estos exámenes: Ecocardiograma doppler transtorácico y transesofágico, duplex de vasos extracraneales, resonancia magnética de cráneo, angioresonancia, angiografía convencional, Holter de arritmias, pruebas especiales de laboratorio hematológicos e inmunológicos, investigación de drogas. Si no pueden ser realizados en el mismo Hospital, establecer convenios con centros cercanos para su realización prioritaria.
 8. Conexión con el Servicio de Rehabilitación para realizar programas de fisioterapia precoz terapia del lenguaje y deglución.
 9. Utilización de escalas de evaluación y monitorización de los pacientes.
 10. Desarrollar un programa de educación de los pacientes y familiares.
 11. Conexión con los sistemas de asistencia social, centros de atención primaria y hospitalización a domicilio.
 12. Conexión con Unidades similares del resto del país y el exterior.
-

En los días 1 y 2 de la permanencia de los pacientes en la Unidad los esfuerzos son dirigidos primordialmente a la vigilancia, estabilización neurológica y del medio interno y administración de tratamiento específico. En los días 3 y 4 además de los cuidados agudos se intensifican los procedimientos diagnósticos. De esta manera el paciente al 5º día en la Unidad puede estar en condiciones de egresar. La rehabilitación se inicia precozmente, al igual que la prevención

de complicaciones, medidas de prevención secundaria y educación a cerca de su enfermedad (24,36-42).

Una vez estabilizado y tratado el paciente y realizado el diagnóstico lo más preciso posible, es trasladado de la Unidad de Ictus a una sala general de hospitalización. También, el paciente puede egresar de la Unidad directamente para su hogar o ser enviado a una casa de convalecen-

UNIDADES DE ICTUS

cia u hospital de crónicos o a un centro de rehabilitación. Siempre se debe continuar un tratamiento para evitar la recurrencia del Ictus con medidas de prevención secundaria (Gráfico 1).

En resumen, las Unidades de Ictus representan una forma organizada y efectiva de atención del paciente con esta patología en su etapa aguda, de manera de aprovechar la ventana terapéutica de las primeras 6 horas de iniciado el evento clínico. Integran cuidados generales y específicos, educación del paciente y su familia e investigación clínica. Diversos estudios han revelado que estas unidades han marcado una diferencia muy favorable en cuanto a la mortalidad y capacidad funcional de los pacientes, reducción del tiempo de hospitalización, así como disminución de complicaciones y reincorporación de los pacientes a su medio social y laboral en menor tiempo, por consiguiente tratar el Ictus en su fase aguda en estas unidades es, además de practicar una buena medicina, una buena medida económica. Todos los enfermos con esta patología se benefician de ser tratados en las Unidades de Ictus, independientemente de su edad, género y severidad de su enfermedad. Según declaración de la OMS y del Consejo Europeo de Ictus, para el año 2005 los pacientes con Ictus deben ser tratados en una Unidad de Ictus, aceptándose que un Equipo de Ictus puede ser una alternativa en aquellos hospitales donde no se puedan establecer estas unidades (43-54).

REFERENCIAS:

1. Perfil del Sistema de Servicios de Salud. 2ª Edición. República Bolivariana de Venezuela. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Escuela de Salud Pública de la UCV. Centro de políticas del Instituto de Estudios Superiores de Administración y la representación OPS/OMS de Venezuela.
2. Gállego J, Martínez-Vila E, Zubiri F, Villanueva J. La enfermedad vascular cerebral en el año 2000. *Unidad de Ictus. Anales de San Navarra* 2000; 23 (Suppl 3): 11-18.
3. Williams L, Bruno A, Rouch D, Marriot D. Stroke patients knowledge of stroke. Influence on time to presentation. *Stroke* 1997; 28: 912-15
4. Anderson N, Broad J, Bonita R. Delays in hospital admission and investigation in acute stroke. *Br Med J* 1995; 311: 162.
5. Menson S, Pandey D, Morgenstern L. Critical factors determining access to acute stroke care. *Neurology* 1998; 51: 427-32.
6. Kothari R, Sauerbeck L, Jauch E, Broderick J, Brott T, Khoury J et al. Patients awareness of stroke signs, symptoms and risk factors. *Stroke* 1997; 28: 1871-75.
7. Egidio J, Carneado J. La cadena del Ictus: desde el inicio de los síntomas a los servicios de urgencias. *Rev Neurol* 1999; 29: 617-22.
8. Kaste M, Olsen T, Orgogozo J, Bogousslavsky J, Hacke W for the EUSI Executive Committee. Organization of stroke care: Education, stroke units and rehabilitation. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10(suppl 3): 1-11.
9. Adams HP. Treating ischemic stroke as an emergency. *Arch Neurol* 1998; 55: 457-61.
10. Bratina P, Greenberg L, Pasteur W, Grotta JC. Current emergency department management of stroke in Houston, Texas. *Stroke* 1995; 26: 409-14.
11. Bianchin M, Spanis C. Stroke thrombolysis and the stroke specialist. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 705.
12. Díez-Tejedor E, Fuentes B. Acute care in stroke: Do stroke units make the difference? *Cerebrovasc Dis* 2001; 11(suppl 1): 31-9.
13. Hund E, Grau A, Hacke W. Neurocritical care for acute ischemic stroke. *Neurologic Clinics* 1995; 13: 511-27.
14. Norris J, Hachinski V. Intensive care management of stroke patient. *Stroke* 1976; 7: 573-7.
15. Von Arbin M, Britton M, de Faire U, Helmers C, Miah K, Murray V, Webster P. A stroke unit in a medical department. *Acta Med Scand.* 1979; 205: 231-5.
16. Millikan CH. Stroke intensive Care Units. *Stroke.* 1979; 10: 235-7.
17. Dennis M, Langhorne P. So stroke units save lives: where do we go from here? *BMJ* 1994; 309: 1273-7.
18. Govern R, Rudd A. Management of stroke. *Postgrad Med J.* 2003; 79: 87-92.
19. Broadley S, Thompson P. Time to hospital admission for acute stroke. *Med J Aust.* 2003; 178: 329-31.
20. Tuhim S. Management of stroke and transient ischemic stroke. *Mount Sinai JM.* 2002; 69: 121-30.
21. Díez Tejedor E, Hachinski V. Unidades de Ictus. ¿Son realmente beneficiosas? *Revista Clínica Española.* 1993; 193: 347-9.
22. Langhorne P, Williams B, Gilchrist W, Howie K. Do stroke units save lives? *Lancet* 1993; 342: 395-8.
23. Indredavik B, Bakke F, Slordahl S, Rokseth R, Hachim L. Stroke unit treatment. 10-year follow-up. *Stroke* 1999; 30: 1524-7.
24. Díaz F, Castillo O, Villanueva J. Unidades de Ictus. 2000. http://www.infodoctor.org/neuro/col_3.htm.
25. Phillips S, Eskes G, Gubitz G, on behalf of the Queen Elizabeth II Health Sciences Centre acute stroke team. Description and evaluation of an acute stroke unit. *CMAJ* 2002; 167: 655-60.
26. Duffy B, Phillips P, Davis S, Donnan G, Vedadhaghni M, and on behalf of the stroke in Hospitals: an Australian review of treatment (START) investigators. Evidence based care and outcomes of acute stroke managed in hospital specialty units. *Med J Aust* 2003; 178: 318-323.
27. Adams H, Adams R, Brott T, del Zoppo G, Furlan A, Goldstein L, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. *Stroke.* 2003; 34: 1056.

28. Castillo J. Deteriorating stroke: diagnostic criteria, predictors, mechanism and treatment. *Cerebrovasc Dis*. 1999; 9 (suppl 3): 1-8.
29. Yamamoto H, Bogousslavsky J, van Melle G. Different predictors of neurological worsening in different causes of stroke. *Arch Neurol*. 1998; 55: 481-6.
30. Ronning O, Guldvog B. Stroke units versus general medical wards, I: twelve and eighteen month survival: a randomized, controlled trial. *Stroke*. 1998; 29: 58-62.
31. Jorgensen H, Kammersgaard L, Houth J. Who benefits from treatment and rehabilitation in a stroke unit? A community-based study. *Stroke*. 2000; 31: 434-9.
32. Kaste M, Palomäki H, Sarna S. Where and how should elderly stroke patients be treated? A randomized trial. *Stroke* 1995; 26: 249-53.
33. Brott T, Reed R. Intensive care for acute stroke in the community hospital setting. *Stroke* 1989; 20: 694-7.
34. Kalra L, Evans A, Perez I, Knapp M, Donaldson N, Swift C. Alternative strategies for stroke care: A prospective randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 894-9.
35. Dávalos A, Suñer R. Monitorización y manejo del Ictus en fase aguda. *Rev Neurol*. 1999; 29: 622-7.
36. Stegmayr B, Asplund K, Hulter-Asberg K. Stroke units in their natural habitat: can results of randomized trials be reproduced in routine clinical practice? *Stroke*. 1999; 30: 709-14.
37. Castillo J, Chamorro A, Dávalos A, Díez-Tejedor E, Galbán C, Matías Guiu J et al. Atención multidisciplinaria del ictus cerebral agudo. *Med Clin* 2000; 114: 101-6.
38. Hacke W, Kaste M, Olsen T, Bogousslavsky J, Orgogozo J, for the EUSI Executive committee: Acute treatment of ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10(suppl 3): 22-33.
39. Jorgensen H, Kammersgaard L, Nakayama H. Treatment and rehabilitation on a stroke unit improves 5-year survival: a community-based study. *Stroke*. 1999; 30: 930-3.
40. Stroke unit trialists' collaboration. Collaborative systematic review of the randomized trials of organized inpatient (stroke unit) care after stroke. *BMJ* 1997; 314: 1151-62.
41. Bellagamba G, Assouad C, Balestrini F, Burattini L, Fratolocchi N, Moretti V, Pennacchietti L, Postacchini D, Venarucci D. Stroke unit: a cardio-cerebral approach. *Clin. Exper. Hypertension* 2001; 23: 167-75.
42. Cordonnier C, Girot M, Dorp E, Rimetz P, Bouillaguet S, Hénon H, Lucas C, Godefroy O, Leys D. Lille stroke unit. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10(suppl 4): 17-20.
43. Mayo N, Wood-Dauphinee S, Côté R, Gayton D, Carlton J, BATTERY J, Tamblin R. There's no place like home. An evaluation of early supported discharge for stroke. *Stroke* 2000; 31: 1016-21.
44. Matías-Guiu J. Unidades de ictus y gestión sanitaria, en *Manual de enfermedades vasculares cerebrales*, 2ª Ed. Castillo J, Álvarez-Sabín J, Martí-Vilalta J, Martínez Vila E, Matías-Guiu J. (Eds). Prous Science, Barcelona, Philadelphia. 1999, Pag. 365-72.
45. Stone S. Stroke Units. *BMJ* 2002; 325: 291-2.
46. Sundrani S. Neurologic intensive care unit management and economic issues. *Neurologic Clinics* 1995; 13: 679-93.
47. Alberts M, Hademenos G, Latchaw R, Jagoda A, Marler J, Mayberg M, et al. Recommendations for the establishment of primary stroke centers. *JAMA* 2000; 283: 3102-9.
48. Evans A, Perez I, Harraf F, Melbourn, Steadman J, Donaldson N, Kaira L. Can differences in management processes explain different outcomes between stroke units and stroke team care? *Lancet*. 2001; 358: 1586-92.
49. Wentworth D, Atkinson R. Implementation of an acute stroke program decreases hospitalization costs and length of stay. *Stroke* 1996; 27: 1040-3.
50. Launois R, Giroud M, Mégnigbêto A, Le Lay K, Présenté M, Mahagne M, et al. Estimating the cost-effectiveness of stroke units in France compared with conventional care. *Stroke* 2004; 35: 770-5.
51. Rubio R. Unidades de Ictus. 2000. www.seacv.org/revista/7.htm.
52. Kazmierski R, Pawlak M, Kozubski W. Who should care for stroke patients? *Stroke*. 2004; 35: 1.
53. Davis S, Donnan G. Stroke unit design: high tech versus low tech. *Stroke* 2004; 35: 8.
54. Jarman B, Aylin P, Bottle A. Acute stroke units and early CT scans are linked to lower in-hospital mortality rates. *BMJ* 2004; 328: 369-72.

Juan José Daza R*



Artritis psoriásica y psoriasis ungueal en mano.

Mano de hombre con lesiones en articulaciones interfalángicas distales y psoriasis ungueal.



Verruga vulgar en dedos de adulto joven con inmunodeficiencia.

* Miembro Asociado de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna (MASVMI), Hospital Militar Carlos Arvelo, Caracas.

ACCIDENTES CEREBROVASCULARES: MANIFESTACIONES AUTONÓMICAS CARDIOVASCULARES SEGÚN LA LOCALIZACIÓN HEMISFÉRICA

Carmen L. Gamboa B, Cervantes D, Negrín D, Carlos Schneider W (z.I) y Neil Anderson*

RESUMEN

Introducción: Estudios en animales y ensayos clínicos han demostrado que el daño cerebrovascular agudo puede alterar la función cardiovascular y autonómica produciendo incremento en la incidencia de arritmias cardíacas, hipertensión arterial, daño miocárdico e incremento en los niveles plasmáticos de catecolaminas. Se ha evidenciado que ciertas partes de los hemisferios cerebrales ejercen influencia clara en el control autonómico del corazón. **Objetivos:** El presente trabajo de investigación se realizó para tratar de determinar si las alteraciones electrocardiográficas y ecocardiográficas, así como las fluctuaciones de la presión arterial que se presentan en pacientes con ACV agudo, se correlacionan con la localización imagenológica obtenida por TAC Cerebral. **Resultados:** Se estudiaron 71 pacientes, 33 con ACV en HCD y 38 en el HCI. Los trastornos del ritmo encontrados fueron: fibrilación auricular 12,7%, taquicardia supraventricular 9,8%, extrasístoles ventriculares 14%, extrasístoles auriculares 9,8% y bradicardia sinusal 4,2%. De acuerdo al hemisferio en donde sucedió el ACV, la TSV y las extrasístoles ventriculares unifocales fueron más frecuentes en el izquierdo, mientras que la bradicardia sinusal fue significativamente más frecuente en el ACV derecho. La TA fue mayor en pacientes con ACV en el lado derecho. **Conclusión:** los ACV en HCI se relacionan con taquiarritmias y presión arterial; elevadas a diferencia de los ACV en HCD relacionados con bradiarritmias y disminución de la presión arterial.

Palabras Clave: Accidente Cerebro Vascular, hemisferio cerebral, arritmias cardíacas

ABSTRACT

AUTONOMIC CARDIOVASCULAR MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH STROKE ACCORDING TO IT'S LOCATION IN THE BRAIN HEMISPHERES

Background: It has been found in different animal and human studies that acute cerebrovascular damage can alter autonomic cardiac function, increasing the incidence of cardiac arrhythmias, hypertension, myocardial damage and increase in seric levels of catecholamines. There is also evidence that certain brain areas influence the autonomic control of the heart. **Objectives:** We proposed that EKG and echocardiographic changes, as well as blood pressure fluctuations in patients with acute stroke, correlate with the tomographic location of the brain lesion. **Results:** 71 patients were included; 33 had a right hemisphere stroke and 38 had a left stroke. Atrial fibrillation was present in 12,7%, supraventricular tachycardia in 9,8%, ventricular extrasystolia in 14%, atrial extrasystolia in 9,8 %. **Conclusion:** Left brain hemisphere strokes correlate with tachyarrhythmias and hypertension while right brain strokes correlate with bradyarrhythmias and lower blood pressure.

Key words: stroke, brain location, cardiac arrhythmia

INTRODUCCIÓN

Los accidentes cerebrovasculares (ACV) comprenden situaciones clínicas en donde el aporte de sangre al tejido del Sistema Nervioso Central (SNC) es insuficiente. Representan la tercera causa de mortalidad sólo siendo superados por las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. En caso de no ser mortales generan gran incapacidad neurológica afectando fundamentalmente a personas en la sexta década de la vida,

* Trabajo Especial de Investigación. Curso de Especialización en Medicina Interna. Hospital Vargas de Caracas. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela

ACCIDENTES CEREBROVASCULARES

una población que se encuentra en continuo crecimiento en los países en desarrollo.

Se sabe por estudios en animales y ensayos clínicos que el daño cerebrovascular puede alterar la función cardiovascular y autonómica. Los ACV producen cambios en las funciones autonómicas, incremento en la incidencia de arritmias cardíacas, daño miocárdico e incremento en los niveles plasmáticos de catecolaminas (1;2).

Se piensa que lo más importante de estos cambios para el paciente es la producción de muerte súbita, cuya incidencia se ha reportado en aproximadamente 6% en pacientes con ACV agudos (3).

Las enfermedades cerebrovasculares constituyen la tercera causa de muerte, después de las cardiopatías y el cáncer en los países desarrollados; en Estados Unidos producen 200.000 muertes por año.

La mortalidad global de esta patología es de aproximadamente 25% en el primer mes después del evento y alcanza el 50% a los 5 años.

El accidente cerebrovascular se define como una alteración neurológica que resulta de un proceso anatomopatológico que afecta a los vasos sanguíneos. Incluye lesiones isquémicas y/o hemorrágicas del SNC. Las enfermedades que afectan la circulación cerebral suelen manifestarse por episodios de carácter agudo. Existe una cierta controversia sobre la nomenclatura más idónea para designarlas. Se utilizan tanto las denominaciones de accidente vascular cerebral (AVC) o accidente cerebro vascular (ACV), como las más imprecisas de ictus (afectación aguda) o apoplejía (parálisis aguda), que han sido sancionadas por la práctica, tanto en español como en inglés, en el que se emplea el término stroke ("golpe") (4-6).

El ACV isquémico representa el 70% de todos los ACV seguido en frecuencia por la hemorragia intraparenquimatosa (13%) y la hemorragia subaracnoidea (13%)

Representan el 10 a 12% de la mortalidad en países industrializados. Es la tercera causa de

muerte y la primera causa de invalidez. El 88% de los casos ocurren en personas mayores de 65 años. Hay una mayor incidencia en población masculina (1.1 a 2.2%). Además se ha encontrado una mayor incidencia en población afro-americana que en anglosajones.

Es también la segunda causa de muerte en el grupo etáreo mayor de 85 años y es la primera causa de invalidez en el mundo. Debemos tener en cuenta que se trata de una patología prevenible (7;8;9;10).

Durante un ACV agudo se producen una serie de complicaciones cardiovasculares como hipertensión arterial, arritmias y cambios agudos del estado coronario. La aparición de estas complicaciones luego del establecimiento de la lesión neurológica ensombrece el pronóstico. Se cree que existen alteraciones en el sistema nervioso simpático y parasimpático que podrían explicar estas complicaciones; sin embargo, la causa última todavía no está por completo esclarecida. Se conoce que existen alteraciones autonómicas debido a que se han observado incrementos en los niveles plasmáticos y urinarios de catecolaminas (1), esteroides (2) y anomalías en la variabilidad de la frecuencia cardíaca detectada por análisis espectral (3; 11).

Los sitios en el SNC para el control de las funciones autonómicas son la corteza insular, la amígdala y el hipotálamo lateral; por lo tanto, si éstas son afectadas por lesiones isquémicas y/o hemorrágicas, es lógico pensar que existan manifestaciones cardiovasculares en consecuencia, y todavía más importante es que se ha encontrado asimetría cortical en la regulación de las funciones cardiovasculares (12).

Estudios en animales han revelado que ACV en el hemisferio derecho producen efectos simpáticos mucho más pronunciados que ACV en el hemisferio izquierdo. Es interesante que en ensayos clínicos se hayan encontrado también diferencias de este tipo. Korpelainen et al y Tokgozoglou et al analizaron el efecto diferencial dependiendo de la localización del ACV en la función autonómica, valorando la variabilidad de la frecuencia cardíaca en 62 pacientes con ACV evaluados por

Tomografía Axial Computarizada (TAC) y Resonancia Magnética (RM) comparados con 62 controles. Estos investigadores encontraron que la variabilidad cardíaca parasimpática y simpática se encuentran disminuidas en pacientes con ACV isquémicos. La medición de la variabilidad cardíaca ha mostrado ser útil para determinar el pronóstico en clínicas como el infarto del miocardio, en donde una disminución de la misma se relaciona con muerte súbita, independientemente de otros factores de riesgo que hayan sido reconocidos. El descenso más pronunciado fue encontrado en el territorio de la arteria cerebral media derecha de la corteza insular sugiriendo que el tono cardíaco autónomo podría ser regulado por la ínsula y que este tipo de pacientes estarían en mayor riesgo de sufrir complicaciones cardíacas como arritmias y muerte súbita debido a la alteración del balance autónomo. Concluyen diciendo que los ACV en la ínsula y especialmente la región derecha disminuyen mucho más la variabilidad cardíaca e incrementan la incidencia de muerte súbita.

Orlandi y col. trataron de determinar cuantitativamente los efectos del ACV durante el primer día de instauración de los síntomas, evaluando la incidencia de complicaciones cardiovasculares y la posible correlación con la naturaleza isquémica o hemorrágica y la localización cerebral de las lesiones (13). Estudiaron 44 pacientes que por primera vez habían tenido un ACV; durante las primeras 10 horas del desarrollo del cuadro clínico, se realizaron Holter de 24 horas y análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (al ingreso, el tercer y el séptimo día) Además se determinaron los niveles plasmáticos y urinarios de catecolaminas y la presión sanguínea. Resultados interesantes arrojaron sólo el análisis de los electrocardiogramas (ECG) ya que una proporción estadísticamente significativa de personas con lesiones en el hemisferio derecho (76,2%) presentaban arritmias comparadas con alteraciones en el hemisferio izquierdo (63,2%), con una $p < 0,05$. Lo más importante de este trabajo de investigación es que el mismo se condujo durante siete días más, descubriéndose que el porcentaje de arritmias disminuía en ambos grupos. Los análisis espectrales de variabilidad cardíaca fueron significativos estadísticamente durante la

admisión y el tercer día en pacientes con ACV y arritmias, comparados con aquellos con ACV solamente o con sujetos control, no hubo diferencias en variabilidad cardíaca al séptimo día del análisis en los grupos estudiados. Es interesante, que el porcentaje de pacientes con hipertensión arterial y altos niveles de catecolaminas al ingreso disminuyó significativamente para el tercer y séptimo día del análisis. Los autores concluyen que debe haber una alteración autonómica temporal con prevalencia de la actividad simpática que podría explicar las alteraciones cardiovasculares observadas durante la fase aguda del ACV.

Queda claro de estas investigaciones que los ACV generan cambios a nivel del sistema nervioso autónomo que podrían llevar a necrosis miocárdica, arritmias e inclusive muerte súbita a través de mecanismos relacionados; pero, además la localización del ACV puede tener efectos diferentes (14). Lane y col. han mostrado que los infartos del hemisferio derecho se asocian a una mayor prevalencia de taquicardia supraventricular, especulando que una disminución del tono parasimpático, por lesión de esta zona, podría provocar el incremento de la actividad simpática y la arritmogenicidad (3). Después del análisis de ciertos datos clínicos y experimentales se ha evidenciado que ciertas partes de los hemisferios cerebrales como la ínsula, amígdala y el hipotálamo lateral ejercen influencia clara en el control autonómico del corazón (15). De ellas la corteza insular dentro del territorio de la arteria cerebral media corresponde al área cortical de mayor importancia para el control y la regulación del tono cardíaco simpático y parasimpático. Habría que añadir que la ínsula se ve frecuentemente involucrada en los ACV debido a que la obstrucción de la arteria cerebral media es una causa frecuente de ACV. Estos datos son soportados por hallazgos en animales de investigación. Si se provoca isquemia focal cerebral en ratas donde la corteza insular se ve afectada se producen alteraciones más marcadas en la presión sanguínea y en la frecuencia cardíaca. Esta implicación de la corteza insular y lateralización con relación a la función anatómica fue por primera vez descrito por Oppenheimer en 1996 (16) y nuevamente investigado por Tokgozoglú y col. (3). En el estudio de Tokgozoglú se encontró además, que las personas

que fallecieron fueron aquellas con lesiones en la ínsula exclusivamente, lo cual pone de manifiesto que alteraciones de tipo isquémico en esta zona y en particular del lado derecho aumenta la probabilidad de muerte súbita producto de alteraciones autonómicas.

Oppenheimer aclara que hasta el momento los datos clínicos y experimentales indican que el hemisferio izquierdo (y la ínsula primaria allí localizada) se encarga de la regulación de los efectos parasimpáticos cardíacos (cronotrópico, dromotrópico, inotrópico), en cambio, el hemisferio derecho tiene también a su cargo la función inotrópica y cronotrópica cardíaca además del control de la presión arterial y de la resistencia vascular periférica(17).

OBJETIVOS

El presente trabajo de investigación se realizó para tratar de determinar las alteraciones electrocardiográficas y ecocardiográficas que se presentan en pacientes con ACV, además de evidenciar la presencia de fluctuaciones en la presión arterial y su correlación con la localización imagenológica obtenidas por TAC Cerebral

RESULTADOS

Se estudiaron 71 pacientes, 33 con ACV en Hemisferio Cerebral Derecho (HCD) y 38 en el contralateral; ambos grupos fueron comparables. Los trastornos del ritmo encontrados fueron los siguientes: fibrilación auricular 9 pacientes (12.7%), taquicardia supraventricular 7 pacientes (9.8%), extrasístoles ventriculares unifocales 7 pacientes (9.8%), extrasístoles auriculares unifocales 4 pacientes (5.6%), bradicardia sinusal 3 pacientes (4.2%), extrasístoles ventriculares multifocales 3 pacientes (4.2%) y extrasístoles auriculares multifocales 3 pacientes (4.2%).

Al comparar los trastornos de] ritmo de acuerdo al hemisferio en donde sucedió el ACV encontramos que la Taquiarritmia Supra Ventricular (TSV) se produjo más frecuentemente en ACV de Hemisferio Cerebral Izquierdo (HCI) con una diferencia estadística significativa, de la misma forma sucedió en las extrasístoles ventriculares unifocales. La bradicardia sinusal fue hallada con mayor frecuencia en pacientes con ACV en HCD con diferencia estadística significativa ($p < 0.05$). Como se observa en el cuadro 1.

Cuadro 1
Trastornos del ritmo de acuerdo a la localización hemisférica

| Tipo de Arritmia | | HCD (n) | HCI | p |
|----------------------------|------------------|------------|-----|-------|
| FIBRILACION | AURICULAR | 4 | 5 | NS |
| TAQUICARDIA | SUPRAVENTRICULAR | 2 | 5 | <0.05 |
| EXTRASISTOLES UNIFOCALES | VENTRICULARES | 4 | 3 | NS |
| EXTRASISTOLES UNIFOCALES | AURICULARES | 0 | 4 | <0.05 |
| BRADICARDIA SINUSAL | | 3 | 0 | <0.05 |
| EXTRASISTOLES MULTIFOCALES | VENTRICULARES | 2 | 1 | NS |
| EXTRASISTOLES MULTIFOCALES | AURICULARES | 2 | 1 | NS |

Electrocardiogramas realizados los días 1 y 7 del estudio.

Análisis por método de chi cuadrado.

HCD = Hemisferio Cerebral Derecho.

HCI= Hemisferio Cerebral Izquierdo

Cuando se comparó la tensión arterial y la frecuencia cardíaca una semana después del evento isquémico, encontramos que el grupo de pacientes con ACV en Hemisferio Cerebral Izquierdo

(HCI) presentaron una TA mayor a la de aquellos con ACV en HCD. (152.4±6.5 mmHg comparado con 132.0±5.6 mmHg, respectivamente con una $p < 0.05$. (Cuadro 2).

Cuadro 2
Cambios en presión arterial y frecuencia cardíaca a la semana de ocurrido el evento isquémico

| | HCI | HCD | p |
|------------------------------|-----------|-----------|-------|
| TAS (mmHg±SD) | 152.4±6.5 | 132.0±5.6 | <0.05 |
| TAD (mmHg±SD) | 89.1±2.3 | 78±5.4 | NS |
| Frecuencia cardíaca (lpm±SD) | 78.8±3.1 | 64.6±2.1 | NS |

ANOVA.

TAS= Tensión Arterial Sistólica

HCI= Hemisferio Cerebral Izquierdo

lpm= latidos por minuto

TAD= Tensión Arterial Diastólica

HCD= Hemisferio Cerebral Derecho

CONCLUSION

Encontramos que los ACV en HCI se relacionan con taquiarritmias y presión arterial elevadas a diferencia de los ACV en HCD relacionados con bradiarritmias y disminución de la presión arterial.

REFERENCIAS

- Myers MG, Norris JW, Hachinski VC, Sole MJ. Plasma norepinephrine in stroke. *Stroke* 1981; 12:200-204.
- Oisson T. Urinary free cortisol excretion shortly after ischaemic stroke. *J Intern Med* 1990; 228:177-181.
- Tokgozoglul SL, Batur NW, Top uoglu MA, Saribas O, Kes S, Oto A. Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death. *Stroke* 1999; 30: 1307-11.
- Pearson TA, Blair SN, Daniels SP, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002; 106:388-91.
- Hachinski VC, Oppenheimer SM, Wilson JX, Guiraudon C, Cechetto DF. Asymmetry of sympathetic consequences of experimental stroke. *Arch Neurol* 1992; 49: 697-02.
- Sen S, Oppenheimer SM. Cardiac disorders and stroke. *Curr Opin Neurol* 1998; 11: 51-6.
- Bhogal SK, Teasefi RW, Foley NC, Speechley MR. Community reintegration after stroke. *Top Stroke Rehabil* 2003; 10: 107-29.
- Stahl JE, Furie KL, Gleason S, Gazelle GS. Stroke: Effect of implementing an evaluation and treatment protocol compliant with NINDS recommendations. *Radiology* 2003; 228: 659-68.
- Bhogal SK, Teasell RW, Foley NC, Speechley MR. Quality of the stroke rehabilitation research. *Top Stroke Rehabil* 2003; 10: 8-28.
- Foley NC, Teasell RW, Bhogal SK, Speechley MR- Stroke Rehabilitation Evidence-Based Review: methodology. *Top Stroke Rehabil* 2003; 10: 1-7.
- Korpelainen JT, Huikuri HV, Sotaniemi KA, Myllyla VV. Abnormal heart rate variability reflecting autonomic dysfunction in brainstem infarction. *Acta Neurol Scand* 1996; 94: 337-42.
- Oppenheimer SM, Cechetto DF, Hachinski VC. Cerebrogenic cardiac arrhythmias. Cerebral electrocardiographic influences and their role in sudden death. *Arch Neurol* 1990; 47: 513-9.
- Orlandi G, Fanucchi S, Strata G, Pataleo L, Landucci PL, Prontera C et al. Transient autonomic nervous system dysfunction during hyperacute stroke. *Acta Neurol Scand* 2000; 102: 317-21.
- Oppenheimer S. Forebrain lateralization of cardiovascular function: physiology and clinical correlates. *Ann Neurol* 2001; 49: 555-6.
- Oppenheimer S. The insular cortex and the pathophysiology of stroke-induced cardiac changes. *Can J Neurol Sci* 1992; 19: 208-11.
- Oppenheimer SM, Kedem G, Martin WM. Left-insular cortex lesions perturb cardiac autonomic tone in humans. *Clin Auton Res* 1996; 6: 131-40.
- Oppenheimer S. Forebrain lateralization and the cardiovascular correlates of epilepsy. *Brain* 2001; 124: 2345-6.

DETECCIÓN DEL POLIMORFISMO G/A EN LA REGIÓN -455 DEL GEN β -FIBRINÓGENO Y SU RELACIÓN CON EL INFARTO MIOCÁRDICO AGUDO

Francisco Javier Méndez Zurita*, María L. Gómez*, Antonieta Porco**, René Utrera, Carmen Luisa Arocha de Piñango***

RESUMEN

Introducción: El fibrinógeno plasmático es un factor de riesgo para enfermedad arterial coronaria. Existe evidencia que variaciones genéticas en el gen del β -fibrinógeno influye en la tasa de síntesis de esta proteína. El presente estudio evaluó la relación entre los niveles de fibrinógeno plasmático y la presencia de IAM, así como la relación del hábito tabáquico y los niveles de fibrinógeno determinó además, si la presencia del polimorfismo genético -455G/A de la cadena β del fibrinógeno se asocia con niveles elevados de fibrinógeno.

Métodos: Se realizó un estudio de casos y controles, en 55 pacientes con IAM y 498 controles libres de eventos coronarios agudos. Se determinaron los niveles de fibrinógeno de acuerdo a la técnica de von Clauss. La detección del polimorfismo -455G/A fue determinado posterior al aislamiento de ADN genómico, mediante la técnica de PCR y ensayo de restricción con la enzima HaeIII.

Resultados: El nivel de fibrinógeno plasmático fue significativamente mayor en los pacientes con IAM; también se observaron mayores niveles de fibrinógeno plasmático en hombres, así como en el subgrupo de pacientes no fumadores. La presencia del alelo -455A se encontró en los pacientes con IAM, quienes tenían niveles elevados de fibrinógeno.

Conclusiones: Los resultados presentados en este trabajo demuestran que los niveles de fibrinógeno plasmático se encuentran más elevados en los pacientes con IAM y la importancia del polimorfismo -455G/A en la región promotora del gen β -fibrinógeno, ya que se evidenció asociación entre el alelo -455A con niveles elevados de fibrinógeno plasmático en ambos géneros, en los pacientes con IAM estudiados.

Palabras Clave: polimorfismo, fibrinógeno gen, alelo, aterosclerosis, infarto del miocardio

ABSTRACT

DETECTION OF G/A POLYMORPHISM IN THE -455 REGION OF THE β -FIBRINOGEN AND ITS RELATION WITH THE ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Background: Plasmatic fibrinogen is a risk for coronary disease. There is evidences that genetic variations in the β -fibrinogen gen influence the synthesis rate of this protein.

Objetives: To assess the relationship between levels of fibrinogen, smoking and acute myocardial infarction as well as determining if the presence of G/A polymorphism in the -455 region of the β -fibrinogen is associated with high levels of fibrinogen. **Methods:** This was a case-control study performed in 55 patients with acute myocardial infarction and 498 control subjects without acute coronary events. The technique of von Clauss was used for fibrinogen measure and the detection of -455 G/A polymorphism was done after isolating genomic DNA by PCR. **Results:** Fibrinogen levels were significantly higher in the patients with acute infarction, as well as in men. The Alel -455 G/A was found in those patients with acute myocardial infarction with high levels of fibrinogen.

Conclusions: The results of this study show that plasmatic fibrinogen is higher in patients with acute myocardial infarction, as well as the association of G/A polymorphism in the -455 region of the β -fibrinogen in these patients. **Key words:** polymorphism, fibrinogen gen, alel, atherosclerosis, myocardial infarction

INTRODUCCIÓN

Los síndromes coronarios agudos, que incluyen la angina inestable, el infarto miocárdico agudo (IAM) y la muerte súbita cardíaca, representan un considerable costo para la sociedad en términos de morbilidad, mortalidad y cuidados de salud (1). La tasa de mortalidad para el IAM es

* Hospital Miguel Pérez Carreño.

** Laboratorio de Genética Humana, USD.

*** IVIC.

aproximadamente 30% (2), constituyendo uno de los sucesos más graves de la enfermedad arterial coronaria (EAC). Se han realizado muchos esfuerzos para tratar de disminuir la incidencia de esta enfermedad, y una de las herramientas más importantes es conocer las causas que determinan que una persona tenga mayor probabilidad de sufrir un IAM.

La aterosclerosis coronaria es el sustrato más frecuente para la cardiopatía isquémica y la causa más común de los eventos agudos es la trombosis de las arterias coronarias en el lugar de la ruptura de la placa aterosclerótica (3).

Conocemos que existe un grupo de factores de riesgo denominados convencionales o tradicionales; como son el sexo masculino, la edad, la presencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo y dislipidemia que se relacionan con la EAC, aumentando el riesgo de eventos cardíacos en forma exponencial (4,5); sin embargo, el interés actual de los investigadores se dirige a la búsqueda de factores genéticos. Avances en biología molecular han permitido identificar diversos riesgos genéticos potenciales para IAM; que son variantes de genes que envuelven los sistemas de homeostasis vascular, trombosis y metabolismo lipídico. Variaciones funcionales de la enzima convertidora de angiotensina I, de la cadena beta del fibrinógeno, del inhibidor del activador de plasminógeno, de la metil-N-tetrahydrofolato reductasa, de la glicoproteína IIb/IIIa, y muchos genes de apolipoproteínas son considerados candidatos excelentes (5,6).

Desde finales de 1950 se ha relacionado al fibrinógeno con la presencia de enfermedad cardiovascular, cuando el incremento del nivel de fibrinógeno plasmático fue encontrado en pacientes con enfermedad coronaria. Desde entonces, numerosos estudios epidemiológicos han considerado el nivel de fibrinógeno plasmático elevado como un factor de riesgo mayor para enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular cerebral y enfermedad arterial periférica. El Northwick Park Heart Study (NPHS) estimó que un incremento de una desviación estándar en los niveles de fibrinógeno plasmático (0,6 g/L) está asociado

con un incremento del riesgo de enfermedad cardíaca isquémica de 84% durante los siguientes 5 años en hombres de edad media. El estudio Framingham demostró que el nivel de fibrinógeno es un predictor significativo de enfermedad cardiovascular en hombres, y poco significativo en mujeres (7).

El estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), constituyó un importante estudio de relevancia estadística que demostró asociación positiva entre los niveles de fibrinógeno plasmático y la incidencia de accidentes vasculares cerebrales isquémicos, y más fuertemente para enfermedad cardíaca isquémica.

Es conocido que los factores de la coagulación y el flujo sanguíneo, al igual que la infiltración lipídica, son importantes en el desarrollo de aterosclerosis y sus secuelas clínicas. El fibrinógeno está involucrado en el proceso de coagulación de la sangre, influye en las características reológicas del flujo sanguíneo a través de la viscosidad sanguínea, y en la agregabilidad plaquetaria a través de su efecto sobre receptores específicos. Luego del clivaje por la trombina, el fibrinógeno forma monómeros de fibrina, los cuales se pueden polimerizar produciendo un coágulo de fibrina o se pueden integrar directamente en las lesiones arterioescleróticas donde es convertido a fibrina. La acumulación de fibrinógeno, así como de fibrina y sus productos de degradación en la placa aterosclerótica es proporcional al nivel de fibrinógeno plasmático, esto estimula la proliferación de la célula muscular lisa, favoreciendo la organización de trombos, lo que conlleva a la progresión de la enfermedad aterosclerótica (8).

El fibrinógeno humano es un dímero, sintetizado principalmente en el hígado, con un peso molecular de 340 kDa; compuesto por tres pares de cadenas polipeptídicas Aa, Bb y g, unidas por puentes disulfuro (8). Cada cadena de fibrinógeno está codificada por un ARNm diferente; que se deriva de tres genes continuos, los cuales se encuentran agrupados en un dominio de 50 Kb en el tercio distal del brazo largo del cromosoma 4, en el segmento denominado 4q23 - q32. El proceso responsable de la coordinación de la expresión de

FIBRINOGENO

los tres genes es poco comprendido; sin embargo, la cadena β juega un rol importante en la producción de los otros dos componentes del fibrinógeno. Existe disponibilidad intracelular de cadenas α y γ ; el paso limitante en el ensamblaje del fibrinógeno plasmático es la síntesis de la cadena $B\beta$. La expresión del gen beta es controlada por la interacción de factores transcripcionales con secuencias localizadas en la región 5' del gen. (9, 10)

Considerando que el paso limitante en la formación del fibrinógeno es la síntesis de la cadena $B\beta$, es razonable asumir que cambios en la tasa de transcripción del gen β del fibrinógeno modificarán la tasa de producción de la proteína. La región ubicada antes (*upstream*) de 150 bp del sitio de inicio de transcripción, contiene la información necesaria para la transcripción específica del gen β fibrinógeno y la región comprendida entre -150 y -82 bp es responsable de la inducción de la interleukina-6 (IL-6). (10)

El fibrinógeno es una proteína de fase aguda, cuyos niveles plasmáticos se incrementan en respuesta a las situaciones de lesión, inflamación o infección de un tejido, un efecto mediado por una gran extensión de citocinas, principalmente IL-6. La transcripción de los tres genes del fibrinógeno está regulada durante la respuesta de fase aguda, probablemente a través de la acción de IL-6 y glucocorticoides. (8)

Los niveles de fibrinógeno también se incrementan con la edad y la obesidad, así como con el uso de anticonceptivos orales, durante el embarazo, la menopausia y en los pacientes diabéticos. Sin embargo, es importante destacar que el nivel de fibrinógeno puede estar elevado crónicamente, y estar afectado por una variedad de factores ambientales, particularmente, el hábito tabáquico.

Se conoce que una parte sustancial de la relación entre el cigarrillo y la enfermedad cardíaca isquémica está mediada por la elevación en los niveles de fibrinógeno. Es probable que el efecto del cigarrillo, ocurra por estimulación persistente de la producción de IL-6 por los macrófagos pulmonares y el consecuente incremento en la

producción de fibrinógeno, a través de la unión de factores de transcripción positivos, estimulados por IL-6 en el gen β fibrinógeno. (10)

Actualmente no está claro si el nivel de fibrinógeno elevado, aumenta por si mismo el riesgo de IAM (factor de riesgo) o si el nivel elevado es solamente el reflejo de la presencia de aterosclerosis. El fibrinógeno está relacionado con aterosclerosis, así como con la mayoría de los factores de riesgo cardiovasculares, por lo que determinar su relación independiente con el riesgo de IAM es difícil. Una aproximación es alcanzada al estudiar marcadores genéticos que están asociados con niveles elevados de fibrinógeno. (11)

Diversos polimorfismos han sido descritos en cada uno de los genes que codifican para las tres cadenas de fibrinógeno. En algunos estudios, estos polimorfismos han demostrado estar asociados con niveles elevados de fibrinógeno plasmático, por lo que se debe esperar que estos genotipos estén presentes más frecuentemente en pacientes quienes tienen un IAM, situación que sólo es posible si el fibrinógeno juega un rol causal en el desarrollo del IAM, y no está elevado como un resultado de reactante de fase aguda, o del proceso de aterosclerosis existente (11), ya que el código genético de un individuo no cambia por la presencia de la enfermedad, ni por la presencia de los factores de riesgo para la enfermedad. (11,13,14)

Múltiples polimorfismos del gen β -fibrinógeno han sido caracterizados e investigados en relación al nivel de fibrinógeno plasmático. El polimorfismo *HaeIII* (β *HaeIII*), localizado en la región promotora del gen, está asociado con los niveles de fibrinógeno plasmático y el polimorfismo *BclI* (β *BclI*) localizado en la región *downstream*, está relacionado con la presencia de aterosclerosis periférica (10).

En 1987, Humphries y colaboradores, estudiaron una población de 91 individuos para determinar la relación de las variaciones genéticas en el *locus* del fibrinógeno con sus concentraciones plasmáticas. Utilizando *RFLPs* (*restriction frag-*

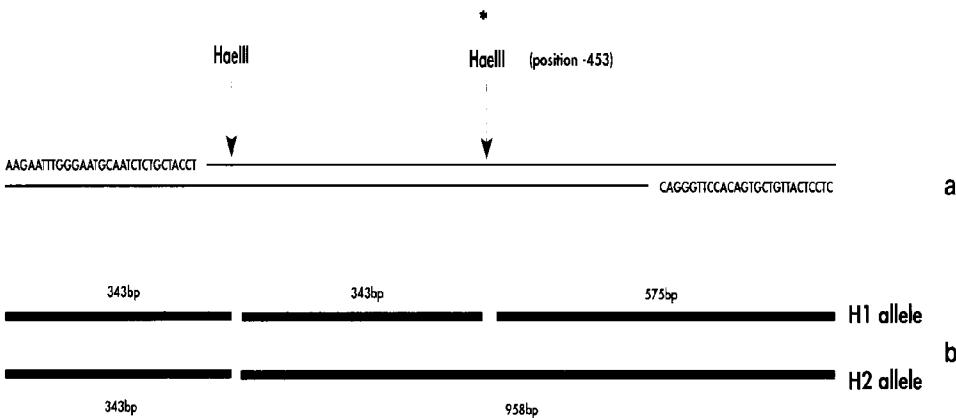
ment length polymorphisms), evaluaron si la presencia de los polimorfismos hasta entonces descritos (*taqI*, *AvaII*, *BclI*) afectaban los niveles de la proteína, concluyendo que las variaciones genéticas en el locus del gen para fibrinógeno explican el 15% de la varianza fenotípica total de los niveles de fibrinógeno, principalmente para el genotipo homocigótico B2B2 y heterocigótico B1B2 del *BclI* (9).

En 1990, Thomas y colaboradores (12), usando la enzima de restricción *HaeIII*, detectaron un sitio polimórfico común en la región 5' del gen del fibrinógeno ubicado a -453 *upstream* del sitio de inicio de la transcripción. Así mismo investigaron la

asociación de ese polimorfismo y los niveles de fibrinógeno en hombres sin antecedentes de enfermedad arterial coronaria, y si el genotipo relacionado con la elevación del fibrinógeno estaba presente en los sujetos fumadores y no fumadores. Encontraron diferencia estadísticamente significativa en los niveles de fibrinógeno plasmático entre el grupo de fumadores (3.01 g/l) y no fumadores (2.66 g/l). Una representación esquemática del polimorfismo *HaeIII* se muestra en la figura 1. En este ensayo de restricción se denominó H1 al alelo que contenía el sitio polimórfico de corte para *HaeIII*, y se denominó H2 al alelo en el que dicha variante polimórfica se encontraba ausente.

FIGURA 1

REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DEL POLIMORFISMO *HaeIII* EN LA REGIÓN 5' DEL GEN β FIBRINÓGENO. Tomado de Thomas A.E., Green F.R. *Thrombosis and Haemostasis* 1991; 65: 487 - 490.



En este estudio la frecuencia del alelo H1 fue 81%, presentando niveles de fibrinógeno plasmático más bajos, a diferencia de los sujetos con el alelo H2 quienes tuvieron niveles de fibrinógeno plasmáticos más elevados, igualmente se observó un incremento en los niveles de fibrinógeno plasmático en relación con el número de alelos H2 presentes en el individuo (12).

En 1993, el estudio ECTIM confirmó una asociación significativa entre el polimorfismo β *HaeIII* y el nivel de fibrinógeno plasmático, pero no demostró una contribución significativa para el riesgo de IAM. Posteriormente el estudio ECTIM investigó la presencia de 10 polimorfismos del gen β -fibrinógeno (Figura 2) en hombres nacidos en Francia e Irlanda, quienes presentaban car-

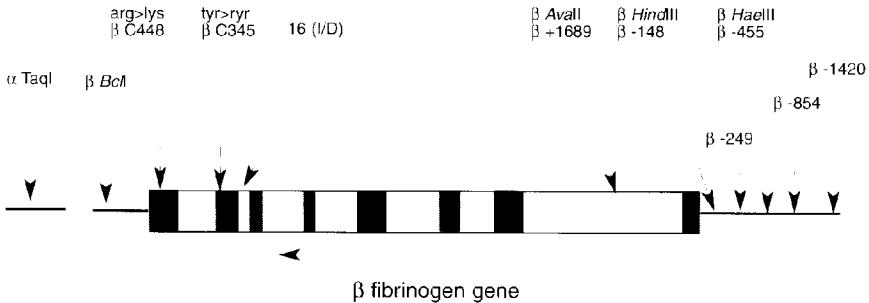
FIBRINOGENO

diopatía isquémica, y su relación con los niveles de fibrinógeno plasmático y con la cuantía y severidad de enfermedad arterial coronaria. El nivel de fibrinógeno plasmático estuvo asociado significativamente con los polimorfismos β *BclI*, β C448, β *HaeIII*, y β -1420. Sólo dos polimorfismos, β *HaeIII* y β -854, estuvieron independientemente asociadas con niveles de fibrinógeno plasmático, esto sólo fue observado en el grupo de pacientes fumadores. Estos polimorfismos representan sustituciones de nucleótidos en la posición -455 y -854 en la región promotora del gen β fibrinógeno. Los alelos menos frecuentes de estos

polimorfismos, cuya frecuencia es equivalente al 20%, estuvieron asociados con los niveles más elevados de fibrinógeno plasmático. Ambos polimorfismos explican aproximadamente el 11% de las variaciones de la concentración de fibrinógeno plasmático. Igualmente la enfermedad arterial coronaria más severa fue encontrada en pacientes quienes presentan el alelo menos frecuente (B1-B2) del polimorfismo β *BclI*. Tales resultados le hacen sugerir a los autores que genotipos del β fibrinógeno predisponen a enfermedad arterial coronaria severa lo que incrementa el riesgo de IAM (10,15).

FIGURA 2

REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DEL GEN β FIBRINOGENO Y LOCALIZACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS INVESTIGADOS EN EL ESTUDIO ECTIM. Bandas negras indican exones, bandas blancas intrones y las líneas negras las regiones no codificantes.
(Tomado de *circulation*, 1996, vol 93).



Un análisis de casos y controles de pacientes italianos incluidos en el estudio GISSI2, demostró la asociación entre el genotipo B1B2 y B2B2 del polimorfismo *BclI* con el riesgo de presentar niveles de fibrinógeno elevado y el riesgo de IAM familiar, principalmente en quienes presentaban el alelo menos frecuente B2 (16).

Investigadores del estudio REGRESS evaluaron la presencia del polimorfismo -455 G/A del gen β -fibrinógeno y su relación con la progresión de enfermedad aterosclerótica coronaria en hombres, encontrando que el genotipo -455 AA se acompañaba de los niveles de fibrinógeno más

elevados (3,9 g/L), cuando se comparaba con los genotipos -455GA (3,2 g/L) y -455 GG (3,1 g/L); este alelo se relacionó con una progresión más rápida y severa de la enfermedad aterosclerótica, durante un seguimiento de dos años, y en aquellos pacientes que no recibían drogas reductoras de los niveles de lípidos sérico (17).

El estudio Europeo de Aterosclerosis (EARS) evaluó el locus del fibrinógeno -455 G/A del gen β en hombres y mujeres de diferentes regiones de Europa, encontrando que la frecuencia relativa del alelo A fue similar en sujetos casos y controles (0,223 y 0,217 respectivamente). Al consi-

derar los participantes, hombres no fumadores, demostraron que los sujetos casos y controles, con genotipo AA tenían un nivel medio de fibrinógeno 0.49 y 0.33 g/L más alto, respectivamente, que para los del genotipo GG, mientras que aquellos con genotipo GA tenían niveles intermedios, siendo una diferencia estadísticamente significativa. En mujeres no fumadoras las diferencias no son significativas. Los niveles de fibrinógeno fueron mayores en los participantes con genotipo AA no fumadores que en los fumadores. Estos datos muestran que el polimorfismo -455 G/A es un fuerte y consistente predictor de los niveles de fibrinógeno (18).

A pesar de los diferentes estudios que han tratado de demostrar la relación entre diversos polimorfismos del β fibrinógeno con valores elevados de fibrinógeno y con un riesgo incrementado de IAM, todavía existe controversia para asegurar que los niveles de fibrinógeno elevados sean causa o consecuencia del IAM, y para asegurar que estas alteraciones genéticas puedan asociarse con el IAM, ya que no siempre se ha relacionado la presencia de estos polimorfismos y niveles elevados de fibrinógeno con un mayor riesgo de cardiopatía isquémica. En vista que los estudios han sido realizados en pacientes nacidos en una misma región geográfica, queda una gran área de investigación para poder confirmar si los resultados obtenidos en estas poblaciones pueden ser extrapolados a otras. Tomando esta inquietud nosotros realizamos este estudio con el propósito de conocer si los hallazgos obtenidos y reportados en la literatura son similares en nuestra población y de esta forma constituir la base de estudios posteriores.

OBJETIVOS

1. Evaluar si los niveles de fibrinógeno plasmático elevados se relacionan con la presencia de infarto miocárdico agudo.
2. Identificar si la presencia del polimorfismo -455 G/A del gen β fibrinógeno se asocia con niveles elevados de fibrinógeno plasmático en pacientes con infarto miocárdico agudo.

3. Determinar si el hábito tabáquico incrementa los niveles de fibrinógeno plasmático en pacientes con infarto miocárdico agudo.

HIPÓTESIS

- 1.- Los niveles de fibrinógeno están elevados en pacientes con IAM.
- 2.- La presencia del polimorfismo -455G/A del gen β -fibrinógeno está asociado con niveles elevados de fibrinógeno plasmático en pacientes con IAM.
- 3.- El hábito tabáquico incrementa los niveles de fibrinógeno plasmático en pacientes con IAM.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de casos y controles en una población aleatoria de pacientes con diagnóstico de Infarto Miocárdico Agudo, constituyendo el mismo una de las líneas de investigación de un estudio multicéntrico que se desarrolla en conjunto con la Unidad de Cardiología, Banco de Sangre del Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño y el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC).

Se definió a los pacientes con IAM, tomando los criterios publicados por el Comité de Re-definición de Infarto del Miocardio de la Sociedad Europea de Cardiología y el Colegio Americano de Cardiología de julio 1999 (ESC/ACC) (19).

Pacientes:

Casos: incluyeron 55 pacientes, mayores de 18 años, quienes ingresaron con IM agudo, a la sala de emergencia de adultos y/o unidad de cuidados coronarios del Hospital Miguel Pérez Carreño, durante el período comprendido desde marzo de 2001 hasta diciembre de 2002.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

A. Pacientes quienes presenten IAM diagnosticado utilizando los criterios de la ESC/ACC (22).

B. Mayores de 18 años, de cualquier sexo.

FIBRINOGENO

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

A. Pacientes que a pesar de cumplir con los criterios diagnósticos de IAM, han recibido tratamiento antiagregante o trombolítico, 1 hora antes de la toma de la muestra.

B. Pacientes en quienes se sospeche IAM, por las manifestaciones clínicas, pero no se pueda comprobar el diagnóstico mediante métodos bioquímicos y electrocardiográficos

Controles: Se seleccionaron en forma aleatoria 498 sujetos sin antecedentes o síntomas cardiovasculares quienes constituyen la base de datos del estudio de Factores de Riesgo asociados a Enfermedades Cardiovasculares que se realiza en el IVIC.

Previa aceptación para participar en el estudio, (firma del formato de autorización, por el paciente o su familiar más cercano), se le realizó a los pacientes una historia clínica de la que se obtuvieron los datos requeridos, a fin de conocer las características demográficas de la población, así como la presencia de hábito tabáquico y antecedente de cardiopatía isquémica. Al momento del ingreso del paciente en la emergencia de nuestro centro, se aplicaron las medidas acordes al manejo convencional del paciente con síndrome coronario agudo.

ESTUDIO DE FIBRINOGENO

Se obtuvieron las muestras de 30 ml de sangre periférica para la realización del perfil isquémico (CPK, CPK-MB, Troponina I cuantitativa). En 2 tubos de plástico con 1 ml de citrato de sodio al 3.8%, cada uno, se vertieron 9 cc de sangre total siendo mezclada por inversión. Se centrifugó de forma inmediata y se separó el plasma del paquete celular. El plasma fue dividido en alícuotas de 1 ml las cuales se congelaron a -70°C hasta su traslado al Centro de Medicina Experimental del IVIC, donde se determinó el nivel de fibrinógeno plasmático a través de la técnica de von Clauss.

AISLAMIENTO DE ADN GENÓMICO HUMANO

El paquete celular fue igualmente congelado a -70°C , y posteriormente trasladado al Laboratorio de Genética Molecular Humana de la Universidad Simón Bolívar, donde se realizó el procedimiento de obtención de ADN genómico a partir de células de la serie blanca, según el método estándar de precipitación con NaCl y extracción con etanol (20). Se descongeló el paquete celular, y posteriormente se sometió a 3 lavados sucesivos con 5cc de TKM1 mediante centrifugación, 2.000 rpm durante 10 minutos cada uno, con el objeto de eliminar la hemoglobina. Luego se centrifugó con 600 ml de TKM2 y 80 ml de SDS al 10%; se resuspendió obteniéndose un paquete de glóbulos blancos. Se incubó la muestra a 65°C por 10 minutos, luego de los cuales se añadió 0,3 mL de NaCl 5,3M para la precipitación de las proteínas. El sobrenadante obtenido en el cual se encuentra el ADN se divide en alícuotas. El ADN se visualiza al añadir 3 mL de etanol al 100% como una malla blanca tenue, la cual se hace más nítida al invertir suavemente la mezcla. Se centrifugó a 12.000 rpm por 5 minutos, se eliminó el etanol por completo y se resuspendió en 50 mL de TE siendo conservada a 4°C (20).

ELECTROFORESIS EN GEL DE AGAROSA

Del material obtenido y suspendido en TE, se tomó una alícuota de 5 μL y se sometió a electroforesis en gel de agarosa al 0.8% en *buffer* TAE 1x, procedimiento a través del cual se llevó a cabo la separación de los fragmentos de ADN, verificándose de esta forma su presencia. Antes de cargar el ADN en el gel, se mezcló con *buffer* de carga 1x (azul de bromofenol 0.042%, cianol xileno 0.042% y glicerol 5%). Las bandas de ADN se observaron por fluorescencia indirecta, después de ser teñido con bromuro de etidio, evidenciándose como una banda única de alto peso molecular. Posteriormente se procedió a la cuantificación de las concentraciones de ADN en cada muestra a través de espectrofotometría.

REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR)

Es un método que consiste en amplificar el ADN *in vitro* a través de procesos repetitivos y cíclicos compuestos por tres etapas definidas (desnaturalización, *annealing* y extensión) (21).

La secuencia blanco ubicada en la región promotora del gen β se amplificó por esta técnica, mediante el uso de un termociclador. En un volumen total de 20 μ L, conteniendo 2 μ L de ADN genómico, 2 μ L de cada oligonucleótido (*primer*), 2 μ L de dNTP, 2 mL de *buffer* 10x, 2,4 mL MgCl₂, 0,1 μ L de *Taq* polimerasa (Omega), y 7,5 μ L de agua esterilizada. El proceso incluyó 35 ciclos repetitivos, con una temperatura de *annealing* de 55°.

Los primers (cebadores) correspondientes a las secuencias de bases conocidas se muestran a continuación:

PRIMER UP: AACCTATGCTACCAAGAGAA

PRIMER DOWN: CTATTATTCTTTGTTGGTCT

ENSAYO DE RESTRICCIÓN CON *Hae* III

Una vez obtenido el fragmento amplificado, producto de la PCR, se procedió a la identificación del polimorfismo -455 G/A del gen β fibrinógeno, a través de un ensayo de restricción utilizando la enzima *Hae* III. Para tal fin se agregaron 5 mL del producto de PCR con 1 mL de la enzima *Hae* III y 2 mL del *buffer*, completándose con 12 mL de agua. Se incubó en 37°C durante 2 horas y luego se realizó una corrida electroforética en gel de agarosa al 1,5%, para evidenciar las bandas correspondientes. La enzima *Hae* III en nuestra secuencia amplificada reconoce 2 puntos de corte constantes ubicados a 662 y 1045 pb del sitio de inicio de la transcripción. El sitio polimórfico ubicado a -455 pb será sujeto de la enzima *Hae* III en los casos que en esta posición se encuentre una guanina, y no será reconocida en el caso contrario donde se encuentre presente una adenina.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calculó la media y el porcentaje de la variable continua fibrinógeno plasmático en ambos grupos, y se expresó como media y medidas de tendencia central como la desviación estándar. Como el tamaño de ambos grupos fue diferente, se realizó un análisis de varianza del valor medio de fibrinógeno de cada uno. La diferencia entre los valores fue evaluada por *t* de Student ó *chi cuadrado* para muestras con diferente *n* y con igual varianza, considerándose como significativo una $p < 0.05$.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN:

En el grupo de casos se obtuvieron 55 pacientes 14 mujeres y 41 hombres con edades comprendidas entre 28–80 años (media 56,24 años); y el grupo control estuvo constituido por 498 individuos (191 mujeres, 307 hombres), con edades entre 25–65 años (media 41,57 años). El grupo de casos presentó una frecuencia de 43,63% de individuos hipertensos; 18,18% diabéticos y 34,54% fumadores. En el grupo control estaban incluidos 10,16% de hipertensos y 17,17% diabéticos.

NIVELES DE FIBRINÓGENO

La media del nivel de fibrinógeno plasmático en el grupo de pacientes fue de 348,89 mg/dL (DS 85,05), con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) al comparar con el grupo control cuyo valor medio fue de 302,10 mg/dL (DS 75,07).

Cuando se analizaron los valores de fibrinógeno según el género, se obtuvo un valor medio de fibrinógeno de 356,56 mg/dL (DS 78.41) para los hombres que habían sufrido un IAM, mientras que las mujeres presentaron un valor de 294,80 mg/dL (DS 85,53), con un valor de $p = 0,049$, considerándose estadísticamente significativo.

Al evaluar la relación entre los niveles de fibrinógeno de los pacientes que habían sufrido IAM

FIBRINOGENO

con la presencia del hábito tabáquico no se encontró una diferencia estadísticamente significativa, considerando una $p < 0,05$ (intervalo de confianza de 95%), entre los fumadores y no fumadores, aunque se observa la tendencia de niveles de fibrinógeno plasmático más elevado en

los pacientes con hábito tabáquico. Igualmente, no se encontraron resultados estadísticamente significativos al comparar los pacientes con antecedente de hipertensión arterial, diabetes mellitus o cardiopatía isquémica previa, tal como se muestra en la tabla 1.

TABLA 1
VALORES DE FIBRINÓGENO EN LOS DIFERENTES SUBGRUPOS DE PACIENTES CON IAM

| | CON ANTECEDENTE | SIN ANTECEDENTE | P |
|-----------------------|-----------------|-----------------|------|
| HÁBITO TABÁQUICO | 325.17 mg/dL | 360.28 mg/dL | 0.20 |
| HIPERTENSIÓN ARTERIAL | 365.08 mg/dL | 335.70mg/dL | 0.29 |
| DIABETES MELLITUS | 342.53 mg/dL | 357.40 mg/dL | 0.64 |
| CARDIOPATÍA ISQUÉMICA | 346.73 mg/dL | 345.70 mg/dL | 0.97 |

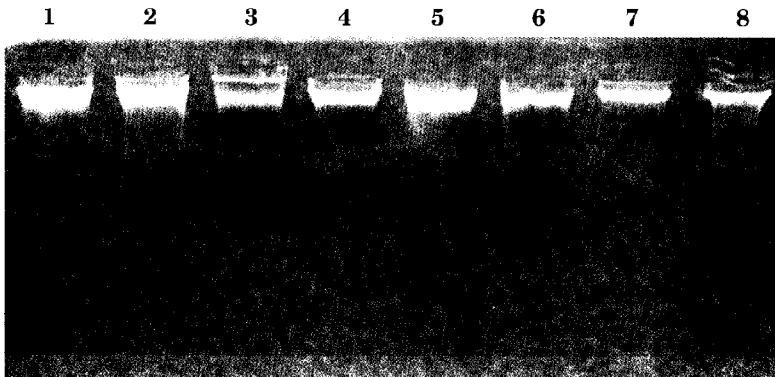
AISLAMIENTO DE DNA GENOMICO DE PACIENTES CON IAM.

Mediante el método estándar de precipitación con NaCl y extracción con etanol (20), se obtuvo

el ADN genómico correspondiente de cada uno de los 55 pacientes, el cual se visualizó como bandas fluorescentes en la corrida electroforética en gel de agarosa al 0.8%, como se muestra en la figura 3.

FIGURA 3

CORRIDA ELECTROFORÉTICA DE LAS MUESTRAS DE ADN GENÓMICO.
CARRILES 1 - 8 SE MUESTRA BANDA ÚNICA DE ADN GENÓMICO DE LOS PACIENTES CON IAM.



Posteriormente, a través del análisis de absorbancia de las muestras de ADN se realizó la cuantificación espectrofotométrica del mismo. La concentración de ADN fue obtenida luego de multiplicar el valor de la absorbancia a 260 nm por el factor de dilución (200mL) por 1 densidad óptica (DO, 50 mg/mL).

$$[\text{ADN}] = \text{DO } 260 \text{ nm} \times \text{F.D.} \times 50 \text{ mg/mL}$$

POLIMORFISMO - 455 G/A DE LA CADENA β DEL FIBRINÓGENO

A través de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se obtuvo un producto de amplificación de ADN, satisfactorio en 21 pacientes con IAM. El tamaño del producto de amplificación fue de 1.057 pb, que corresponde al tamaño esperado para los cebadores utilizados, como se demuestra en la figura 4.

El producto de amplificación obtenido, se sometió a ensayo de restricción con la enzima *Hae* III, para evidenciar la base presente en la posición -455 del gen β -fibrinógeno. Una representación

esquemática del polimorfismo reconocido por *Hae* III se muestra en la figura 5.

El sitio variable (polimórfico) ocurre a -455 pb del inicio de la transcripción. Dependiendo de la base presente en el sitio de reconocimiento de *Hae* III ocurre el corte en esta posición. Se considera un resultado negativo para la restricción (adenina en la posición -455), encontrar la presencia de 3 fragmentos que en la corrida electroforética se visualizan como dos bandas, una primera de mayor intensidad que incluye dos fragmentos de 388 pb y 383 pb respectivamente, y una segunda de menor intensidad de 286 pb. Un resultado positivo para la restricción (guanina en la posición -455) se identifica por 4 bandas de 383 pb, 286 pb, 280 pb y 108 pb respectivamente.

Del total de pacientes, a los que se realizó ensayo de restricción, todos presentaron un patrón de 3 bandas, que corresponde a la presencia de adenina en la posición -455 (alelo A) tal como se ilustra en las figura 4, así como presentaron niveles de fibrinógeno plasmático elevado.

FIGURA 4

CORRIDA ELECTROFORÉTICA DE PRODUCTOS DE AMPLIFICACIÓN POR PCR. CARRIL 1 CONTROL NEGATIVO CARRIL 2, 3, 4, 5 MUESTRA LOS AMPLIFICADOS DE 1057 pb PRODUCTOS DE PCR. CARRIL 6 MARCADOR DE PM (ESCALERA DE 100 pb).

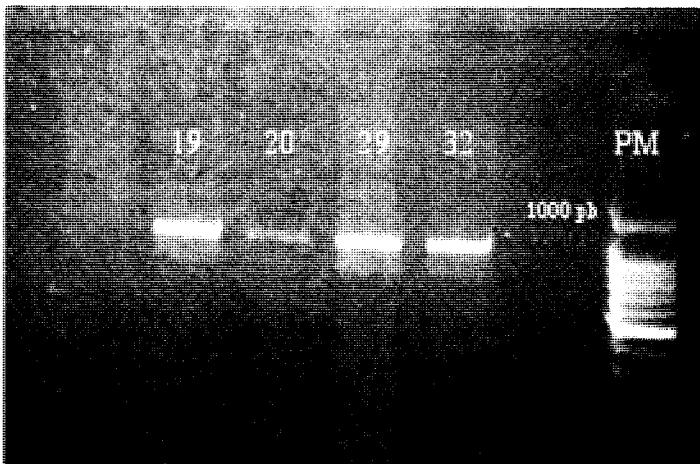


FIGURA 5

REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DEL POLIMORFISMO *Hae* III EN LA REGIÓN 5' DEL GEN β FIBRINOGENO

A) Muestra el largo de los fragmentos del producto de PCR luego de digestión enzimática donde se evidencian las posiciones constantes de corte de la enzima *Hae* III. (**ALELO A**) **B)** Fragmentos del producto de PCR con sus posiciones constantes y el sitio polimórfico para *Hae* III a -455 pb (**ALELO G**).

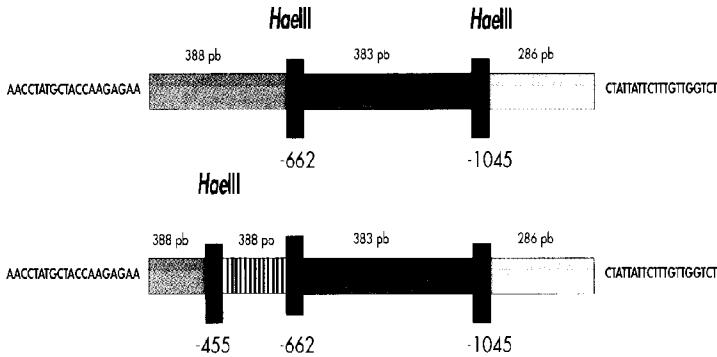
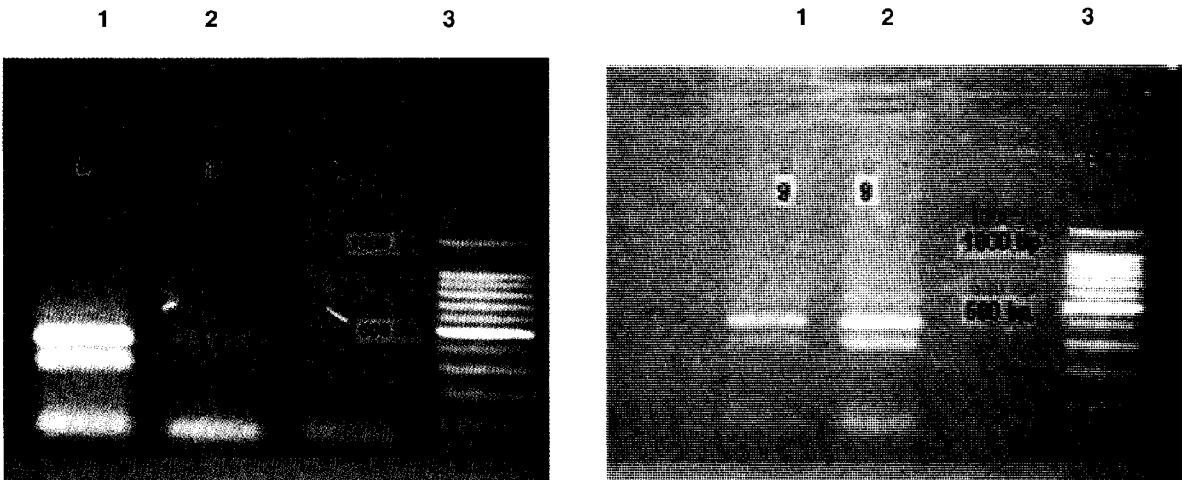


FIGURA 6

CORRIDA ELECTROFORETICA DE PRODUCTOS DE AMPLIFICACION SOMETIDOS A ENSAYO DE RESTRICCIÓN CON *Hae* III. CARRILES 1, 2: MUESTRAN PATRÓN DE 2 BANDAS, QUE INCLUYEN 3 FRAGMENTOS (388,383,287 bp) CARRIL 3: MARCADOR DE PM (ESCALERA DE 100 pb).



DISCUSIÓN

El fibrinógeno constituye uno de los principales factores en la cascada de la coagulación, y su rol en la enfermedad aterotrombótica ha sido documentado (7,8). En el presente estudio se evaluó la relación entre los niveles de fibrinógeno plasmático en pacientes que sufrieron un evento coronario agudo y en personas libres de eventos coronarios; y se demostró que existe diferencia significativa, ya que niveles más elevados de fibrinógeno están presentes en pacientes con IAM.

Nuestros resultados evidencian una diferencia no significativa cuando se compararon los subgrupos de fumadores y no fumadores, observando niveles más elevados en estos últimos. Diversos estudios han relacionado los niveles elevados de fibrinógeno con el hábito tabáquico, a través de la activación de la IL-6, considerando que el predictor más fuerte del nivel de fibrinógeno es el hábito tabáquico (8,12). Posibles explicaciones para nuestro resultado incluyen, que los pacientes no fumadores posean otros factores que condicionen niveles elevados de fibrinógeno plasmático, como el hecho de que las muestras de sangre fueron tomadas en una situación de fase aguda, (el momento en el cual se produjo el IAM). Uno de los principales estudios donde se relacionó el hábito tabáquico con los niveles de fibrinógeno plasmático es el estudio ECTIM (10,15), en el cual realizó el análisis de esta proteína 3 a 9 meses luego del evento agudo, lo que refleja que el fibrinógeno es una proteína de fase aguda y puede elevar su concentración plasmática en situaciones clínicas diversas; por lo tanto en el futuro, se debe considerar esta observación para corroborar si existen estas diferencias.

Otro factor responsable del aumento del nivel de fibrinógeno plasmático en el subgrupo de pacientes no fumadores investigados, podría ser atribuido a la presencia de una Adenina (A) en la posición -455 del gen que codifica para el β fibrinógeno humano en dichos pacientes. En diversos estudios (12,17) se ha reportado que la síntesis de fibrinógeno está incrementada en situaciones de fase aguda en sujetos con el alelo A, comparados con portadores del alelo G; observán-

dose un efecto aditivo en aquellos sujetos fumadores y portadores del alelo A, considerando importante destacar que todos los pacientes analizados en nuestro estudio presentan el alelo A. Otra explicación puede ser el tamaño relativamente pequeño de la muestra y que el número de pacientes fumadores fue pequeño.

Cabe destacar, que al momento de evaluar los niveles de fibrinógeno se debe tomar en cuenta que existe considerable variación en el mismo individuo a lo largo del tiempo y una simple determinación de fibrinógeno no proporcionará un estimado preciso de su valor característico (7).

Existe evidencia que el fibrinógeno plasmático está influenciado por factores como el sexo, la edad, desórdenes crónicos (HTA, DM) y posiblemente antecedentes raciales (22). Al analizar los factores de riesgo convencionales para la enfermedad arterial coronaria como son, la hipertensión y la diabetes mellitus, en nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas con respecto al valor de fibrinógeno plasmático, sin embargo la frecuencia de estos estados comórbidos en nuestra muestra fueron bajas.

Sin embargo, en nuestro estudio, el nivel de fibrinógeno fue significativamente mayor en los hombres que en las mujeres, como ha sido descrito en la literatura, a pesar que la mayoría de los estudios fueron realizados sólo en hombres (8,10,12,15). En dos de los estudios revisados, que comparaban hombres y mujeres (18,22) mostraron que las mujeres presentaban niveles más elevados de fibrinógeno, una de las razones que explicaron este hallazgo fue el uso de anticonceptivos orales, considerado actualmente como un factor determinante del nivel de fibrinógeno ya que predispone a un aumento del mismo, y se plantea que las hormonas u otros factores género-específico modulen la transcripción del gen (18,22).

La contribución relativa de los factores genéticos y ambientales en la determinación de la concentración del fibrinógeno plasmático no se ha determinado con claridad. Los factores relacionados

FIBRINOGENO

con la herencia explican cerca del 50% de la variación fenotípica total de los niveles de fibrinógeno plasmático (13).

Nuestros resultados muestran una potencial asociación entre el polimorfismo -455G/A y las concentraciones de fibrinógeno plasmático, ya que todos los ensayos de restricción de los pacientes analizados presentan el alelo menos frecuente -455A, el cual ha mostrado asociación con el nivel de fibrinógeno plasmático (12,15,18). Estos estudios indican que el alelo menos frecuente del polimorfismo -455 G/A está asociado con un incremento en la tasa basal de transcripción del gen β -fibrinógeno, debido a la localización de la variante polimórfica.

Los hallazgos en nuestro estudio apoyan la hipótesis que la variación en la región 5' de este gen es importante en el control de la producción del fibrinógeno. Thomas y colaboradores (12) plantean que el cambio de la base que crea el polimorfismo *Hae*III puede ser *per se* un cambio funcional el cual afecte la afinidad de una proteína nuclear involucrada en el control de la transcripción del gen, sin embargo también es posible que el polimorfismo *Hae*III esté ligado con cambios en secuencias funcionalmente importantes en otras regiones cercanas del gen y que se hereden simultáneamente y de esta forma actúe como marcador (12, 22).

Los cambios en el patrón de unión de estas proteínas nucleares están relacionados a la interacción específica de múltiples complejos proteína-ADN. La naturaleza de las proteínas nucleares incluidas en estos complejos proteína-ADN y los mecanismos moleculares involucrados permanecen en estudio. El conocimiento actual sugiere que la proteína nuclear contenida en el Complejo 1 que se une preferentemente al alelo -455 A se considera un activador transcripcional más fuerte que la proteína nuclear contenida en el Complejo 2; o que el Complejo 2 actúa como un represor transcripcional (13).

Por el hecho de afectar la producción de fibrinógeno, las variaciones funcionales del gen β -fibrinógeno, pueden estar relacionadas en forma

causal con el desarrollo de aterosclerosis, explicando la relación entre los polimorfismos del gen β -fibrinógeno y la presencia de EAC. En nuestro estudio el alelo A estuvo presente en la totalidad de los pacientes con IAM a los que se les realizó ensayo de restricción.

Otra posibilidad es que las variaciones del gen β -fibrinógeno no contribuyan con la evolución de la estenosis coronaria, sino que estén involucradas en sus complicaciones, como es el caso de los eventos coronarios agudos del tipo infarto del miocardio, donde la ruptura de la placa y la formación del trombo son las bases de las complicaciones de la aterosclerosis coronaria.

Parece razonable asumir que las observaciones descritas anteriormente en relación al polimorfismo -455G/A es parte de una secuencia de eventos que comienzan a nivel del gen β -fibrinógeno y permiten un incremento en el nivel de fibrinógeno plasmático aunque no se puede excluir la posibilidad de que otras mutaciones ligadas a el polimorfismo -455G/A puedan influir en el metabolismo del fibrinógeno.

La realización de este trabajo estuvo limitada por la poca disponibilidad de tiempo dentro de una residencia de postgrado universitario, más aún cuando el trabajo de laboratorio requiere de una inversión de gran cantidad de horas, y en particular cuando nuestra experiencia en esta área es escasa.

Consideramos se debe continuar el estudio genético de estos pacientes, para aumentar el número de casos y poder incluir individuos controles a los que también se les realice aislamiento de ADN y restricción con *Hae* III del gen β fibrinógeno, para poder realizar comparaciones entre ambos grupos, lo que enriquecería los resultados y conclusiones del trabajo.

La realización de este proyecto de investigación, que es el primer trabajo de este tipo que se realiza en Venezuela, nos permitió aprender conceptos actuales en el área de la genética molecular humana, e iniciarnos en la aplicación de técnicas necesarias para realizar estos estudios, lo que

representó un aprendizaje indispensable en los actuales momentos en los que se encuentra la medicina.

La continuación de estudios en esta área permitirá el reconocimiento precoz de los grupos con mayor probabilidad de presentar enfermedad arterial coronaria, e indicar un tratamiento óptimo para estos individuos con alto riesgo.

En resumen, los resultados presentados en este trabajo demuestran la importancia del polimorfismo -455G/A del gen β -fibrinógeno, ya que se evidenció asociación entre el alelo -455A con niveles elevados de fibrinógeno plasmático en ambos géneros, en los pacientes con IAM estudiados.

REFERENCIAS

- Fischer A, Gutstein DE, Fuster V. *Thrombosis and coagulation abnormalities in the acute coronary syndrome*. *Cardiol Clin*. 1999 May; 17 (2): 283-294.
- Fauci A, Braunwald E, Isselbacher Kurt. *Harrison. Principios de medicina Interna*. Interamericana McGraw Hill. 14 Edición. Tomo I.
- Carrasco H, Faieta A. *Manual de Atención del Paciente Coronario Agudo*. Universidad de Los Andes. 2da Edición. Caracas, Venezuela.
- Braunwald E, editor. *Tratado de Cardiología*. Interamericana McGraw Hill. 5ta Edición. Volumen II, 2000.
- Marian AJ. *Genetic risk factors for myocardial infarction*. *Curr Opin Cardiol*. May 1998; 13 (3): 171-8.
- Wood David y miembros del Task Force de la Sociedad Europea, *Established and emerging cardiovascular risk factors*, *American Heart Journal*. February, 2001; 141 (2).
- Kannel W, Wolf P. *Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: The Framingham study*. *JAMA*. 1987; 258:1183-1186.
- Green F, Anders H. *The role of β fibrinogen genotype in determining plasma fibrinogen levels in young survivors of myocardial infarction and Healthy controls from Sweden*. *Thrombosis and Haemostasis*. 1993 70 (6): 915-920.
- Humphries SE, Dubowitz M. *Role of genetic variation at the fibrinogen locus in determination of plasma fibrinogen concentrations*. *The Lancet*, June 27, 1987; 1452-1455.
- Behague I, Odette P. *β Fibrinogen gene polymorphisms are associated with plasma fibrinogen and coronary artery disease in patients with myocardial infarction. The ECTIM Study*. *Circulation* . 1996; 93 (3): 440-449.
- Van de Bom Johanna, Moniek P.M, et al. *Elevated Plasma Fibrinogen: Cause or consequence of cardiovascular disease?* *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. April, 1998; 18: 621-625.
- Thomas A.E., Green F.R., et al. *Variation in the promoter region of the beta fibrinogen gene associated with plasma fibrinogen level in smokers and non-smokers*. *Thrombosis and Haemostasis*. 1991; 65: 487-490.
- Van 't Hooft Ferdinand, von Barh Sara J. *Two common, functional polymorphisms in the promoter region of the β -fibrinogen gene contribute to regulation of plasma fibrinogen concentration*. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol*. December, 1999:3063-3070.
- Doggen C.J., R. Bertina. *Fibrinogen polymorphisms are not associated with the risk of myocardial infarction*. *British Medical of Haematology*. 2000, 110: 935-938
- Scarabin PY, Bara L. *Genetic variation at the beta fibrinogen locus in relation to plasma fibrinogen concentration and risk of myocardial infarction. The ECTIM Study*. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 1993; 13: 886-891.
- Zito F, Di Castelnuovo A, Amore C. *BclII Polymorphism in the fibrinogen β chain gene is associated with the risk of familial myocardial infarction by increasing plasma fibrinogen level*. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 1997; 17: 3481- 3494.
- de Maat Moniek PM, Kastelein John. *-455 G/A polymorphism of the β -fibrinogen gene is associated with the progression of coronary atherosclerosis in symptomatic men*. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 1998; 18: 265-271.
- Humphries S.E., Ye Shu, et al. *European Atherosclerosis Research Study: Genotype at the Fibrinogen Locus (G-455-A b Gene) is associated with differences in plasma fibrinogen levels in young men and women from different regions in Europe*. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 1995; 15: 96-104
- ESC/ACC. *Myocardial Infarction Redefined - A Consensus Document of The Joint European Society of Cardiology/ American Journal of American College of Cardiology. Committe for the Redefinition of Myocardial Infarction*. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000; 36: 959 - 969.
- Debomoyk L, Nurnberger J. *A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies*. *Nucleics Acids Research*. 1991; 19 (19): 5444.
- Rapley R, Bimal D, et al. *Fundamentals of the polymerasa chain reaction: future in clinical diagnostics?*. *Medical Laboratory Sciences*. 1992; 49:119-128.
- Tybjærg-Hansen A, Agerholm-Larsen Birgit. *A common mutation (G-455-A) in the β -fibrinogen promoter region is an independent predictor of plasma fibrinogen, but not ischaemic heart disease*. *J Clin Invest*. June, 1997; 99: 3034-3039.

INSUFICIENCIA CARDIACA: UTILIDAD DE LA MANIOBRA DE VALSALVA*

María A. Macuare Lárez, Natalie A. Jahnke Rangel, Ivette Montes de Oca**

RESUMEN

Introducción: La insuficiencia cardíaca constituye un problema de salud pública mundial. Una disfunción autonómica temprana podría tener implicaciones terapéuticas dirigidas a modificar el curso de la enfermedad. La medición de la respuesta de la presión arterial y la frecuencia cardíaca durante la maniobra de Valsalva podría ser útil en el diagnóstico de esta disfunción. **Métodos:** Se registraron la presión arterial y frecuencia cardíaca durante la maniobra de Valsalva en 34 pacientes asintomáticos con factores de riesgo para IC (grupo estudio) y 27 sujetos sanos (grupo control). **Resultados:** La comparación de las medias de las diferencias de presión arterial y frecuencia cardíaca fue estadísticamente significativa. Una respuesta anormal a la maniobra de Valsalva no estuvo asociada a un grupo en particular, excepto en hombres. Las presiones de pulso en las fases 1 y 2 fueron significativamente mayores en el grupo de estudio. La razón de Valsalva fue menor en este. **Conclusiones:** Una respuesta normal fue útil para descartar disfunción diastólica (valor predictivo negativo = 88%). Una respuesta anormal permitió sospechar disfunción autonómica.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca, disfunción autonómica, maniobra de Valsalva, disfunción diastólica.

ABSTRACT

USEFULNESS OF THE VALSALVA MANEUVER IN HEART FAILURE

Background: Heart failure is a public health problem around the world. An early autonomic dysfunction could have therapeutic implications aimed at modifying the course of

this illness. Measuring the response of blood pressure and heart rate during Valsalva maneuver could be useful in diagnosing this dysfunction. **Methods:** We registered blood pressure and heart rate during Valsalva maneuver of 34 asymptomatic patients with risk factor for heart failure (study group) and 27 healthy subjects (control group). **Results:** The comparison of the mean differences of blood pressure and heart rate was statistically significant. An abnormal response to Valsalva maneuver was not associated to any particular group, except for male patients. The pulse pressure in phases 1 and 2 was significantly higher in the study group. The Valsalva ratio was lower in the study group. **Conclusions:** A normal response was useful in discarding diastolic dysfunction (negative predictive value: 88%). An abnormal response allowed to suspect autonomic dysfunction in our study. There was a difference associated to gender.

Palabras clave: heart failure, autonomic dysfunction, Valsalva maneuver, blood pressure, heart rate, diastolic dysfunction.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico resultado de daño estructural y funcional del corazón. La enfermedad arterial coronaria es la principal causante de la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, otras causas son la hipertensión arterial (HTA), enfermedades valvulares, tiroideas y del colágeno, diabetes mellitus, abuso de alcohol y otras drogas cardiotoxicas, y miocarditis (1).

Se postula que la estimulación adrenérgica al corazón, aunque inicialmente permite al miocar-

*Departamento de Medicina, Hospital "Domingo Luciani", Caracas, Venezuela.

**Mención honorífica, Jornadas Egresados de la SVMI, Nov. 2003

dio en falla funcionar adecuadamente, empeora la función ventricular cuando se hace continua y excesiva. Se ha estimado que la activación simpática puede alcanzar niveles entre 100 y 1000 veces por encima del valor normal en pacientes con IC (1,2).

En estadios iniciales de la IC, la estimulación adrenérgica se encarga de mantener el gasto cardíaco a través del aumento de la contractilidad miocárdica y la frecuencia cardíaca. La norepinefrina (NA) se libera a nivel de las terminales eferentes locales en el corazón, y en menor grado, desde la médula adrenal. A medida que la falla progresa, la estimulación sostenida del sistema nervioso simpático se acompaña de un aumento en la producción de angiotensina II con la consiguiente vasoconstricción periférica, que representa un aumento de la poscarga. Por otra parte, se establece una regulación, en menos, de los receptores β que genera una disminución en la respuesta inicial a la estimulación. De esta manera se genera una activación persistente del sistema simpático acompañada de una disminución de la recaptación de NA a nivel local, incrementándose gradualmente su concentración (2,3). Se ha reportado la existencia de una toxicidad directa por catecolaminas a nivel del cardiomiocito, resultado de diversos mecanismos: hipoxia tisular, formación de radicales libres, aumento de la permeabilidad de la membrana, fibrosis miocárdica y sobrecarga intracelular de calcio mediada por AMP cíclico con la consecuente muerte celular por consumo de ATP y activación de endonucleasas responsables de apoptosis (3). Esto sugiere el papel fundamental de la estimulación adrenérgica sostenida en la patogenia de la IC (1,2,3).

En los Estados Unidos la prevalencia de esta enfermedad sobrepasa los 100 por 1000 habitantes entre la población mayor de 65 años. La IC genera entre 12 y 15 millones de visitas a la consulta por año. Casi 300.000 pacientes mueren anualmente de IC como causa principal o asociada (1,4).

Es posible que el desarreglo autonómico que caracteriza la IC desde sus inicios, preceda durante algún tiempo a la aparición de una fracción de

eyección disminuida. Determinar precozmente la disfunción autonómica a través de maniobras clínicas podría contribuir a la selección de grupos de pacientes que se beneficiarían de una intervención farmacológica temprana.

La clásica Maniobra de Valsalva (MV) lleva este nombre en honor al anatomista italiano Antonio María Valsalva, quien la describió en 1704 cuando intentaba extraer secreción purulenta del oído medio. Permaneció en el olvido hasta 1859 cuando Weber la utilizó para interrumpir su propio pulso arterial (6,7). Aunque son infrecuentes las consecuencias adversas serias, se describe que la maniobra puede ocasionar al paciente mareos o síncope, arritmia o incluso paro cardíaco. La prueba consiste en realizar un esfuerzo espiratorio máximo contra una obstrucción. La respuesta a la maniobra en términos de frecuencia cardíaca (FC) y presión arterial (PA) se ha dividido en cuatro fases bien definidas, y proporciona un estimado sobre la integridad de los circuitos autonómicos involucrados (8). Dichas fases son las siguientes:

Fase 1: inicio del esfuerzo; aumento de la PA como consecuencia de la transmisión al árbol arterial de la presión intratorácica aumentada, y disminución de la FC por estimulación de los barorreceptores.

Fase 2: esfuerzo sostenido; disminución del volumen latido (VL) secundario a la reducción en el retorno venoso, disminución la PAS (presión arterial sistólica) y aumento compensatorio de la FC y de la resistencia vascular periférica (RVP) a través del aumento en el tono simpático, con el consecuente estrechamiento de la presión de pulso (PP) y disminución de la tasa de amplitud de pulso.

Fase 3: liberación del esfuerzo; disminución de la PA y la FC.

Fase 4: 15 segundos después de liberado el esfuerzo; "rebote" de la PA y disminución de la FC por incremento del retorno venoso y el gasto cardíaco, mientras la RVP se mantiene transitoriamente elevada (6,9).

Si se grafican las fluctuaciones de la PA durante la maniobra de Valsalva, se obtendrá en los suje-

INSUFICIENCIA CARDÍACA

tos normales una curva sinusoidal (6,7). Por el contrario, existen dos respuestas anormales: la llamada curva con "ausencia de rebote" donde no se detecta el aumento de la PA al suspenderse el esfuerzo; y la "onda cuadrada", en la cual prácticamente se mantienen constantes las cifras de PA durante la maniobra. En la década de los 50, varios investigadores comenzaron a describir una respuesta anormal a la maniobra de Valsalva en pacientes sintomáticos con IC. Se documenta desde entonces, que la llamada "onda cuadrada" es característica de este grupo de individuos. Este hecho se fundamenta en la disfunción de los barorreceptores y el deterioro de la actividad refleja cardiopulmonar reportados en la literatura (10,11). La mayoría de los estudios publicados en relación con la maniobra de Valsalva (MV) concentran su atención en los eventos que se suceden durante la fase 2 y 4, y en el cálculo de la llamada Razón de Valsalva (RV), la cual se define como la mayor FC generada durante la maniobra dividido entre la menor FC registrada en los siguientes 30 segundos. No se ha caracterizado hasta el momento la curva que describen la PA y FC durante la maniobra de Valsalva en individuos asintomáticos con IC.

La literatura disponible reporta una sensibilidad de la curva no sinusoidal de PA durante la MV para detección de disfunción sistólica del VI de un 66 a 88%, con especificidad del 80 al 91%. Para detección de disfunción diastólica la sensibilidad está alrededor del 80%, con una especificidad cercana al 100% en algunos reportes (7,9,10,11,12,13). Esto sumado a características tales como su reproducibilidad, seguridad y bajos costos la hacen una técnica de elección para valorar la disfunción ventricular a la cabecera del paciente (9, 12, 14, 15). El patrón oro para diagnóstico de esta condición es el ecocardiograma doppler.

Para concluir se postula que obtener las respuestas de PA y FC durante la maniobra de Valsalva en pacientes asintomáticos con factores de riesgo para IC acompañado o no de daño estructural (estadios A y B de la AHA) puede proveer información acerca del funcionamiento de su sistema autónomo. La utilidad de evidenciar disfunción

autónoma en este grupo de individuos radicaría en la posibilidad de instaurar una intervención terapéutica temprana que evitara la progresión de la enfermedad de acuerdo al enfoque fisiopatológico actual.

OBJETIVO

Identificar las características de la curva de PA y FC durante la maniobra de Valsalva en pacientes ambulatorios asintomáticos con IC estadios A y B, procedentes de la consulta externa de Medicina Interna del Hospital General del Este Dr. Domingo Luciani y Ambulatorio IVSS Chacao, entre junio y octubre del año 2003.

HIPÓTESIS

La hipótesis nula (H0) plantea que las diferencias entre los valores de PA y FC evidenciadas durante las distintas fases de la MV, serían de magnitud similar entre sujetos sin factores de riesgo para IC y pacientes con IC estadios A y B.

La hipótesis alternativa (H1) plantea que las curvas de PA y FC en respuesta a la MV se comportarían de forma diferente.

MÉTODOS

Se incluyeron pacientes de ambos sexos con edades comprendidas entre 18 y 85 años procedentes de la consulta externa de Medicina Interna del Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani" y del Ambulatorio IVSS Chacao; el grupo de estudio se había formado por pacientes con IC estadios A y B, siendo sus factores de riesgo la presencia de HTA, cardiopatía isquémica crónica y antecedente de exposición a drogas cardiotóxicas. El grupo control quedó conformado por pacientes sin factores de riesgo para IC procedentes del HDL, cuatro de los cuales se encontraban hospitalizados en el servicio de traumatología sin patología médica de base.

Se excluyeron pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, antecedentes de síndrome coronario agudo o ictus de menos de 6 meses de evolución, disautonomías adquiridas

(diabetes mellitus, esclerosis múltiple, Guillain-Barré, amiloidosis, insuficiencia renal, enfermedad neoplásica, infección por VIH), disautonomías familiares si eran conocidas por el paciente, glaucoma, evidencia de hemorragias retinianas al examen físico, estenosis aórtica, síncope, miocardiopatía chagásica e infecciones respiratorias activas.

La maniobra se realizó separadamente por 2 observadores que desconocían los resultados obtenidos. Se determinó el coeficiente de variabilidad interobservador $k=0,66$, calificado como sustancial (16). Se utilizó un manómetro aneroide calibrado, conectado a un tubo de plástico semirígido de 40 cm. de longitud y 0.5 cm. de diámetro interno con una boquilla plástica desechable, a través de la cual se invitó al paciente a realizar después de una inspiración profunda, una espiración forzada hasta alcanzar una presión de 35 a 40 mmHg, sostenida durante 15 segundos. Para la medición de la presión arterial (PA) se utilizó un tensiómetro aneroide portátil marca Welch Allyn, y un estetoscopio Littmann Cardiology III.

Se realizó un registro de FC y PA en la fosa antecubital después de 10 minutos de reposo en posición sentada (PA y FC basal). Se realizaron luego registros sucesivos en las diferentes fases de la MV: Fase 1, al inicio del esfuerzo (PA1, FC1); fase 2, a los 15 segundos de iniciado el esfuerzo (PA2, FC2); fase 3, al suspender el esfuerzo (PA3, FC3); y fase 4, a los 15 segundos de finalizado el esfuerzo (PA final, FC final). Las variaciones de la PA se denominaron como sigue para efectos del análisis estadístico, utilizando software Excel: PA basal a PA1=P1; PA1 a PA2 =P2; PA2 a PA3=P3; PA3 a PA final=P4. Las variaciones de la FC se denominaron: FC basal a FC1=F1; FC1 a FC2=F2; FC2 a FC3=F3; FC3 a FC final=F4.

Se recolectaron los datos directamente del paciente en un instrumento diseñado para tal fin el cual fue completado por los investigadores (apéndice 4).

Para determinar la sensibilidad, especificidad y valor predictivo de la maniobra de Valsalva en el

diagnóstico de disfunción diastólica (DD), se seleccionaron pacientes del grupo de estudio con DD definida por valores de flujo transmitral, índice de doppler tisular, velocidad flujo y flujo de las venas pulmonares compatibles con el diagnóstico, por ecocardiograma doppler bidimensional (patrón oro). Se utilizó un equipo ALOKA Prosound SSD 4000. Los estudios se llevaron a cabo en la Unidad de Estudios Especiales de Cardiología del Hospital "Domingo Luciani". Los ecocardiogramas fueron evaluados por un médico de la Unidad de Cardiología del Hospital "Dr. Domingo Luciani".

Para el análisis estadístico se utilizó el método de Wilcoxon de signos y rangos, el cual es una prueba no paramétrica que se emplea para analizar series de datos obtenidos de diferencias de pares de observaciones. Esta metodología no asume una forma específica de distribución en la población. Así mismo se realizaron pruebas de Chi cuadrado y t student para los análisis de independencia y comparación de medias. Finalmente, se aplicó un análisis de regresión para Modelos Generalizados con variables binarias.

RESULTADOS

El grupo de estudio (E) quedó conformado por 34 pacientes, de los cuales el 71% (n=24) fueron del género femenino. La media de la edad fue de 54 años. El factor de riesgo más frecuente fue la HTA (33 pacientes); uno de ellos tenía el antecedente de uso de agentes cardiotóxicos (antraciclina). El 45% de dichos pacientes presentó una respuesta anormal de PA y/o FC a la MV: 12 de 24 mujeres, 3 de 10 hombres.

El grupo control (C) quedó conformado por 27 pacientes, de los cuales el 63% fueron del género femenino. La media de la edad fue de 51 años. El 63% de dichos pacientes presentó respuesta anormal de PA y/o FC a la MV: 9 de 17 mujeres, 8 de 10 hombres.

Tanto en el grupo control como de estudio la respuesta anormal a la MV se presentó con mayor frecuencia en el género femenino (Fig.5 y 6). Ambos grupos fueron comparables en cuanto

INSUFICIENCIA CARDÍACA

a las medias de la edad y la FC basal. Sin embargo, se encontraron diferencias significativas en cuanto a la PA sistólica basal y diastólica basal, siendo ambas mayores para los pacientes del grupo de estudio (ambos valores de $p < 0,005$).

1.- Comparación de las diferencias de PA en las diferentes fases de la MV entre los grupos E y C.

Tabla 1

Comparación de las diferencias de PA entre grupos E y C

| | Z_0 | $-Z_{\infty}/2$ |
|-----|----------|-----------------|
| P 1 | -13.7176 | menor |
| P 2 | -13.6442 | menor |
| P 3 | -13.94 | menor |
| P 4 | -14.91 | menor |

En todos los puntos de diferencias de presión arterial (PA) analizados, se demostró que son significativamente diferentes desde el punto de vista estadístico.

2.- Comparación de la proporción de pacientes con prueba de Valsalva anormal entre los grupos E y C.

Para este fin se utilizó un Análisis de Independencia.

Al realizar los cálculos se obtiene: , por lo que en este caso no se rechaza la hipótesis planteada. El ser normal o anormal es igual en los dos grupos ó no depende de pertenecer a algún grupo particular.

Se aplica el mismo procedimiento para los demás grupos planteados.

Tabla 2

Resumen Pruebas de Independencia

| Grupo Analizado | Z_0 | $-Z_{\infty}/2$ | P-valor |
|------------------|-------|-----------------|---------|
| Muestra Completa | 1,25 | 3,84 | 0,2640 |
| Grupo Estudio | 2,62 | 3,84 | 0,1053 |
| Grupo Control | 1,34 | 3,84 | 0,2467 |
| Hombres | 5,05 | 3,84 | 0,0246 |
| Mujeres | 0,03 | 3,84 | 0,8527 |

Comparando los valores calculados del estadístico de prueba con distribución aproximada *ji-cuadrada*: con el valor tabulado, y también analizando los *p-valores* se demuestra que para el género masculino el hecho de exhibir una respuesta anormal de PA y FC durante la maniobra de Valsalva estuvo asociado con la presencia de factores de riesgo para el desarrollo de IC.

El procedimiento utilizado para probar las diferencias entre las medias de los parámetros de los grupos establecidos, es la prueba de hipótesis para poblaciones con distribución aproximadamente normal ($n=30$), con varianzas desconocidas y desiguales.

Analizando los resultados de la tabla No 3 se observa que:

- Los dos grupos no difieren en cuanto a la media de la edad.
- Las presiones basales son distintas entre los grupos, siendo significativamente mayores las del grupo de estudio. Los grupos no difirieron en cuanto a FC basal.
- Las presiones de pulso en las fases 1 y 2 de la maniobra de Valsalva (PP1 y PP2 respectivamente) son distintas entre los grupos, siendo significativamente mayores las del grupo de estudio.

3. Comparación entre Grupo Estudio y Grupo Control (Tabla 3)

Tabla 3

| Parámetro | Valor de Estadístico De Prueba | Valores Tabulados Interior | Superior | Decisión | p-valor |
|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------|----------|--|-----------------------|
| Edad (GE).vs GC) | 0.0642 | -2 | 2 | No rechazar $H_0: m_1=m_2^*$ | 0,3380 |
| P.Basal Sistólica (GE .vs GC) | 7.329 | -2.015 | 2.015 | Rechazar $H_0: m_1=m_2^*$ Aceptar $H_1: u_1 \neq u_2$ | $3,58 \times 10^{-9}$ |
| P. Basal Diastólica (GE .vs GC) | 7.322 | -2.012 | 2.012 | Rechazar $H_0: m_1=m_2^*$ Aceptar $H_1: u_1 \neq u_2$ | $5,04 \times 10^{-4}$ |
| Frecuencia Basal (GE vs GC) | -0.6 | -2.02 | 2.02 | No rechazar $H_0: m_1=m_2^*$ | 0,5346 |
| PP1 (GE .vs GC) | 3.234 | -2.021 | 2.021 | Rechazar $H_0: m_1=m_2^*$ Aceptar $H_1: u_1 \neq u_2$ | $2,4 \times 10^{-3}$ |
| PP2 (GE .vs GC) | 3.896 | -2.003 | 2.003 | Rechazar $H_0: m_1=m_2^*$ Aceptar $H_1: u_1 \neq u_2$ | $3,92 \times 10^{-4}$ |
| VR (Wilcoxon) (GE .vs GC) | -3.0825 | -1.645 | | Rechazar $H_0: m_1=m_2^*$ Aceptar $H_1: u_1 < u_2$ | 0,0207 |
| Amplitud de Pulso (GE vs GC) | -1.071 | -2.045 | 2.045 | No rechazar $H_0: m_1=m_2^*$ | 0,2430 |
| PP1 .vs PP2 (GE) | 1,9127 | -2,0002 | 2,0002 | No rechazar $H_0: m_1=m_2^{**}$ | 0,0606 |
| PP1 .vs PP2 (GC) | 0,909 | -2,048 | 2,048 | No rechazar $H_0: m_1=m_2^{**}$ | 0,3710 |

m_1 : media del grupo de estudio, m_2 : media del grupo control

** m_1 : media de la PP en fase I, m_2 : media de la PP en fase II

INSUFICIENCIA CARDÍACA

- Los dos grupos no difieren en cuanto a las medias de la amplitud de pulso.
- Dentro del grupo de estudio las medias de las PP en las Fases 1 y 2 no difieren. Ocurre lo mismo en el grupo control.

La prueba de Wilcoxon para la razón de Valsalva demostró que los dos grupos son significativamente distintos, siendo menor en el grupo de estudio ($\text{media}VR_e=1.179$) que en el grupo control ($\text{media}VR_c=1.119$).

Se realizó un análisis de regresión para Modelos Generalizados con Variables Binarias, con el objetivo de determinar cuales son las variables asociadas de forma significativa con el hecho de exhibir una prueba de Valsalva anormal en el grupo de estudio. Tomando como referencia el valor del AIC (Criterio de Información de Akaike) del modelo, se determinó iterativamente que las variables género, grupos de edad (<45 años, 46 a 65 años y >65 años) y tratamiento (uso de Betabloqueantes y Calcioantagonistas) determinan una disminución de dicho valor. La variable tiempo de evolución (1^{er} grupo: <5 años, 2^{do} grupo: 6 a 10 años, 3^{er} grupo: > 10 años) no contribuye a la disminución del AIC del modelo ajustado, entonces es la variable significativa. Analizando los subgrupos de edades se sospecha que pertenecer al primer grupo (pacientes con menos de 5 años de evolución) está asociado más significativamente al hecho de exhibir una prueba de Valsalva anormal.

La sensibilidad de la MV para el diagnóstico de DD fue del 62%. La especificidad fue del 55%. Para una probabilidad pre-test del 10%, el valor predictivo positivo fue del 12%. El valor predictivo negativo fue del 88%.

DISCUSIÓN

Al comparar las medias de las diferencias de presión arterial durante la maniobra de Valsalva, entre el grupo control y el grupo de estudio (con factores de riesgo para IC), se evidenció un comportamiento distinto de las variables estudiadas, estadísticamente significativo. Sin embargo, el análisis de independencia con métodos para-

métricos determinó que el hecho de tener una respuesta anormal a la maniobra de Valsalva no depende de pertenecer a un grupo en particular. Sólo en el caso de los pacientes del género masculino, una respuesta anormal se asoció con pertenecer al grupo de estudio. La presión de pulso (PP) en las fases 1 y 2, fue significativamente mayor en el grupo de estudio. La razón de Valsalva (RV) fue significativamente menor en el grupo de estudio. Una respuesta normal a la maniobra de Valsalva resultó útil para descartar disfunción diastólica, en el subgrupo de pacientes asintomáticos a los cuales se les realizó ecocardiograma doppler bidimensional.

Se ha caracterizado la respuesta de PA y FC durante la maniobra de Valsalva en pacientes con síntomas de IC y disfunción ventricular izquierda comprobada (15). Sin embargo, el gran número de pacientes asintomáticos con condiciones de riesgo para IC, ha llamado la atención de los investigadores tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico, todo esto a la luz de la evidencia de la activación precoz y generalizada del sistema nervioso simpático en la IC (3). Frigerio y colaboradores, afirman que el tratamiento adecuado de pacientes en estadios A y B de la IC podría prevenir la progresión de la enfermedad. Sin embargo, hasta ahora las pautas terapéuticas se concentran en el manejo de pacientes asintomáticos con evidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (17). La caracterización de la respuesta de PA y FC durante la maniobra de Valsalva en individuos con factores de riesgo para IC, demuestra un comportamiento anormal respecto al grupo control en este estudio, utilizando métodos no paramétricos para el análisis de los resultados. La revisión de literatura que precedió este trabajo no documenta precedentes para este hallazgo.

Está establecido que existe una amplia variación en la respuesta cuantitativa de PA y FC a la maniobra de Valsalva intra e interindividual. Numerosas condiciones pueden afectar la respuesta, tales como la hora del día, la ingesta de alimentos, temperatura ambiental, consumo de cafeína, nicotina y postura; esto ha determinado que se utilice esencialmente como una herra-

mienta cualitativa para valorar la respuesta autonómica (18). Los mencionados factores pueden haber influido en la presencia de una alta proporción de pacientes con respuesta anormal en el grupo control. Otro elemento que pudo contribuir fue el método utilizado durante este estudio para el registro de PA y FC; tomando en cuenta que en investigaciones similares se han empleado procedimientos invasivos, tales como cateterización de línea arterial, corazón derecho e izquierdo y algunos dispositivos de reciente aparición, aún no estandarizados, tales como el Vericor® (19,20). Finalmente podrían existir disautonomías ignoradas por el paciente y el investigador que condicionaran este hallazgo.

En esta investigación más de la mitad de los pacientes del género femenino presentaron una respuesta anormal de PA y FC a la maniobra de Valsalva, en ambos grupos (E y C). La literatura reporta que las mujeres sanas parecen tener una actividad simpática más reducida y una parasimpática acentuada, respecto a sus contrapartes del género masculino; de hecho se ha documentado un menor tono simpático, niveles reducidos de norepinefrina en reposo y después del estrés ortostático, asociado al género femenino (21,22). Por otra parte, esta actividad simpática reducida podría explicar algunos aspectos de la baja resistencia vascular periférica y la actividad de renina baja que se observa en mujeres hipertensas. Esto sin dejar de considerar el papel de los estrógenos, los cuales actúan estimulando la producción de óxido nítrico y disminuyendo los niveles de endotelina (23).

En el caso del género masculino se encontró que el hecho de presentar una respuesta anormal de PA y FC a la maniobra de Valsalva, estaba asociado con la presencia de factores de riesgo para insuficiencia cardíaca, particularmente de hipertensión arterial (HTA). Alfie y colaboradores, en un estudio de 105 mujeres y hombres hipertensos encontraron diferencias asociadas al género en relación con parámetros hemodinámicos como resistencia vascular periférica e índice cardíaco. Sus resultados demuestran que solo en los hombres se produjo un incremento significativo de la resistencia vascular periférica paralelo a los va-

lores de PA (23). Esto podría relacionarse con los patrones de respuesta anormal de PA y FC, durante las fases 2 y 4 de la maniobra de Valsalva, que exhibieron los pacientes del género masculino en este estudio, probablemente secundario al incremento sostenido del tono alfa adrenérgico a lo largo de las cuatro fases de la maniobra aún en estadios precoces de insuficiencia cardíaca (9).

Las presiones de pulso en las fases 1 y 2 de la maniobra son distintas entre los grupos, siendo significativamente mayores en el grupo de estudio. Este resultado apoya la hipótesis de que es posible detectar diferencias precoces en el comportamiento de la PA durante momentos clave de la maniobra de Valsalva. Dado que la presión de pulso (PP) es dependiente de la resistencia vascular periférica y debería estrecharse durante la fase de esfuerzo sostenido (fase 2), el hecho de que la PP no disminuya apreciablemente en el grupo de estudio, soporta la teoría de que los mecanismos reflejos implicados en su control se encuentran alterados en la IC (9).

El hecho de que en el grupo control no existan diferencias entre las medias de las PP en las fases 1 y 2 debe ser explicado. Lo esperado sería encontrar una PP media menor en fase 2 para pacientes sin factores de riesgo para IC. Así mismo, las medias de la tasa de amplitud de pulso no fueron significativamente diferentes entre los grupos estudiados. Esto podría correlacionarse con la alta proporción de pacientes con resultados anormales para la maniobra de Valsalva dentro del grupo control, constituido por mujeres en más de un 70%.

La importancia del cálculo de la razón de Valsalva para valorar la función autonómica cardiovascular ha sido ampliamente reportada en la literatura (19, 24). El hecho de que la razón de Valsalva sea significativamente mayor en el grupo control, y además se ubique por encima del valor de 1,21 considerado como normal contribuye a reforzar nuestro planteamiento de que existen diferencias considerables entre los grupos estudiados a pesar de los resultados menos alentadores al calcular otras variables de interés en nuestro estudio. Algunos autores recomiendan

INSUFICIENCIA CARDÍACA

la determinación del RV acompañado de otras pruebas para valorar disfunción autonómica, tales como estudios de conducción nerviosa, para generar una batería de evaluación con elevada sensibilidad para el diagnóstico de disautonomías (24,25).

El análisis de regresión para determinar las variables asociadas con el hecho de exhibir una respuesta de Valsalva anormal en los pacientes del grupo de estudio demostró que únicamente el tiempo de evolución de la patología de base tuvo significancia estadística. El hecho de que un tiempo de evolución menor tuviera más peso dentro del análisis es de difícil interpretación, por cuanto el paciente desconoce el inicio real de la aparición del factor de riesgo (HTA). Tampoco puede evaluarse el efecto del tratamiento utilizado ni la adherencia del paciente al mismo, probablemente como resultado del uso de una sola clase de antihipertensivos (IECA), con escasa representación de β -bloqueantes, calcio antagonistas y diuréticos. Por otra parte, la distribución predominante de los pacientes en un sólo grupo etario, no permite utilizar estas variables por separado para determinar su significancia en esta muestra de pacientes.

Los datos obtenidos en el subgrupo de pacientes a quienes se les realizó ecocardiograma doppler bidimensional permitieron realizar los cálculos de sensibilidad, especificidad y valor predictivo de la prueba para diagnóstico de disfunción diastólica. Diversos investigadores (7,14,26) han reportado valores de sensibilidad del 57 al 80%, y especificidad del 87 al 100%. Los resultados de este estudio arrojan valores considerablemente menores en relación con la especificidad. Las revisiones mencionadas incluyen grupos de pacientes con IC "establecida" (sintomáticos), mientras que este estudio incluyó solo pacientes asintomáticos. En relación al cálculo de valor predictivo, el resultado más relevante de este análisis se refiere al valor predictivo negativo de una prueba de Valsalva normal (88%). Es difícil comparar este dato con estudios previos, puesto que no se detalla la probabilidad pre-test que se asume para dicho cálculo. En este caso, se asume una probabilidad pre-test del 10%, considerando una situación donde se necesita descartar una

patología que, si bien es improbable en el contexto de la muestra disponible (pacientes asintomáticos), es al menos posible desde el punto de vista clínico. Se interpreta de forma preliminar, dado el número limitado de pacientes, que un alto porcentaje de pacientes con Valsalva normal no evidenciarán hallazgos compatibles con disfunción diastólica.

CONCLUSIONES

Una respuesta anormal de PA y FC a la MV permite sospechar disfunción autonómica precoz en individuos asintomáticos con IC. Se recomienda repetir la MV en condiciones mejor controladas y combinarla con otras pruebas de disfunción autonómica para sustentar este hallazgo.

Las diferencias en la respuesta de PA y FC durante la MV parecen tener un componente asociado al género. Por lo tanto, sería prudente evaluar hombres y mujeres por separado.

Ciertas mediciones son de especial utilidad en la interpretación de una respuesta a la MV cualitativamente anormal: PP en fase de esfuerzo sostenido (fase 2), tasa de amplitud de pulso y RV.

Los métodos de estadística no paramétrica parecen resaltar las diferencias obtenidas entre los grupos E y C. Se recomienda utilizar esta metodología para analizar este tipo de data.

Una respuesta normal de PA y FC a la MV parece ser útil para descartar la presencia de disfunción diastólica en la muestra analizada. Se recomienda para futuras investigaciones incluir sujetos en diferentes estadios de IC para precisar su utilidad.

REFERENCIAS

1. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MO, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA Guidelines for the evaluating and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 guidelines for the evaluation and management of heart failure). 2001

2. Mann DL. Basic Mechanism of Disease Progression in the Failing Heart: The Role of Excessive Adrenergic Drive. *Progress in Cardiovascular Disease* 1998; 41:1-8.
3. Joseph J and Gilbert EM. The Sympathetic Nervous System in Chronic Heart Failure. *Progress in Cardiovascular Disease* 1998; 41:9-16.
4. Agusti A, Durán M, Arnau J, Rodríguez D, Diogéne E, Casa J, et al. Tratamiento médico de la insuficiencia cardiaca basado en la evidencia. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54:714-34.
5. Braunwald E, Colucci W, Grossman W. Aspectos clínicos de la insuficiencia cardiaca. En Braunwald E, Editor. *Tratado de Cardiología*. 5ª edición, vol.1. Philadelphia, WB Saunders Co. 1997. Pags. 479-506.
6. Irvin CW. Valsalva maneuver as a diagnostic aid. *JAMA* 1959; 170:787-91.
7. Zema MJ. Heart Failure and the Bedside Valsalva Maneuver. *Chest* 1990;97:772-3.
8. Hainsworth R. The control and physiological importance of heart rate. En Malik M, Camm AJ (eds): *Heart Rate Variability*. Armonk, NY. Futura Publishing Company, Inc, 1995. Pags. 3-44.
9. Zema MJ. Diagnosing Heart Failure by the Valsalva maneuver. Isn't it finally time?. *Chest* 1999;116(4):851-3.
10. Gorlin R, Knowles JH, Story CF. The Valsalva Maneuver as a Test of Cardiac Function. *Pathologic Physiology and Clinical Significance*. American Journal of Medicine 1957:197-212.
11. Zema MJ, Masters AP, Margouloff D. Dyspnea: the heart or the lungs? Differentiation at bedside by use of the simple Valsalva maneuver. *Chest* 1982;85:59-64.
12. Marantz PR, Kaplan MC and Alderman MH. Clinical Diagnosis of Congestive Heart Failure in Patients with Acute Dyspnea. *Chest* 1990;97:776-81.
13. Delgado CJ, Herrera EM. Utilidad de la Maniobra de Valsalva en el Diagnóstico de la Disfunción Ventricular Izquierda. Trabajo especial de investigación presentado en la UCV, Facultad de Medicina, para optar al título de Especialista en Medicina Interna, Marzo 2003.
14. Somaini P, Deseo T, Hurni R, Marko P, Christen S, Koller R. Value of the Valsalva Maneuver for Evaluating Systolic Heart Function. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2000; 89(27-28): 1137-41.
15. Zema MJ, Cabaccano M, Kligfield P. Detection of left ventricular dysfunction in ambulatory subjects with the bedside Valsalva Maneuver. *Am J Med* 1983; 75:241-8.
16. Kundel HL, Polansky M. Measurement of observer agreement. *Radiology* 2003;228:303-8.
17. Frigerio M, Oliva F, Turazza FM, Bonow RO. Prevention and management of chronic heart failure in management of asymptomatic patients. *Am J Cardiol* 2003;91(9A).
18. Singer W, Opfer-Gehrking TL, McPhee BR, Hilz MJ, Low PA. Influence of posture on the Valsalva manoeuvre. *Clinical Science* 2001;100:433-40.
19. Hébert JL, Coirault C, Zamani K, Fontaine G, Lecarpentier Y, Chemlad D. Pulse pressure response to the strain of the Valsalva maneuver in humans with preserved systolic function. *J Appl Physiol* 1998;85:817-23.
20. Givertz MM, Slawsky MT, Moraes DL, McIntyre KM, Colucci WS. Noninvasive determination of pulmonary artery wedge pressure in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2001;87(10).
21. Barnett SR, Morin RJ, Kiely DK, Gagnon M, Azhar G, Knight EL, et al. Effects of Age and Gender on Autonomic Control of Blood Pressure Dynamics. *Hypertension* 1999;33:1195-1200.
22. Vaccarino V, Chen YT, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Sex differences in the clinical care and outcomes of congestive heart failure in the elderly. *Am Heart J* 1999;138.
23. Alfie J, Waisman GD, Galarza CR, Magi MI, Vasvari F, Mayorga LM, et al. Relationship between systemic hemodynamics and ambulatory blood pressure level are sex dependent. *Hypertension* 1995;26:1195-9.
24. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests. *Diabetes care* 1985;8:191-8.
25. Donofrio PD, Caress JB. Autonomic Disorders. *The Neurologist* 2001;7:220-33.
26. Zema MJ, Restivo B, Sos T, Sniderman KW, Kline S. Left Ventricular Dysfunction-Bedside Valsalva manoeuvre revisited. *Br Heart J* 1980;44:560-9.
27. Riegelman RK, Hirsch RP. *Studying a Study and Testing a Test. How to Read the Health Science Literature*. 3rd ed. USA: Little, Brown and Company; 1996.

LIPOMATOSIS MÚLTIPLE SIMÉTRICA ASOCIADA A MIOPATÍA PROXIMAL EN UN PACIENTE CON CONVULSIONES Y MIOCARDIOPATÍA DILATADA: PROBABLE CASO DE SÍNDROME PROTEUS.

Marbelys Hernández(1), Nayrin Súnico(1), Carlos Peña(2), Yoseli Moreno(3), Maricarmen Ferreiro(4)

RESUMEN

Los lipomas se presentan en forma hereditaria, con historia familiar o no; o que han sido atribuidos a la ingestión de alcohol. Se inician en forma múltiple y variable, sin dolor, en extremidades, tórax, abdomen, glúteos y cara. Se ha hecho mención a afectación de la lipólisis y a disrupción del cromosoma 12q15, con asociación del oncogén p115, RhoGEF del cromosoma 19. Se ha asociado la Lipomatosis Múltiple Simétrica (LMS) a mutaciones del gen tRNA lisina 8344 del DNA mitocondrial en el contexto de episodios de convulsiones y mioclonías con afectación de las fibras rojas (MERFF) y excepcionalmente en pacientes con miopatía proximal como manifestación de enfermedad mitocondrial. Se presenta el caso de un paciente masculino de 46 años, quien consultó por clínica de insuficiencia cardíaca congestiva, con antecedentes de retardo psicomotor y convulsiones. Desde los 18 años presentó aparición de lipomas múltiples no dolorosos, entre 1-3 cm de diámetro, generalizados respetando cara, palmas, plantas y dorso de manos y pies, móviles, no adheridas a planos profundos, con hiperelasticidad cutánea, nevus epidérmico en espalda, halo corneal. Al ingreso se comprobó ingurgitación yugular, reflujo hepatoyugular, derrame pleural bilateral, ascitis, hepatomegalia, con sistema venoso dilatado a predominio derecho, con maniobras de hiperelasticidad osteoarticular positivas. En vista de la dificultad diagnóstica, y lo infrecuente de ésta asociación se presenta un caso probable de

Síndrome Proteus, primero en describirse en ésta institución. En el mundo se han descrito menos de 10 casos.

ABSTRACT

MULTIPLE SYMMETRIC LIPOMATOSIS, PROXIMAL MYOPATHY, SEIZURES AND DILATED CARDIOMYOPATHY: PROBABLE PROTEUS SYNDROME

Lipomas, are present in hereditary, with or without familial history, or acquired forms, associated to alcohol ingestion. They appear in different forms, without pain, in extremities, thorax, abdomen, and face. Lipolysis is affected and occurs a disruption on 12q15 chromosome, associate with p115, RhoGEF oncogen of 19 chromosome. The Multiple Simmetric Lipomatosis (MSI), is associate with mutation of 8344 lysine tRNA gen of mythocondrial DNA in the context of convulsions and myoclonies with red fiber affected (MERFF) and exceptional in patients with proximal myopatias as mythocondrial disease manifestation. We present a 46 year old man with a history of cardiac failure, psicomotor delay and convulsions. Since he was 18 years, he realized the presence of multiple lipomas, without pain, between 1-3 cm of diameter, that respected face, hands and feets, not adhered, with elastic skin, epidermic nevus in the back, and corneal ring. Yugular ingurgitation, bilateral pleural effusion, ascitis, hepatomegaly, right dilated veins and osteoarticular elasticity. Because it's difficult diagnosis and the unusual association, we are probably in the presence of Proteus syndrome, the first to be described in this institution. There are only 10 cases reported worldwide.

INTRODUCCIÓN

La Lipomatosis Múltiple Simétrica (LMS) es un grupo de síndromes caracterizados por un desarrollo anormal del tejido adiposo. Inicialmente se

(1) Residentes Postgrado Medicina Interna .

(2) Internista, Adjunto Cátedra Clínica y Terapéutica iBi, Servicio Medicina 2.

(3) Residente Postgrado Dermatología.

(4) Adjunto Dermatología Hospital Universitario de Caracas (HUC), Universidad Central de Venezuela, Ciudad Universitaria.

ha descrito con los epónimos de la Enfermedad de Dercum que afecta a obesos con lipomas dolorosos en ocasiones y la Enfermedad de Madelung, donde nódulos no dolorosos pueden afectar la laringe, esófago, intestino o pulmón; con menos de 5 reportes de casos en corazón, generalmente con malignidad (1,2).

Hoy en día se reconocen 2 tipos diferenciados fenotípicamente: tipo 1 que afecta principalmente al sexo masculino y se caracteriza por la acumulación de grasa en el cuello, hombros y espalda (2,3). El tipo 2 afecta a hombres y mujeres, produciéndose grasa exageradamente sobre todo en el sexo femenino en el cuello, hombros, región deltoidea, miembros superiores, siendo los lipomas no encapsulados e infiltrativos del tejido celular subcutáneo y muscular (4,5).

Los lipomas se presentan en forma esporádica o hereditaria, con historia familiar o no, afectando predominantemente a los hombres; o adquiridos asociándose a la ingestión de alcohol. Se consideran infrecuentes, con una incidencia aumentada registrada sólo en las ciudades del Mediterráneo. (7,8) Se inician espontáneamente en forma múltiple y variable, sin dolor en extremidades, antebrazos, tórax, abdomen, glúteos e incluso cara. Se ha hecho mención a afectación de la lipólisis y a disrupción del cromosoma 12q15, con asociación al oncogen p115, RhoGEF del cromosoma 19 (1,2,3,6).

Se ha asociado LMS en algunos casos a mutaciones del gen tRNA lisina 8344 del DNA mitocondrial en el contexto de episodios de convulsiones y mioclonías con afectación de las fibras rojas (MERRF) y excepcionalmente en pacientes con miopatía proximal como única manifestación de enfermedad mitocondrial. (6,7,8) Hasta ahora se han reportado 3 familias y menos de 10 casos.

En el año 2000 se publica un caso de LMS, miopatía proximal en un paciente con cardiomiopatía y pérdida de peso, asociándose a mutaciones mitocondriales A3243G, describiéndose con DNA mutante en diferentes tejidos, lo que hace que exista una variabilidad fenotípica, con inicios de síntomas en el individuo estudiado. (9) En escasos reportes de casos, debido a la baja

incidencia y prevalencia de la enfermedad, se ha descrito ésta como parte de la presentación del Síndrome Proteus, el cual es un raro desorden genético caracterizado por un curso progresivo y variabilidad de presentación clínica, con anomalías en los huesos en las extremidades inferiores, hemihiperplasia con macrocefalia o alteraciones en la motilidad, con hamartomas o lipomas en piel y la presencia de masas cerebri-formes peculiares en palmas, con nevus epidérmico. (10,11) También se han descrito malformaciones vasculares y/o linfáticas. (11,12) Otros sin embargo, reportan casos con anomalías del SNC y oculares predominantemente (12).

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 46 años quien consulta por disnea y edema en miembros inferiores. Refiere inicio de enfermedad actual desde 1997 cuando comienza a presentar disnea de grandes esfuerzos, que progresó a moderados desde hace 3 años y pequeños esfuerzos con disnea paroxística nocturna desde hace 1 año, con episodios de ortopnea desde hace 9 meses. Concomitante edema en miembros inferiores, vespertino, ascendente, a predominio de miembro inferior derecho con ascitis. Consulta a médico quien indica tratamiento con Enalapril, Furosemida, Aspirina y Dinitrato de Isosorbide sin mejoría; por lo que consulta a nuestro Hospital. Presentó retardo psicomotor (caminó a los 8 años) y convulsiones desde los 4 meses hasta los 18 años, 2 veces por semana. Desde entonces con múltiples lipomas no dolorosos que no afectan la cara, palmas, plantas, dorso de manos y pies. Sin antecedentes familiares ni hábitos psicobiológicos de importancia. Ingresa con PA: 118/82 mmHg Pulso:88 ppm FR: 28 rpm, no tolerando decúbito dorsal, con máculas hiperocrómicas en miembros superiores e inferiores, lesiones múltiples, de diámetro variable entre 1 y 3 cm, distribuidas en forma generalizada, excepto cara, palmas, plantas y dorso de manos y pies, móviles no adheridas a planos profundas no dolorosas, hiperelasticidad cutánea. Nevus epidérmico en espalda. Ausencia de pilosidad y xerosis a predominio de pierna derecha. Halo corneal, sin alteraciones en fondo de ojo. Sin adenomegalias. Ingurgitación yugular, RHY positivo, apex visible y palpable en 6to.

espacio intercostal izquierdo a 2 cm por fuera de la línea medio claviclar, hiperquinético, latido sistólico paraesternal izquierdo, ruidos cardiacos rítmicos y regulares, soplo holosistólico 2/4 mitral, latido carotideo rítmico, R4 presente, sin pulso paradójico ni Kussmaul. Tórax simétrico expansibilidad de 3 cm, ruidos respiratorios disminuidos en tercio inferior izquierdo y abolidos en tercio medio e inferior derecho, crepitantes basales bilaterales a predominio izquierdo. Abdomen: globoso, con ascitis, doloroso en hipocondrio derecho, hepatometría 15 cm en línea medio claviclar, borde romo, edema en miembros inferiores 4/4, pulsos periféricos 1/4, Sistema venoso dilatado a predominio derecho, maniobras de hiperelasticidad osteoarticular positiva, fuerza muscular en cintura escapular y pélvica 3/5, resto 5/5. Ecocardiograma reportó HVI a predominio de septum, con FE: 15%, función diastólica disminuida, hipocinesia global, acinesia basal, inferior y medio con AI, AD, VD dilatados, hipertensión arterial pulmonar severa y válvulas tricuspídea, mitral y pulmonar insuficientes. Con aumento de AST, ALT, bilirrubina, CK, con colesterol normal sin otras alteraciones en los exámenes complementarios. EKG: RS/68 lpm/0,18/0,12/70/HVI/CAI. Radiografía de tórax: relación cardiorrástica más de 0,5, hipertensión venocapilar, derrame pleural derecho. Eco doppler miembros inferiores: Insuficiencia venosa superficial, sistema venoso profundo y arterial conservado. Cariotipo normal. Ecosonograma abdominal: hepatomegalia congestiva, vena cava inferior y suprahepáticas dilatadas. Inmunoreumatológicos negativos. Biopsia de piel afectada: lipomas. EMG: miopatía proximal. EEG: normal. Biopsia músculo: miopatía, mitocondrial dudoso, TC cráneo normal, Radiografía ósea de miembros inferiores con deformidad en tibia y peroné derechos. Se enviaron muestras sanguíneas para completar estudio de DNA y colágeno. Se mantiene en control ambulatorio en buenas condiciones generales. Se planteó biopsia endomiocárdica.

DISCUSIÓN

Se presenta un paciente de 46 años, con afectación de piel dada por máculas, lipomas y nevus epidérmico, hiperelasticidad cutánea y articular

de acuerdo al Score de Beighton, además de afectación cardiaca y miopatía proximal, con antecedentes de convulsiones y presencia de halo corneal; con hallazgos radiológicos de afectación ósea en miembros inferiores además de Eco doppler con Insuficiencia Venosa superficial. Se planteó la discusión diagnóstica, sugiriéndose inicialmente descartar un Síndrome Cardiocutáneo (13,14).

Los Síndromes Cardiocutáneos pueden ser por: enfermedad autoinmune, inflamatoria, endocrina, infiltrativa, tejido conectivo o genética. Se descartó una etiología autoinmune e inflamatoria en vista de carecer de rash, fotosensibilidad, pancitopenia, artralgias, fibrosis, telangiectasia, nódulos subcutáneos, serositis, vasculitis. Aunque presentaba CK elevada y cardiomiopatía no había ningún otro criterio de Dermatomiositis / Poliomiocitis. Se descartó también la causa endocrina pues no tenía pretest para plantear Feocromocitoma, Síndrome Carcinóide, Hiper o Hipotiroidismo, DM. Los desórdenes infiltrativos como la Sarcoidosis afectan en 10% al corazón y el metabolismo del calcio en 20%-40%, con litiasis y nefrocalcinosis, no presentes en el paciente. Afecta la piel con nódulos, pero no lipomas. La Amiloidosis por su parte, aunque produce hepatomegalia y cardiomiopatía no explica la variedad de afectación neurológica, ósea y cutánea presentada por nuestro paciente.

Los desórdenes del tejido conectivo como el Síndrome de Ehler-Danlos tipo I,II,IV,V que producen afectación cardiaca y extensibilidad articular y de piel, fragilidad, pseudotumores cutáneos con insuficiencia venosa y/o varices fue uno de los diagnósticos diferenciales más consistentes. No cumple los criterios suficientes para plantear desórdenes genéticos como el Síndrome de Leopard y/o complejo Carney. Tampoco existen datos que sugieran Síndromes Neurocutáneos.

La LMS presentada se plantea como caso esporádico, en vista de no haber historia familiar, genética; asociada a miopatía proximal la cual pudiese deberse a una mutación mitocondrial descrita, 8344. Se sabe que la base bioquímica de la enfermedad es desconocida, sin embargo se

han encontrado evidencias de una correlación con una patología mitocondrial asociada a las fibras musculares rojas (RRF) o por una actividad oxidativa aumentada a nivel del sarcolema. Se han descrito hasta ahora tres mutaciones relacionadas a éstos casos, delección a gran escala, delecciones múltiples y mutaciones puntuales que transfieren el tRNA por lisina en la posición 8344 y excepcionalmente en el 8363. Se han descrito convulsiones, retardo psicomotor, epilepsia e incluso ataxia (9,10,15,16,17,18).

Estas alteraciones aunadas a otras alteraciones cutáneas como: lipomas, hamartomas, nevus epidérmicos; alteraciones óseas en las extremidades, vasculares o linfáticas en ocasiones, oculares como: anomalías pigmentarias en retina y cornea, papiledema crónico, atrofia óptica o gliosis nodular, se han descrito como parte de un desorden complejo, consistente en malformaciones mesodérmicas y esqueléticas así como del desarrollo y crecimiento. Se caracteriza por una gran variabilidad clínica, debido a un mosaicismo: mos. 46,XY, add (9)(p13). Fue descrito por primera vez en 1979 y el término Proteus se usó por primera vez en 1983 y hasta ahora mundialmente se han descrito 6 casos. Se presenta éste caso en vista de la asociación clínica múltiple, la cual pudiera explicarse por ésta causa. Aún se esperan los resultados genéticos y de tejido conectivo, así como la revisión de la biopsia muscular para corroborar diagnóstico (12, 19, 20, 21).

El pronóstico del paciente basado en la afectación cardíaca es pobre, en vista de tener ICC CF IV/IV NYHA, con FE reducida, disfunción del VD, hiponatremia como signo de perfusión tisular reducida y hallazgos de ecocardiografía.

REFERENCIAS

- Madelung OW, 1988. Über den Fetthals. Arch Klin Chir.37: 106.
- Launois PE, Bensaude R,1989. D IfAdeno-lipomatose symetrique. Bull Mem Soc Med Hosp. Paris. 1:298-318.
- Stavropoulos PG, Zouboulis CC, Trautmann C,1997. Symmetric lipomatosis in patients. Dermatology, 194:26-31.
- Enzi G, Inelmen EM, Baritussio A, Dorigo P, et al. 1977. Multiple symmetric lipomatosis: a defect in adrenergic-stimulated lipolysis. J Clin Invest. 60:1221-9.
- Soren N, James L, Ricky C and Michael J, 2001. Adipose tissue metabolism in benign symmetric lipomatosis. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 86(6):2717-20.
- Enzi G, Favaretto L, Martini S, et al., 1983. Metabolic abnormalities in multiple symmetric lipomatosis: elevated lipoprotein lipase activity in adipose tissue. J Lipid Res. 24:566-574.
- Enzi G, 1984. Multiple symmetric lipomatosis: an updated clinical report. Medicine; 63:56-64.
- Ciafaloni E, Shanske S, Apostolski S,1991. Multiple deletions of mitochondrial DNA: Neurology; 41 (suppl 1):207.
- Muñoz M A, Bautista J, Salazar J, et al, 2000. Lipomatosis, proximal myopathy and the mitochondrial 8344 mutation: lipid storage myopathy?. Muscle and Nerve,23:538-42.
- Morelli F, Feliciani C, Toto P, De Benedetto A, et al, 2003. A minimal form of Proteus syndrome presenting with macrodactyly and hand. Eur J Dermatol. 13(i):196-8.
- Roma P, Murlidharn R, Kumar B,2002. Proteus syndrome. J Dermatol; 29:238-41.
- Muller E, Lichtendahl DH, Hofer SO, 2002. Proteus syndrome in adulthood. Ann Plast Surg; 48: 197-201.
- Síndrome cardiocutáneo. Journal of the American Academy of dermatology, 2002; 46:161-83.
- Síndrome Cardiocutáneo. Dermatologic clinics, 2002; 28: 61-70.
- Austin SA, Vriessendorp F, et al, 1998. Expanding the phenotype of the 8344 transfer lysine mitochondrial DNA mutation. Neurology; 51:1447-50.
- Berkovic SF, Andermann F, Carpenter S, et al,1991. Mitochondrial dysfunction in multiple symmetric lipomatosis. Ann Neurol; 29: 566-69.
- Berkovic SF, Shoubridge EA, 1991. Clinical spectrum of mitochondrial DNA mutation at base pair 8344. Lancet; 338: 457.
- Calabresi P, Silvestri G, et al. 1994. Ekbohm syndrome: lipomas, ataxia and neuropathy with MERRF. Muscle and Nerve; 17 :943-45.
- Gieruszczak-Bialek D,2002. Proteus syndrome: a case with clonal chromosome aberration. Genet Couns; 13: 427-32.
- Gilbert Barness E, Cohen MM Jr, Opitz JM,2000. Abnormalities in Proteus syndrome. American Journal of Medical Genetics; 93: 234-40.
- Velazquez R, Pascual I, 2003. Proteus syndrome: report of two cases. An Pediatric; 58:496-501.