

Medicina Interna, Ciencia y Tecnología

Carlos A. Moros Gherzi *

No hay duda que el mundo cambia cada vez con mayor celeridad y que el conocimiento es el hilo conductor de la humanidad en la época actual. Ciertamente, vivimos bajo la influencia de la revolución científica y técnica con sus impresionantes efectos en la adquisición del conocimiento y en el desarrollo tecnológico y este fenómeno se hace sentir con mucha intensidad en el área de la medicina y por consiguiente en el ejercicio profesional. La Medicina Interna, una especialidad en la cual la interdisciplinariedad constituye la base fundamental de su práctica y en la que la profundidad de los conocimientos científicos ha sido uno de los pilares relevantes en los procesos de formación de sus miembros, recibe la influencia determinante de los cambios que ocurren.

Najman señala que el período a partir de los años 50 del siglo XX, puede considerarse como el inicio de dicha revolución, la cual representaba un “gigantesco proceso que sólo es comparable a los tres grandes principales giros históricos que ha conocido la humanidad en el curso de su existencia, el paso de la barbarie a la civilización, el laboreo del suelo y finalmente el sistema industrial”¹.

El Informe Faure que ha sido uno de los más importantes documentos sobre la educación elaborado por la Unesco, consideraba para el momento de su publicación (1972), que las perspectivas del desarrollo científico eran al mismo tiempo “excitantes, impresionantes y aterradoras”².

En definitiva la revolución científico-técnica ha sido y así llega a nuestros días, consecuencia del crecimiento exponencial de los conocimientos, como

resultado del incremento de la investigación científica, lo cual se explica, entre otros factores por el hecho, puntualizado por dicho informe de que más del 90 % de los sabios e inventores que ha tenido la humanidad en toda su historia, viven en esta época.

Dado que la ciencia como señala Agazzi tiene como función específica “la búsqueda de la verdad, la adquisición del conocimiento”, la sociedad a la que ha dado lugar el proceso señalado, se le ha denominado “la sociedad del conocimiento”³.

Si a principios del siglo XX, como bien anotan Arteché y Rodríguez, la capacidad de generar riqueza residía en la posesión de materias primas y su transformación industrial, en estos momentos no depende de esos activos tangibles sino de la capacidad de crear y aplicar conocimientos. Por primera vez en la historia –agregan– “la mente humana, las ideas y los conocimientos son una fuerza productiva directa”⁴.

Por otra parte, a diferencia de épocas anteriores, se ha producido una marcada reducción del lapso entre la aparición del resultado de la investigación y su aplicación práctica y por consiguiente al mencionado desarrollo científico se le agrega el excepcional incremento de la técnica, de allí su nombre⁵. La técnica a diferencia de la ciencia, lo que busca es la realización de ciertos productos o procedimientos, la ejecución de algo útil. Esto no disminuye para nada, como anota Agazzi, la importancia de las muy estrechas relaciones entre ciencia y técnica, las cuales son recíprocas: por una parte, la ciencia en general y la ciencia contemporánea en particular no puede conseguir sus metas sin confiarse al uso de la técnica y por otra parte “la tecnología moderna puede ser

*ExPresidente de la SVMI, ExRector de la UCV.

vista como una hábil aplicación de la ciencia". Además de lo descrito, la revolución científico-técnica abarca todas las disciplinas y sus resultados se difunden muy rápidamente por los adelantos en la información, en las comunicaciones. Todo lleva así, a que el hombre moderno esté sometido a cambios como nunca antes en su historia.

En la medicina, esas transformaciones tienen innumerables efectos. Así, tal como hemos descrito en otra publicación ⁶, los grandes descubrimientos científicos y las innovaciones tecnológicas han llevado a un progreso impresionante en la comprensión de la patogenia de las enfermedades, a nuevos y muy eficaces métodos de diagnóstico, a avances impresionantes en la producción de medicamentos y de otras medidas terapéuticas de grandes alcances y de excepcional significación para la vida del ser humano y además, a mejorías sustanciales en la prevención.

Como resultado de estos procesos, la perspectiva debe ser obviamente la mejoría de la salud y por consiguiente del desarrollo integral de la comunidad. Tal como se ha afirmado recientemente, los avances espectaculares en genética, bioquímica y técnicas de imágenes permitirán el acceso a las más recónditas partes de la célula y a los más remotos lugares del organismo humano. Los nuevos conocimientos derivados de esas acciones han abierto la puerta para una nueva base molecular que facilitará el entender con claridad la fisiología de los sistemas, todo lo cual "redundará en una mejor comprensión de los complejos procesos patológicos y a lograr una aproximación certera a la prevención y tratamiento de las enfermedades" ⁷.

No obstante, surgen diversas situaciones que pueden alterar los beneficios que se derivan de los avances en Medicina y en algunos de ellos, el Internista puede asumir un papel de liderazgo para orientar y hacer factible la aplicación de las nuevas tecnologías.

En efecto, el diagnóstico como bien señalan Kossiter y Sonnenberg, consiste en inferir un sistema de malas funciones a partir de propiedades observables. Las propiedades observables son recogidas por la historia clínica y la inferencia de la naturaleza del proceso, es la tarea cognitiva central ⁸. La historia clínica nos lleva así al diagnóstico clínico y como consecuencia de la hipótesis elaborada se solicitan los exámenes complementarios. Por supuesto, con

las variaciones del caso, porque no hay enfermedades sino enfermos, esta es la secuencia de la aplicación del método clínico.

Con la introducción de las nuevas y muy eficientes tecnologías se producen al menos, dos situaciones en las cuales se manifiesta una franca alteración de la aplicación del método clínico. Una de ellas es, la solicitud de un número considerable de exámenes sin la previa realización del método clínico. En este caso los exámenes son substitutivos del proceso cognitivo central. La otra ocurre cuando, si bien se sigue el método clínico y se formula una hipótesis diagnóstica, se realiza la petición de un número considerable de exámenes que no obedece a requerimientos derivados de dicha hipótesis. Ocurre así una sobreutilización de exámenes complementarios. En algunos casos, esto se realiza con la intención de tratar de evitar responsabilidades jurídicas por las normas legales existentes en diversos países. Es lo que se ha denominado la "Medicina Defensiva" que ha llegado a representar porcentajes elevados del costo del sistema de salud en Estados Unidos ^{6,9}.

Como las nuevas tecnologías son muy costosas, cuando ocurren las situaciones descritas, el aumento del gasto puede ser muy considerable y ello repercute en el incremento de los presupuestos de los sistemas de salud. La preocupación por estos problemas ocupa sin duda la atención de amplios sectores, como lo revela la publicación en este año 2005 de varios artículos en *Annals of Internal Medicine* sobre dicho tema ¹⁰⁻¹³. Uno de los factores señalados nuevamente es la difusión del uso de tecnologías de alto costo. La elevación de gastos ha traído como corolario que ni los seguros ni los usuarios en Estados Unidos los han podido soportar, de manera que un sector importante de la población está excluida de sus beneficios (44 millones de personas sin seguros médicos en Estados Unidos para el año 2000) ¹⁴.

El peligro que se cierne es entonces, la paradoja de que habiéndose logrado tecnologías avanzadas de diagnóstico que definitivamente producen beneficios sustanciales en el diagnóstico y tratamiento, éstas no puedan ser aplicadas a toda la población, en buena parte, por los mecanismos de exclusión señalados.

Una de las respuestas a este problema es la racionalidad en su uso y esa racionalidad depende de la

formulación del diagnóstico clínico certero, sobre la base de la realización de una excelente historia clínica y del perfeccionamiento del proceso cognitivo central mediante el cual se infiere la naturaleza del trastorno.

La Medicina Interna asume nuevas responsabilidades en un escenario signado por los efectos de la revolución científico –técnica. Primero, porque si bien ha sido característica de los cursos de posgrado de internistas la de lograr una formación científica profunda sobre la base del progreso de la ciencia en general y de la ciencia médica en particular, se requiere que el impacto de los avances de la ciencia y la tecnología en las dimensiones descritas tengan una respuesta certera por parte de los organismos que tienen funciones docentes y por las sociedades de Medicina Interna, de manera que el Internista cuente con una política de educación médica continua de creciente progreso que le facilite el auxilio de los avances en las redes informáticas y con las necesarias conexiones con las escuelas de Medicina y especialmente con las Direcciones de Posgrado. La información que los Internistas solicitan es aquella que se adecúe a sus necesidades en el ejercicio diario de la profesión, de lo cual es un ejemplo lo planteado por Smith y que tenga la validez requerida para su aplicación práctica: Medicina Basada en la Evidencia ¹⁵.

En segundo término, es necesario que los sistemas de salud le den prioridad a los Internistas, preparados para lograr el equilibrio armonioso entre la clínica y la operatividad de los exámenes complementarios, de manera que estos puedan tener la cobertura y equidad adecuadas.

El Internista por su entrenamiento, tiene la posibilidad de combinar una preparación científica sólida con una excelente formación en la elaboración de la historia clínica y en la aplicación global del método clínico. El papel del Internista será crucial en esas políticas de racionalidad del uso de los procedimientos diagnósticos, considerado hoy de tanta importancia, que en Estados Unidos se ha establecido una política de asesoramiento para el uso de las tecnología ¹⁶. Tanto en la medicina ambulatoria como en los hospitales el Internista puede cambiar la situación que hemos planteado y permitir que los avances de la ciencia y de la tecnología lleguen a todos los sectores. Los retos están planteados y es necesario asumirlos con decisión.

Referencias

1. Najman D. Proceso a la universidad. Editorial Moguer S.A. Barcelona -1ª Edición 1975
2. Faure E. Aprender a Ser
3. Alianza/Unesco 3ª Edición 1974
4. Agazzi E. El bien y el mal en la ciencia. Editorial Tecnos SA 1996 b. 1ª Edición Madrid
5. Arteche M, Rodríguez L. Knowledge management: Desafíos y oportunidades de la organización en el siglo XXI. Cema.edu.ar/productividad/download/2003/Arteche_Rodríguez.pdf Accedido 15-8.2005
5. Cañada Andelio R. Breve historia del desarrollo de la Ciencia. Acimed .1996; 4(3): 38-42
6. Moros Gherisi CA. Clinical focus and patient management in the XXI century within the context of the advances in medicine. Current Trends in Clinical Medicine. Excerpta Medica –Elsevier 2002-1ª edición p.35-43
- 7 En: Harrison's Principles of Internal Medicine. Eds. McGraw-Hill New York 2005 The practice of medicine.p.1-6
- 8 Kassirer JP, Sonnenberg. Hacia una ciencia del diagnóstico. En: Kelly. Medicina Interna Editorial Médica Panamericana –Segunda Edición -1992.p.13-15
9. Anderson R. The high cost of defensive medicine. The San Diego Tribune 14 de Junio de 1998
10. Bodenheimer T. High and rising health care cost. Part 1: Seeking an explanation. Ann Intern Med. 2005; 142(10):8847-854
11. Bodenheimer T : High and rising health care cost .Part 2: Technological innovation. Ann Intern Med. 2005;142 (11):932-937
12. Bodenheimer T : High and rising health care cost. Part 3: The role of Health care providers. Ann Inter Med. 2005;142(12):996-1002
13. Bodenheimer T. High and rising health care cost . Part 4 :Can cost be controlled while preserving quality ? Ann Inter Med. 2005; 143(1):26-31.
14. Dalen JE. Health care in America: the good , the bad and the ugly. Arch Intern Med. 2000;160(17):2573-6.
15. Smith R. Information in practice .What clinical information do doctors need ? Br Med J. 1996;313:1062-8.
- 16 Banta, D: The development of health technology assessment. Health Policy. 2003;63:121-32.

Vacunación en el adulto. Tema olvidado

Patricia Mantilla Guevara*

RESUMEN

La vacunación del adulto no recibe la misma prioridad que la vacunación del niño. Existe una falta de conocimiento en el personal médico e insuficiente cultura en la población. Hay varias razones para vacunar al adulto: exposición a riesgos diferentes que el menor, como laborales y los que derivan de la actividad sexual e inmunidad no permanente. El esquema de vacunación del adulto tiene diferentes escenarios: adulto sano y con patologías de base, embarazada, adultos con inmunodeficiencias, personal de salud, viajeros e inmigrantes. Para cada uno de estos grupos, se deben conocer factores de riesgo y antecedentes que contraindiquen el uso de cualquier vacuna, así como indicaciones de profilaxis preexposición y posexposición. Es importante, además, el conocimiento sobre los tipos de vacunas, interferencia entre ellas o con el uso de inmunoglobulinas y antimicrobianos.

Palabras clave: Vacunas. Inmunizaciones. Inmunoglobulinas. Profilaxis.

Hasta hace algunos años, las vacunas se identificaban exclusivamente con la edad pediátrica, y su uso en los adultos era ocasional. En la última década, sin embargo, esta conducta ha cambiado, y es así, que desde 1991 ya se establece un esquema de vacunación para adultos ¹.

La vacunación del adulto no recibe la misma prioridad que la vacunación del niño y por tanto no demanda asistencial similar. Se han enfrentado varias dificultades, entre las que se puede señalar la falta de conocimiento en el personal médico e insuficiente cultura en la población, pues existe por parte del público general una percepción limitada de las enfermedades prevenibles mediante vacunación ².

A propósito de este tema, se realizó una encuesta en el personal de salud con título universitario: médicos, enfermeros, odontólogos de cuatro centros hospitalarios y ambulatorios ubicados en la Universidad Central de Venezuela (datos no publicados). Se hicieron dos únicas preguntas: Conoce el esquema de vacunación del personal de salud? Se ha aplicado alguna de estas vacunas? Los resultados obtenidos fueron alarmantes: 18 % de los profesionales sabía cuales eran las vacunas que debían aplicarse en forma incompleta y, de ellos, solamente el 13 % se había administrado alguna vacuna.

También se realizó una encuesta a la población que asistía a uno de estos centros hospitalarios con las siguientes preguntas: Conoce el esquema de vacunación del adulto? Se ha aplicado alguna de estas vacunas? Los resultados obtenidos fueron similares: 17 % tenía conocimiento incompleto de los esquemas de vacunación del adulto y de ellos tan solo un 26 % había recibido alguna vacuna, que en la mayoría de los casos fue toxoide tetánico. Otro dato interesante es que el 50 % de las personas

* Inmunólogo Clínico. Instituto de Oncología y Hematología – UCV.

vacunadas era menor de 25 años y el 8% mayor de 56 años; esto nos demuestra que el desconocimiento es mayor en los grupos de mayor edad.

Existen varias razones para vacunar al adulto:

1. El adulto tiene exposición a riesgos diferentes que el menor, particularmente los riesgos laborales y los que derivan de la actividad sexual; esto propicia que ciertas enfermedades prevenibles sean propias de adulto.
2. Aunque muchas de las enfermedades del adulto se previenen en la infancia, la historia ha demostrado que en muchos casos la inmunidad no es permanente, lo cual hace necesario reforzarla.
3. En ocasiones, la vacunación infantil pospone las enfermedades hacia la edad adulta.
4. Puede existir también vacunación incompleta en la infancia sin cumplimiento de dosis de refuerzo en la adolescencia.
5. Hay disminución de la inmunidad asociada a la edad.
6. Por último, se aprecia una deficiente protección por vía natural por una menor circulación del virus, como en el caso de infecciones que han disminuido su incidencia (sarampión, rubéola y parotiditis).

Conceptos generales sobre las vacunas

Tipos de inmunidad

Inmunidad activa

Se desarrolla en contacto con un microorganismo (inmunidad natural o después de la aplicación de una vacuna (inmunidad artificial). Es activa porque el sistema inmunológico produce anticuerpos (Acs) protectores contra el agente agresor. Tarda más en aparecer, pero es duradera³⁻⁴.

Inmunidad pasiva

Consiste en la administración de productos

biológicos compuestos por Acs (preparados de inmunoglobulinas IG), tiene una rápida acción protectora, pero es de escasa duración³⁻⁴.

Tipos de vacunas

Virus vivo atenuado

Se produce alteración del microorganismo para que pierda su virulencia pero no su capacidad replicativa. Imita a la infección natural, por lo tanto es el tipo de vacuna que confiere mejor respuesta inmunológica³⁻⁵.

El mayor riesgo de estas vacunas es el riesgo teórico de activación del virus y producción de la infección.

Ejemplos: vacuna contra varicela, la vacuna triple viral contra sarampión, rubéola y parotiditis (SRP), fiebre amarilla (FA).

Virus inactivado

La inactivación del patógeno se hace por medio del calor o químicos, resultando en la inhabilidad del virus de replicarse, por lo tanto, no existe riesgo de enfermedad.

Confiere menos inmunidad que las vacunas a virus vivo atenuado, por lo tanto requiere de mayores dosis³⁻⁵.

Ejemplos: Vacuna antigripal y vacuna contra hepatitis A (HA).

Sub-unidades

Proteínas recombinantes: se producen por tecnología recombinante. Se desarrollan por identificación de un componente particular del patógeno que promueve la respuesta inmunológica, como por ejemplo, la vacuna del virus de la hepatitis B (VHB), cuyo antígeno recombinante es el antígeno de superficie (AgsHB).

Polisacáridos: se basan en antígenos capsulares. Ejemplos: Vacuna contra Neumococo, Meningococo y *Hemophilus influenzae* (Hib)^{3,4}.

La habilidad de producir inmunidad es menor que las anteriores.

VACUNACIÓN

Toxoides: producidos por inactivación de exotoxinas. Ejemplo: Toxoide tetánico-difteria (Td).

Aplicación simultánea de vacunas

Las vacunas inactivadas, de sub-unidades (proteínas recombinantes y polisacáridos) y toxoides, no interfieren con la respuesta inmunológica de ninguna otra vacuna y pueden ser administradas antes, simultáneamente o después de cualquier otro tipo de vacuna, siempre y cuando sea en sitios diferentes.

La respuesta inmunológica de una vacuna a virus vivo (sarampión, varicela, fiebre amarilla) puede ser deficiente, si se administra durante los 30 días después de la administración de otra vacuna a virus vivos ^{6,7}.

- Para evitar este riesgo de interferencia se deben administrar las vacunas a virus vivos atenuadas el mismo día, o en su defecto, con 4 semanas de diferencia.
- Si el intervalo de aplicación de 2 vacunas a virus vivos atenuados es menor de 4 semanas, la segunda vacuna debe considerarse como nula y se debe repetir a las 4 semanas.

Interferencia con el PPD

Las vacunas vivas atenuadas pueden interferir con la respuesta a la tuberculina. Básicamente, la vacuna contra el sarampión, produce supresión del sistema inmunológico en forma temporal; esta situación puede producir un PPD anérgico ^{6,8}.

Si por las condiciones clínicas de base, está indicada la realización del PPD, se recomienda:

- El PPD y la vacuna SRP o contra sarampión deben ser administradas al mismo tiempo. De lo contrario, debe esperarse 4 semanas después de la vacunación.
- Las mismas normas rigen cuando se trata de la vacuna contra la varicela y la aplicación del PPD.
- El PPD reactivo no contraindica ninguna vacuna. La tuberculosis (TBC) tampoco es contraindicación para ninguna vacuna, si embargo, en un paciente con TBC debe descartarse infección

por VIH, puesto que el conteo de linfocitos CD4 por debajo de 200 cel/mm³ sí contraindica el uso de vacunas a virus vivos atenuados ^{6,8}.

Administración concomitante de drogas antimicrobianas y vacunas

La vacuna contra la fiebre tifoidea (FT) no debe ser administrada a personas que reciben antimicrobianos o mefloquina hasta después de 24 horas de la última dosis ^{9,10}.

La cloroquina disminuye la efectividad de la vacuna contra la rabia ¹¹.

El acyclovir y valacyclovir pueden reducir la eficacia de la vacuna contra varicela. Estas drogas deben ser descontinuadas 24 horas antes de la administración de la vacuna.

Aplicación de Igs y vacunas

Las Igs dependiendo de la dosis, pueden interferir con la respuesta inmune de la vacuna contra el sarampión, SRP y la varicela (virus vivos atenuados) ^{6,13,14}.

- Cuando se administra primero una vacuna a virus vivos atenuados, debe existir un intervalo mínimo de 2 semanas antes de aplicar la IG. Si este período de 2 semanas como mínimo no se cumple, la vacuna debe ser administrada nuevamente como se indica en la Tabla 1 ¹⁵.
- La aplicación de IG puede ser necesaria con el fin de prevenir una enfermedad infecciosa o para tratar enfermedades crónicas de índole autoinmune. La vacuna contra el sarampión y la varicela deben administrarse después de 3 a 11 meses de la IG, lo cual va a depender del producto administrado. De igual manera, las preparaciones de factores de coagulación, plaquetas, glóbulos blancos y glóbulos rojos, así como sangre total usadas con frecuencia en enfermedades hematológicas o enfermedades malignas, pueden interferir con la respuesta inmunológica de estas vacunas (Tabla 1) ¹⁵.

Alergias severas a los componentes de las vacunas.

Las vacunas contra el virus de la influenza y la FA son preparadas en embriones de pollo. Las personas

Tabla 1

Intervalo entre el uso de inmunoglobulinas y vacunas a virus vivos atenuados

Indicación	Dosis	Intervalo
IGT	250 U(10 mg IgG/kg) IM	3
Profilaxis HA Igs	0,02-0,06 mL/kg (3,3 mg IgG/kg) IM	3
IGHB	0,06 mL/kg (10 mg IgG/kg) IM	3
IGR	20 IU/kg (22 mg IgG/kg) IM	4
IGVZ	125 units/10 kg (20-40 mg IgG/kg) IM	5
Profilaxis-Sarampión-Contacto normal	0,25 mL/kg (40 mg IgG/kg) IM	5
Profilaxis-Sarampión inmunocomprometido	0.50 mL/kg (40 mg IgG/kg) IM	6
GR lavados	10 mL/kg	0
Paquete de GR	10 mL/kg (60 mg IgG/kg) IV	6
Plasma/plaquetas	10 mL/kg (160 mg IgG/kg) IV	7
ID 1 ^{rias} , Infecciones	300-400 mg/kg IV	8
PTI otras enf.autoinmunes	1 g/kg IV	10
Kawasaki	2g/kg EV	11

con reacciones anafiláticas al huevo tienen contraindicación para el uso de estas vacunas. Cuando existe duda, se debe realizar una prueba cutánea de hipersensibilidad inmediata con la vacuna para aclarar el diagnóstico. Existen algunos regímenes de desensibilización a la vacuna antigripal en personas de alto riesgo ^{6,16-18}.

La vacuna SRP y sus componentes aislados se desarrollan en cultivos de fibroblastos de embriones de pollo. Sin embargo, las reacciones alérgicas a esta vacuna no son causadas por antígenos de huevo, sino por la gelatina que se usa como estabilizador de la vacuna. En personas con historia de alergia a la gelatina debe realizarse prueba cutánea con la vacuna ^{6,16-17,19-20}.

Otras sustancias preservativas, como la neomicina contenida en las vacunas SRP y sus componentes y timerosal pueden producir alergias menos severas en el lugar de contacto. Este tipo de alergias no contraindica el uso de vacunas ^{6,16,21-22}.

También se han reportado reacciones anafiláticas al látex contenido en las jeringas ^{6,16}.

Cuestionario mínimo antes de vacunar

Siempre que se va a proceder a vacunar, se debe investigar sobre:

- Alergias a vacunas, huevo, gelatina, neomicina.
- Reacciones adversas de otra índole.
- Antecedentes de infección por VIH, cáncer, leucemias, linfomas, QT, RT, terapia con esteroides.
- Antecedente de transfusiones o uso de Igs.
- Vacunaciones en las últimas 4 semanas.
- Fecha de última menstruación en las mujeres.
- Uso de ASA, antibióticos, antivirales.

Escenarios de vacunación en el adulto

Existen varios escenarios de vacunación en el adulto que merecen atención:

1. Esquema de vacunación de rutina en adultos.

VACUNACIÓN

2. Vacunación en embarazadas.
3. Vacunación en adultos inmunodeprimidos.
4. Vacunación en personal de salud.
5. Vacunación en viajeros e inmigrantes.

Esquema de vacunación del adulto

I. Tétanos y difteria

El 11% de los adultos de 18 a 39 años carecen de concentraciones de antitoxina tetánica. Sólo el 40 % de personas de 60 años tienen niveles protectores contra tétano.

El 62 % de los adultos de 18 a 39 años y el 41 % de los mayores de 60 años, no tienen niveles adecuados de antitoxina diftérica en suero ²³.

Tipos de vacunas

- T: vacuna monovalente frente al tétanos
- Td: vacuna combinada del tétanos y de la difteria en dosis del adulto.
- Tdpa: vacuna combinada frente al tétanos, la difteria y la tos ferina acelular en dosis de adultos.

El Td es la mejor elección para el adulto.

Quienes deben vacunarse?

Todos los adultos de cualquier edad que no hayan recibido la primovacunación en la infancia (o con historia dudosa o desconocida) deben completar una serie completa de vacunación de 3 dosis ²³⁻²⁵.

En los varones debe valorarse la vacunación en el servicio militar.

Pautas de vacunación

1. Las primeras 2 dosis deben administrarse con un intervalo de 4 semanas por lo menos y la 3ª dosis debe administrarse entre 6-12 meses después de la 2ª dosis, 0,5 mL intramuscular (IM).

2. Administrar una dosis si la persona ha recibido la serie primaria y la última vacunación tuvo lugar hace 10 años o más.
3. Dosis de refuerzo cada 10 años. Debido a la disminución de la inmunidad colectiva frente a difteria, las dosis de refuerzo deben aplicarse con vacuna Td o Tdpa ²³⁻²⁵.

Profilaxis pos-exposición

El tratamiento de las heridas contaminadas o sucias consiste en inmunización pasiva con inmunoglobulina tetánica (IGT) que confiere inmunidad pasiva por 4 a 6 semanas: indicada en los casos donde hay historia dudosa de vacunación en los últimos 5 años ²³⁻²⁵:

1. 250 UI IM en general en un período menor de 24 horas de la herida.
2. 500 UI en quemaduras.

Se debe además completar el esquema de vacunación como fue mencionado anteriormente.

II. Vacuna contra la gripe o virus influenza (VI)

Tipos de vacuna

1. Vacuna trivalente de virus muerto o inactivado para uso intramuscular. Es la presentación disponible en Venezuela.
2. Vacuna trivalente de virus vivo atenuado: para uso nasal, y su indicación principal es para personas sanas ²⁶.

Quienes deben vacunarse?

La vacunación se recomienda a todas las personas que por su edad o determinadas enfermedades de base tienen mayor riesgo de sufrir las complicaciones de la enfermedad ²⁴⁻²⁶:

1. Personas mayores de 65 años, porque el 57 % de hospitalizaciones por influenza ocurren en esta edad. La vacuna disminuye el riesgo de infección en el 30 %-40 %, la hospitalización en el 50 %-70 % y la mortalidad en el 70 %-100 %.
2. Personas entre 50 y 64 años de edad: cerca

del 25 % de personas sobre esta edad, tienen una condición médica crónica que aumenta el riesgo de morbilidad por influenza. Recientemente se ha incluido este grupo dentro de las pautas de vacunación del adulto.

3. Trastornos crónicos de los sistemas pulmonar o cardiovascular incluyendo asma.
4. Enfermedades metabólicas crónicas, entre ellas diabetes.
5. Disfunción renal.
6. Hemoglobinopatías
7. Aunque la enfermedad hepática crónica y el alcoholismo no son condiciones indicadoras para la administración de la vacuna contra la gripe, este grupo se ve favorecido con la vacuna antigripal.
8. Inmunosupresión causada por medicamentos, virus de inmunodeficiencia humana VIH, enfermedades malignas.

También se recomienda para personal de servicios públicos o ciertas ocupaciones que pueden transmitir la influenza a enfermos de alto riesgo. La vacunación en este grupo se basa sobre la premisa, que algunos grupos no son elegibles para vacunación, como por ejemplo, niños menores de 6 meses y otros que desarrollan una respuesta inmunológica insuficiente, tales ²⁴⁻²⁶:

1. Trabajadores de la salud: todo el personal que está en contacto con pacientes;
2. Residentes de asilos para ancianos y de otras instalaciones de cuidado a largo plazo;
3. Encargados del cuidado a domicilio de personas con indicaciones médicas;
4. Miembros del hogar y encargados del cuidado de bebés recién nacidos hasta los 23 meses de edad;
5. Encargados del cuidado de niños con asma u otras condiciones indicadoras para la vacuna contra la gripe.

Otros grupos:

1. Embarazo (ver pautas de vacunación durante el embarazo).
2. Viajeros internacionales.
3. Población general.

Pautas de vacunación

La composición de la vacuna antigripal se modifica anualmente debido a la gran mutabilidad del virus, que obliga a modificar su composición para adaptarse a las cepas circulantes en cada temporada, por esta razón, no deben usarse vacunas de años previos.

El mejor momento para vacunar es durante octubre y noviembre en los países del norte, entre abril y mayo en los países del sur y en cualquier época del año (preferiblemente entre octubre y diciembre) en los países tropicales como el nuestro ²⁴⁻²⁶.

Dosis: 0,5 mL IM en el deltoides.

Contraindicaciones

1. Personas alérgicas al huevo.
2. Síndrome de Guillain-Barré 6 semanas previas.

III. Sarampión, rubéola y parotiditis (SRP)

Tipos de vacunas

Es una vacuna de virus vivos atenuados. También están las presentaciones de los componentes aislados ^{15,27}.

Tiene una eficacia en la prevención de las tres infecciones del 95 %.

¿Quiénes deben vacunarse?

Los adultos nacidos antes de 1957 (cuando se inició la vacunación contra el sarampión) deben considerarse inmunes al sarampión, debido a que es bien probable que adquirieran la infección en forma natural. Los adultos nacidos después de 1967 deben considerarse sensibles al sarampión, rubéola o parotiditis y deben vacunarse a menos que tengan documentada la vacunación, tengan diagnóstico de

VACUNACIÓN

la infección viral hecho por un médico o tengan evidencia de inmunidad por medio de pruebas de laboratorio ^{15,27}.

Las pruebas serológicas para sarampión, rubéola o parotiditis generalmente no son recomendadas si existe otra evidencia aceptable de inmunidad como la historia clínica de infección o vacunación previa. Las personas que carecen de evidencia aceptable de inmunidad, pueden vacunarse sin serología previa. Además, la revacunación no incrementa el riesgo de reacciones adversas en personas no inmunes ¹⁵.

El 90 % de las personas adultas que carecen de inmunidad pueden infectarse si se exponen al virus.

Se recomienda una segunda dosis de SRP para los siguientes grupos de adultos ¹⁵:

1. Expuestos recientemente al sarampión.
2. Se encuentran en un lugar donde se ha presentado un brote de la enfermedad.
3. Fueron vacunados previamente con la vacuna del virus muerto del sarampión o virus atenuado, ya que no aporta completa protección.
4. Personas vacunadas con una vacuna desconocida entre 1963 y 1967.
5. Estudiantes de institutos o centros de educación superior.
6. Trabajadores de instituciones educativas: profesores y cuidadores de niños en escuelas infantiles, guarderías y de otros niveles educativos.
7. Laboran en instalaciones de atención en salud,
8. Tienen planes de viajar internacionalmente. En este grupo es prudente evaluar inmunidad posterior a la vacunación por prueba serológica.
9. En el caso de las mujeres en edad fértil y con el objetivo de eliminar la rubéola congénita es necesario vacunar a las mujeres susceptibles que acepten no tener embarazos durante los tres meses siguientes. Si se trata de una mujer embarazada, la vacuna se aplicará lo antes posible tras el parto ²⁷.

10. Infección por VIH.

11. Familiares y otros contactos de personas infectadas por VIH.

Pautas de vacunación

1. Administración subcutánea (SC).
2. Para la prevención de la rubéola y parotiditis: se administrará una dosis de 0,5 mL a las mujeres no inmunes y en edad fértil.
3. Para la prevención del sarampión, la pauta recomendada consiste en dos dosis de 0,5 mL SC. cada 4 semanas.

Consideraciones especiales

Las pertinentes a la administración de vacunas a virus vivos atenuados simultáneamente, aplicación de PPD y uso de Igs visto anteriormente ¹⁵.

Contraindicaciones

1. Embarazo. Las mujeres en edad fértil deberían recibir la recomendación de evitar el embarazo los tres meses siguientes a la vacunación.
2. Inmunodeficiencias severas.
3. Reacción anafiláctica a la gelatina y neomicina.
4. Trombocitopenia. Los beneficios de la vacunación son normalmente mayores que los potenciales riesgos, siempre teniendo en cuenta que el desarrollo de trombocitopenia es más frecuente en caso de infección por sarampión o rubéola. Sin embargo, es prudente aplazar la administración de la vacuna si el episodio de trombocitopenia tuvo lugar en las 6 semanas previas ¹⁵.

Profilaxis pos-exposición

1. Las personas que tienen contraindicación para el uso de la vacuna, como en embarazadas y personas con inmunodeficiencias severas, y han estado expuestas al sarampión, deben recibir profilaxis pos-exposición con IG en un período no mayor

de 3 días posterior al contacto independientemente del estado de vacunación previo. La dosis es de 0,25 mL/kg IM, dosis máxima 15 mL.

2. Si se hace necesaria la administración de IG debido a inminente exposición a la enfermedad, la vacuna SRP o alguno de sus componentes debe ser administrada simultáneamente con la preparación de IG en las primeras 72 horas después de la exposición, en un sitio lejano al elegido para la IG. Cuando se vacuna los primeros 3 días posterior a la exposición, se puede conferir protección aunque la inmunidad inducida por la vacuna pueda ser menor. Debe realizarse estudio serológico seis semanas después. Si no hay niveles óptimos de anticuerpos protectores tipo IgG contra el sarampión, se debe revacunar. Si la exposición no causa infección, la vacunación inducirá protección contra una infección posterior.
3. La IG no previene rubéola o parotiditis y no está recomendada para profilaxis pos exposición de estas infecciones. La administración de IG pudiera ser considerada únicamente si se trata de una mujer embarazada expuesta para reducir (no eliminar) el riesgo de infección in útero ¹⁵.

3. Vacuna polivalente contra polisacáridos del neumococo (NPV23)

El neumococo es el causante del 60 % de las neumonías en el adulto. Aún con tratamiento antimicrobiano apropiado, la letalidad alcanza el 5 % a 8 % en la población general, y puede alcanzar el 60 % en los ancianos y personas con enfermedades concomitantes. Además, hay emergencia de cepas resistentes ²⁸.

Tipo de vacuna

La vacuna contra neumococo contiene los 23 serotipos más prevalentes de los 83 existentes, los cuales son los responsables del 90 % de las infecciones ²⁸⁻³¹.

¿Quiénes deben vacunarse?

Está indicada la NPV23 en personas de cualquier edad con factores de riesgo para la adquisición de la infección neumocócica ²⁸⁻³³:

1. Personas mayores de 65 años. La bacteremia por neumococo produce mortalidad en el 30 %-40 % en este grupo etario. NPV23 es 44 %-85 % efectiva en prevenir enfermedad invasiva. Podrán recibir una segunda dosis si pasaron al menos 5 años de la primera y esta primera dosis se les administró antes de los 65 años.
2. Enfermedad cardiovascular incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva y miocardiopatías.
3. Enfermedad pulmonar excluyendo el asma.
4. Enfermedad metabólica de evolución crónica: diabetes.
5. Insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico, trasplante renal.
6. Enfermedades hepáticas crónicas incluyendo la cirrosis o consumo excesivo de alcohol.
7. Asplenia funcional o anatómica, como la producida por anemia de células falciformes o esplenectomía. Debe aplicarse 2 semanas antes de la esplenectomía programada.
8. Candidatos a implante coclear.
9. Pacientes con pérdida de líquido cefalorraquídeo.
10. Pacientes con inmunodeficiencias severas.
11. Residentes de asilos para ancianos y otras instalaciones de cuidado a largo plazo.

Pautas de vacunación

1. Una dosis IM.
2. Se debe realizar una única revacunación después de 5 años si persiste la condición clínica de riesgo.

V. Vacuna contra meningococo polisacárida

Tipos de vacuna

Existen tres vacunas diferentes ³⁴⁻³⁶:

1. Vacuna de polisacáridos frente al meningococo serogrupos A y C,

VACUNACIÓN

2. Vacuna de polisacáridos tetravalente frente al meningococo de los serogrupos A, C, Y y W135. Es la de mayor utilidad.
3. Vacuna conjugada frente al serogrupo C.

¿Quiénes deben vacunarse?

Considere la vacunación de personas con las siguientes indicaciones médicas ³⁴⁻³⁶:

3. Adultos con deficiencias de factores terminales del complemento o de la properdina.
4. Asplenia anatómica o funcional.
5. Inmunodeficiencias primarias de tipo humoral o combinadas.
6. Enfermedad de Hodgkin o con otras neoplasias hematológicas

Otras indicaciones:

1. Contactos de casos o en epidemias con serogrupos incluidos en las vacunas.
2. Trabajadores de laboratorio. Esta es una indicación reciente, ya que se han reportado dos casos de *Neisseria meningitidis* adquirida en el laboratorio.
3. Viajeros a países en donde la enfermedad es hiperendémica o epidémica, preferiblemente con la vacuna tetravalente o con la vacuna polisacáridos A+C.

Pautas de vacunación

11. Dosis: 0,5 mL SC
12. Revacunación a los 3-5 años si persiste el riesgo.

VI. Hepatitis A

Tipos de vacuna

Es una vacuna de virus inactivados.

¿Quiénes deben vacunarse?

Indicaciones médicas ^{37,38}:

1. Personas con trastornos de factores de coagulación.
2. Enfermedades hepáticas crónicas, incluyendo hepatitis B (HB) y hepatitis C (HC).

Indicaciones relacionadas con conductas de riesgo:

1. Hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres.
2. Usuarios de drogas ilegales inyectables y no inyectables.

Indicaciones ocupacionales:

1. Personas que tienen a su cargo el cuidado de niños en guarderías y hogares incluyendo los padres.
2. Residentes y personas que tienen a su cargo pacientes discapacitados o con enfermedades mentales en hospitales, ancianatos y en el hogar.
3. Trabajadores en áreas de aguas negras o alcantarillas.
4. Personas que trabajan con primates infectados por el virus de la hepatitis A (VHA) o trabajen en laboratorios de investigación.
5. Manipuladores de alimentos
6. Miembros de fuerzas armadas o de organizaciones de asistencia en desastres.

Otras indicaciones:

4. Personas que viajan o planean vivir por períodos largos en países con endemicidad alta o mediana de HA.
5. Reclusos en prisiones y correccionales.
6. Contactos con VHA y exposiciones por epidemia.
7. Consumidores habituales de alimentos contaminados con aguas negras como ostras y almejas.

Pautas de vacunación

La inmunidad protectora por la vacuna se desarrolla en el 94 %-100 % de las personas vacunadas un mes

después y en el 100 % de las personas que reciben la segunda dosis.

Dosis: Para la vacuna combinada de HA y HB 3 dosis IM en los meses 0,1, 6.

Vacuna sola: una dosis IM con refuerzo a los 6-12 meses ^{37,38}.

La prueba serológica pos vacunación no tiene indicación, ya que la vacuna confiere inmunidad en un 100 %.

Profilaxis pos-exposición

1. Personas que han sido recientemente expuestas al VHA y no han sido vacunadas antes de la exposición, deben administrarse una dosis IM de IG a de 0,02 mg/kg tan pronto como sea posible, y antes de haber transcurrido dos semanas de la exposición. El concentrado de IG confiere protección por 4 semanas y por 3 meses si se administra a la dosis de 0,06 mg/kg. También se debe aplicar la 1ª dosis de la vacuna de HA en un sitio anatómico diferente al escogido para la IG ^{37,38}.
2. Cuando hay confirmación serológica de HA, la IG debe ser administrada a todas las personas previamente no vacunadas del grupo familiar, a contactos sexuales, personal de guarderías, a manipuladores de alimentos en restaurantes cuando el caso identificado es de otra persona manipuladora de alimentos.
3. Personas que han recibido al menos una dosis de la vacuna en un período mayor de un mes antes de la exposición, no requieren IG, ya que se consideran inmunes.

VII. Hepatitis B

Tipo de vacuna

Es una vacuna de sub-unidades o péptido recombinante, el AgsHB

Quienes deben vacunarse?

Indicaciones médicas ^{6,39}:

1. Pacientes en hemodiálisis. Se debe usar dosis

doble. Vacunar temprano durante el curso de la enfermedad renal, antes de llegar a la hemodiálisis. Se deben medir anualmente los niveles de anticuerpos frente AgsHB (AcsHB) y administrar dosis adicionales si los niveles AcsHB bajan a < 10 (mIU)/ mL.

2. Pacientes que reciben concentrados globulares o de factores de coagulación (personas con hemofilia, talasemia, leucemias, linfomas).
3. Personas con enfermedad hepática crónica o con hepatitis C.

Indicaciones ocupacionales:

1. Trabajadores de la salud en contacto con sangre: médicos, odontólogos, enfermeras, técnicos de laboratorio y de banco de sangre, bioanalistas.
2. Trabajadores de seguridad pública que están en contacto con sangre en el lugar de trabajo.
3. Personas que reciben entrenamiento en escuelas de medicina, odontología, enfermería, tecnología de laboratorios.

Indicaciones con alto riesgo epidemiológico:

1. Usuarios de drogas endovenosas,
2. Personas que han tenido más de un compañero sexual durante los 6 meses previos.
3. Personas que han adquirido recientemente una enfermedad de transmisión sexual (ETS).
4. Todos los pacientes de clínicas para el tratamiento de enfermedades de transmisión sexual.
5. Hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres.
6. Reclusos de prisiones y correccionales.
7. Pacientes de clínicas de desintoxicación de drogas.

Otras indicaciones:

1. Miembros del hogar y los compañeros sexuales de personas con infección crónica por el VHB.

VACUNACIÓN

En este último caso se debe investigar la inmunidad pos-vacunación con niveles de Acs-HB.

2. Viajeros internacionales que visitarán países de alta o mediana incidencia de infecciones crónicas de VHB durante más de 6 meses.
3. Personas recluidas en asilos u otras instituciones para incapacitados.

Pautas de vacunación

Se alcanzan niveles protectores en el 50 % de los vacunados con una dosis, del 85 % con 2 dosis y del 90 % con el esquema de 3 dosis ^{6,39}.

- 20 µg 0, 1-2, 4-6 meses IM en el deltoides.
- Cuando se requiere protección rápida se recomienda usar el esquema 0, 1, y 2 meses.
- En personas con infección por VIH, o sometidas a hemodiálisis aplicar el doble de la dosis: 40 µg 0, 1, 2 y refuerzo a los 6 meses ^{6,39-40}.

Profilaxis pos-exposición

La profilaxis pos-exposición es necesaria para las personas no vacunadas con riesgo de contraer HB por contacto percutáneo, pinchazo, exposición ocular o contacto sexual con individuos con AcsHB positivo. Estas personas deben recibir inmunización pasiva con IG específica para HB (IGHB) e iniciar el esquema de vacunación ^{6,39}.

VIII. Varicela

Tipo de vacuna

Se trata de una vacuna a virus vivo atenuada contra el virus de Varicela Zoster (VZ).

La seroconversión después de una dosis se observa en el 87 % de las personas y en el 99 % de los individuos que reciben 2 dosis. Esta alta tasa de seroconversión hace innecesario la realización de prueba serológica pos-vacunación ¹².

¿Quiénes deben vacunarse?

La varicela puede ser transmitida por contacto cara

a cara o contacto con las lesiones de la infección primaria o del Herpes Zoster. El 95 % de adultos son inmunes frente a este virus.

En los adultos, el antecedente de varicela es altamente predictivo para títulos de anticuerpos positivos (97 % a 99 % de personas son positivos). Contrariamente, las personas con ausencia de historia de infección son seropositivos en el 71 % a 93 % de los casos. Es así, que personas con historia previa de enfermedad, se deben asumir como inmunes contra la varicela. De igual manera se consideran inmunes quienes tengan títulos protectores de anticuerpos ¹².

Indicaciones para las siguientes personas que no tengan evidencia de inmunidad ^{6,12}:

1. Personas sin historia clínica comprobada de haber tenido la infección por VZ o que no tengan evidencia serológica del virus.
2. Mujeres en edad fértil que desconozcan sus antecedentes clínicos, evitando gestación en los 3 meses siguientes, previa serología que demuestre su susceptibilidad. Si se trata de una mujer embarazada, la vacuna se aplicará lo antes posible tras el parto.
3. Trabajadores de la salud que trabajan con personas inmunocomprometidas.
4. Grupo familiar de personas inmunocomprometidas.
5. Personas que viven o trabajan en lugares donde la transmisión es probable:
 - a. Maestros de niños pequeños,
 - b. Empleados de guarderías,
 - c. Residentes y empleados de ambientes institucionales,
 - d. Estudiantes universitarios,
 - e. Presos y empleados de instalaciones correccionales,
 - f. Personal militar,

- g Adultos que viven en hogares donde hay niños, mujeres no embarazadas pero que pueden quedar embarazadas en el futuro.

Otras indicaciones:

1. Viajeros internacionales que no son inmunes a la infección.

Pautas de vacunación

Se recomiendan dos dosis separadas de un intervalo de 4 a 8 semanas ⁶.

Consideraciones especiales

Las pertinentes a la administración de vacunas a virus vivos atenuados simultáneamente, aplicación de PPD y uso de Igs visto anteriormente ¹⁵.

Contraindicaciones

1. Embarazo
2. Personas con inmunodeficiencias severas
3. Personas con historia familiar de inmunodeficiencias primarias en 1^{er} grado (padres y hermanos) tienen contraindicación relativa, a menos que posean una adecuada respuesta humoral y celular comprobada por laboratorio.
4. Anafilaxia a la gelatina y a la neomicina presentes en la vacuna.

Ninguna de estas vacunas está contraindicada durante la lactancia.

Profilaxis pos-exposición

La profilaxis se debe realizar con IG contra VZ (IGVZ), no disponible en el país. La IGVZ es muy costosa, así, la decisión de su administración debe fundamentarse en si el paciente susceptible tuvo un contacto directo y tiene mayor riesgo de infectarse y/o de complicarse que la población general.

El contacto directo se define como contacto con una persona infectada por un período mayor de una hora en un ambiente bajo techo.

La IGVZ se debe administrar tan pronto como sea

posible después de la exposición, en un período no mayor de 96 horas. Únicamente debe administrarse a personas con serología negativa para VZ. La duración de la protección es aproximadamente por 3 semanas. No tiene utilidad cuando la enfermedad se ha instalado ¹².

Tiene indicación en personas susceptibles expuestas en quien la vacunación está contraindicada: 125 U por cada 10 kg de peso por vía IM, máximo de 625 U:

1. Personas inmunocomprometidas en quienes a pesar de existir historia previa de varicela, tienen bajos niveles de anticuerpos (Acs) detectables contra VZ.
2. Pacientes con trasplante de médula ósea TMO, independientemente de la historia clínica de varicela o vacunación contra VZ previa, porque se consideran susceptibles.
3. Los adultos susceptibles también, ya que tienen mayor riesgo de complicaciones que los niños y los adolescentes. Deben recibir además, la 1^a dosis de la vacuna antes de 14 días luego de la aplicación de la IGVZ o 5 meses después.
4. Embarazadas susceptibles, en quienes se iniciará vacunación inmediatamente en el posparto.

Vacunación en embarazadas (Tabla 2)

Durante el embarazo están contraindicadas las vacunas a virus vivos atenuados para SRP, varicela y VPO. Las vacunas FT y FA están solamente justificadas cuando se va a viajar a zonas endémicas. Si alguna de estas vacunas tiene indicación, se deben aplicar 1 mes previo al embarazo o durante el posparto ^{41,42}.

El beneficio de la vacunación en mujeres embarazadas normalmente sobrepasa el riesgo potencial cuando el riesgo de exposición a la enfermedad es alto.

Si existe riesgo de exposición o condición clínica asociada para su uso, las vacunas inactivadas o a virus muerto, de polisacáridos, sub-unidades o toxoides (Td, HA, HB, NPV23, Meningococo, polio

VACUNACIÓN

Condición	Vacuna		
	Para todas las personas	Actualizar esquema de la infancia	Indicaciones médicas
	10-49 años	50-64 años	> 65 años
Td	3 dosis: 0, 1, 6-12 - dosis cada 10 años o refuerzo a los 50 años		
Influenza	1 dosis anual	1 dosis anual	
Neumococo	1 dosis - refuerzo a los 5 años		1 dosis refuerzo 5 años
Hepatitis B	3 dosis: 0,1-2,4-6		
Hepatitis A	2 dosis: 0,6-12		
Triple viral	1 ó 2 dosis		
Varicela	2 dosis: 0,1-2 para personas susceptibles		
Meningococo	1 dosis		

Figura 1. Esquema de vacunación en adultos

intramuscular inactivada VPI, rabia) pueden aplicarse en cualquier momento, preferiblemente durante el 2^{do} o 3^{er} trimestre del embarazo ^{41,42}.

Ninguna vacuna está contraindicada durante la lactancia.

Pautas de vacunación

I. Vacunas indicadas de rutina durante el embarazo

1. Vacuna antigripal: Dosis, 0,5 mL IM.

- Mujeres sin condiciones crónicas que entren al segundo o tercer trimestre de embarazo durante la temporada de gripe.
- Mujeres que tengan alguna condición o enfermedad crónica que justifiquen el uso de la vacuna, (ver esquema de vacunación en adultos) deben vacunarse en cualquier momento durante el embarazo ^{26,41,42}.

2. Td . Es indicada rutinariamente para proteger a la madre contra tétanos puerperal y al recién nacido (RN) de tétanos neonatal ^(23,41,42):

- Mujeres previamente vacunadas durante los últimos 10 años deben recibir un refuerzo de Td IM.
- Embarazadas no inmunizadas o parcialmente inmunizadas deben completar el esquema de 3 dosis IM a intervalos 0, 1 y 6-12 meses. Si se presenta el caso de una herida sucia y se desconoce el estado de vacunación previa, debe aplicarse IGT 250 UI IM en un período menor a 24 horas después de la herida junto con el Td.

II. Vacunas indicadas cuando hay riesgo o condiciones clínicas de base

- Hepatitis B. Se debe suministrar en embarazadas con condiciones a riesgo que no se han vacunado previamente (ver esquema de vacunación en adultos).

La profilaxis pos-exposición con IGHB es necesaria para las embarazadas no vacunadas con riesgo de contraer HB por contacto percutáneo, pinchazo, exposición ocular o contacto sexual con individuos con AgsHB positivo. Se debe además iniciar la 1^a dosis del esquema de vacunación ^{41,42}.

- Hepatitis A. Se debe administrar una dosis IM

con refuerzo a los 6-12 meses en embarazadas con condiciones de riesgo (ver esquema de vacunación en adultos).

Cuando hay exposición al VHA sin vacunación previa, está indicada la profilaxis pos-exposición con IG a dosis de 0,02 mg/kg en un período no mayor a 2 semanas después de la exposición, en conjunto con la 1ª dosis de la vacuna para HA puesta en un sitio anatómico diferente a la IG ^{38,41,42}.

Los RN de mujeres que están incubando el virus también deben recibir IG.

Las embarazadas que han recibido al menos una dosis de la vacuna en un período mayor de un mes antes de la exposición, no requieren IG, ya que se consideran inmunes.

3. Neumococo. Usar por vía IM si hay indicación clínica (ver esquema de vacunación en el adulto) ^{28,41-44}.
4. Meningococo: Administrar por vía IM si hay indicación clínica o de otra índole (ver esquema de vacunación en el adulto) ^{34,41,42,45}.

III. Vacunas con contraindicación relativa durante el embarazo

1. Rabia:

- a. Profilaxis pre-exposición: Indicada únicamente cuando la exposición es inevitable ¹¹:
 - Para mujeres que trabajan con animales silvestres transmisores de rabia y no se han vacunado o previo a viajes a zonas enzoóticas de rabia.
 - La profilaxis pre-exposición no evita el tratamiento pos-exposición, pero si lo simplifica, además, puede proteger a personas que tardan en recibir profilaxis pos-exposición.
 - Dosis 1 mL IM en el deltoides o 0,1 mL SC los días 0, 7, 21, 28.
- b Profilaxis pos-exposición ¹¹:
 - En embarazadas previamente vacunadas consiste en dos dosis de vacuna antirrábica por vía IM los días 0 y 3.

Para embarazadas no vacunadas, la profilaxis pos exposición incluye IG antirrábica (IGR) a 20 UI/kg SC alrededor de la herida. Además, se debe administrar la vacuna antirrábica IM los días 0, 3, 7, 14 y 28.

2. Fiebre amarilla. Contraindicada excepto cuando la exposición es inevitable por viajes: 1 dosis SC. Preferiblemente retrasar el viaje ⁴⁶.
3. Fiebre tifoidea. La vacuna a virus vivos atenuada está contraindicada. La vacuna a virus muertos se puede usar cuando la exposición es inevitable por viajes: 2 dosis SC las semanas 0 y 4. Preferiblemente retrasar el viaje ⁹.
4. Poliomieltis. La vacuna a virus vivos atenuada VPO está contraindicada. La vacuna a virus vivos inactivados VPI se puede usar solamente cuando hay riesgo por viaje. En los adultos no vacunados se cumple el esquema por VO 0,1-2,6-12 meses; en los adultos previamente vacunados se completa el esquema ⁴⁷.

III. Vacunas contraindicadas durante el embarazo

Su administración debe hacerse durante el posparto o por lo menos un mes previo al embarazo

Sarampión y SRP: Si hay exposición al virus del sarampión y se desconoce la historia previa de vacunación o enfermedad, está indicada la profilaxis pos-exposición con IG a dosis de 0,02 mg/kg en un período no mayor a 2 semanas después de la exposición ¹².

2. Varicela: Si hay exposición con varicela, se debe usar la IGVZ a dosis de 625 U IM en un período no mayor de 36 horas ¹⁵.

Inmunizaciones para proteger al RN

La inmunización materna puede estimular la inmunización pasiva del RN durante los 1^{ros} meses de vida por el paso de Igs a través de la placenta. Se deben administrar preferiblemente durante el 3^{er} trimestre del embarazo ⁴⁸⁻⁵¹.

1. Td: previene al RN de tétanos neonatal
2. Vacuna antigripal: protege al RN a que representa una edad de riesgo.

Tabla 2

Inmunizaciones durante el embarazo

Vacuna	Tipo	Indicación	Dosis	Comentario
Influenza	Virus inactivado	Rutina 2 ^{do} 3 ^{er} Trimestre octubre-marzo	1 dosis IM anual	Enfermedad crónica de base vacunar en cualquier momento del embarazo
Td	Toxoide	Rutina. En exposición dar junto con IGT	3 dosis IM 0, 1-2, 6-12m y c/10a	
Hepatitis B	AgsHB purificado	Indicada cuando hay riesgo. En exposición se aplica junto con IGHB	3 dosis IM 0, 1, 6 meses	RN expuesto: vacuna + IGHB
Hepatitis A	Virus inactivado	Indicada cuando hay riesgo (viaje). En exposición se aplica junto con IG	2 dosis IM c/6m Combinada con HB: 3 dosis IM 0, 1, 6 m	RN debe recibir IG
Neumococo	Polisacárido polivalente	Indicada en condiciones clínicas de base	1 dosis IM o SC	
Meningococo	Polisacárido cuadrivalente	Recomendada cuando hay condiciones clínicas de base riesgo	1 dosis SC	
Rabia	Virus muerto	Indicada en exposición junto con IGR		
Fiebre amarilla	Virus vivo atenuado	Contraindicada excepto cuando la exposición es inevitable	1 dosis SC	Preferible retrasar el viaje
Fiebre tifoidea	Virus vivo atenuado	Contraindicada		
Triple viral	Virus vivo atenuado	Indicada cuando hay riesgo (viajes)	2 dosis SC 0, 4 sem	Preferible retrasar el viaje
	Virus vivo atenuado	Contraindicada. En exposición a sarampión uso de IG		1 mes antes del embarazo o en el posparto
Varicela	Virus vivo atenuado	Contraindicada. En exposición a sarampión uso de IGZ	2 dosis IM 0, 4-8 sem	1 mes antes del embarazo o en el posparto
	Virus vivo atenuado	Contraindicada		
Poliomielitis	Virus vivo inactivado	Indicada cuando hay riesgo de exposición	3 dosis SC 0, 4-8 sem, 6-12 m	

3. *Hemophilus influenzae* conjugado (Hib): la inmunización materna contra Hib es importante en áreas donde la enfermedad invasiva por Hib ocurre durante los primeros meses de vida, y la inmunidad pasiva generada por la inmunización materna puede dar protección mientras se vacuna al niño.

4. Neumococo: los infantes generalmente no tienen una respuesta adecuada a los antígenos polisacáridos.

Vacunación en adultos inmunosuprimidos (Tabla 4)

Las personas inmunosuprimidas las podemos clasificar en 3 grandes grupos: A, B, y C ⁵².

I. Grupo A

En este grupo se encuentran todas las personas con inmunosupresión severa debida a ⁵²:

1. Inmunodeficiencias (ID) primarias.

2. Inmunodeficiencias secundarias por:
- Leucemias, linfomas o patología maligna sistémica, QT con alquilantes, metabolitos o RT, inmunosupresores o terapia biológica.
 - Transplante de MO y órganos sólidos
 - Esteroides

Inmunodeficiencias primarias

Las personas con ID primarias de tipo celular tienen contraindicado el uso de vacunas a virus vivos atenuados (SRP, Varicela, FA, FT). Pueden cumplir el resto del esquema de vacunación del adulto. Se recomienda medir títulos de AC para HA y HB. Si hay exposición a alguno de estos virus con vacunación previa y títulos protectores, no es necesario la profilaxis pos-exposición⁵³.

Las personas con ID de tipo humoral no tienen contraindicación al uso de ninguna vacuna, pero la respuesta es pobre. Además reciben con frecuencia IG de reemplazo que interfiere con la respuesta de vacunas a virus vivos atenuados. Se recomienda medir títulos de AC para HA, HB, SRP y varicela. Si hay exposición a alguno de estos virus con vacunación previa y títulos protectores, no es necesario la profilaxis pos-exposición^{52,53}.

Cuando hay exposición a sarampión debe administrarse IG independientemente del estado de vacunación previo a 0,5 mL/kg IM. La profilaxis no es necesaria si se ha administrado IG EV las últimas 3 semanas como reemplazo en inmunodeficiencia de Acs¹⁵.

En caso de exposición a varicela, debe administrarse IGVZ 625 U IM (12).

La VPO está contraindicada en ID de tipo celular. Adultos no inmunizados a riesgo (viajeros a zonas endémicas y trabajadores de laboratorios con el virus de la poliomielitis), deben vacunarse con VPI. Los contactos deben vacunarse con VPI. Si algún contacto recibe vacuna VPO, debe aislarse del paciente por un período no menor de 1 mes después de la vacunación⁴⁷.

Cáncer, linfomas, leucemias, QT y RT

Estos pacientes producen inmunosupresión por varias razones: la enfermedad de base como tal y la QT y RT. No solamente están más propensos a infecciones, sino que además desarrollan una deficiente respuesta ante las vacunas^{52,53}.

Las personas con enfermedad de Hodgkin esplenectomizadas tienen mayor riesgo de padecer enfermedades con gérmenes encapsulados. La irradiación nodal total, o tratamiento con RT y QT se asocia con mayor riesgo de infecciones⁵²⁻⁵⁴.

Tabla 3
Vacunación de pacientes inmunosuprimidos

Grupo A	ID 1 ^{rias} y 2 ^{rias} por: Leucemias, Linfomas, patología maligna sistémica, QT, RT, inmunosupresores, terapia biológica, esteroides TMO y órganos sólidos	Contraindicadas vacunas a Virus vivos atenuados (SRP, varicela, OPV, fiebre amarilla, fiebre tifoidea)
Grupo B	Infección por VIH	Contraindicadas vacunas a Virus vivos atenuados excepto SRP en CD4 > 200 cels/mm ³
Grupo C	Enf. cardiopulmonares, hepáticas, renales, asplenia, diabetes, alteraciones sanguíneas	No hay ninguna contraindicación

Las concentraciones de Acs pre-tratamiento con QT son similares a las concentraciones postratamiento, no así, los pacientes inmunizados durante la terapia responden pobremente. Es así que se recomienda para este grupo iniciar vacunación contra neumococo, Hib influenza y meningococo 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con refuerzo para neumococo 3 meses después de completar el tratamiento ⁵³⁻⁵⁵.

Exceptuando la vacuna antigripal, que debe ser administrada anualmente, la vacunación durante la QT o RT debe ser evitada debido a que la respuesta de Acs es pobre. Los pacientes que son inmunizados en un período menor de 2 semanas antes o durante la QT o RT deben considerarse no inmunes y deben repetir la vacunación 3 meses después de finalizar el tratamiento ⁵²⁻⁵⁵.

En general, las personas del grupo A no deben recibir vacunas a virus vivos atenuadas (SRP y sus componentes aislados, varicela, FA, FT, VPO) excepto pacientes con leucemia en remisión quienes no han recibido QT por un período de 3 meses, que si pueden recibir vacunas con virus vivos atenuados.

Cuando hay exposición a sarampión: debe administrarse IG independientemente del estado de vacunación previo a 0,5 mL/kg IM ¹⁵.

En caso de exposición a varicela, debe administrarse IGvZ 625 U IM ¹².

La VPO está contraindicada. Para adultos no inmunizados a riesgo, deben vacunarse con VPI. Los contactos deben vacunarse con VPI. Si algún contacto recibe vacuna VPO, debe aislarse del paciente por un período no menor de 1 mes después de la vacunación ⁴⁷.

Trasplante de médula ósea (TMO) y órganos sólidos

Los pacientes con TMO tienen una recuperación gradual de la respuesta inmunológica. Se ha observado pérdida de la respuesta de Acs a Td, Hib, influenza, meningococo, neumococo, Polio y SRP posterior al TMO ^{56,57}.

Las estrategias para mejorar la respuesta a vacunas en los pacientes trasplantados incluye ⁵⁶⁻⁵⁸:

1. Vacunar antes del trasplante, lo más temprano

posible durante el transcurso de la enfermedad, se debe poner al día el calendario de vacunación del adulto.

2. Dosis adicionales y refuerzos de estas vacunas entre uno y dos años pos-trasplante.
3. Monitoreo de títulos de Igs para HA, HB, varicela y sarampión. También se deben monitorear Igs M, G y A, ya que nos permite identificar que personas están a riesgo de no desarrollar respuesta.

Recomendación de vacunación pre-trasplante

1. Td: 3 dosis a intervalo 0,1,6-12 En personas inmunodeprimidas debe administrarse IGT siempre que la herida sea de alto riesgo (herida contaminada), independientemente de su situación previa de inmunización antitetánica ⁵⁷⁻⁶¹.
2. Neumococo: deben administrarse dos dosis separadas un año, ya que considerando las respuestas desiguales, la segunda dosis no es considerada una dosis refuerzo, lo que se pretende es una "recaptura" de los que no respondieron a la primera dosis. La vacuna de neumococo ha sido especialmente recomendada en trasplantados de corazón, hígado y/o riñón ⁵⁷⁻⁶¹.
3. Influenza: la respuesta a la vacuna antigripal ha demostrado ser mayor en la vacunación pre-trasplante debe ser administrada a partir de los 6 meses después del trasplante y durante al menos 2 años ⁵⁸⁻⁶⁰.
4. Meningococo: se recomienda en aquellos pacientes con asplenia anatómica o funcional, en quienes mantienen contacto frecuente con niños o adolescentes, o viajan a zonas endémicas, 1 dosis SC con refuerzo a los 3-5 años si se mantiene el riesgo ^{59,60}.
5. SRP: vacunación 1 mes como mínimo pre-trasplante con dos dosis separadas por un mes como mínimo de intervalo. No se recomienda su administración hasta al menos 2 años después del trasplante, y cuando el estudio serológico previo detecte un resultado negativo. En caso de exposición a sarampión se recomienda profilaxis pos-exposición con IG a 0,5 mg/kg, dosis máxima

de 15 mL. La IG no protege contra rubéola o parotiditis ⁶¹.

6. Varicela: teniendo en cuenta la alta especificidad de los antecedentes clínicos de varicela y el alto porcentaje de adultos seropositivos (90 %-95 %) la vacunación se realizará tras un estudio serológico negativo de los pacientes sin antecedentes y 4-6 semanas antes del trasplante. En caso de exposición se recomienda profilaxis pos-exposición con inmunoglobulina específica (IGVZ) o tratamiento con aciclovir parenteral. Se debe vacunar a los contactos con serología negativa ^{58,59}.
7. Hepatitis B: la vacunación pre-trasplante de los pacientes candidatos puede reducir la necesidad de profilaxis pos-exposición. La dosis recomendada es doble 40 µg IM en un esquema rápido 0, 1, 2 meses. Se realizará serología pre y posvacunal (AcHBs cuantificado) ⁵⁸.
8. Hepatitis A: el padecimiento de una hepatitis A en pacientes con hepatopatía crónica, con hepatitis B o C, se presenta con un mayor riesgo de hepatitis fulminante. La vacuna de la HA está especialmente indicada en trasplante hepático y renal ^{59,60}.
9. Hib: la vacunación frente al Hib está específicamente recomendada en pacientes candidatos a trasplante pulmonar por la elevada frecuencia de infecciones producidas por este agente. Se vacunará en el momento de su incorporación al programa de trasplante. Dosis 0,5 mL IM ⁶¹.

Recomendación de vacunación postrasplante

En el caso de pacientes trasplantados vacunados pretrasplante se completarán las pautas de vacunación iniciadas, respetando un plazo de 12 meses desde la fecha del trasplante, 6 meses para la vacunación antigripal.

En pacientes no vacunados pretrasplante se iniciará la inmunización con las vacunas HB, Hib, Meningocócica, Pneumocócica, Td, HA y 1 año desde la fecha del trasplante, 6 meses para la vacunación antigripal. Es necesario hacer estudio de seroconversión de la HB.

Las vacunas de virus atenuados están generalmente contraindicadas después de haberse trasplantado el paciente por un período de 2 años ⁶²⁻⁶⁵.

Recomendación de vacunación para familiares y contactos cercanos de pacientes con TMO y órganos sólido

La vacunación de los contactos cercanos evita que estos contagien en caso de enfermar por no estar vacunados. Es importante que se vacunen frente a influenza anualmente, varicela y SRP si no las padecieron ni están vacunados. El grupo familiar es el de mayor riesgo de infección ⁵⁸⁻⁶¹.

Los contactos no deben vacunarse con la VPO. De hacerlo, deben mantenerse alejados del paciente trasplantado por lo menos un mes, tiempo que dura el virus de la poliomielitis en eliminarse por las heces. La indicación para los infantes contactos es VPI IM. Igualmente para los adultos que tengan factores de riesgo ⁵⁸⁻⁶².

Los trabajadores de salud de centros donde se atienden pacientes con cáncer, linfomas, neoplasias y trasplantes, deben estar vacunados, para evitar el riesgo a los pacientes con influenza, varicela y SRP ⁵⁹⁻⁶¹.

Recomendación de vacunación en donantes de MO y de órgano sólido

La inmunización previa del donante, siempre que sea posible, para HB, Hib y Td ha demostrado que puede ayudar al receptor en las primeras etapas de la convalecencia ^{66,67}.

Uso de esteroides

En este grupo entran los pacientes con uso de prednisona VO, IM o EV, a dosis mayor de 2 mg/kg/día o 20 mg/día (o su equivalente para otro esteroide) o administrados por más de 2 semanas ⁵².

Los esteroides tópicos, oftálmicos, inhalados, dérmicos o intra-articulares no entran en este grupo. Tampoco se incluye el uso de esteroides a dosis menores de 20 mg/día o 2 mg/kg/día o usado en forma intermitente ^{52,53}.

Se debe esperar un período no menor de 3 meses después de discontinuar los esteroides antes de

VACUNACIÓN

administrar cualquier vacuna a virus vivos atenuados por el riesgo de infección y un mes antes de la administración del resto de las vacunas del esquema de inmunizaciones en el adulto para asegurar niveles de Acs aceptables ⁵³.

En caso de exposición a sarampión, HA, HB o varicela, es personas susceptibles (con Acs negativos) se debe cumplir con la IG específica ^{52,53}.

Grupo B

Personas infectadas por el VIH ^{52,53,68}.

Se debe comenzar la vacunación en etapas tempranas, cuando la persona infectada aún es asintomática para lograr una mejor respuesta inmunológica. Cuando la infección es diagnosticada en etapas más tardías (recuento de CD4 + 200 cél./μ l) conviene primero instaurar un tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), ya que este ayuda a restablecer el sistema inmunológico y posteriormente iniciar la vacunación ⁶⁸⁻⁷⁰.

Las personas del grupo B no pueden recibir vacunas a virus vivos atenuados excepto la vacuna contra el sarampión cuando los linfocitos CD4 + están por encima de 200 cel/mm³ ⁷⁰.

La vacuna de la varicela no debe administrarse en pacientes infectados por el VIH, pero sí a sus contactos familiares no inmunes ⁵².

Para la prevención de la polio, en pacientes y contactos, se utilizará la inactivada (VPI).

Las vacunas inactivadas, toxoides o de sub-unidades pueden ser administradas todas ellas ⁶⁸⁻⁷⁰:

1. Td: esquema sin vacunación previa: con 3 dosis si no tienen el esquema completo 0,1,6-12 meses. Refuerzo: si tiene vacunas previas.
2. Influenza: anualmente.
3. HB: puede ser necesaria una dosis superior a la habitual (40 μg en esquema 0, 1, 6 y refuerzo) para conseguir un nivel de respuesta protector ⁷¹.
4. Neumococo: indicada, aunque la respuesta sea

subóptima cada 5 años ⁷².

Para los contactos susceptibles: Varicela, SRP, IPV e influenza. Los contactos deben evitar la OPV, de usarla deben alejarse del paciente por lo menos un mes ^{52,53}.

Si el paciente va a realizar viajes a áreas con potencial riesgo, se usarán vacunas inactivadas (HA, Rabia, FT parenteral, encefalitis japonesa, encefalitis transmitida por garrapata). La vacuna contra la FA debe indicarse exclusivamente en pacientes asintomáticos o con un recuento de CD4 + superior a 200 cél./μ l ⁶⁸⁻⁷⁰.

Grupo C

Personas que tienen condiciones médicas que incrementan el riesgo de infecciones ^{52,53}:

1. Enfermedades cardiopulmonares: indicación de VPN23 e influenza ^{52,53}.
2. Asplenia anatómica o funcional: la recomendación se centra en vacunas contra gérmenes encapsulados: neumococo, meningococo y Hib. Además, tienen indicación de la vacuna antigripal anual. Cuando la esplenectomía es electiva, la vacunación debe programarse 2 semanas antes ^{73,74}.
3. Falla renal: insuficiencia renal crónica en tratamiento con hemodiálisis, la vacunación de la HB, antes del tratamiento crónico en hemodiálisis será con dosis habituales de adulto (20 μg) pero cuando la vacunación se realiza cuando la hemodiálisis está ya instaurada la dosis debe ser doble. La pauta acelerada con cuatro dosis 0, 1, 2 y 6 meses es la más eficaz para mejorar la respuesta a la vacuna. Este grupo también tiene indicación de la vacuna contra neumococo e influenza ^{75,76}.
4. Enfermedades hepáticas incluyendo alcoholismo y cirrosis: estos pacientes tienen en muchas ocasiones leucopenia, disminución en la actividad del complemento, defectos de la quimiotaxis y deterioro de la inmunidad celular, lo cual lleva a un incrementado riesgo de neumonías. Por otro lado, la derivación porto-sistémica puede afectar la depuración de bacterias. Se debe administrar vacuna contra neumococo e influenza anual ^{52,53}.

5. Diabetes: estos pacientes a menudo tienen enfermedades cardiovasculares y renales. Se recomienda vacunación para neumococo e influenza ^{52,53}.
6. Desórdenes sanguíneos que precisan tratamiento con factores de coagulación o concentrados hemáticos, las vacunas deben administrarse la mayoría de ellas subcutáneamente. La recomendación se dirige específicamente contra la HA y B, por presentar un riesgo más elevado de infección a estos dos virus ⁷⁷.

Vacunación en personal de salud

I. Inmunizaciones fuertemente recomendadas

1. Hepatitis B

Indicada para los trabajadores (médicos, enfermeras, odontólogos, estudiantes de estas profesiones, personal de limpieza) que tienen contacto con sangre o fluidos potencialmente infectados ^{78,79}.

Aunque la baja prevalencia de infección en el medio hospitalario no hace necesario el estudio serológico prevacunacional para determinar infección previa (AgsHB), la trascendencia de su conocimiento para definir las pautas de actuación ante un accidente con riesgo biológico y las responsabilidades que del mismo se deriven, aconsejan su realización ⁷⁹.

Posterior a la vacunación, 6 semanas después de la última dosis (esquema 0,1,6) se debe realizar el ACsHB para evidenciar la respuesta inmunológica frente a la vacuna. Si el valor de anticuerpos es mayor a 10 UI/L se considerará que hay seroconversión, de ser menor se repetirá el esquema. Las personas que no responden a las 3 dosis iniciales tienen el 30 %-50 % de posibilidades de responder al 2do. Esquema. Las personas no respondedoras deben considerarse susceptibles ^{78,80}.

Condición	Vacuna	Actualización esquema de la infancia							
		Td	Influenza	Neumococo	Hepatitis B	Hepatitis A	TV	Varicela	
Embarazo									
Diabetes, enf. cardiopul. crónica, enf. hepática crónica									
ID Irias, linfoma, leucemia, MT, Qt, RT, esteroides									
IRC, hemodiálisis, transfusión de factores de coagulación									
Asplenia funcional y anatómica, Def C5-C9									
Inf por VIH									

Figura 2. Esquema de vacunación en inmunodeficiencias y casos especiales.

VACUNACIÓN

La IGHB está recomendada cuando hay exposición a sangre o fluidos corporales de paciente AgsHB positivo antes de 7 días en las personas no vacunadas. Dosis: 0,06 mL/kg. Se debe iniciar conjuntamente el esquema de vacunación en sitios diferentes ^{78,79}.

Para las personas expuestas que no han completado el esquema, deben continuar con el mismo y deben recibir además IGHB en 2 dosis ^{78,79}.

Las personas expuestas con inmunidad previa comprobada no requieren tratamiento.

2. Influenza

Uno de los motivos más frecuentes de ausentismo laboral en el medio hospitalario es la gripe, estando ampliamente descrita la transmisión hospitalaria desde los trabajadores y visitantes a los pacientes, y viceversa.

Tiene indicación para todos los trabajadores de salud, con especial atención en personal de atención a pacientes de la tercera edad, unidad de trasplantes, inmunosuprimidos y pacientes con enfermedades cardiovasculares ⁷⁸.

3. SRP

El riesgo de infección de sarampión 13 veces mayor en personal de salud.

En caso de exposición de un trabajador no inmune se deberá separar laboralmente de áreas clínicas donde haya embarazadas o inmunodeprimidos desde el momento de exposición hasta pasados 21 días de la misma, o de haberse infectado tras 5-7 días de aparición del rash. De igual manera, los trabajadores sensibles a infectarse, que no tengan historia clara de infección, vacunación o serología positiva para sarampión, deben evitar trabajar en estas áreas críticas ⁷⁸.

Contraindicada en embarazadas y personas VIH positivas sintomáticas

4. Varicela

Se recomienda inmunizar a los trabajadores con serología negativa de varicela; deben estar debidamente protegidas ya que pueden transmitir estas enfermedades a sus pacientes. En este grupo es prudente evaluar inmunidad posterior a la vacunación por prueba serológica ^{81,82}.

Tabla 4

Profilaxis pos-exposición para hepatitis B

Estado de vacunación del trabajador	Fuente del accidente		
	AgsHB +	AgsHB -	Desconocida
No vacunado	IGHB Iniciar vacunación	Iniciar vacunación	Iniciar vacunación
Previamente vacunado			
ACsHB +	No tratar IGHB	No tratar	No tratar Si la fuente tiene factores de riesgo: IGHB e iniciar vacunación
ACsHB -	Iniciar vacunación	No tratar	
AC desconocidos	Realizar AcsHB: > 10 UI/l: No tratar < 10 UI/l: IGHB + 1 dosis de refuerzo	No tratar	Realizar AcsHB: > 10 UI/l: No tratar < 10 UI/l: 1 dosis de refuerzo y chequear ACs a las 8 semanas

Las estrategias para el manejo de infección nosocomial por varicela incluyen ⁸¹⁻⁸⁵:

- a. Aislar pacientes con varicela o que tuvieron contacto con varicela;
- b. Serología al personal para determinar susceptibilidad e inmunización al personal con serología negativa fundamentalmente en unidades pediátricas o de pacientes inmunodeprimidos (trasplantes, hematología, oncología, VIH);
- c. Reasignar al personal susceptible, es decir, con serología negativa, solo personal con inmunidad comprobada a varicela (historia de haber padecido la infección o IgG para varicela positiva) puede atender pacientes con varicela o sospecha de varicela.
- d. Si el trabajador de salud susceptible es expuesto a varicela, es potencialmente infectante entre 10 y 20 días después de la exposición, por lo que se justifica el reposo por este tiempo. Una persona infectada es infectante hasta que las lesiones dejen de tener secreción serosa. No está indicada la inmunoprofilaxis pasiva con IGVZ en personal de salud.
- e. En caso de producirse rash pos vacunal deberá separarse al trabajador 2 semanas o el tiempo que dure el rash.

Contraindicada en embarazadas y personas VIH positivas sintomáticas.

II. Inmunizaciones que pueden ser indicadas

1. Hepatitis A

Los trabajadores de la salud no tienen riesgo incrementado de padecer HA.

Cuando hay contacto con VHA, se debe administrar IG en un período no mayor a 2 semanas después de la exposición. Conjuntamente se debe iniciar vacunación.

Indicaciones en personal hospitalario ^{38,78}:

1. Manipuladores de alimentos.
2. Trabajadores de áreas asistenciales: en unidades

de neonatología y que atienden a pacientes infectados con incontinencia.

3. Trabajadores de unidades de investigación con primates.
4. Trabajadores que manipulan residuos fecales.

Está indicada además la vacunación cuando existen factores individuales que aumenten el riesgo (ver esquema de inmunizaciones del adulto).

El esquema es 2 dosis separadas por un intervalo de 6 a 12 meses.

1. Poliomielitis:

Se recomienda vacunación de los trabajadores sanitarios no inmunizados que se desempeñan en unidades de neonatos en los que la circulación de los poliovirus pos-vacunales podría generar cuadros clínicos de parálisis flácida ^{47,78}.

También se debe administrar en trabajadores de laboratorios de enterovirus.

Vacunación de viajeros a países con casos de polio salvaje (sudeste asiático y África).

VPI: 0,1,6 IM ⁴⁷.

2. Meningococo

- a. Vacunación a todo el personal cuando se detecta un caso. Además, profilaxis a contactos con rifampicina, ciprofloxacina o ceftriazone (34).
- b. Trabajadores de laboratorio de microbiología con *Neisseria spp* (34-35,86).
- c. Deben de vacunarse también los trabajadores con riesgo individual (ver esquema de vacunación del adulto) ^{34-35,87}.

3. Fiebre tifoidea

Indicada exclusivamente para personas que trabajan en laboratorios microbiológicos en contacto con *Salmonella typhi* ^{9,78}.

Vacuna oral: tres dosis a días alternos. Revacunación completa cada 3-5 años si persiste el riesgo ⁹.

VACUNACIÓN

Vacuna parenteral: Una dosis IM. Revacunar cada 3 años si persiste el riesgo ⁹.

4. Viruela

Recomendada para trabajadores de laboratorios en contacto con el virus ⁷⁸.

5. Tuberculosis

Vacunación indicada cuando la mayoría de los pacientes son resistentes a rifampicina e isoniacida ⁷⁸.

PPD indicado para todos los trabajadores de salud.

III. Inmunizaciones con igual recomendaciones que para la población general

En este grupo entran Td y VPN23 ⁶.

Inmunizaciones para trabajadores inmuno-comprometidos

Contraindicadas vacunas a virus vivos atenuados excepto (Varicela, VPO) SRP para personas con VIH con CD4 + mayor de 200 Cel/mm³ ^{52,53,78}.

El resto de las inmunizaciones tienen igual indicación que para el personal no inmunosuprimido ^{52,53}.

Vacunación en el viajero

Por regla general, las vacunas no tienen un efecto inmediato en el organismo, sino que precisan un tiempo variable para que el sistema inmunológico desarrolle los niveles protectores adecuados. Por esta razón, es recomendable que se inicie la vacunación como mínimo con 4-6 semanas previo a la fecha de partida ⁸⁸.

La vacunación es necesaria siempre que se visite algún país en el que la endemidad de una enfermedad para la que se dispone de vacuna sea alta o muy alta.

Las vacunas a recomendar al viajero dependen por un lado de las características del viajero y por otro lado, de las relativas al viaje. Dentro de las primeras se deben considerar los factores individuales asociados a la susceptibilidad a cada infección y en lo que respecta al viaje, siempre irá en función de la

Tabla 5

Vacunación en trabajadores de la salud

Immunizaciones fuertemente recomendadas	Hepatitis B Influenza SRP Varicela
Immunizaciones que pueden ser indicadas	Hepatitis A Polio Meningococo Fiebre tifoidea Viruela TBC
Immunizaciones con igual indicación que para la población general	Td VPN23

duración del mismo y del país de destino ⁸⁸.

Además el hecho de realizar un viaje debe aprovecharse para realizar aquellas vacunaciones que siendo recomendables en el adulto en general, no se suelen realizar de forma sistemática.

Las vacunas recomendadas se pueden dividir en tres grandes grupos:

I. Vacunas de uso rutinario

Las vacunas que se recomiendan en prácticamente todos los destinos: HA, HB, Td, FT.

1. Td: en todas las personas no inmunizadas ^{23,88}
2. Hepatitis A: está indicada la vacunación en todos aquellos viajeros que se desplacen a zonas endémicas de hepatitis A o personas que vayan a residir en ellas por un período superior a 6 meses y que se encuentren en riesgo (ver esquema de inmunizaciones del adulto). La vacuna debe ser administrada como mínimo un mes antes del viaje. Debido a que la protección puede no ser completa antes de 4 semanas de vacunación, las personas que van a viajar a áreas de alto riesgo en un período menor de un mes, deben recibir protección con IG a dosis de 0,02 mg/kg y a 0,06 mg/kg si el viaje tiene una duración mayor de 2 meses.

Se consideran zonas endémicas de hepatitis A: África, gran parte de América del Sur, Mediterráneo Oriental, sudeste Asiático, China y las islas del Pacífico excepto Australia, Nueva Zelanda y Japón ⁸⁹.

3. Hepatitis B: está indicada en todos aquellos viajeros que se desplacen a zonas endémicas de hepatitis B y que vayan a tener relaciones sexuales con residentes del país de destino, personas pertenecientes a algún grupo de riesgo (ver esquema de inmunizaciones del adulto), o cuando por las características del viaje o de la actividad profesional exista mayor peligro de accidentes o probabilidad de requerir asistencia sanitaria dadas las menores garantías sanitarias en el despistaje de donantes y en el uso de materiales desechables y adecuados sistemas de esterilización ^{39,88}.

Se consideran zonas endémicas de hepatitis B: África, gran parte de América del Sur, Mediterráneo Oriental, Sudeste Asiático, China y las islas del Pacífico excepto Australia, Nueva Zelanda, Japón y los países del Este Europeo ⁸⁸.

En el caso de los viajeros internacionales en los que sea necesaria una pauta de administración rápida, se podrá realizar con la pauta 0-1-2 meses, que al proporcionar una protección algo menor, requiere una cuarta dosis a los 12 meses.

4. Fiebre tifoidea: aunque su distribución es mundial, los países en que las condiciones higiénico sanitarias son más deficientes suponen un riesgo mayor para el viajero, sobre todo, determinadas zonas de la India, África y Sudamérica.

La vacuna oral está contraindicada en inmunodeprimidos, viajeros sometidos a tratamientos antibióticos, antipalúdicos e igual que la forma parenteral ⁹.

II. Vacunas recomendables según el destino

1. Meningococo tetravalente: Indicada para viajeros que se dirigen a África sub-Sahariana, el llamado "cinturón de la meningitis": (Kenia, Uganda, República Centroafricana, Camerún, Nigeria, Costa de Marfil, Liberia, Sierra Leona, Gambia, Guinea, Togo, Benin, Senegal, Mali, Níger, Chad, Sudán y Etiopía); y a Burundi, Tanzania, Zambia

y Burkina Faso ^{34,88}. Dosis 0,5 mL SC.

2. Encefalitis japonesa: Es muy frecuente en zonas de arrozales de toda Asia, incluyendo el este de Rusia, Japón, China, India, Pakistán y el sudeste asiático. Se administra en tres dosis de 0,5 mL SC, en la pauta 0-7-28 días, recomendándose un refuerzo, en caso de mantenerse el riesgo, cada dos años ⁸⁸.
3. Encefalitis transmitida por garrapatas: la vacunación frente a esta enfermedad se indica en aquellos viajeros que se dirijan a zonas forestales de Europa Central y del Este, por períodos superiores a tres semanas, sobre todo si van a realizar actividades de caza, recolección de setas, acampada u otras actividades que supongan contacto directo con garrapatas, vectores transmisores de la enfermedad y si la época en que viajan coincide con la época primaveral. La primovacunación consiste en tres dosis de 0,5 mL IM en la pauta 0-1,3-,/12 meses, recomendándose un refuerzo en caso de riesgo cada 3-5 años ⁸⁸.
4. Rabia: Bangla Desh, Bolivia, China, Ecuador, Etiopía, Méjico, India, Filipinas y Tailandia son los países de mayor endemia ¹¹.

La pauta de vacunación pre-exposición consta de tres dosis de 1 mL los días 0,7,21 ó 28, intramusculares. De mantenerse el riesgo se recomienda la determinación de anticuerpos neutralizantes cada 6 a 24 meses y la administración de una dosis de refuerzo si los títulos son menores de 1 UI/mL por ELISA ^{11,88}.

Pauta de vacunación pos-exposición: en las personas previamente inmunizadas o con nivel de anticuerpos protectores insuficiente: dos dosis con vacuna los días 0 y 3. En los no vacunados 5 dosis (pauta 0, 3, 7, 14, 28-30) de vacuna e IGR ¹¹.

III. Vacunas obligatorias

1. Fiebre amarilla: es la única vacuna considerada obligatoria en determinados países y sujeta a reglamentación internacional. Los 16 países que exigen la vacunación de FA como requisito de entrada son: Benin, Burkina Faso, Camerún, Congo, Costa de Marfil, Gabón, Ghana, Guayana

VACUNACIÓN

Francesa, Liberia, Mali, Níger, República Centroafricana, República Democrática de Congo, Ruanda, Santo Tomé y Príncipe y Togo ^{46,88}.

2. Meningococo tetravalente: A los peregrinos que se dirigen a la Meca se les exige la vacuna tetravalente frente a meningococo. Dosis: 0,5 mL SC ^{34,88}.

IV. Vacunas recomendadas para viajeros con inmunodeficiencias.

Los viajeros con inmunodeficiencias severas (Grupo A), tienen contraindicación para el uso de vacunas vivas atenuadas (SRP, Varicela, OPV, FT, FA) ⁵².

Cuando van a viajar a áreas endémicas para hepatitis A, pueden usar profilaxis con IG.

Para viajes a áreas con epidemia de polio o fiebre tifoidea inactivada, pueden usar OPV y respectivamente. Siempre es preferible evitar el riesgo ^{52,88}.

Las personas infectadas por el VIH tienen indicación de rutina para las vacunas Td, neumococo, HB e influenza ⁹⁰.

En general, las personas con VIH pueden recibir dependiendo del destino vacunas contra la HB, rabia, meningococo y encefalitis japonesa con las mismas indicaciones que para personas seronegativas para VIH. Asimismo pueden administrarse las vacunas inactivadas VPI y FT ⁶⁸.

La mayoría de vacunas de virus vivos atenuados están contraindicadas. Sin embargo, la vacuna contra sarampión se puede administrar si el paciente tiene más de 200 linfocitos CD4+/mm³. En pacientes severamente inmunocomprometidos susceptibles (CD4+ menor de 200 cel/mm³) debe considerarse el uso de IG cuando van a viajar a zonas endémicas de sarampión ⁷⁰.

La misma conducta debe cumplirse con la vacuna contra la FA. Los viajeros asintomáticos y con CD4+ mayor de 200 cel/mm³ que van a viajar a zonas endémicas y no pueden evitar la exposición pueden usar la vacuna. Caso contrario ocurre con los viajeros sintomáticos en quienes no está indicada la vacuna y deben ser advertidos del riesgo y de los métodos de evitar las picaduras de mosquitos ⁸⁸.

III. Vacunación en viajeros de la tercera edad.

La vacunación en viajeros de la tercera edad no difiere de la vacunación del adulto joven. Sin embargo, los ancianos con frecuencia no han cumplido un esquema de inmunización completo en el pasado o padecen de alguna condición médica crónica. Como consecuencia, son susceptibles a enfermedades del viajero con mayor frecuencia ⁹¹.

A las personas de edad avanzada se les debe ofrecer protección contra Td, poliomielitis, HB, HA, influenza y neumococo ⁶.

Vacunación en inmigrantes

Las personas inmigrantes proceden a menudo de comunidades socio-económicamente deprimidas lo que suele significar una alta probabilidad de que estén insuficiente o incorrectamente vacunados y, por tanto, expuestos a agentes infecciosos ante los que la población autóctona suele estar inmunizada.

Solo se considerará que existe evidencia de vacunación previa ante dosis debidamente documentadas de forma escrita. La existencia de documentación sobre vacunación previa en personas adultas es poco habitual por lo que, en muchas ocasiones la opción será iniciar un calendario de vacunación de adultos.

Las recomendaciones de vacunación para la población inmigrante adulta son las siguientes ⁸⁸:

1. Td: Iguales recomendaciones que para el adulto sano.
2. Hepatitis B: La hepatitis B es endémica en muchos países por lo que se recomienda realizar marcadores previos a la vacunación (HbsAg, AntiHBs Ac y antiHBc Ac) en aquellas personas procedentes de países endémicos (todos aquellos no pertenecientes al Norte y Este de Europa, Norteamérica, Méjico, sur de Sudamérica, Australia y Nueva Zelanda).
3. Polio: Esta vacunación no se recomienda de forma rutinaria en las personas adultas, pero se aconseja la vacunación de personas inmigrantes de países en los que todavía existe circulación del poliovirus salvaje (Afganistán, Angola, Bangladesh, Benín, Bulgaria, Cabo verde, Chad, Congo, Costa

de Marfil, Egipto, Eritrea, Etiopía, Gabón, Gambia, Ghana, Guinea, India, Indonesia, Irán, Iraq, Mauritania, Myanmar, Mozambique, Nepal, Níger, Nigeria, Pakistán, República Centroafricana, República democrática del Congo, Sierra Leona, Somalia, Sudán, Tailandia y Yemen).

La presencia de infección por VIH es un factor a considerar en personas provenientes de zonas geográficas con alta prevalencia de esta infección. Esta circunstancia desaconseja la utilización de VPO, por lo que debería utilizarse VPI.

4. SRP: Iguales recomendaciones que para el adulto sano.
5. Hepatitis A: Para todos los inmigrantes excepto los provenientes de Australia, Canadá, Estados Unidos, Europa Occidental, Japón y Nueva Zelanda.

Independientemente de su condición de inmigrantes, se administraran también las vacunas necesarias según riesgos y patologías de base.

Tabla 6

Recomendaciones de vacunación para viajeros e inmigrantes

Viajeros	Uso rutinario	Td, HA, HB, FT
	Según destino	Meningococo, Encefalitis Japonesa, Encefalitis transmitida por Garrapatas, Rabia
	Obligatorias	FA, Meningococo
Inmigrantes		Td, HB, HA, Polio, SRP+ Esquema del adulto según riesgo

REFERENCIAS B

1. Centers for Disease Control and Prevention. Update on Adult Immunization Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR*. 1991;40:(RR-12).
2. Nichol KL, Zimmerman RK. Generalist and subspecialist physicians' knowledge, attitudes and prac-

tices regarding influenza and pneumococcal vaccinations for elderly and other high-risk patients: A nationwide survey. *Arch Intern Med*. 2001;161:2702-2708.

3. Plotkin S, Plotkin SA. *A Short History of Vaccination, Vaccines*. 4ª edición. Plotkin Oriensyein Saunders Editorial; 2004;1:1-15.
4. Couch RB. *Vaccines. Clinical Immunology Principles and practice*, Robert Rich. Mosby Editorial; 1996;37:594-608.
5. Inge L D. Adult Immunization. A necessary reminder. *Drug Topics*. 2004;5:77-86.
6. Centers for Disease Control and Prevention. General Recommendations on Immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2002;51(RR-3):18-19.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Simultaneous administration of varicella vaccine and other recommended childhood vaccines—United States, 1995–1999. *MMWR*. 2001;50:1058-1061.
8. Brickman HF, Beaudry PH, Marks MI. Timing of tuberculin tests in relation to immunization with live viral vaccines. *Pediatrics*. 1975;55:392-396.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Typhoid immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 1994;43(RR-14):1-7.
10. Horowitz H, Carbonaro CA. Inhibition of the *Salmonella typhi* oral vaccine strain, Ty21a, by mefloquine and chloroquine. *J Infect Dis*. 1992;166:1462-1464.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Human Rabies Prevention - United States, 1999: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 1999;48(No. RR-1):1-21.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella: Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 1999;48(RR-6):1-5.
13. Siber GR, Werner BC, Halsey NA, et al. Interference of immune globulin with measles and rubella immunization. *J Pediatr*. 1993;122:204-211.
14. Starr S, Berkovich S. Effects of measles, gamma-globulin-modified measles and vaccine measles on the tuberculin test. *N Engl J Med*. 1964;270:386-391.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Measles, mumps, and rubella—vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 1998;47(RR-8):1-57.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Update:

- Vaccine Side Effects, Adverse Reactions, Contraindications, and Precautions Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 1996;45(RR-12):1-42.
17. Grabenstein JD. Clinical management of hypersensitivities to vaccine components. *Hospital Pharmacy*. 1997;32:77-87.
 18. Murphy KR, Strunk RC. Safe administration of influenza vaccine in asthmatic children hypersensitive to egg proteins. *J Pediatr*. 1985;106:931-933.
 19. Sakaguchi M, Ogura H, Inouye S. IgE antibody to gelatin in children with immediate-type reactions to measles and mumps vaccines. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96:563-565.
 20. Sakaguchi M, Yamanaka T, Ikeda K, et al. IgE-mediated systemic reactions to gelatin included in the varicella vaccine. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:263-264.
 21. Reitschel RL, Bernier R. Neomycin sensitivity and the MMR vaccine. *JAMA*. 1981;245:571.
 22. Centers for Disease Control and Prevention. Thimerosal in vaccines: A joint statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Service. *MMWR*. 1999;48:563-565.
 23. Centers for Disease Control and Prevention. Diphtheria, tetanus and pertussis. Recommendations for vaccine use and other preventive measures. *MMWR*. 1991;40:1-28.
 24. American Academy of Family Physicians AAFP. Clinical Recommendations for Immunizations. [Internet]. [Fecha de consulta 10-12-2004]. Disponible en: <http://www.aafp.org/x10631.xml>
 25. Adult Immunizations. Massachusetts Recommendations and Requirements for 2003. [Internet]. [Fecha de consulta 10-12-2004]. Disponible en: www.state.ma.us/dph/cdc/epii/imm/adult
 26. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2004;53(RR-6).
 27. Centers for Disease Control and Prevention. Control and prevention of rubella: Evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome. *MMWR*. 2001;50(RR-12):1-24.
 28. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 1997;46(RR-8):1-24.
 29. Whitney CG, Schaffner S, Butler JC. Rethinking recommendations for use of Pneumococcal vaccines in adults. *Clin Infect Dis*. 2001; 33:662-675.
 30. Lee CJ. Advances in Pneumococcal Vaccines. *Infect Med*. 1999;16:604-607.
 31. Artz AS, Ershler WB, Longo DL. Pneumococcal vaccination and revaccination of older adults. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16:308-318.
 32. Jackson LA, Benson P, Sneller VP, et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA*. 1999;281:243-248.
 33. Cornu C, Yzèbe D, Leophonte P, Gaillat J, Boissel JP, Cucherat M. Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: A meta-analysis of randomized trials. *Vaccine*. 2001;19:4780-4790.
 34. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of meningococcal disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2000;49(RR-7):1-10.
 35. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Juges JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med*. 2001;344:1378-1388
 36. Navarro-Alonso JA. La inmunización activa frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo B. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:513-519.
 37. Centers for Disease Control and prevention. Prevention and Control of Infections with hepatitis viruses in correctional settings. *MMWR*. 2003;52(RR-1):1-44.
 38. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 1999;48(RR-12):1-37.
 39. Keating GM, Noble S. Recombinant hepatitis B vaccine (Engerix-B): A review of its immunogenicity and protective efficacy against hepatitis B. *Drugs*. 2003;63:1021-1025.
 40. European Consensus group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet*. 2000;355:561-565.
 41. Brent RL. Immunization of pregnant women: Reproductive, medical and societal risks. *Vaccine*. 2003;21:3413-3421.
 42. Glezen WP, Alpers M. Maternal Immunization. *Clin Infect Dis*. 1999;28:219-224.
 43. Baker CJ, Rench MA, Edwards MS, et al. Immunization of pregnant women with a polysaccharide vaccine of group B streptococcus. *N Engl J Med*. 1988;319:1180-1185.
 44. O'Dempsey TJD, McArdle T, Ceesay SJ, et al. Immunization with a pneumococcal capsular polysaccharide

- vaccine during pregnancy. *Vaccine*. 1996;14:963-970.
45. Carvalho AA, Giampaglia AMS, Imura I, et al. Maternal and infant antibody response to meningococcal vaccination in pregnancy. *Lancet*. 1977;2:809-811.
 46. Centers for Disease Control and Prevention. Yellow fever vaccine: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1990;39(RR-6):1-6.
 47. Centers for Disease Control and Prevention. Poliomyelitis prevention in the United States: Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2000;49(No. RR-5):1-22.
 48. Linder N, Ohel G. In utero vaccination. *Clin Perinatol* 1994;21:663-674.
 49. Shahid NS, Steinhoff MC, Hoque SS, et al. Serum, breast milk, and infant antibody after maternal immunization with pneumococcal vaccine. *Lancet*. 1995;346:1252-1257.
 50. Englund JA, Mbawuiki IN, Hammill H, et al. Maternal immunization with toxoid for passive antibody protection in young infants. *J Infect Dis*. 1993;168:647-656.
 51. Englund JA, Glezen WP, Turner C, et al. Transplacental antibody transfer and following maternal immunization with polysaccharide and conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccines. *J Infect Dis*. 1995;171:99-105.
 52. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Use of vaccines and immune globulins in persons with altered immunocompetence. *MMWR*. 1993;42(RR-4):1-18.
 53. Hibberd PI, Rubin RH. Approach to immunization in the immunosuppressed host. *Infect Dis North Am*. 1990;4:123-142.
 54. Avery RK. Immunizations in adult immunocompromised patients: Which to use and which to avoid. *Cleveland Clin J M*. 2001;68:337-348.
 55. Ambrosino DM, Molrine DC. Critical appraisal of immunization strategies for prevention of infection in the compromised host. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1993;7:1027-1050.
 56. Molrine DC, Hibberd PL. Vaccines for transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am*. 2001;15:273-305.
 57. Adell C, Bayas JM, Vilella A, Perales M, Vidal J, Bertran MJ, et al. Vacunación de pacientes receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:405-409.
 58. Rowe JM, Ciobanu N, Ascensao J, Stadtmauer EA, Weiner RS, Schenkein DP, et al. Recommended guidelines for the management of autologous and allogeneic bone marrow transplantation. *Ann Intern Med*. 1994;120:143-158.
 59. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: Recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *MMWR*. 2000;49(RR-10):1-125.
 60. Duchini A, Goss JA, Karpen S, Pockros PJ. Vaccinations for adult solid-organ transplant recipients: Current recommendations and protocols. *Clin Microbiol Review*. 2003;16:357-364.
 61. Guinan EC, Molrine DC, Antin JH, Lee MC, Weinstein HJ, Sallan SE, et al. Polysaccharide conjugate vaccine responses in bone marrow transplantation patients. *Transplantation*. 1994;57:677-684.
 62. Ljungman P, Cordonnier C, De Bock R, Einsele H, Engelhard D, Grundy J, et al. Immunizations after bone marrow transplantation: Results of a European survey and recommendations from the infectious diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1995;15:455-460.
 63. De la Cámara R, Bischofberger C, Campins M, Carreras E. Inmunización postrasplante de progenitores hematopoyéticos: revisión y recomendaciones. *Med Clin (Barc)*. 1998;110:146-155.
 64. Singhal S, Mehta J. Reimmunization after blood or marrow stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1999;23:637-646.
 65. Somani J, Larson RA. Reimmunization after allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Med*. 1995;98:389-398.
 66. Molrine DC, Antin JH, Guinan EC, Soiffer RJ, MacDonald K, Malley R, et al. Donor immunization with pneumococcal conjugate vaccine and early protective antibody responses following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2003;101:831-836.
 67. Molrine DC, Guinan EC, Antin JH, Parson SK, Weinstein HJ, Wheeler C, et al. Donor immunization with *Haemophilus influenzae* type b (Hib)-conjugate vaccine in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 1996;87:3012-3018.
 68. Pollet C, Paul SM, Morgan R. Immunizations in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2003;100(Suppl 9):32-43.
 69. Rousseau MC, Moreau J, Delmont J. Vaccination and HIV: A review of the literature. *Vaccine*. 1999;18:825-

- 831.
70. Lange ChG, Lederman MM, Medvik K, Asaad R, Wild M, Kalayjian R, et al. Nadir CD4 count may predict immunity: Nadir CD4+ T-cell count and numbers of CD28+ CD4+ T-cells predict functional responses to immunizations in chronic HIV-1 infection. *AIDS*. 2003;17:2015-2023.
71. Rey D, Krantz D, Partisani M, Schmitt MP, Meyer P, Libbrecht E, et al. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine* 2000;18:1161-1165.
72. Rodríguez-Barradas MC, Alexandraki I, Nazir T, Foltzer M, Musher DM, Brown S, et al. Response of human immunodeficiency virus-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy to vaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Clin Infect Dis*. 2003;37:438-447.
73. Balmer P, Falconer M, McDonald P, Andrews N, Fuller E, Riley C, et al. Immune response to meningococcal serogroup C conjugate vaccine in asplenic individuals. *Infect Immun*. 2004;72:332-337.
74. Davidson RN, Wall RA. Prevention and management of infections in patients without a spleen. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7:657-660.
75. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for Preventing Transmission of Infections among Chronic Hemodialysis Patients. *MMWR*. 2001;50(RR-5):1-63.
76. Fleischmann EH, Kruppenbacher J, Bock HL, Weber M. Active immunization against hepatitis A in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:1825-1828.
77. Makris M, Conlon CP, Watson HG. Immunization of patients with bleeding disorders. *Haemophilia* 2003;9:541-546.
78. Centers for Disease Control and Prevention. Immunization of health-care workers: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR*. 1997;46(RR-18):1-42.
79. Centers for Disease Control and Prevention. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR*. 2001;50(RR-11).
80. Floreani A, Baldo V, Cristofolletti M, Renzulli G, Valeri A, Zanetti C, et al. Long-term persistence of anti-HBs after vaccination against HBV: An 18 year experience in health care workers. *Vaccine*. 2004;22:608-611.
81. Josephson A, Karanfil L, Gombert ME. Strategies for the management of varicella-susceptible health care workers after a known exposure. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1990;11:309-313.
82. Preblud SR. Nosocomial varicella: Worth preventing but how? *Am J Public Health* 1988;78:13-15.
83. Sayre MR, Lucid EJ. Management of varicella-zoster virus-exposed hospital employees. *Ann Emerg Med*. 1987;16:421-424.
84. Stover BH, Cost KM, Hamm C, Adams G, Cook LN. Varicella exposure in a neonatal intensive care unit: Case report and control measures. *Am J Infect Control*. 1988;16:167-172.
85. Ferson MJ, Bell SM, Robertson PW. Determination and importance of varicella immune status of nursing staff in a children's hospital. *J Hosp Infect*. 1990;15:347-351.
86. Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory-acquired meningococcal —United States, 2000. *MMWR*. 2002;51:141-144.
87. Morgan BP, Orren A. Vaccination against meningococcus in complement-deficient individuals. *Clin Exp Immunol*. 1998;114:327-329.
88. Webster G, Barnes E, Dusheiko G, Franklin I. Protecting travelers from hepatitis A. *BMJ* 2001;322:1194-1195.
89. Castelli F, Patroni A. The human immunodeficiency virus-infected traveler. *Clin Infect Dis*. 2000;31:1403-1408.
90. Leder K, Weller P, Wilson M. Travel Vaccines and Elderly Persons: Review of Vaccines Available in the United States. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1553-1566.

Eficacia de la intervención breve para la cesación del consumo de tabaco

Edmundo Angeles Silva*, Edgar A. Castañeda Figueroa*, Angela M. Catari Vadel*, Geisel D. Daza Alvarado*,
Auris Flores de Finizola**, Aduccio R. Morales Pernalete***

RESUMEN

Se realizó un estudio, cuyos objetivos fueron: a) determinar la eficacia de la intervención breve para la cesación del consumo de tabaco, en términos de las etapas motivacionales de Prochaska y b) identificar los factores determinantes de la eficacia de la intervención breve para la cesación del consumo de tabaco. El estudio se realizó en las Consultas de Medicina Interna del Ambulatorio Urbano tipo II "Cerritos Blancos" de Barquisimeto – Estado Lara, en el período julio – noviembre 2003. De los 41 pacientes asignados aleatoriamente, 25 terminaron el estudio, 14 del grupo experimental y 11 del grupo control. A ambos grupos se les aplicaron dos intervenciones estándar y al experimental, adicionalmente, dos intervenciones breves. El 71,43 % de los pacientes alcanzó la cesación del consumo de tabaco con dos intervenciones breves, cuya etapa motivacional, al inicio del estudio, era de preparación en la mayoría. Se observó que dos intervenciones breves ($P = 0,003$) fueron más eficaces que una sola ($P = 0,04$), y aún más que dos intervenciones estándar. La intervención breve, fue un factor protector, fortaleciendo la disposición del paciente para dejar de fumar. Ningún factor estudiado fue determinante de la eficacia de la intervención breve para la cesación del consumo de tabaco.

Palabras clave: Eficacia. Intervención breve. Cesación. Tabaco.

ABSTRACT

This study was done with the purpose of: determining the efficacy of brief intervention in terms of Prochaska's motivational levels and identifying the determining factors for tobacco consumption cessation. It took place in a rural ambulatory setting of internal medicine in Barquisimeto, Venezuela from July to November 2003. Of the 41 patients randomly assigned, 25 completed the study, 14 of them were in the experimental group and 11 were controls. Two standard interventions were applied to both groups and two brief additional interventions to the experimental one. Most of the patients in the experimental group were at the preparation level at the beginning of the study. After the two brief interventions, 71,43 % reached the action level. It was found that two brief interventions ($P = 0,003$) were more effective than only one ($P = 0,04$), and even more than two standard interventions. The brief intervention, was a protecting factor [Relative Risk (RR) = 0,55 and 0,31]. None of the factors investigated influenced the efficacy of brief intervention.

Key words: Efficacy. Brief intervention. Cessation. Tobacco.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió el tabaco como una droga, que por su uso extendido debe considerarse como un problema de salud pública y como la principal causa prevenible de pérdida de salud y de muerte¹. El tabaquismo es una adicción

* Médico Cirujano egresado de la Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA).

** Médico Cardiólogo – Profesora Asociada – UCLA.

*** Médico Internista – UCLA.

INTERVENCIÓN BREVE

producida por el consumo de nicotina del tabaco, y ha sido considerada como una enfermedad crónica incluida por los expertos de la OMS, en el Código Internacional de Enfermedades (CIE-10) ². El Ministerio de Salud y Desarrollo Social debería promover, apoyar y coordinar la implantación de la intervención breve como estrategia sistemática, para la cesación del consumo de tabaco, en los Centros de Atención Primaria de Salud, y del mismo modo, se recomienda a las Facultades de Medicina, la incorporación de la intervención breve para la cesación del consumo de tabaco y otras adicciones en sus currícula, a fin de formar profesionales de la salud con dominio de esta técnica terapéutica, de tal manera que la aplique en su práctica profesional diaria y asimismo se incorpore en la lucha antitabáquica mundial.

De acuerdo a Fakhfakh (1996), la condición de consumo de cigarrillo, se clasifica así: a. Fumador activo: todo individuo que consuma cigarrillos, ya sea ocasional o diariamente. b. Fumador pasivo: todo individuo que no es fumador, pero que esté expuesto al humo del cigarrillo del medio ambiente donde se encuentra. c. No fumador: todo individuo que nunca ha fumado. d. Ex-fumador: todo individuo quien ha fumado, pero cesó el consumo ³. Para efecto de este estudio se consideró el tabaquismo como el consumo de cigarrillos y se consideró fumador a todo individuo que lo consumía ya fuese ocasional o diariamente por un tiempo indeterminado durante los últimos seis meses.

El tratamiento primario de un paciente fumador está dirigido hacia un cambio de conducta. En tal sentido, para alcanzar la cesación del consumo de tabaco, se ha propuesto la intervención breve, que es un conjunto de estrategias aplicadas en un tiempo limitado, dirigidas a reducir o suspender el consumo de tabaco. Estas estrategias fueron creadas, en 1994, por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos con la colaboración de la Agencia de Políticas de Cuidado de la Salud e Investigación (AHCPR) y del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC). Múltiples investigadores realizaron una revisión de 3 000 artículos relacionados con técnicas para la cesación del tabaco desde 1976 hasta 1994 y en surgió el consenso de que la intervención breve debe abarcar 5 estrategias ⁴:

1. Identificación de fumadores. Preguntar al paciente

si fuma.

2. Implantación de un plan para dejar de fumar. El consejo debe ser: a) claro: “Yo pienso que es importante para usted dejar de fumar ahora y yo le ayudaré”. b) fuerte: “Como su médico, quiero que sepa que dejar de fumar es lo más importante que puede hacer para proteger su salud”. c) personalizado: Dirigido a la problemática de cada paciente (si tiene niños, estado de salud, etc.).
3. Determinación del estado de motivación para dejar de fumar.

Para determinar el estado de motivación, se estableció el modelo de 7 etapas psicológicas de Prochaska, por las cuales cada persona que quiere o no dejar de fumar pasa inevitablemente, en forma consciente o inconsciente. Tales etapas son las siguientes:

- a. Precontemplación: existe resistencia al cambio (el fumador no considera el cambio como posibilidad).
- b. Contemplación: el cambio se percibe en el horizonte (el individuo considera el cambio como posibilidad).
- c. Preparación: el fumador está condicionándose para el cambio (en un período de 30 días, más un intento serio en los 12 meses previos).
- d. Acción: se produce un cambio, es decir, el fumador cesa el consumo de tabaco.
- e. Mantenimiento: persiste el cambio durante un mínimo de 6 meses.
- f. Recaída: cualquier retroceso en el proceso de cambio
- g. Terminación: sale del ciclo de cambio ⁵.

Según la etapa de motivación en la que se encuentre el paciente, se establecen las metas terapéuticas:

- a. En precontemplación: se hace surgir la duda, se aumenta la percepción sobre el riesgo de la conducta actual y se explican los beneficios del cambio.

- b. En contemplación: se orienta a cambiar de decisión, evocando motivos para el cambio e informando los beneficios del cambio.
- c. En preparación: se ayuda al paciente a escoger la mejor aproximación para la acción, es decir, fortalecer la auto-eficacia.
- d. En la acción: se apoya al paciente para que inicie los pasos hacia el cambio.
- e. En mantenimiento: se ayuda al paciente a identificar y usar estrategias de prevención de recaídas.
- f. En recaída: se apoya al individuo a reasumir los procesos de cambio sin desmoralizarse ⁵.

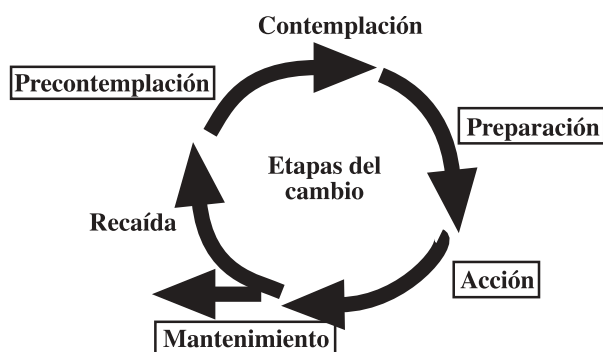


Figura 1. Modelo de etapas del cambio de Prochaska.

Si el paciente está motivado en la consulta inicial, se continúa con la aplicación de la estrategia 4; si no desea dejar de fumar se aplica la intervención motivacional, la cual se caracteriza por las 4 R ⁴:

- a. Relevancia: la información motivacional dada al paciente tiene mayor impacto si ésta es relevante para él, por su comorbilidad asociada, su familia, su situación social y/o la presencia de niños en el hogar.
- b. Riesgo: debe preguntarse al paciente el aspecto negativo de fumar. Se debe recalcar lo más importante para el paciente e insistir en que cualquier tipo de tabaco (“light”, con filtro, etc.) es riesgoso para desarrollar enfermedades agudas y crónicas.
- c. Recompensa: se pregunta al paciente los beneficios potenciales de dejar de fumar, resaltando los más importantes para él. Ejemplo: mejora de su salud, del sentido del olfato y del gusto, mejora la salud de los niños, además que es un buen ejemplo para ellos. Se incrementa la sensación de bienestar físico y psicológico, ahorra dinero, elimina el mal olor del tabaco y deja de preocuparse por cesar el consumo.
- d. Repetición: debe repetirse cada vez que el paciente pierda la motivación.

Asistencia y ayuda al paciente en la cesación. Se fija una fecha para la cesación por medio de un contrato con el paciente. Se informa a la familia, amigos, compañeros de trabajo, porque requiere apoyo y entendimiento por parte de ellos. Revisar intentos anteriores para la cesación y preguntar ¿qué le ayudó? y ¿qué lo llevó a la recaída? Anticipar al paciente los desafíos de dejar el cigarrillo, tales como, los síntomas de abstinencia y el riesgo de aumento de peso.

Otras medidas claves para la cesación eficaz son: a. Abstinencia total, es decir, ni una inhalación después de la fecha de cesación. b. Abstinencia del consumo de alcohol durante el proceso de cesación. c. Otros fumadores en la casa deben considerar dejar de fumar o dejar de hacerlo delante del paciente.

Fijación de un cronograma de seguimiento. Se realiza personalmente o por teléfono, la siguiente consulta debe ser próxima, una semana después de la fecha de cesación y luego al mes. Durante la visita de seguimiento se debe dar un reforzamiento positivo y felicitar por el triunfo. Si el paciente fumó, revisar las circunstancias y recomendar la abstinencia total. Identificar los problemas y anticipar los retos a vencer. Asesorar en el uso de terapia de reemplazo de nicotina y sus problemas. Considerar referir a un programa intensivo especializado. En resumen para ayudar a los pacientes a dejar de fumar es preciso saber que la cesación de esta adicción es un proceso. Durante el

INTERVENCIÓN BREVE

mismo se aplica el uso de las “AAA”: averiguar, apoyar y ayudar, según el tipo de intervención ⁴.

- a. Averiguar: determinar status y antecedentes de tabaquismo. Evaluar los intentos de cesación previos. Evaluar la motivación para dejar de fumar y determinar el nivel de adicción.
- b. Apoyar: dar soporte al fumador, dependerá si éste desea o no dejar de fumar; si lo desea, reforzar la decisión, entregar folletos, programar una consulta específica sobre la cesación de tabaco. Si no desea dejar de fumar, expresarle preocupación por su salud, recomendarle dejar de fumar respetando el criterio del fumador; explicar los riesgos del tabaquismo pasivo y los beneficios de la cesación y realizar un seguimiento.
- c. Ayudar: enfrentar las inquietudes del fumador, proporcionarle materiales educativos, negociar una fecha para dejar de fumar, determinar un plan de tratamiento incluyendo estrategias prácticas, ofrecer apoyo constante y programar consultas de control.

Fundamentado en este conjunto de estrategias, se desarrolló el presente estudio cuyos objetivos fueron: 1. Determinar la eficacia de la intervención breve para la cesación del consumo de tabaco, en términos de las etapas motivacionales de Prochaska y 2. Identificar los factores determinantes de la eficacia de la intervención breve para la cesación del consumo de tabaco.

El alcance de este estudio se tradujo en una disminución del número de consumidores de tabaco, lo cual incidirá a largo plazo, de mantenerse dicha conducta, en una reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares, pulmonares y cáncer, entre otras. Igualmente permitió crear y mantener en el centro ambulatorio un sistema para promover la cesación del consumo de tabaco, el cual consistió en la incorporación de la intervención breve a la historia clínica. Finalmente permitió sentar un precedente para futuros estudios similares en otros centros de atención primaria de salud.

MÉTODOS

Se realizó una investigación de tipo explicativa experimental, en la cual se evaluó la eficacia de la

intervención breve para la cesación del consumo de tabaco en pacientes que acudieron a las consultas de Medicina Interna del Ambulatorio Urbano tipo II “Cerritos Blancos”, en Barquisimeto – Estado Lara. La población estuvo constituida por todos los pacientes que acudieron a dichas consultas durante el lapso julio-octubre 2003. La muestra quedó constituida por 41 pacientes mayores de 18 años, quienes no hubiesen participado en consultas previas de intervención breve para la cesación del consumo de tabaco. De estos 41 individuos, 21 fueron asignados aleatoriamente al grupo experimental y 20 al grupo control. En cada grupo hubo una pérdida de 7 y 9 individuos respectivamente. Finalmente el estudio fue realizado con 14 pacientes en el grupo experimental y 11 pacientes en el grupo control.

El procedimiento de este estudio fue el siguiente: a. Solicitud del consentimiento escrito de los pacientes. b. Aplicación de un instrumento para determinar la etapa motivacional de Prochaska de los pacientes. c. A cada sujeto del grupo experimental se le aplicó otro instrumento que determinó la presencia de factores que pudieran ser determinantes en la eficacia de la intervención breve, tales como: adicción a otras drogas lícitas e ilícitas, presencia de ansiedad y/o depresión, consumo de tabaco en el núcleo familiar y asociación de enfermedades crónicas. d. A cada grupo se entregó, en dos oportunidades y con un intervalo de 15 días, un folleto para dejar de fumar, el cual fue denominado intervención estándar. e. El grupo experimental fue sometido adicionalmente a dos intervenciones breves para el cese del consumo de tabaco, con un intervalo de 15 días cada una. f. Evaluación de los resultados obtenidos con cada intervención, 15 días después de ser aplicada, en términos del cambio motivacional alcanzado al cabo de dicho tiempo.

Para la recopilación de datos se utilizaron dos instrumentos. El primero tuvo como finalidad determinar la etapa motivacional, en la que se encontraba el paciente y el mismo constó de dos partes: la primera incluyó datos de identificación y la segunda parte presentó 4 preguntas de respuestas dicotómicas, que permitió ubicar al paciente en cada etapa motivacional.

El segundo instrumento constó de 6 partes, en la primera se recogieron datos de identificación del paciente, en la segunda parte se evaluó el nivel de adicción a la nicotina según el test de Fageström ⁶,

el cual evaluó el nivel de dependencia según la siguiente escala: poca dependencia (puntuación menor o igual a 4), dependencia media (puntuación de 5 y 6) dependencia alta (mayor o igual a 7). La tercera parte determinó el consumo de tabaco en el núcleo familiar, con una pregunta de respuesta dicotómica, tipo Si y No. La cuarta parte recogió la información acerca del consumo de otras sustancias adictivas, empleando cuatro preguntas de respuestas dicotómicas de tipo Si y No. La quinta parte determinó la presencia de enfermedades crónicas asociadas, empleando dos preguntas, una de respuesta dicotómica tipo Si y No, y la otra, abierta, para indagar cual era la enfermedad que padecía. La sexta parte determinó la presencia de depresión y ansiedad a través del test de Goldberg, el cual consiste en 2 subescalas, una para depresión y la otra para ansiedad; ambas tienen 9 preguntas con

respuestas dicotómicas tipo Si y No; cada una de las subescalas se estructuró en 4 ítems iniciales de despistaje para determinar si era o no probable que existiese el trastorno mental, y un segundo grupo de 5 ítems que se formularon sólo si se obtenían respuestas positivas a las preguntas de despistaje (2 o más en la subescala de ansiedad, 1 o más en la subescala de depresión). Los puntos de corte fueron ≥ 4 para la escala de ansiedad, y ≥ 2 para la de depresión (especificidad 93 %, sensibilidad 74 %).

Los **resultados** fueron expresados en números, porcentajes y promedios, los cuales se sometieron a análisis de inferencia estadística con pruebas como la t de Student para muestras independientes, la prueba exacta de Fisher y el odds ratio como medida del riesgo relativo.

Tabla 1
Características demográficas de los pacientes

	Grupo Experimental (n = 14)	Grupo Control (n = 11)	P
Edad (años) X \pm DE	34,71 \pm 4	35,27 \pm 4	> 0,05
Género F / M	7 / 7	5 / 6	

Tabla 2
Comparación de las etapas motivacionales de Prochaska de los pacientes al inicio del estudio y después de dos intervenciones breves

Después Inicio	Precontemplación		Etapa Motivacional				Total	
	Nº	%	Preparación Nº	%	Acción Nº	%	Nº	%
Precontemplación	1	7,14			1	7,14	2	14,28
Preparación			3	21,43	9	64,29	12	85,72
Total	1	7,14	3	21,43	10	71,43	14	100

Tabla 3
Comparación de las etapas motivacionales de Prochaska de los pacientes al inicio del estudio y después de dos intervenciones estándar

Después Inicio	Precontemplación		Etapa motivacional				Total	
	Nº	%	Preparación Nº	%	Acción Nº	%	Nº	%
Contemplación	1	9,09			1	9,09	1	9,09
Preparación			9	81,82	1	9,09	10	90,91
Total	1	9,09	9	81,82	1	9,09	11	100

INTERVENCIÓN BREVE

Tabla 4

Eficacia del tipo de intervención para alcanzar la fase de acción según el número de intervenciones

	Primera intervención				Segunda intervención			
	I. B.		I.E.		I.B		I.E	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Acción	7	50	1	9,09	10	71,43	1	9,09
Etapas previas	7	50	10	90,91	4	28,57	10	90,91
Total	14	100	11	100	14	100	11	100

RR = 0,55 (I.C. = 0,32 < RR < 0,96) P = 0,04

RR = 0,31 (I.C. = 0,13 < RR < 0,73) P = 0,003

I.B. = Intervención breve. I.E. = Intervención estándar.

Se pudo observar que el 50 % de los pacientes que recibieron una intervención breve alcanzaron la etapa de acción, mientras que el 9,09% de los que recibieron una intervención estándar alcanzó la misma etapa, el porcentaje de pacientes que alcanzó la etapa de acción luego de dos intervenciones breves aumentó a 71,43 %, mientras que el porcentaje de pacientes en etapa de acción, después dos intervenciones estándar, se mantuvo en 9,09 %.

Se investigaron variables que podían influir en la eficacia de la intervención breve tales como: nivel de adicción a la nicotina, presencia de otros fumadores en el núcleo familiar, consumo de otras sustancias adictivas, existencia de enfermedad crónica asociada; se encontró que ninguna de ellas influyó en los resultados de la intervención breve (datos no mostrados).

DISCUSIÓN

En esta investigación se encontró que los grupos experimental y control tenían características similares y comparables en cuanto a edad y género. Al final del estudio se evidenció que 71,43 % del grupo experimental alcanzó la etapa de acción (Tabla 4). Es necesario resaltar que la mayoría de estos pacientes se encontraban en etapa de preparación antes de aplicar la intervención breve, condición

que representó, probablemente, un factor influyente en el logro de la cesación del consumo de tabaco y por lo tanto en el alto porcentaje de cesación encontrado en este estudio. Tal afirmación se realiza con base en el hecho de que la intervención breve actuó fortaleciendo la disposición del paciente para dejar de fumar; sin embargo, la intervención breve fue también eficaz en un paciente (7,14 %) que no consideraba la posibilidad de cambio, es decir, se encontraba en precontemplación y alcanzó la etapa de acción.

En contraste, en el grupo control sólo el 9,09 % alcanzó la etapa de acción, aun cuando el 90,91 % del grupo estaba en etapa de preparación antes de la intervención. Esto demuestra la poca eficacia que tienen los folletos o información impresa, llamada en este estudio intervención estándar, en la cesación del consumo de tabaco.

Se demostró que con una intervención breve el 50 % del grupo experimental logró la etapa de acción, al contrastarse con el 9,09 % de la intervención estándar, se puede afirmar que una intervención breve, es más eficaz que una intervención estándar, lo cual se confirmó con una prueba exacta de Fisher estadísticamente significativa (P= 0,04). Al comparar estos resultados con los estudios realizados por Canga y col., Villalbi y col., y Hajek y col., se encontró que estos autores obtuvieron una menor eficacia que la de este estudio (17 %, 29 % y 43 % respectivamente) ⁷⁻⁹.

Después de aplicar la segunda intervención breve, hubo un aumento de 21,43 % sobre el porcentaje de los pacientes que ya habían logrado la etapa de acción tras una primera intervención; estos pacientes, también, se encontraban previamente en preparación. En este caso, con dos intervenciones breves, la prueba exacta de Fisher fue también estadísticamente significativa, con un valor menor ($P=0,003$), lo que demostró que dos intervenciones breves fueron más eficaces que una sola y más aún, que dos intervenciones estándar. Al determinar el riesgo relativo de la intervención breve, cuando se aplicó una y dos veces se encontró que en ambos casos, la prueba fue un factor de protección que promovió la cesación del consumo tabáquico y que a mayor número de aplicaciones, su efecto fue mayor.

En cuanto a la influencia de los factores investigados sobre la eficacia de la intervención breve, se encontró que el 90 % de los pacientes, quienes alcanzaron la fase de acción, tenían poca adicción a la nicotina (datos no mostrados). Aunque este resultado pudiera ser interpretado como un factor determinante de la elevada eficacia de la intervención breve en este estudio, esto no pudo ser confirmado al calcular el odds ratio con un intervalo de confianza de 95 %, puesto que el mismo incluyó la unidad como factor de nulidad. A pesar de que otros estudios han demostrado que la cesación del hábito adictivo es inversamente proporcional al grado de la adicción y que la estrategia de intervención breve es menos efectiva en pacientes dependientes, la incongruencia con los resultados de este estudio podrían explicarse por el pequeño tamaño de la muestra.

Otras variables, que también parecieran haber influido positivamente en el éxito de la intervención breve, fueron la ausencia de otros fumadores en el núcleo familiar y la ausencia de depresión, sin embargo, al calcular el odds ratio con su intervalo de confianza al 95 % se encontró que éste incluía la unidad, dándole nulidad a estos resultados, en otras palabras, no tuvieron significancia epidemiológica. Estos resultados fueron contrarios a los obtenidos por Wilkes y Evans, quienes encontraron que los pacientes con enfermedades crónicas asociadas estaban más motivados para dejar de fumar¹⁰.

Finalmente se pudo concluir que la intervención breve para la cesación del consumo de tabaco fue eficaz en 71,43 % de los pacientes, quienes alcanzaron la etapa de acción y al comparar este

porcentaje con la intervención estándar, la intervención breve resultó ser mejor. De esta forma se observó la gran influencia que ejerce el médico en la motivación del paciente para la cesación del consumo de tabaco, además se demostró que mientras más sesiones de intervención breve se realicen, más eficaz resulta esta estrategia, así como también que, a medida que el paciente tenga un mayor grado de motivación al cambio, mayor será la eficacia de la intervención, tal como ocurrió en este estudio. Se atribuye una gran importancia a la etapa motivacional en la que se encuentra el paciente al inicio de la intervención, asociándose una mayor eficacia mientras más cercana se encuentre de la acción.

REFERENCIAS

1. Serrat Moré D. Prevención del tabaquismo en las Facultades de Medicina. [Editorial]. Prevención del Tabaquismo Dic 2000;2(3):141-142. (Consultado: 16 de junio de 2003). Disponible desde: URL: <http://www.atenciontabaquismo.com/atenciontabaquismo>
2. Mental and Behavioural Disorders. En: World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision. 2003. (Consultado: 16 de noviembre de 2003). Disponible desde: URL: <http://www3.who.int/icd>
3. Fakhfakh R, et al. Smoking Among Medical Students in Tunisia. Trends in Behavior and Attitudes. [Abstract]. Sante 1996;6(1):37-42. (Consultado: 28 de junio de 2003). Disponible desde: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
4. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, et al. Treating Tobacco Use and Dependence. Clinical Practice Guideline N° 18: United States – 2000. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. June 2000. (Consultado 22 de Junio del 2003). Disponible desde: URL: <http://www.surgeongeneral.gov/tobacco>
5. Tratamiento y prevención desde el consultorio Parte II: tratamiento de intervención breve. Módulo 18. En: Fleming M, Murray M, editores. Un Modelo Internacional de Educación Médica para la Prevención y Tratamiento de los Trastornos del Uso del Alcohol. Instituto Nacional sobre Abuso de Alcohol y Alcoholismo. Manual del Taller Seminario Internacional Educación Médica en la Prevención y Tratamiento de Abuso de Alcohol. Universidad del Zulia. Maracaibo, Sep 1999.
6. Banco de instrumentos psicométricos (BIFAES). (s/f)

INTERVENCIÓN BREVE

(Consultado 22 de junio de 2003). Disponible desde:
URL: <http://www.faes.es/faes/bipfaes/test/>.

7. Canga N, De Irala J, Vara E, Duaso M J, Ferrer A, Martínez-González M A. Intervention study for smoking cessation in diabetic patients: A randomized controlled trial in both clinical and primary care settings. *Diabetes Care*. 2000;23(10):1455-1460.
8. Villalba J, Ballestin M, Surós C, De Miguel E, Cabell R. Un programa comunitario de estímulo a la cesación tabáquica. *Rev San Hig Pub*. 1992;66(1):103-108. (Consultado: 26 de junio de 2003). Disponible desde URL: <http://www.msc.es/salud/epidemiologia/resp/revista>.
9. Hajek P, Taylor T, Mills P. Brief intervention during hospital admission to help patients to give up smoking after myocardial infarction and bypass surgery: Randomized controlled trial. *BMJ* 2002 Jan 12; 324 (7329):87-9. (Consultado: 26 de junio de 2003). Disponible desde: <http://www.pubmedcentral.gov/>.
10. Wilkes S, Evans A. A cross-sectional study comparing the motivation for smoking cessation in apparently healthy patients who smoke to those who smoke and have ischaemic Heart disease, hypertension or diabetes. *Family practice* 1999;16(6):608-610. (Consultado 26 de junio 2003). Disponible desde URL: <http://fampra.oupjournals.org/>

Juan José Daza R*



Lupus pernio. Pápulas eritematosas agrupadas en la nariz de un hombre con sarcoidosis.



Vasculitis leucocitoclástica. Úlceras en dedos de la mano de un hombre con artritis reumatoide.

* MASVMI, Hospital Militar

Neuropatía autonómica cardiovascular: evolución de diabéticos tipo 2 bajo anestesia general y en el período posoperatorio inmediato*

Luz Elena Falcón, Karla Rivas G., María de L, Wilson, Héctor Aceituno**

RESUMEN

Introducción: La diabetes mellitus duplica la morbimortalidad cardiovascular perioperatoria, porque la neuropatía autonómica cardiovascular es uno de los principales factores de riesgo, con posible hipotensión perioperatoria y pérdida de variabilidad normal de la frecuencia cardíaca. **Métodos:** Se diseñó un estudio descriptivo, longitudinal, prospectivo en 28 pacientes diabéticos tipo 2 sometidos a cirugía con anestesia general inhalatoria. Se realizó test de Ewing preoperatorio, registro de tensión arterial y frecuencia cardíaca intraoperatorios, así como Holter de 24 horas en el posoperatorio. **Resultados:** Se encontró 32 % de pacientes con neuropatía autonómica cardiovascular. Durante la inducción anestésica, los pacientes con neuropatía autonómica cardiovascular presentaron tendencia al descenso de la tensión arterial; con la intubación, ambos grupos mostraron ascenso de sistólica, manteniendo los pacientes con neuropatía autonómica cardiovascular valores normales de tensión arterial diastólica. No hubo variación significativa de frecuencia cardíaca durante la cirugía; ni de tensión arterial o frecuencia cardíaca a la extubación. Las arritmias (92,9 %) y depresión del ST (17,9 %) en el posoperatorio no fueron estadísticamente significativas con respecto a presencia de neuropatía autonómica cardiovascular. **Conclusiones:** Los diabéticos con neuropatía autonómica cardiovascular demostraron tendencia hacia mayor labilidad cardiovascular durante la inducción anestésica e intubación.

Palabras clave: Diabetes Mellitus. Neuropatía autonómica cardiovascular. Inestabilidad perioperatoria.

ABSTRACT

Objectives: Diabetes Mellitus is known to duplicate perioperative morbidity and mortality, and cardiovascular autonomic neuropathy is one of several risk factors, causing perioperative hypotension, and loss of normal heart rate variability. **Methods:** A descriptive, longitudinal and prospective study was done in 28 type 2 diabetics who were planned for surgery with general inhalatory anesthesia and compared them with a group of diabetics without cardiovascular autonomic neuropathy. Preoperatively we performed: Ewing test, blood pressure and heart rate were measured intraoperatively and Holter EKG was done the first postoperative day. **Results:** We found 32 % of patients with cardiovascular autonomic neuropathy. During the anesthetic induction period, these subjects showed a tendency to hypotension, but in both groups there was a elevation of systolic blood pressure during intubation, but the diastolic blood pressure did not change in the group with cardiovascular autonomic neuropathy. We found no significant changes of heart rate or blood pressure or extubation and arrhythmias or ST segment changes were not significant in the postoperative period. **Conclusions:** Diabetics with cardiovascular autonomic neuropathy have a greater tendency to cardiovascular instability during anesthetic induction and intubation.

Key words: Diabetes Mellitus type 2. Cardiovascular autonomic cardiopathy. Perioperative instability.

* Trabajo galardonado con el premio Carlos A Moros Ghersi al mejor trabajo científico presentado en noviembre de 2004.

** Servicio de Medicina Interna. Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani".

INTRODUCCIÓN

La neuropatía autonómica cardiovascular (NAC) es un desorden que resulta del daño de las fibras nerviosas autonómicas que inervan el corazón y los vasos, produciendo anormalidades en el control de la frecuencia cardíaca y la dinámica vascular. Diversos estudios han demostrado que la mortalidad a los 5 años en pacientes con diagnóstico de diabetes es 5 veces mayor en aquellos que presentan NAC en comparación con aquellos que no lo padecen ^{1,2}. La NAC afecta de forma silente a una elevada proporción de diabéticos (20 %-40 %), los cuales están en riesgo de sufrir una muerte súbita en aquellas condiciones que presuponen una respuesta adaptativa del sistema nervioso autónomo en el control cardiovascular y respiratorio como el estrés físico, intervenciones quirúrgicas, infecciones, etc.; y probablemente se asocie a la presencia de isquemia o infartos silientes del miocardio ^{3,4}. Se ha estimado que la morbimortalidad perioperatoria cardiovascular asociada a la diabetes mellitus es 2-3 veces mayor que en los no diabéticos. En los diabéticos, la frecuencia cardíaca y la presión arterial disminuyen marcadamente durante la anestesia general y se incrementa en menor grado después de la intubación y extubación endotraqueal, al comparar con sujetos no diabéticos. Otros pacientes pueden presentar crisis hipertensivas durante la inducción anestésica. En los que es necesario un apoyo intraoperatorio para mantener la presión arterial mediante la administración de medicamentos o de fármacos vasoactivos, se ha demostrado una alteración en los resultados de las pruebas de función autonómica cardiovascular, al compararlos con aquellos que no necesitaron medicamentos vasoactivos. La respuesta autonómica normal de vasoconstricción y taquicardia no es completamente compensada por los efectos vasodilatadores de la anestesia. Por lo tanto, la pesquisa de la NAC en todo paciente diabético que deba ser sometido a cirugía es importante para identificar los que presentan riesgo intraoperatorio, y así realizar una cuidadosa planificación del tratamiento anestésico de dicho paciente ^{3,5-8}. En este estudio se evaluó la respuesta cardiovascular intraoperatoria y en el posoperatorio inmediato de los pacientes diabéticos tipo 2 con NAC.

MÉTODOS

Se diseñó un estudio descriptivo, longitudinal, prospectivo, de una muestra seleccionada de cada 28 casos de pacientes diabéticos tipo 2 con edades comprendidas entre 40 y 79 años, que acudieron a la consulta externa y la emergencia del Departamento de Medicina Interna del Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani" para la realización de la evaluación médica preoperatoria, durante el período abril-octubre de 2004.

El grupo control estuvo constituido por los pacientes diabéticos tipo 2 sin neuropatía autonómica cardiovascular en la evaluación médica preoperatoria.

Criterios de inclusión

- Pacientes diabéticos tipo 2 que serían sometidos a una intervención quirúrgica no ambulatoria, mayor de 30 minutos, con uso de anestesia general inhalada.

Criterios de exclusión

- Uso de fármacos anticolinérgicos, opiáceos y betabloqueantes.
- Trastornos del ritmo.
- Uso de bloqueantes ganglionares y antidepresivos tricíclicos.
- Alcoholismo.
- Enfermedad de Parkinson.
- Esclerosis múltiple.
- Mononucleosis infecciosa.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Endocrinopatías (hipotiroidismo, hipopituitarismo, enfermedad de Addison, feocromocitoma y síndrome carcinoide).
- Insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial coronaria severa.

- Hipovolemia.
- Síndrome de Shy-Drager.

Una vez aplicados los criterios de exclusión y previa aprobación y consentimiento por escrito de cada paciente, se procedió al llenado de la ficha clínica *ad hoc*, en la cual se registraron los datos correspondientes a la identificación y antecedentes del paciente; así como datos de tensión arterial y frecuencia cardíaca en reposo y los hallazgos del intra y posoperatorio inmediato. El cálculo del QT se hizo corregido por frecuencia, considerándose normal un $VM \pm 0,04$ ".

Durante la evaluación médica preoperatoria se realizaron las pruebas de función autonómica cardiovascular, usando un conjunto de cinco pruebas basadas en los estudios de Ewing y Clarke, las cuales fueron aprobadas en consenso por la Asociación Americana de Diabetes y la Academia Americana de Neurología para el año 1988^{3,9-11}.

Las tres primeras pruebas evalúan la función parasimpática y las dos últimas pruebas, miden la función simpática:

Variabilidad de frecuencia cardíaca durante la respiración profunda: se calcula el promedio de la frecuencia cardíaca (Fc) más alta durante la inspiración y la más baja durante la espiración en 3 ciclos consecutivos y luego se obtiene la diferencia. Se considera normal > 15 , límite 11-14, anormal ≤ 10 latidos/minuto^{7,8,12}.

Maniobra de Valsalva: se calcula el promedio del intervalo RR más largo después del procedimiento y el más corto durante el procedimiento, en 3 ciclos consecutivos y luego se obtiene la razón. Se considera normal $\geq 1,21$ límite 1,11-1,20, anormal $\leq 1,10$ ^{7,13}.

RAZÓN 30:15: se calcula el promedio entre el intervalo RR más largo alrededor del latido cardíaco 30 y el más corto alrededor del latido después de adoptar la posición de pie y luego se obtiene la razón. Se considera normal $\geq 1,04$, límite 1,01-1,03, anormal $\leq 1,00$ ^{7,12}.

Hipotensión ortostática: caída de la presión arterial sistólica > 30 mmHg, usualmente dentro de los dos primeros minutos al pasar de la posición acostada a la de pie. Se considera normal ≤ 10 , límite 11-29, anormal ≥ 30 mmHg¹³.

Dinamómetro (Handgrip): se calcula la diferencia entre la presión diastólica mayor durante la prueba y la media de dos tomas antes de la prueba. Se considera normal ≥ 16 , límite 11-15, anormal ≤ 10 ^{7,13}.

Cada una de estas pruebas se clasificó como: normal, límite o anormal según el resultado. Posteriormente se le aplicó la escala de neuropatía autonómica propuesto por Bellavere y col., en la cual se asigna un valor de 0 a un test normal, 1 a un valor límite y 2 para un test anormal. El total de todos los puntos de cada paciente fueron sumados y asignados en una escala con un rango de 0 a 10; estableciéndose un valor > 5 para neuropatía autonómica y ≤ 5 sin ella^{7,14}.

Se revisó la historia de anestesia de cada paciente, para recoger los datos correspondientes a: valores de frecuencia cardíaca y tensión arterial sistólica y diastólica; así como la aparición de complicaciones en el intraoperatorio y se realizó una medición electrocardiográfica de 24 horas a través de un Holter en el posoperatorio inmediato, del cual se extrajeron datos correspondientes a: frecuencia cardíaca (máxima, media y mínima), presencia de arritmias y tipo, trastornos de conducción y/o cambios del ST. También se registraron las complicaciones durante este período.

Los datos recogidos en la ficha clínica, historia de anestesia y registro del Holter 24 horas, fueron llevados a un programa de Excel del programa Windows XP Office 2000 y evaluados con el programa EPI INFO 6.0 (OMS/CDC).

Para el análisis de los datos, se utilizaron la distribución porcentual simple de: edad y género. Se utilizó también: media, modo, rango y frecuencia.

La asociación entre variables fue tratada con la prueba de t de Student de acuerdo al caso, tomado como significancia estadística una $P < 0,05$.

RESULTADOS

La distribución por edad y género de los 28 pacientes incluidos en esta investigación se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1

Distribución por edad y género de los pacientes diabéticos tipo 2

Edad (años)	Masculino	Femenino
41-50	3	-
51-60	2	8
61-70	5	7
71-80	2	1

En el electrocardiograma preoperatorio de reposo se encontró que 25 % de los pacientes tenían un QT prolongado.

Al aplicar las pruebas de función autonómica cardiovascular, 9 diabéticos fueron asignados al grupo de pacientes con NAC y 19 grupo sin NAC. En las tablas 2 y 3 se presentan los resultados de la función parasimpática y simpática.

Tabla 2

Función cardiovascular parasimpática preoperatoria

Pruebas	Normal		Límite		Anormal	
	Pc	%	Pc	%	Pc	%
Variación de la Fc. con respiración profunda	2	7,1	4	14,3	22	78,6
Maniobra de Valsava	5	17,9	9	32,1	14	50,0
Razón 30:15	25	89,3	-	-	3	10,7

Pc= pacientes.

Tabla 3

Función cardiovascular simpática preoperatoria

Pruebas	Normal		Límite		Anormal	
	Pc	%	Pc	%	Pc	%
Ortostatismo	19	67,9	7	25,0	2	7,1
Dinamómetro	11	39,3	5	17,9	12	42,9

Pc= pacientes.

La distribución por género (P= 0,50), edad (P= 0,07) y peso (P= 0,57), en relación con la presencia o no de NAC, se refleja en la Tabla 4.

Tabla 4

Datos demográficos de diabéticos tipo 2 según NAC

	Diabéticos con NAC (n = 9)	Diabéticos sin NAC (n = 19)
Edad (años)	65,8 ± 6,92	58,6 ± 10,64
Género (m/f)	3/6	9/10
Peso (kg)	74,11 ± 22,9	70,26 ± 13,17

Durante el reposo, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los valores medios de TA y Fc de los diabéticos con y sin NAC. Los que si se observó fue un rango de TAS y Fc en los diabéticos con NAC menor; esto se muestra en las figuras 1 y 2.

Los pacientes ingresaron al acto quirúrgico (min 0) con valores de TA promedios de 170/96 mmHg para los diabéticos con NAC y 167/93 mmHg para los sin NAC; durante la inducción anestésica (primeros 10 min), hubo una tendencia al descenso de la TA sin llegar a cumplir criterios de hipotensión (< 90/60 mmHg) en los sujetos con neuropatía. Al momento de la intubación endotraqueal, ambos grupos mostraron un ascenso de las cifras tensionales sistólicas con valores promedios similares, no llegando a hipertensión; a diferencia de la TAD la cual se mantuvo dentro de valores normales en los pacientes con NAC.

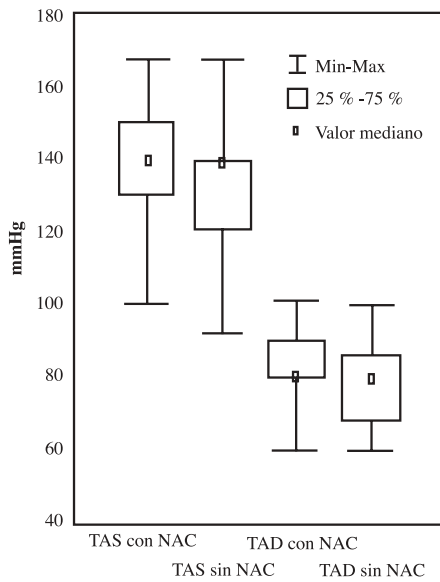


Figura 1. Tensión arterial en reposo en diabéticos tipo 2.

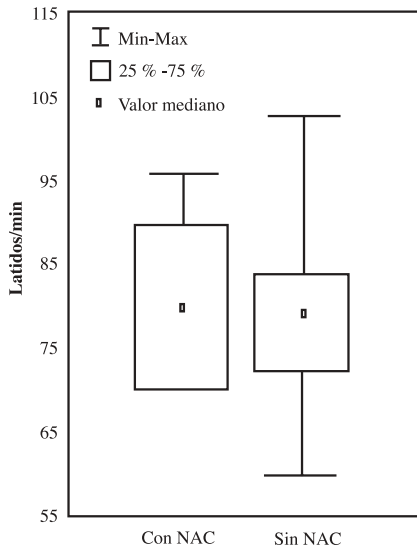


Figura 2. Frecuencia cardíaca en reposo en diabéticos tipo 2.

La Fc de los pacientes en estudio, no presentó variación importante a lo largo del acto quirúrgico y se mantuvo dentro de un rango normal, inclusive al momento de la intubación.

Los momentos de inducción, y extubación; se presentan en las figuras 3 a la 7 y Tabla 5.

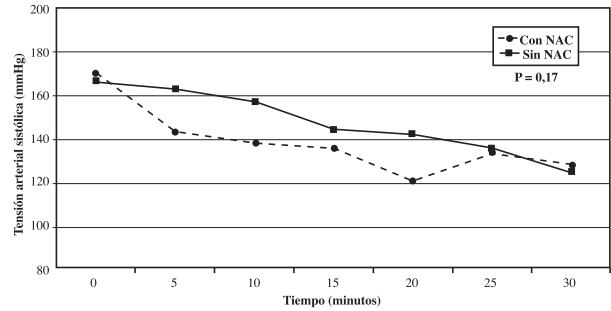


Figura 3. Cambios en tensión arterial sistólica durante la inducción anestésica e intubación endotraqueal en pacientes diabéticos tipo 2.

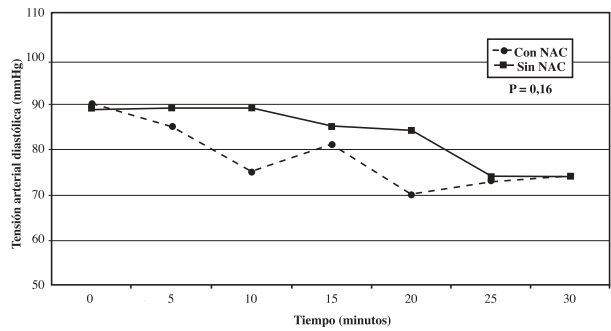


Figura 4. Cambios en la tensión arterial diastólica durante la inducción anestésica e intubación endotraqueal en diabéticos tipo 2.

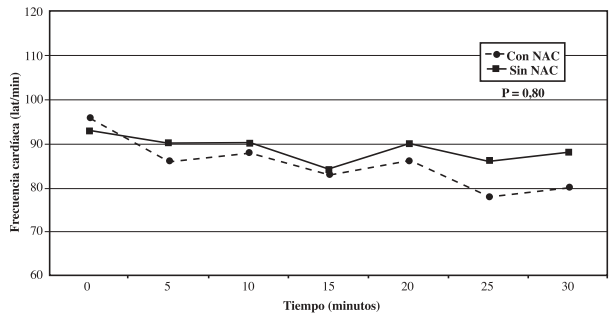


Figura 5. Cambios en la frecuencia cardíaca durante la inducción anestésica e intubación endotraqueal en pacientes diabéticos tipo 2.

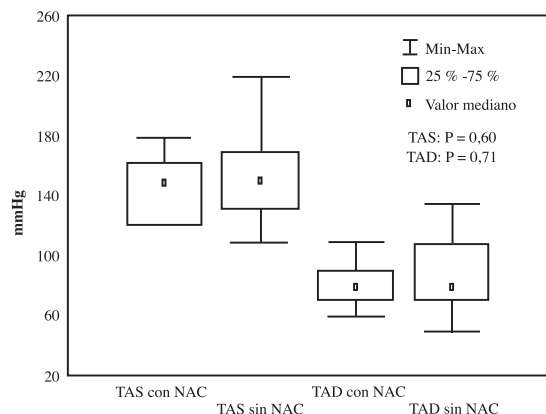


Figura 6. Tensión arterial durante la intubación en diabéticos tipo 2.

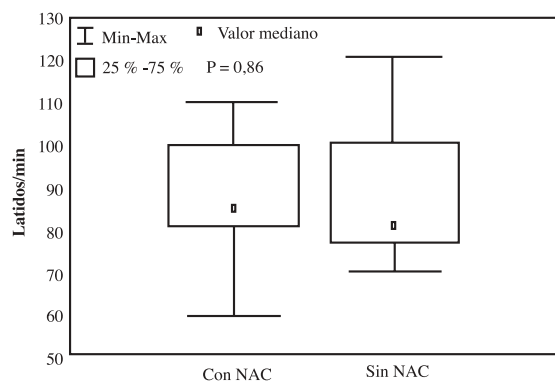


Figura 7. Frecuencia cardíaca durante la intubación en pacientes diabéticos tipo 2.

Tabla 5

Cambios en tensión arterial y frecuencia cardíaca durante la extubación

	Diabéticos con NAC (n = 9)	Diabéticos sin NAC (n = 19)
TAS (mmHg)	126,22 ± 24,86 (100-180)	125,05 ± 22,24 (80-170)
TAD (mmHg)	70 ± 13,22 (50-90)	75,58 ± 16,28 (40-100)
Fc (latidos/min)	75,6 ± 11,02 (60-100)	80,82 ± 18,43 (58-120)

TAS P= 0,88 TAD P= 0,48 Fc. P= 0,86

Durante el intraoperatorio no hubo arritmias, ni muertes; 9 (32,1 %) pacientes sufrieron complicaciones en el posoperatorio, siendo la principal, la infección de la herida quirúrgica en 7 (77,8 %) pacientes, seguido de 1 (11,1 %) paciente con hemorragia y 1 (11,1 %) pacientes con eventración.

En la Figura 8, se representa el comportamiento de la frecuencia cardíaca en el Holter de los diabéticos tipo 2 con NAC. El promedio de la Fc media de estos pacientes fue de 83 latidos/min.

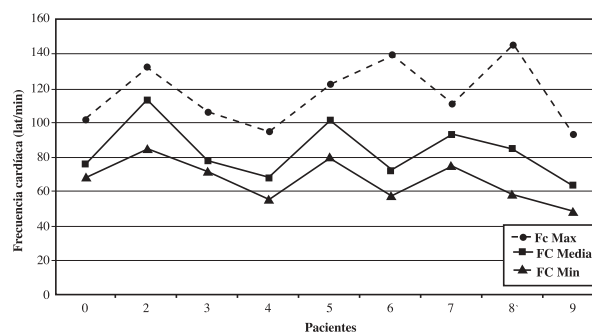


Figura 8. Neuropatía autonómica cardiovascular: frecuencia cardíaca posoperatoria en pacientes diabéticos tipo 2.

Las arritmias observadas en el posoperatorio y sus tipos, fueron graficadas (Figura 9 y 10).

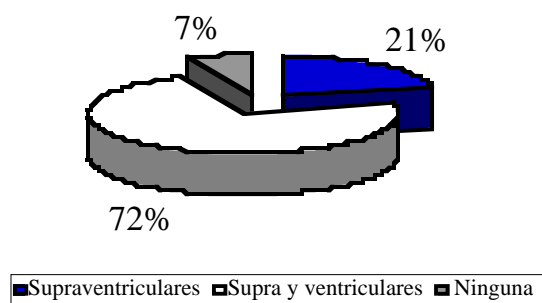


Figura 9. Arritmias en el posoperatorio inmediato en diabéticos tipo 2.

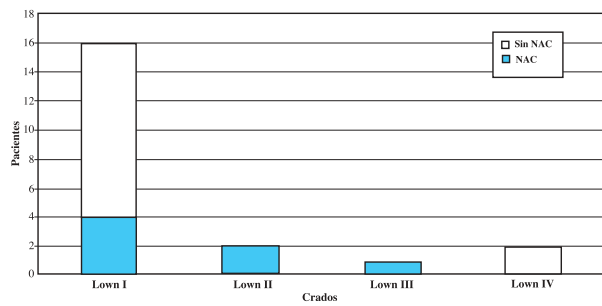


Figura 10. Clasificación Lown de extrasístoles ventriculares en Holter de pacientes diabéticos tipo 2.

Las arritmias supraventriculares ocurrieron en 6 (21 %) de los pacientes y en 20 (72 %) fueron supraventriculares y ventriculares.

Se observaron trastornos de conducción en 3 (10,7 %) pacientes, 2 (7,1 %) tuvieron pausa sinusal y uno (3,6 %) presentó un bloqueo auriculo-ventricular (BAV) de 1^{er} grado.

Hubo depresión del ST en 5 pacientes (17,9 %) y una muerte (3,57 %) en el posoperatorio inmediato no asociada a NAC.

DISCUSIÓN

La diabetes es una enfermedad que afecta múltiples órganos y sistemas incluyendo el cardiovascular, renal y neurológico. Este compromiso incrementa la probabilidad de que los diabéticos requieran cirugía y se estimen que un 50 % de todos los diabéticos podrán necesitar algún tipo de cirugía a lo largo de sus vidas ⁸.

En nuestro estudio, 9 de 28 pacientes (32,1 %) tenían neuropatía autonómica cardiovascular (NAC), lo cual fue comparable con otros estudios nacionales e internacionales. Burgos encontró entre 20 %-40 % de NAC, Dyrberg 21 % y Chacín 34 %; sin embargo, Knüttgen y Yáñez, reportaron 56 % y 50 % respectivamente. Estas diferencias en la prevalencia, podrían ser explicada por los múltiples criterios diagnósticos utilizados y por la diversidad de las variables epidemiológicas en juego, como lo exponen Vinik y col. en su estudio ^{6-8,15-17}.

Varios autores señalan un mayor número de casos de NAC a medida que avanza a la edad del paciente; en nuestro estudio, se encontró que todos los pacientes diabéticos con NAC eran mayores de 50 años. Mackay y col. y Chacín reseñan respecto a esto, considerar el proceso degenerativo per se que ocurre en los elementos constitutivos de la vía refleja visceral; así como la pérdida de la capacidad de respuesta de los órganos involucrados con la edad ¹⁶⁻¹⁹.

La mayoría de los pacientes con NAC (66,6 %) eran del sexo femenino, similar a los hallazgos de Chacín (77,5 %). En nuestro caso pudiera explicarse por el hecho de que en la muestra estudiada predominaron las mujeres (57,1 %) ¹⁶.

Diversos estudios señalan un intervalo QT prolongado como indicador de mayor riesgo de arritmias ventriculares y/o muerte súbita en diabéticos con NAC. Sin embargo, Bravenboer, no pudo demostrar asociación entre la presencia de NAC medida por el test de Ewing y la prolongación de dicho intervalo; coincidiendo con Silvieri quien estudió 44 parejas de gemelos con diabetes mellitus tipo 1. Según nuestros resultados, los sujetos con NAC no presentaron una prolongación del intervalo QT estadísticamente significativa ²⁰⁻²³.

La frecuencia cardíaca en reposo de los diabéticos con NAC no mostró la taquicardia fija, producto de la denervación vagal descrita; e igualmente, no fue frecuente la hipotensión postural mencionada por la literatura en este grupo de pacientes ²⁴⁻²⁶.

Varios autores han sugerido que los diabéticos que van a ser operados pueden tener una mayor incidencia de eventos cardiovasculares no deseables, en relación con la población general. Ciertos fenómenos circulatorios durante la anestesia se deben a la activación del sistema nervioso autónomo. Aquellas maniobras que causan una fuerte estimulación vegetativa, tales como laringoscopia, intubación o extubación, se acompañan frecuentemente de aumento de tensión arterial, taquicardia y arritmias, como lo reportado por Kirvela y col.; esto ha sido considerado hasta cierto punto, fisiológico. Cuando está presente la NAC, la respuesta autonómica normal de vasoconstricción y taquicardia no compensa completamente el efecto vasodilatador de la anestesia, que puede llevar a la bradicardia e hipotensión. En nuestro estudio los sujetos con NAC, durante la inducción anestésica mostraron

tendencia al descenso de la TA sin llegar a cumplir criterios de hipotensión como lo reportado por Knüttgen y col. En contraste a Takeshima y col., nuestros pacientes diabéticos con NAC no presentaron reacciones hiperdinámicas (hipertensión, taquicardia severa y fibrilación ventricular) durante la cirugía ^{7,27}.

La ocurrencia de arritmias ventriculares asociadas a la NAC ha sido reportada en varias investigaciones; sin embargo, nosotros observamos un predominio de arritmias supraventriculares sobre las ventriculares en ambos grupos. Las extrasístoles ventriculares clasificadas según Lown, fueron en su mayoría del grado 1, en diabéticos con y sin NAC ^{3,6}.

De los 63 diabéticos estudiados por Jemendy y col., 37 (59 %) presentaron NAC y a su vez, 11 (30 %) de estos mostraron depresión anormal del ST (≥ 2 mm) en un Holter de 24 horas; concluyendo así que la NAC puede ser la posible explicación de la ausencia de síntomas en pacientes diabéticos con depresión anormal del ST, hecho que no se pudo demostrar en este estudio, ya que se obtuvo una depresión transitoria del ST en 5 (17,9 %) pacientes en el posoperatorio inmediato, que no resultó anormal en ningún caso y menos aún se encontró una relación estadísticamente significativa con la presencia de NAC (28).

CONCLUSIONES

- La tensión arterial tiende al descenso durante la inducción anestésica.
- La tensión arterial tiende al ascenso durante intubación endotraqueal.
- La tensión arterial no se modifica durante la extubación y el posoperatorio inmediato.
- La frecuencia cardíaca no se modifica con las maniobras de estimulación vegetativa del acto quirúrgico ni durante el posoperatorio inmediato.
- No se presentan más episodios de arritmias, isquemia silente y/o trastornos de conducción en el posoperatorio inmediato.

Recomendamos:

- La detección preoperatoria temprana de NAC para identificar pacientes con alto riesgo de inestabilidad cardiovascular intraoperatoria y brindarles un seguimiento estricto.
- Para estudios futuros, es conveniente la utilización de un mayor número de individuos que presenten NAC, preferiblemente con características demográficas homogéneas.
- Mantener control óptimo del tratamiento del paciente diabético, para prevenir la aparición de NAC y otras complicaciones metabólicas.
- Estudiar pacientes sometidos a otros tipos de intervenciones quirúrgicas diferentes a la urológica, para así evaluar el comportamiento de los mismos.
- Que el médico internista tratante, se cerciore de la indemnidad cardiovascular del paciente durante el posoperatorio y mantenga un seguimiento en el tiempo.

REFERENCIAS

1. Schumer MP, Joyner SA, Pfeifer MA. Cardiovascular autonomic neuropathy testing in patients with diabetes. *Diabetes Spectrum*. 1998;11:227-231.
2. Ziegler D. Cardiovascular autonomic neuropathy: Clinical manifestations and measurement. *Diabetes Reviews*. 1999;7:300-315.
3. Romero J. Recientes avances en la neuropatía autonómica cardiovascular de la diabetes mellitus. *Rev cubana Endocrinol*. 1998;9(2):149-163.
4. Ziegler D, Dannehl K, Volksw D, Muhlen H, Spuler M, Gries FA. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis and standard test of heart-rate variation in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetes Care*. 1992;15:908-911.
5. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function test: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*. 1985;8(5):491-498.
6. Vinik AI, Maser R, Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26:1553-1579.

7. Knüttke D, Weidemann D, Doehn M. Diabetic autonomic neuropathy: Abnormal cardiovascular reactions under general anesthesia. *Klin Wochenschr.* 1990;68:1168-1172.
8. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, Tumer LA, et al. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology.* 1989;70:591-597.
9. Clarke BF, Ewing DJ, Campbell IW. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetología.* 1979;17:195-212.
10. American Diabetes Association and American Academy of Neurology: Report and recommendations of the San Antonio Conference on diabetic neuropathy (Consensus Statement). *Diabetes.* 1988;37:1000-1004.
11. Hoeldtke RD, Bryner KD, McNeill DR, Hobbs GR, Riggs JE, Warehime SS, et al. Nitrosative stress, uric acid, and peripheral nerve function in early type 1 diabetes. *Diabetes.* 2002;51:2817-2825.
12. May O, Arildsen H. Assessing cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes mellitus. How many tests to use? *Journal of Diabetes and its complications.* 2000;14:7-12.
13. Maser R. Autonomic neuropathy: Patient care. *Diabetes Spectrum.* 1998;11(4):224-227.
14. Ducher M, Cerutti Gustin MP, Abou-Amara S, Thivolet C, Laville M, et al. Noninvasive exploration of cardiac autonomic neuropathy. Four reliable methods for diabetes? *Diabetes Care.* 1999;22(3):388-393.
15. Dyrberg T, Benn J, Sandahl J, Christiansen J, Hilsted J, Nerup J. Prevalence of diabetic autonomic neuropathy measured by simple bedside test. *Diabetologia.* 1981;20:190-194.
16. Chacín L. Unidos contra la diabetes. Caracas: Publicación de la Unidad de Diabetes del Hospital Vargas; 1998.
17. Yáñez O. Detección de disautonomía cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2. Unidad de diabetes mellitus. Asociación del diabético de Moran (ASODIMO). Barquisimeto: Servicio de Publicaciones de Ascardio; 2003.
18. O'Brien IA, O'Hare JP, Lewin IG, Corral RJ. The prevalence of autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes: A controlled study based on heart rate variability. *Q J Med.* 1986;61:957-967.
19. Mackay JD, Page M, Cambridge J, Watkins PJ. Diabetic autonomic neuropathy: The diagnostic value of heart rate monitoring. *Diabetología* 1980;18:471-478.
20. Veglio M, Chinaglia A, Cavallo-Perin P. QT interval, cardiovascular risk factors and risk of death in diabetic. *J Endocrinol Invest.* 2004;27(2):175-181.
21. Romero JC, Licea M, Famet O, Perich P, Marquez-Guillén A. Pruebas de función autonómica cardiovascular y duración del intervalo QTc en sujetos fumadores. *Rev Esp Cardiol.* 1996;49:259-312.
22. Bravenboer B, Hendriksen PH, Oey LP, Gispen WH, van Huffelen AC, Erkelens DW. Is the corrected QT interval a reliable indicator of the severity of diabetic autonomic neuropathy? *Diabetes Care.* 1993;16(9):1249-1253.
23. Silvieri R, Veglio M, Chinaglia A, Scaglione P, Cavallo-Perin P. Prevalence of QT prolongation in a type 1 diabetic population and its association with autonomic neuropathy. The Neuropathy Study Group of the Italian Society for the Study of Diabetes. *Diabet Med.* 1993;10:920-924.
24. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: A measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J.* 1994;127:1376-1381.
25. Hilsted J, Parving HH, Christensen NJ, Benn J, Galbo H. Hemodynamics in diabetic orthostatic hypotension. *J Clin Invest.* 1981;68:1427-1434.
26. Hilsted J. Pathophysiology in diabetic autonomic neuropathy: Cardiovascular, hormonal, and metabolic studies. *Diabetes.* 1982;31:730-737.
27. Kiverla M, Scheinin M, Lindgren L. Haemodynamic and catecholamine responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation in diabetic and non diabetic uraemic patients. *Br J Anaesth.* 1995;74:60-65.
28. Jermendy G, Davidovits Z, Khor S. Connection between painless abnormal ST-deflection and autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Orv Hetil.* 1993;134(2):65-69.

Relación entre proteína C reactiva en líquido pleural y suero como elemento diferencial entre exudado y trasudado*

María José Nuñez Arias, Edgar Ismael Valoa Burgos, Rafael Quintero

RESUMEN

Objetivos: El diagnóstico de los diferentes tipos de derrame pleural se ha basado clásicamente, desde hace 32 años, en los criterios de Light, se utiliza la relación de lactato deshidrogenasa (LDH), proteínas totales (Prot) en líquido pleural y suero, LDH en líquido pleural, superior a dos tercios de los máximos considerados como normal. El objetivo de este estudio es determinar si la relación de la proteína C reactiva (PCR) en líquido pleural y suero (PCR p/ PCR s) permite diferenciar un exudado de un trasudado.

Métodos: Se incluyeron un total de 37 pacientes a quienes se les tomaron muestras de líquido pleural y suero, las variables fueron los niveles de LDH, proteínas totales y proteína C reactiva por métodos inmunturbidimétrico (Turbitimer, Dade Behring). Se determinó la relación PCR p /PCR s en diferentes grupos de pacientes con derrame pleural.

Resultados: La relación PCR p /PCR s permite distinguir un exudado de un trasudado, estableciéndose como punto de corte el valor de 0,41; determinándose una sensibilidad de 78 %, especificidad de 79 %, con valor predictivo positivo de 86 %. No hubo diferencia significativa de esta determinación entre exudados infecciosos y no infecciosos.

Conclusiones: La relación PCR p/ PCR s puede utilizar como elemento diferencial entre derrame de tipo exudado y como complemento a los criterios de Light.

Palabras clave: Proteína C reactiva. Lactato deshidrogenasa. Proteínas totales. Derrame pleural.

ABSTRACT

Objectives: The diagnosis of the different kinds of pleural effusion has been based for many years, applying the Light's ratio lactate dehydrogenase, total protein in pleural effusions and blood serum 2/3 higher than normal. In this study we tried to demonstrate if the ratio RPC-pleura/RCP-serum was useful to differentiate exudate from trasudate in pleural effusions.

Methods: We obtained pleural and blood samples of 37 patients. Levels of LDH, proteins and RPC were measured by an inmunturbidometric method.

Results: The ratio PCR-p/RCP-s, with a cut-off 0.41, a sensitivity of 78 % and specificity of 79 % allowed us to differentiate exudates from trasudates. Positive predictive value was 86 %.

Conclusion: The ratio RPC-p/PCR-s can be complementary to Light's criteria.

Key words: C-Reactive Protein. Lactate dehydrogenase. Serum proteins. Pleural effusion.

El derrame pleural constituye un problema médico frecuente y etiológico múltiple ¹.

En el espacio pleural normal debe existir un equilibrio entre la tasa de producción y absorción de líquido pleural. Este balance debe estar alterado para producirse un derrame pleural. Dicha alteración puede ser debida a un aumento en la tasa de producción y/o a una disminución en la tasa de absorción ². La alteración de la permeabilidad de la membrana es producida usualmente por cambios inflamatorios de la pleural causados por infecciones, pulmonares, neoplasias ³ y otras causas (p. ej. pan-

* Trabajo Especial de Investigación presentado para obtener el título de especialista en Medicina Interna-UCV. Servicio de Medicina Interna, Hospital "Miguel Pérez Carreño".

creatitis).

Los derrames pleurales se clasifican en dos grandes grupos: trasudados y exudados. El líquido pleural formado a través de la membrana capilar normal es un trasudado caracterizado por la presencia de pocas proteínas y otras macromoléculas. Los trasudados suelen ser causados por enfermedades ajenas en principio a la propia pleura, de modo que ésta participa de modo relativamente pasivo. Un exudado se refiere a un líquido pleural que se ha formado a través de las paredes de los capilares cuya permeabilidad es anormal, que contiene mayor concentración de proteínas que los trasudados, y en los que suele haber afectación pleural directa o en su drenaje linfático. La distinción es importante y se lleva a cabo mediante los criterios de Light de acuerdo a los cuales el exudado debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios: a. Proteínas en líquido pleural / proteínas en sangre $>0,5$; b. LDH en líquido pleural / LDH en sangre $>0,6$ y c. LDH en líquido pleural superior a dos tercios de los máximos niveles considerados como normales ⁴. Cuando estas determinaciones son equívocas, se recomienda recurrir a la medición de colesterol en líquido pleural, estableciéndose habitualmente el punto de corte entre trasudados y exudados en 60 mg/dL ⁵. A pesar de estas determinaciones, aún queda un margen de error en el diagnóstico. Castaño y Amores, en 1992, estudiaron la utilidad de la medición de proteína C reactiva en líquido pleural ⁶, y más recientemente (1999) lo hicieron Yilmaz Turay y col. ⁷.

La respuesta de fase aguda es un fenómeno fisiopatológico que acompaña a los procesos inflamatorios ^{8,9}. En esta reacción los mecanismos homeostáticos normales son reemplazados por otros procesos, los cuales probablemente contribuyen a las respuestas adaptativas o defensivas. Después de un estímulo adecuado, infección o traumatismo, por ejemplo, y a través de las citoquinas se producen numerosos cambios o respuestas. Uno de ellos es el incremento de las proteínas llamadas reactantes de fase aguda. Se trata de proteínas que o ya existen en pequeña cantidad normalmente, o se producen "de novo". El hígado las sintetiza aumentando su nivel en sangre de una manera notable. La proteína primeramente descubierta y caracterizada fue la proteína C reactiva. Se le llamó así por su capacidad de reaccionar con el polisacárido C del *Streptococcus pneumoniae*, encontrándose concentraciones séricas elevadas en neumonías causadas por esta

bacteria ¹⁰. Tiene como ventaja que no es influenciada por factores dependientes de los hematíes (anemia, policitemia, esferocitosis, microcitosis, macrocitosis); tampoco por la hipergammaglobulinemia ni por la insuficiencia cardíaca. Los intervalos de referencia son 0 a 0,56 mg/dL (unidades convencionales) o 0 a 0,01 g/L (unidades SI).

En ciertas enfermedades como esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa o dermatomiositis puede desarrollarse un estado refractario y no detectarse incrementos de la PCR. Excepto en esta eventualidad de estado refractario, la determinación de la PCR es de gran utilidad como ayuda diagnóstica. Sin embargo, la determinación de los niveles de dicha proteína en líquido pleural ha sido poco estudiada.

La proteína C reactiva aumenta dentro de las 6-9 horas después de iniciarse la infección o el daño tisular, y se presume que ejerce su principal función al unirse a la fosfocolina, permitiendo el reconocimiento de patógenos extraños y constituyentes fosfolipídicos de células dañadas ^{11,12}. Cuando se produce esta unión, esta proteína puede activar el sistema de complemento y/o unirse a células fagocíticas, sugiriendo que puede iniciar la eliminación de células afectadas al interactuar sobre los sistemas efectores celulares y humorales de la inflamación.

La rapidez de la respuesta de la proteína C reactiva, al contrario de la respuesta inmune adaptativa más lenta representada por la producción de anticuerpos, indica que este reactante de fase aguda es un componente de la respuesta inmune innata ¹³. Aunque la proteína C reactiva tiene efectos proinflamatorios, incluyendo la inducción por los monocitos de citoquinas inflamatorias y factor tisular ^{14,15} y modulación del receptor de IL-6 ¹⁶, se piensa que su principal efecto es antiinflamatorio, el cual se justificaría al disminuir la acumulación de los neutrófilos en los sitios de inflamación debido a que se reduce la adhesión de neutrófilos al endotelio ¹⁷.

Enfocando así el rol de la proteína C reactiva en el proceso inflamatorio, cabría esperar la presencia en los derrames pleurales exudativos del mencionado reactante de fase aguda. En relación a este punto, Castaño y Amores investigaron su utilidad como marcador de infección bacteriana en pacientes con

esta patología⁶. En el mismo sentido, Yilmaz Turay y col., determinaron la presencia de esta proteína en líquido pleural de diversas etiologías encontrándose mayores niveles en los de tipo exudativo⁷.

En vista de que los derrames pleurales exudativos obedecen a mecanismos patogénicos inflamatorios, cabría esperar la presencia en el mismo de proteínas reactantes de fase aguda. El objetivo principal de este estudio es determinar la relación entre los niveles de proteína C reactiva de líquido pleural y suero como elemento diferencial entre exudado y trasudado.

HIPÓTESIS

La relación proteína C reactiva pleural / proteína C reactiva sérica (PCR p/PCR s) es un marcador sensible y específico para discriminar entre trasudado y el exudado, y para diferenciar entre exudado de origen paraneumónico y de otros tipos de exudados.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal, con una muestra conformada por 37 pacientes con derrame pleural (24 hombres, y 13 mujeres), quienes fueron ingresados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital "Miguel Pérez Carreño" entre julio 2001 y julio 2002. Se incluyeron aquellos pacientes con derrame pleural asociado a infección respiratoria baja, con o sin antecedentes patológicos de neoplasias, enfermedades reumatológicas tipo lupus eritematoso sistémico y nefropatía, y fueron excluidos pacientes con desórdenes reumáticos como artritis reumatoidea y polimialgia reumática, donde la proteína C reactiva es un reactante de fase aguda que se presenta en altas concentraciones ante actividad de la enfermedad, constituyendo un marcador de gran valor para evaluar la progresión y pronóstico de dichas patologías. Excepción merece el lupus eritematoso sistémico en actividad, donde las concentraciones de proteína C reactiva no se elevan, no obstante, al cursar con algún proceso infeccioso puede evidenciarse el aumento de sus niveles¹⁸⁻²².

Se tomaron muestras de líquido pleural y de sangre de cada paciente. Las muestras de líquido pleural (10 cm³) se obtuvieron a través de toracocentesis diagnóstica y fueron distribuidas en tres tubos de ensayo para análisis bacteriológico (cultivo) citoquímico (LDH, proteínas totales y fraccionales, glucosa, celularidad, PH, amilasa, colesterol) y

determinación cuantitativa de proteína C reactiva. Se tomaron muestras sanguíneas (6 cm³) por venopunción, distribuidas en 2 tubos de ensayo para determinación sérica cuantitativa de proteína C reactiva y para análisis de LDH, proteínas totales y fraccionadas, amilasa, colesterol, urea, creatinina, y glicemia. Las muestras fueron centrifugadas en equipos Damon /IEC División (2 500 rpm), se separó el sobrenadante y se guardaron en refrigerador a -25° C hasta el momento de procesar las muestras (menos de 7 días). El análisis de proteína C reactiva se realizó a través del uso de Turbiquant®, reactivo que contiene antisuero para la determinación cuantitativa de proteínas séricas humanas con el turbitimer (Dade Behring). El principio del método, de acuerdo con lo establecido en la literatura que acompaña al reactivo, se basa en una reacción inmunoquímica entre la muestra sérica humana y los anticuerpos específicos del reactivo formando complejos inmunes, generándose una turbidez que es medida fotométricamente. Las concentraciones presentes se determinan cuantitativamente por medición turbidimétrica de la velocidad de reacción máxima de la formación del precipitado y el tiempo tomado para alcanzar esa velocidad, siendo medidas simultáneamente, permitiendo hacer las mediciones a ambos lados de la curva de Heidelberger. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: derrames de tipo exudado y derrames de tipo trasudado, de acuerdo con los criterios de Light⁴. A su vez, el grupo de exudado se subdividió en dos grupos: exudado tipo infeccioso (paraneumónico y tuberculoso) y exudado de tipo no infeccioso. El diagnóstico de derrame paraneumónico se realizó a través de cuadro clínico y análisis citoquímico de líquido pleural. El diagnóstico de derrame tuberculoso fue hecho a través de cultivo de esputo positivo para BK y biopsia pleural. El diagnóstico de derrame pleural de etiología neoplásica, reumatológica, cardíaca y renal se realizó considerando el antecedente de la patología preexistente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se aplicó como análisis estadístico el test de U-Mann-Whitney, método de correlación de Pearson, de Spearman y de Kendall, a través de regresiones lineales simples y múltiples. Se determinó la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la prueba. Se estimaron los intervalos de confianza al 95 % para los valores obtenidos.

RESULTADOS

De los pacientes con derrame pleural en estudio (n = 37), el 35 % correspondió al grupo exudado paraneumónico, el 11 % al grupo exudado tuberculoso, el 16 % al grupo exudado no infeccioso y el 38 % al grupo trasudado (Figura 1).

Se utilizaron métodos de regresión lineal simple y múltiple, y se usó como medida de asociación, dentro del renglón de pruebas paramétricas, el coeficiente de correlación de Pearson para comparar los valores de la relación PCR p /PCR s, como variable dependiente, con los de las relaciones LDH p /LDH s y Prot p/Prot s, como variables independientes. Al correlacionarse PCR p/PCR s con Prot p / Prot s, se encuentran un coeficiente de correlación de 0,524804, como una P asociada menor de 0,0085 (P<0,0085), encontrándose correlación entre ambas variables (Figura 2). Al aplicarse esta regresión lineal simple entre los valores de PCR p/ PCR s y LDH p /LDH s, encontramos que el coeficiente de

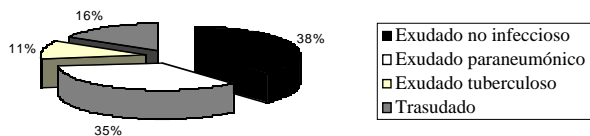


Figura 1. Porcentaje de frecuencia de tipos de derrame pleural (n = 37).

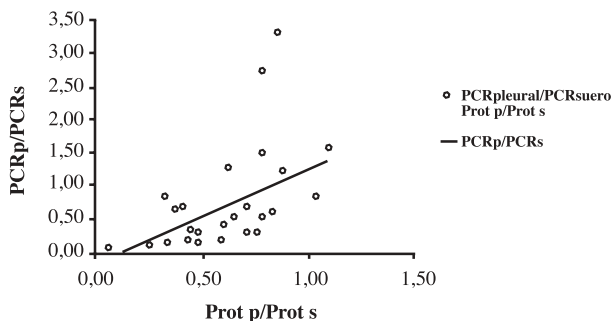


Figura 2. Análisis de regresión lineal simple.

correlación es mucho más elevado (0,7344087), con una P asociada menor de 0,0000 (P < 0,0000) (Figura 3). Estas correlaciones se corroboran por métodos no paramétricos de Spearman y de Kendall, arrojando la misma significancia. Así, encontramos que existe una fuerte correlación de PCR p/PCR s con LDH p /LDH s más que con Prot p / Prot s, confirmándose al aplicarse regresión lineal múltiple. Para un valor de la relación LDH p/LDH s > 0,6 y de Prot p/Prot s > 0,5 se obtuvo como punto de corte para la relación PCR p/PCR s el valor de 0,41, obtenido al usar este análisis de regresión lineal múltiple.

Se utilizó el test de U-Mann- Whitney para determinar que entre el grupo exudado y el grupo trasudado hay diferencia respecto al valor de la relación PCR p/PCR s (tratándose de grupos independientes, datos no pareados), encontrándose una diferencia significativa, con P < 4,79918 x 10⁻⁴. Comparando las medidas de las variables de los grupos exudado y trasudado es posible graficar esta diferencia (Figura 4).

Igualmente, se aplican el test U-Mann-Whitney para determinar que entre el grupo exudado infeccioso (paraneumónico y tuberculoso) y el grupo exudado no infeccioso no hubo diferencia significativa respecto al valor de la relación PCR p/PCR s (P > 0,504142 y P > 0,426028, respectivamente). Sin embargo, cabe destacar que al compararse los grupos de exudado paraneumónico y exudado tuberculoso, se encontró diferencia significativa respecto al valor de la relación LDH p /LDH s (P < 0,0478197), evidenciándose valores de la relación más elevado en el grupo de exudado paraneumónico, pudiendo este hallazgo orientar hacia la distinción entre ambos tipos de exudado.

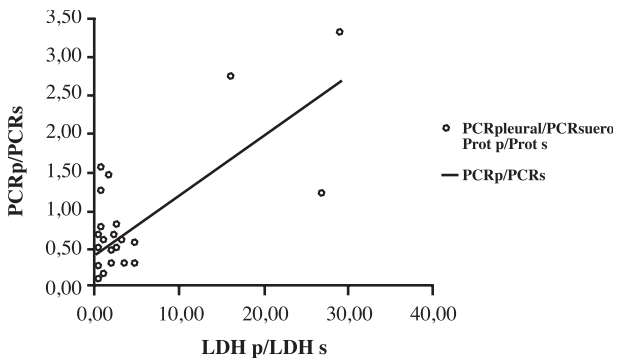


Figura 3. Análisis de regresión lineal simple.

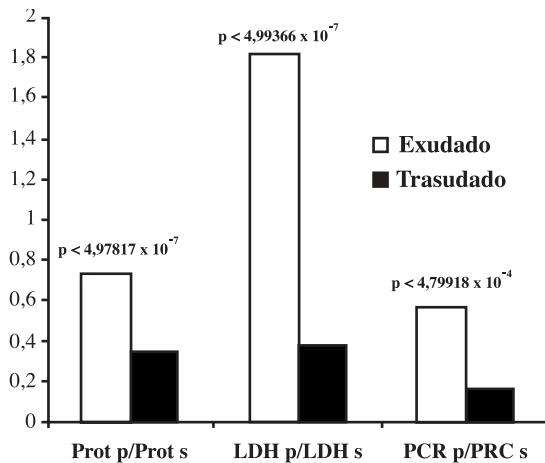


Figura 4. Comparación entre las medianas de los grupos exudado y trasudado.

Se determinó la validez de esta prueba a través del cálculo de la sensibilidad y especificidad, y el valor predictivo positivo y negativo para determinar la seguridad de la misma, encontrándose una sensibilidad de 78 % y especificidad de 79 %, con un valor predictivo positivo de 86 % y valor predictivo negativo de 69 %.

DISCUSIÓN

No hay un marcador bioquímico que permita diferenciar completamente los derrames pleurales de tipo exudado del tipo trasudado, para lo cual se han utilizado rutinariamente los criterios de Light para la diferenciación entre ambos.

Entendiéndose que la proteína C reactiva se considera un reactante de fase aguda que juega un papel importante en los procesos inflamatorios donde sus niveles aumentan 3 000 veces su valor normal, coincide con sus dos funciones más conocidas: activación del sistema del complemento y en el reconocimiento de moléculas ²³. Ante esta evidencia se planteó utilizarla como marcador bioquímico para diferenciar entre exudado y trasudado, siendo Castaño Vidriales y col. ⁶ los primeros en inclinarse en la investigación de dicho planteamiento.

Nuestro estudio coincide con la observación de estos autores en relación con que los niveles de proteína C reactiva estaban más elevados en derrames pleurales inflamatorios que en otros tipos de derrame, al igual que Yilmaz Turay y col. ⁷, quienes coinciden en que

dicho reactante de fase aguda se encuentra significativamente elevado en derrames tipo exudado y era más baja en derrames de etiología neoplásica que en derrames paraneumónicos y tuberculosos.

No encontramos diferencia significativa entre los niveles de proteína C reactiva de derrames de tipo exudado de origen infeccioso, específicamente paraneumónico de los no infecciosos. Sin embargo, encontramos coincidencia con los resultados de Castaño y col., en relación a que los niveles de proteína C reactiva en derrame pleural tuberculoso son más bajos que en los paraneumónicos pero más elevados que en los de tipo trasudado ^{1,16}.

Cabe destacar que estos autores realizan sus investigaciones con valores absolutos de proteína C reactiva en líquido pleural y suero, pero no se establece un valor para la relación entre ambas. Se hace referencia a nivel de proteína C reactiva en líquido pleural, estableciendo Castaño y Amor un valor de 10 mg/L como punto de corte para diferenciar exudado de trasudado, Yilmaz Turay y col., por su lado, reportan un valor de 30 mg/L.

Al comparar los valores de proteína C reactiva sólo en líquido pleural, encontramos coincidencia con el trabajo de Castaño y Amores. Sin embargo, la observación de la amplia diferencia entre los resultados de los autores arriba mencionados, nos llevó a establecer una relación de proteína C reactiva en líquido pleural y en suero, de la misma forma como Light y col. utilizaron LDH y proteínas totales en ambas muestras biológicas. Esto nos permitió establecer como punto de corte el valor de 0,41 para dicha relación; y el cual pudiera complementar a los criterios de Light.

Se determinó una sensibilidad de 78 % y especificidad de 79 % con un valor predictivo positivo de 86 % y valor predictivo negativo 69 %.

Aunque no fue objetivo de nuestro trabajo, encontramos que los valores de la relación LDH pleural / LDH sérica entre los grupos de exudado paraneumónico y exudado tuberculoso existe diferencia significativa, lo que puede permitir diferenciar entre estos dos subgrupos de exudados.

Concluimos:

El análisis de los resultados obtenidos mediante los métodos utilizados nos permite concluir los

siguientes puntos:

- La relación PCR p/ PCR s puede utilizarse como elemento diferencial entre derrame de tipo exudado y trasudado, con una sensibilidad de 78 % especificidad de 79 % valor predictivo positivo de 86 % y valor predictivo negativo de 69 %.
- Se determinó como punto de corte para diferenciar exudado de trasudado el valor de la relación PCR pleural / PCR sérica mayor de 0,41.
- No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los valores de la relación PCR pleural/PCR sérica de exudado de tipo paraneumónico y otros tipos de exudado.
- Se encontraron niveles de la relación LDH p/ LDH s más elevado en el grupo de exudado paraneumónico con respecto al grupo de exudado tuberculoso, orientado este hallazgo hacia la distinción entre ambos tipos de exudado.

REFERENCIAS

1. Rodríguez-Panadero F, Ferrer Sancho J. Enfermedades de la pleural. En: Farreras-Rozman, editor. Medicina Interna. 14ª edición. Harcourt; 2000.p.968-979.
2. Broaddus VC, Wiener Kronish JP, Berthiaume Y, et al. Removal of pleural liquid and protein by lymphatics in awake sheep. *J Appl Physiol.* 1998;64:384.
3. Elias Jack A, Fishman Jay A, Gippi MA, Kaiser Larry R, Senior R M. En: Fishman Alfred P, editor. Pulmonary Diseases and Disorders. 3ª edición. Mc Graw-Hill; 1998.p.1406.
4. Light R, Mc Greor I, Luchsinger PC. Pleural effusions: The diagnostic separation of transudates and exudantes. *Ann Intern Med.* 1972;77:507-513.
5. Rodríguez Panadero F. Enfermedades de la pleural. En: Farreras-Rozman, editor. Medicina Interna. 13ª edición. Mosby /Dayona libros; 1995.p.836-839.
6. Castaño Vidriales JL, Amores Antequera C. Use of pleural fluid C-reactive protein in laboratory diagnosis of pleural effusions. *Eur J Med.* 1992;1:201-207.
7. Yilmaz Turay U, Yildirim Z, Turkoz Y, Beiber C, Erdogan Y, Keyf A I, et al. Use of pleural fluid C-reactive protein in diagnosis of pleural effusions. *Respir Med.* 2000;94:432-435.
8. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann N Y Acad Sci.* 1982;389:39.
9. Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999;340:448.
10. Tillet WS, Francis TJ. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med.* 1930;52:561.
11. Morley JJ, Kushner I. Serum C- reactive protein levels in disease. *Ann N Y Acad Sci.* 1982;389:406.
12. Volanakis JE. Acute phase proteins in rheumatic disease. En: Koopman WJ, editor. Arthritis and Allied Conditions: A textbook of Rheumatology. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997.p.505.
13. Hoffmann JA, Kafatos FC, Janeway CAS, Ezekowitz RA. Phylogenetic perspectives in innate immunity. *Science.* 1999;284:1313.
14. Ballo SP, Lozanski G. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. *Cytokine* 1992;4:361.
15. Cermak J, Key NS, Bach RR, et al. C- reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood.* 1993;82:513.
16. Jones SA, Novick D, Horiuchi S, et al. C-reactive protein: A physiological activator of interleukin 6 receptor shedding. *J Exp Med.* 1999;189:599.
17. Zouki C, Beauchamp M Baron C, Filep JG. Prevention of in vitro neutrophil adhesion to endothelial cells through shedding of L-selectin by C-reactive protein and peptides derived from C-reactive protein. *J Clin Invest.* 1997;100:522.
18. Cush JJ, Lispky PE, Postlethwaite AE, et al. Correlation of serologic indicators of inflammation with effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33:19.
19. Amos RS, Crockson RA, AP, et al. Rheumatoid arthritis: C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate during initial treatment. *Br Med J.* 1978;1:1396.
20. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I. Erythrocyte sedimentation rate and C reactive protein in the diagnosis of polymialgia rheumatica. *Ann Intern Med.* 1998;128:873.
21. Pepys MB, Lanha JG, De Beer FC. C-reactive protein in SLE. *Clin Rheum Dis.* 1982;8:91.
22. Borg EJ, Horst G, Limburg PC, et al. C-reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus: A prospective longitudinal study. *J Rheumatol.* 1990;17:1642.
23. Ballou SP, Kushner I. C-reactive protein response and the acute phase response. *Ann Intern Med.* 1992;37:313-336.

Lupus eritematoso sistémico: factores de riesgo para infección

Yurilis J Fuentes Silva, José A Rivas Chirinos, Marisol Sandoval de Mora*

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue determinar los factores de riesgo de infección en pacientes con lupus eritematoso sistémico hospitalizados en el Hospital Universitario Ruiz y Páez (Ciudad Bolívar, Venezuela), enero 1998 a diciembre 2003. Se revisaron parámetros clínicos y paraclínicos de las historias clínicas de estos pacientes. La población estadística utilizada fue Chi cuadrado. La población estuvo conformada por 95 pacientes, representado en 90,53 % por mujeres, con una relación de 10:1, la edad media fue 31,9 años. Se revisaron 205 hospitalizaciones, con 197 episodios de infección. La población estudiada tenía 3 o más años con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico en 44,39 % con igual tiempo de duración del tratamiento en 49,18 %. La terapéutica empleada fue corticosteroides en 70,24 %, con dosis superior a 20 mg diarios en 59,02 %. Las alteraciones paraclínicas fueron leucopenia (8,30 %), hipoalbuminemia (53,66 %), proteinuria $\geq 0,5$ g en 24 horas (30,73 %), altos niveles séricos de urea (38,54 %) y creatinina (40,98 %) e hipocomplementemia (12,20 %). La hipoalbuminemia constituyó un factor de riesgo de infección, con un valor estadísticamente significativo ($P= 0,0044$). Es importante obtener un adecuado conocimiento de los factores de riesgo de infección en esta población para así disminuir los ingresos hospitalarios, mejorar la calidad de vida y aumentar su sobrevida.

Palabras clave: Factores de riesgo. Hipoalbuminemia. Infección. Lupus eritematoso sistémico.

ABSTRACT

The objective of this study was to determine risk factors for infection in SLE patients hospitalized in the Hospital Universitario Ruiz y Paez (Ciudad Bolivar, Venezuela), January 1998 through December 2003.

We reviewed clinical and complementary data from their clinical histories. A Chi square test was used in statistics.

The study population consisted of 15 patients, 90 %-53 % women with a female/male ratio of 10:1. Mean age was 31.9 years. There were 205 hospitalizations with 197 infectious episodes. 44.31 % had 3 or more years since the diagnosis and 49.18 % with treatment for that same length of time. 70.24 % patients were receiving corticosteroids, with more than 20 mg daily prednisone in 59.02 %.

Complementary lab findings were leukopenia (8.30 %), hypoalbuminemia (53.66 %), proteinuria of more than 500 mg in 24 hours (30.73 %), high BUN values (38.54 %) and high serum creatinine (40.98 %) and hipocomplementemia (12.20 %). Hypoalbuminemia was shown to be a statistically significant ($P= 0.0044$) risk factor for infection. It is important to obtain an appropriate knowledge of the risk factors for infection in this population to decrease hospital admissions improve life quality and increase survival probabilities.

Key words: Hypoalbuminemia. Infections. Risk factors. Systemic lupus erytematosus.

* Departamento de Medicina. Hospital Universitario Ruiz y Páez. Escuela de Ciencias de la Salud Dr. Francisco Batistini Casalta. Universidad de Oriente. Ciudad Bolívar, Edo. Bolívar, Venezuela. Presentado en la XV Jornada Nacional de Infectología – XII Jornadas Zulianas, Maracaibo, Edo. Zulia 2004.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria, multisistémica, crónica,

autoinmune, de etiología desconocida, caracterizada por un aspecto de manifestaciones clínicas y curso variable con exacerbaciones y remisiones¹⁻³. En los pacientes pediátricos con LES, las muertes ocurren en forma temprana, principalmente por actividad de la enfermedad. Las infecciones, la actividad de la enfermedad, la falla renal, cardiovascular y el cáncer son consideradas las principales causas de muerte en pacientes adultos con LES. Algunos estudios concluyen que las infecciones son la primera causa de morbimortalidad en estos pacientes³⁻²⁶. Aproximadamente la mitad de los pacientes sufren un episodio grave de infección. Existen factores que predisponen a estos pacientes a infecciones, entre ellos, defectos inmunológicos propios de la enfermedad, terapias a base de corticosteroides y/o inmunosupresores y procedimientos médicos invasivos^{12,26,27}. Las infecciones son una causa común de ingreso hospitalario, así como la principal complicación posterior a la admisión. Además son una importante causa de admisión a la unidad de cuidados intensivos^{10,12,15,18,22,23,26,28}. Existen múltiples factores predisponentes a la infección en pacientes con LES: 1) alteración de la fagocitosis, 2) defectos en la inmunidad celular con linfopenia, linfocitopenia CD 4 y disminución de la producción de citoquinas, 3) reducción de la producción de inmunoglobulinas e hipocomplementemia, 4) disminución en la capacidad de eliminación de microorganismos por el sistema reticuloendotelial (SER) y el brazo, y 5) uso de corticosteroides e inmunosupresores^{12,26,29}.

Los esteroides son usados ampliamente en el tratamiento del LES, su uso y el de otros agentes inmunosupresores, incrementan el riesgo de infección en estos pacientes en forma independiente^{12,15,16,24,26,27,30,32}. En general, las infecciones asociadas con corticosteroides son dependientes de la vía, dosis y duración de la terapia. La incidencia de complicaciones infecciosas se incrementa con el aumento de las dosis administradas por más de cuatro semanas^{24,26,32,34}. Las infecciones se presentan con mayor frecuencia en los pacientes tratados con dosis diaria de corticosteroides, que en aquellos con un régimen interdiario y más si recibe > 20 mg/día^{12,23}. Los corticosteroides e inmunosupresores incrementan progresivamente el riesgo de infección oportunista. Las altas dosis de corticosteroides y ciclofosfamida se asocian con sepsis como causa de muerte^{7,15,17,21,26,34,35}.

En un estudio realizado en Estados Unidos se encontró que la asociación más fuerte con infección en estos pacientes fue un conteo leucocitario menor o igual a 3 000/mm³ y el uso secuencial de ciclofosfamida por vía IV y oral^{36,37}. La duración de la enfermedad es un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones en estos pacientes. La atrofia esplénica que ocurre en LES, se comporta como una asplenia funcional, predisponiendo a los pacientes a infecciones potencialmente graves^{31,38,39}. Otro factor de riesgo de infección en estos pacientes, es la alteración de la función renal, de igual forma están asociados en forma significativa, la actividad de la enfermedad y el puntaje del *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI)^{12,22,24,26,30,34}. Hellmann DB y col., demostraron que la hipocomplementemia está relacionada con mayor número de muertos por infecciones bacterianas en pacientes con LES. Yuhara T y col. demostraron que los factores predictores de infección fueron hipoalbuminemia, altos niveles de creatinina sérica uso de metilprednisolona a una dosis mayor o igual a 60 mg/día^{21,40}.

El objetivo de este estudio fue determinar los factores de riesgo de infección en pacientes con lupus eritematoso sistémico del Hospital Universitario "Ruiz y Páez" de Ciudad Bolívar, en el período 1998 al 2003.

MÉTODOS

La muestra estuvo conformada por todos los pacientes con LES con o sin diagnóstico de infección (95 pacientes) que estuvieron hospitalizados en el Hospital Universitario Ruiz y Páez, Ciudad Bolívar, Estado Bolívar- Venezuela durante el período 1998-2003. Fue un estudio retrospectivo, descriptivo de tipo correlacional, el diseño es de tipo no experimental. La información epidemiológica, así como los parámetros clínicos y paraclínicos fueron obtenidos de las historias clínicas a través de una ficha de recolección de datos que incluía, número de historia clínica, edad y sexo del paciente, tiempo de diagnóstico, tipo de tratamiento, dosis de corticosteroides, forma de administración, duración de tratamiento, diagnóstico de egreso, conteo de leucocitos totales, albumina, proteinuria en 24 horas, urea sérica, creatinina sérica y complementemia. Los parámetros clínicos tenían las siguientes categorías: tiempo de diagnóstico: < 1 año, 1 año, 2

años y ≥ 3 años; tipo de tratamiento: corticosteroides, inmunosupresores, ambos; dosis de corticosteroides: ≤ 20 mg, > 20 mg; forma de administración: diaria, interdiaria; duración del tratamiento: < 1 año, 1 año, 2 años, ≥ 3 años. Los parámetros paraclínicos fueron definidos de la siguiente manera: leucopenia: cuenta de células blancas inferiores o igual a 3 000 cel/mm³ hipo-albuminemia: albúmina sérica menor a 4 mg/dL; proteinuria en 24 horas elevada: valor superior o igual a 0,5 g; urea sérica elevada: ≥ 50 mg/dL; creatinina sérica elevada: $\geq 1,2$ mg/dL e hipocomplementenia: niveles de CH50, C3 o C4 por debajo de los límites del laboratorio. El análisis estadístico de los factores de riesgo se realizó comparando cada parámetro (clínico y paraclínico) por separado; se realizó de la siguiente manera: del total de las hospitalizaciones, se tomó el número de hospitalizaciones con el parámetro en particular a analizar, separándose en dos grupos: uno con los pacientes infectados y otro con los no infectados, a su vez de cada uno de estos grupos se obtuvieron subgrupos: con el parámetro dentro de límites normales y con el parámetro alterado o en algunos casos separados por categorías (tal y como se muestra anteriormente). Para realizar el análisis estadístico de cada parámetro se utilizó la prueba de Chi cuadrado a través del software de la Calculadora Texas Instruments TI 83 Plus. Los datos se presentaron en tablas estadísticas.

RESULTADOS

La población estuvo conformada por 95 pacientes, representado en 90,53 % por mujeres, con una relación de 10:1 (Tabla 1), la edad media fue 31,9 años. Se revisaron 205 hospitalizaciones, en 134 de ellas el diagnóstico de egreso incluyó al menos una causa infecciosa (65,37 %), con 197 episodios de infección (65,37 %) (Tabla 2). Los pacientes tenían 3 o más años de diagnosticados en 44,39 %, con igual tiempo de duración del tratamiento en 49,18 %. La terapéutica empleada fue corticosteroides en 70,24 %, seguido por terapia dual: corticosteroides e inmunosupresores (19,20 %). Más de la mitad de los pacientes (59,02 %) recibían > 20 mg/día de corticosteroides. Todos los pacientes recibían terapia corticosteroidea diaria (Tabla 3). Las alteraciones paraclínicas fueron leucopenia (8,30 %) hipoalbuminemia (53,66 %), proteinuria $\geq 0,5$ g en 24 horas (30,73 %), altos niveles séricos de urea (38,54 %) y creatinina (40,98 %) e hipocomple-

mentemia (12,20 %) (Tabla 4). La hipoalbuminemia constituyó un factor de riesgo de infección, con un valor estadísticamente significativo ($P= 0,0044$) (Tabla 5).

Tabla 1

Pacientes con LES según edad y sexo.
Hospital Universitario Ruiz Páez, Ciudad Bolívar.
1998-2003

Edad	Sexo		Total			
	Femenino N°	%	Masculino N°	%	N°	%
10-16	11	11,58	0	0	11	11,58
17-23	10	10,52	3	3,16	13	13,68
24-30	17	17,90	2	2,10	19	20,00
31-37	20	21,06	2	2,10	22	23,16
38-44	16	16,85	1	1,05	17	17,90
45-51	9	9,48	1	1,05	10	10,53
52-58	2	2,10	0	0	2	2,10
59-65	0	0	0	0	0	0
66-72	1	1,05	0	0	1	1,05
Total	86	90,53	9	9,47	95	100

Fuente: Archivo de Historias Médicas. Hospital Universitario Ruiz Páez.

Tabla 2

Infección en pacientes con LES según hospitalizaciones.
Hospital Universitario Ruiz Páez. Ciudad Bolívar.
1998-2003

Infección	N°	%
Si	134	65,37
No	71	34,63
Total	205	100

Fuente: Archivo de Historias Médicas. Hospital Universitario Ruiz Páez.
N° de pacientes: 95.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Tabla 3
Parámetros clínicos en pacientes con LES según hospitalizaciones.
Hospital Universitario Ruiz Páez. Ciudad Bolívar.
1998-2003

Parámetros clínicos	Nº	%
Tiempo de diagnóstico		
Menos de 1 año	59	28,78
1 año	26	12,68
2 años	29	14,15
3 años o más	91	44,39
Tipo de tratamiento		
Corticosteroides	144	70,24
Inmunosupresores	1	0,50
Ambos	39	19,02
Sin tratamiento	21	10,24
Dosis corticosteroidea		
Menos de 20 mg	75	40,98
Más de 20 mg	108	59,02
Forma de administración		
Diaria	183	100
Interdiaria	0	0
Duración del tratamiento		
Menos de 1 año	44	24,04
1 año	23	12,57
2 años	26	14,21
3 años o más	90	49,18

Fuente: Archivo de Historias Médicas. Hospital Universitario Ruiz Páez.
Nº pacientes: 95.

DISCUSIÓN

El LES es una enfermedad multisistémica que puede exhibir un amplio espectro de manifestaciones clínicas¹⁻³. El hecho de que las manifestaciones clínicas de las infecciones en este tipo de pacientes son difíciles de distinguir de las de su enfermedad de base, dificulta llegar al diagnóstico y tratamiento adecuado, aunado a que los síntomas y/o signos típicos pueden estar ausentes por el uso de terapias inmunosupresoras^{19-21,27,29}.

La población de pacientes con LES que formó parte de este estudio estuvo principalmente conformada por mujeres en 90,53 %, la mayoría en edad reproductiva, con una relación femenino: masculino

Tabla 4
Parámetros paraclínicos en pacientes con LES según hospitalizaciones.
Hospital Universitario Ruiz Páez. Ciudad Bolívar.
1998-2003

Parámetros paraclínicos	Nº	%
Contaje leucocitos		
Menor o igual a 3 000/mm ³	17	8,30
Más de 3 000/mm ³	167	81,46
Sin datos	21	10,24
Albuminemia		
Menos de 4 mg/dL	110	53,66
Mayor o igual a 4 mg/dL	28	13,66
Sin datos	67	32,68
Proteinuria en 24 horas		
Menos de 0,5 g	40	19,51
Mayor o igual a 0,5 g	63	30,73
Sin datos	102	49,76
Urea sérica		
Menos de 50 mg/dL	90	43,90
Mayor o igual a 50 mg/dL	79	38,54
Sin datos	36	17,56
Creatinina sérica		
Menos de 1,2 mg/dL	108	52,68
Mayor o igual a 1,2 mg/dL	84	40,98
Sin datos	13	6,34
Complementemia		
Normal	11	5,36
Disminuida	25	12,20
Sin datos	169	82,44

Fuente: Archivo de Historias Médicas. Hospital Universitario Ruiz Páez.
Nº de pacientes: 95.

de 10:1, tal y como lo registraron Cervera y col. en un estudio europeo acerca de la morbilidad y mortalidad en LES durante un período de 5 años en 1 000 pacientes¹¹. La literatura mundial se asemeja a este valor, debido a que registran una relación de 9:1 1-4. En cuanto a la edad media que se obtuvo fue de 31,9 años (rango 10-68 años), cercana a la que obtuvieron Cervera y col. y Bellomio que fue de 29 años (rango 4-78 años)^{11,18}, al igual que la mayoría de los estudios norteamericanos y europeos^{1-3,5,9}.

Tabla 5

Factores de riesgo de infección en pacientes con LES.
Hospital Universitario Ruiz Páez. Ciudad Bolívar.
1998-2003

Factores de riesgos de infección	Chi ²	P
Parámetros clínicos		
-Tipo de diagnóstico > 3 años	2,1372	0,5444
-Tratamiento corticosteroideo	1,4821	0,4765
-Dosis corticosteroidea		
> 20 mg diarios	0,3368	0,5616
-Tratamiento corticosteroidea		
> 3 años	4,0399	0,2571
Parámetros paraclínicos		
-Leucopenia	0,0871	0,7678
-Hipoalbuminemia	8,2256	0,0044*
-Proteinuria en 24 horas ≥ 0,5 g	0,0707	0,7902
-Urea sérica ≥ 50 mg/dL	0,0002	0,9878
-Creatinina sérica ≥ 1,2 mg/dL	0,0718	0,7886
-Hipocomplementemia	3,2072	0,0733

Fuente: Archivos de Historias Médicas. Hospital Universitario Ruiz y Páez.

Nº de pacientes: 95.

*Valor estadísticamente significativo.

Las hospitalizaciones por causa infecciosa son frecuentes en los pacientes con LES^{3,4,6-10-27,29}. En el presente estudio hay concordancia con este hecho; de las 205 hospitalizaciones en los 95 pacientes con LES, en 134 de ellas, el diagnóstico de egreso incluyó al menos una causa infecciosa, representando 65,37 %, con 197 episodios de infección.

Existen muchos factores de riesgos que predisponen a los pacientes con LES a sufrir infecciones, un mejor conocimiento de estos factores pronósticos de morbilidad pueden mejorar el manejo de este tipo de pacientes¹¹.

La duración de la enfermedad es un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones y enfermedad vascular en pacientes con LES³⁶. En el presente estudio, el tiempo de diagnóstico de LES mayores de 3 años no estuvo relacionado en forma significativa con las infecciones con un valor de P= 0,544. Esto puede explicarse porque no existió una marcada diferencia entre los parámetros utilizados al analizar este factor. Los esteroides y/o inmunosupresores

constituyen un riesgo de infección en pacientes con LES^{16,17,20,24,25,27,28,32,36,37,39}. El tratamiento corticosteroideo no se encontró relacionado como factor de riesgo de infección en los pacientes con LES que participaron en el presente estudio (P= 0,476). Las infecciones en los pacientes con LES se incrementan progresivamente al aumentar las dosis de corticosteroides, siendo más frecuente en pacientes tratados con dosis superiores a 20 mg/día^{10,16,24} Benchetrit que dosis superiores a 40 mg/día se considera un factor de riesgo de infección²⁰. Otros estudios muestran un punto de corte más alto señalado que el riesgo de infección aumenta en estos pacientes cuando reciben dosis superiores a 60 mg/día^{22,35,39,45}. En este estudio aquellos pacientes que recibían más de 20 mg/día no mostraron mayor número de infecciones que los recibían menores dosis (P= 0,561).

Klein y col. definen a la terapia crónica esteroidea como aquella en donde el paciente recibe una dosis equivalente o mayor a 15 mg/día de prednisona por lo menos durante un mes. Ellos sostienen que los pacientes que reciben corticosteroides en forma crónica son más susceptibles a todos los tipos de infección, por gérmenes comunes y oportunistas, especialmente por bacterias piógenas. En este estudio la terapia corticosteroidea por más de 3 años no estuvo relacionado con mayor ocurrencia de episodios infecciosos³⁷.

Pryor y col. encontraron que un conteo leucocitario inferior o igual a 3 000 cel/mm³ es sugestivo de infección en pacientes con LES con un IC de 95 %⁴¹. En este estudio, la leucopenia no representó un factor de riesgo asociado con infección en estos pacientes (P= 0,767).

La hipoalbuminemia representó un factor de riesgo asociado con infección en forma significativa (P= 0,0044). En un trabajo realizado por Yuhara y col. se demostró que la hipoalbuminemia es un factor predictor de infección en los pacientes con LES⁴⁰. En este estudio se incluyeron varios parámetros de funcionalismo renal para evaluar si estos constituían factores de riesgos de infección proteinuria en 24 horas ≥ 0,5 g, urea sérica ≥ mg/dL y creatinina sérica ≥ 1,2 mg/dL. Ninguno de estos parámetros resultó ser un factor de riesgo de infección, sin embargo, Yuhara y col. encontraron que altos niveles de creatinina sérica predisponen a los pacientes con LES a sufrir infecciones⁴⁰. No se encontró en la

literatura consultada estudios en donde se relacionen los altos niveles séricos de urea y la proteinuria en 24 horas superior a 0,5 g con infección en estos pacientes.

Finalmente, otro factor de riesgo de infección evaluado fue la hipocomplementemia; Hellman y col. relacionaron a este parámetro con muerte por infecciones bacterianas en los pacientes con LES²². En este estudio, esta condición no resultó ser un riesgo para infección en los pacientes evaluados (P=0,073).

Es importante obtener un adecuado conocimiento de los factores de riesgo de infección en estos pacientes para así disminuir los ingresos hospitalarios, mejorar la calidad de vida y aumentar su sobrevivencia.

Se recomienda la realización de un protocolo para la vigilancia y seguimiento periódico de los pacientes con LES, tomando en cuenta aquellos parámetros clínicos y paraclínicos descritos en este estudio, conocidos como factores de riesgo de infección dicho protocolo debe ser aplicado en los pacientes con LES que acuden a las consultas de medicina, infectología y reumatología, constituyendo así una valiosa herramienta que permita el diagnóstico oportuno y prevención de las infecciones en este tipo de pacientes.

AGRADECIMIENTOS

A la Msc. Thialix Perales, por la importante ayuda prestada en el diseño de esta investigación.

A la Unidad de Reumatología del Hospital Universitario Ruiz y Páez, muy especialmente a la Dra. Irama Maldonado por su valioso asesoramiento y colaboración en la revisión de esta investigación.

Al Lic. Loer Sánchez, por la ayuda prestada a nivel bioestadístico para el desarrollo de este estudio.

REFERENCIAS

1. Vilardell M, Ordi J. Lupus Eritematoso Sistémico. Farreras Rozman. Medicina Interna. [CD ROM]. Ediciones Doyma, S.A. 13ª edición. Vers. 2.0. 1996. Madrid: AVT Consultores (Productos Multimedia).
2. Hannahs B. Lupus Eritematoso Sistémico. En: Harrison. Principios de Medicina Interna Vol. II. 14ª edición. Madrid-España: Mc Graw Hill-Interamericana editores; 1998.p.2128-2135.
3. Hildebrand J, Müller D. Systemic lupus erythematosus Medicine 2002 [Serie en línea] [citado Noviembre 2002]; Disponible: <http://www.emedicine.com/med/Tepic2225.htm>
4. Klein-Gitelman M, Reiff A, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus in childhood. Rheum Dis Clin North Am 2002; 28(3) [Serie en línea] [citado Noviembre 2002]; Disponible: <http://home.mdconsult.com/das/journal/view/344308332/N/12597785?ja=295146&PAGE=1.html&ANCHOR=top&source=MI>
5. Departamento de Trabajo Social 2000. Ficha de registro de pacientes. [Pacientes con LES evaluados por la Unidad Regional de Reumatología del Complejo Hospitalario Universitario Ruiz y Páez. Abril 1980 a diciembre 1999. Zona Sur-Oriental]. Ciudad Bolívar, Edo. Bolívar-Venezuela.
6. Blanco FJ, Gómez-Reino JJ, De la Mata J, Corrales A, Rodríguez-Valverde V, Rosa JC, et al. Survival analysis of 306 European Spanish patients with systemic lupus 1998;7(3):159-63. [Serie en línea] [citado enero 2003]; Disponible <http://home.mdconsult.com/das/journal/view/30516837/N/10324477source=MI>
7. Trager J, Ward MM. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol 2001;13(5):345-351 [Serie en línea] [citado enero 2003]; Disponible: <http://home.mdconsult.com/das/journal/view/30512362/N/12111671source=MI>
8. Michell SR, Nguyen PQ, Katz P. Increased risk of neisserial infections in systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum. 1990;20(3):174-84 [Serie en línea] [citado enero 2003]; Disponible <http://home.mdconsult.com/das/journal/view/30516837/0/1410338source=HS,MI>
9. Maxted S, Bedhesi S, Ruff B, Goolam A, Richards G, Mer M, et al. Study of critically ill patients with systemic lupus erythematosus. Crit Care Med. 1996;24(6) [serie en línea] [citado enero 2003]; Disponible: <http://home.mdconsult.com/das/journal/view/23759117/N/794010ja=1631&PAGE=1.html&ANCHOR=top&source=MI>
10. Petri M. Infection in systemic lupus erythematosus. Rheumatic Dis Clin North Am. 1998;24(2) [Serie en línea] [citado enero 2003]; Disponible: <http://home.mdconsulta.com/das/journal/view/25609255/N/10266448ja=108723&PAGE=1.html&ANCHOR=top&source=MI>
11. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic

- lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1 000 patients. *Medicine* 1999;78(3) [Serie en línea] [citado noviembre 2002]; Disponible: <http://home.mdconsult.com/das/journal/view/23759117/N/10734692ja=144131&PAGE=1.html&ANCHOR=Top&:source=MI>
12. Jindal B, Joshi K, Radotra BD, Banerjee AK Fatal complications of systemic lupus erythematosus: an autopsy study from north India. *J Pathol Microbiol* 2000;43(3):311-7 [Serie en línea] [citado enero 2003]; Disponible: <http://home.mdconsult.com/das/journal/view/30516837/N/11847119source=MI>
 13. Bouza E, García-Lechuz J, Muñoz P. Infections in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Infect Dis Clin North Am.* 2001;15(2):335-361.
 14. Rosner S, Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M, Schelesinger M, Fries JF, et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus II. Causes of death. *Arthritis Rheum.* 1982;25(6):612-7 [Serie en línea] [citado enero 2003]; Disponible: <http://home.mdconsult.com/das/journal/view/30512362/N/6537144source=MI>
 15. Ward MM, Pyun E, Studenski S. Cause of death in systemic lupus erythematosus. Long-term followup of an inception cohort. *Arthritis Rheum.* 1995;38(10):1492-9 [Serie en línea] [citado enero 2003]; Disponible: <http://home.mdconsult.com/das/journal/view/30512362/N/564578source=MI>
 16. Paton NI. Infections in systemic lupus erythematosus patients. *Ann Acad Med Singapore* 1997;26(5):694-700 [Serie en línea] [citado enero 2003]; Disponible: <http://home.mdconsult.com/das/journal/view/30512362/N/10142383source=MI>
 17. Kim WU, Min JK, Lee SH, Park SH, Cho CS, Kim HY. Causes of death in Korean patients with systemic lupus erythematosus: A single center retrospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17(5):539-45 [Serie en línea] [citado enero 2003]; Disponible: <http://home.mdconsult.com/das/journal/view/30516837/N/11110050?source=MI>
 18. Bellomio V, Spindler A, Lucero E, Berman A, Santana M, Moreno C, et al. Systemic lupus erythematosus: Mortality and survival in Argentina. A multicenter study. *Lupus* 2000;9(5):377-81 [Serie en línea] [citado enero 2003]; Disponible: <http://home.mdconsult.com/das/journal/view/30506004/N/11429251source=MI>
 19. Raj R, Murin S, Matthay R, Wiedemann H. Systemic lupus erythematosus in the intensive care unit. *Crit Care Clin.* 2002;18(4) [Serie en línea] [citado noviembre 2002]; Disponible: <http://home.mdconsult.com/das/journal/view/23759117/N/12596563ja=298325&PAGE=1.html&ANCHOR=top&source=MI>
 20. Bechetrit G. (2003, mayo 12) infección en el paciente con enfermedad del colágeno. Simposium Infecciones en el paciente inmunocomprometido. [Conferencia ofrecida en el XI Congreso Panamericano de Infectología. Córdoba Argentina].
 21. Nive O, Sturfelt G, Wollheim F. Systemic lupus erythematosus and infection: A controlled and prospective study including an epidemiological group. *Q J Med.* 1985;55(218):271-87 [Serie en línea] [citado enero 2003]; Disponible: <http://home.mdconsult.com/das/journal/view/30551568/O/7419582source=HS,MI>
 22. Hellman DB, Petri M, Whiting-O'Keefe Q. Fatal infections in systemic lupus erythematosus: The role of opportunistic organisms. *Medicine* 1987;66(5):341-8 [Serie en línea] [citado enero 2003]; Disponible: <http://home.mdconsult.com/das/journal/view/30512362/N/7821465source=MI>
 23. Duffy KN, Duffy CM, Gladman DD. Infection and disease activity in systemic lupus erythematosus a review of hospitalized patients. *J Rheumatol.* 1991;18(8):1180-4 [Serie en línea] [citado enero 2003]; Disponible: <http://home.mdconsult.com/das/journal/view/30506004/N/1710203source=MI>
 24. Formiga F Moga I, Canet R, Pac M, Mijavila F, Fernández F. Infection and systemic lupus erythematosus analysis of a series of 145 patients. *Rev Clin Esp.* 1993;193(3):105-9 [Serie en línea] [citado enero 2003]; Disponible: <http://home.mdconsult.com/das/journal/view/30506004/N/2461042source=MI>
 25. Iliopoulos AG, Tosco GC Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1996; [Serie en línea] [citado enero 2003]; Disponible: <http://home.mdconsult.com/das/journal/view/30512362/N/831118source=MI>
 26. Al-Mayouf SM, Al Jumaah S Bahabri S, Al Eid W. Infections associated with juvenile systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19(6):748-50 [Serie en línea] [citado enero 2003]. Disponible: <http://home.mdconsult.com/das/journal/view/30506004/N/12363186source=MI>
 27. Greenberg S. 2002 Infections in the immunocompromised rheumatologic patient. *Crit Care Clin* (18)4 [Serie en línea] [citado noviembre 2002]; Disponible: <http://home.mdconsult.com/das/journal/view/23759117/N/12596571ja=298323&PAGE=1.html&ANCHOR=top&source=MI>
 28. Noel V, Lortholary O Casassus P, Cohen P, Générat T, André MH, et al. Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(12):1141-4 [Serie en línea] [citado enero 2003]; Disponible: <http://home.mdconsult.com/das/journal/>

- view/30512362/N/12142043source=MI
29. Cunha B. Infections in nonleukopenic compromised hosts (Diabetes Mellitus, SLE, steroids, and asplenia) in critical care. *Crit Care Clin.* 1998;14(2) [Serie en línea] [citado noviembre 2002] Disponible: <http://home.mdconsult.com/das/journal/view/25607958/N/10110698ja=103416&PAGE=html&ANCHOR=top&source=MI>
 30. Yu CI, Chang KL, Chiu CC, Chaing BN, Han SH, Wang SR. Defective phagocytosis, decreased tumor necrosis factor-alpha production, and lymphocyte hyporesponsiveness predispose patients with systemic lupus erythematosus to infections. *Scand J Rheumatol.* 1989;18(2):97-105. [Serie en línea] [citado enero 2003] Disponible: <http://home.mdconsult.com/das/journal/view/30516837/O/8593672source=CL.MI>
 31. Hernández-Cruz B, Cardial MH, Villa AR, Alococer-Varela J. Development, recurrence, and severity of infections in Mexican patients with rheumatoid arthritis. A nested case-control study. *J Rheumatol.* 1998;25(10):1900-7 [Serie en línea] [citado enero 2003] Disponible: <http://home.mdconsult.com/das/journal/view/30512362/N/10528455source=MI>
 32. Zonana-Nacach A, Camargo-Coronel A, Yañez P, Sánchez L, Jiménez-Balderas J, Fraga A. Infections in outpatients with systemic lupus erythematosus: A prospective study. *Lupus.* 2001;10(7):505-10 [Serie en línea] [citado enero 2003]; Disponible: <http://home.mdconsult.com/das/journal/view/30512362/N/12090734source=MI>
 33. Oh HM, Chang HH, Boey ML, Fena PH. Infections in systemic lupus erythematosus. *Singapore Med J.* 1993;34(5):406-8 [Serie en línea] [citado enero 2003]; Disponible: <http://home.mdconsult.com/das/journal/view/30512362/N/26231source=MI>
 34. Abramson S, Kramer SB, Radin A, Holzman R. Salmonella bacteremia in systemic lupus erythematosus. Eight-year experience at a municipal hospital. *Arthritis Rheum.* 1985;28(1):75-9 [Serie en línea] [citado enero 2003] Disponible: <http://home.mdconsult.com/das/journal/view/30516837/O/7541450source=HS,MI>
 35. Janwityanuchit S, Totemchokchyakarn K, Krachangwongchai K, Vatanasuk M. Infection in systemic lupus erythematosus. *J Med Assoc Thai.* 1993;76(10):542-8 [Serie en línea] [citado enero 2003]; Disponible: <http://home.mdconsult.com/das/journal/view/30512362/N/2658603source=MI>
 36. Jonsson H, Nived O, Sturfelt G. Outcome in Systemic lupus erythematosus: A prospective study of patients from a defined population. *Medicine.* 1989;68(3):141-50 [Serie en línea] [citado enero 2003]; Disponible: <http://home.mdconsult.com/das/journal/view/30512362/N/838794source=MI>
 37. Klein N, Hiong-U C, Cunha B. Infections associated with steroid use. *Infect Dis Clin North Am.* 2001;15(2):423-450.
 38. Williams L, Nesbitt L. Update on systemic glucocorticosteroids in dermatology. *Derm Clin.* 2001;19(1) [Serie en línea] [citado enero 2003]; Disponible: <http://home.mdconsult.com/das/journal/view/23759117/N/11539155ja=202169&PAGE=1html&ANCHOR=top&source=MI>
 39. Ginzle E, Diamond H, Kaplan D, Weiner M, Schlesinger M, Seleznick M. Computer analysis of factors influencing frequency of infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1978;21(1):31-44; [Serie en línea] [citado enero 2003]; Disponible: <http://home.mdconsult.com/das/journal/view/30512362/N/5700566source=MI>
 40. Sgal BH, Sneller MC. Infectious complications of immunosuppressive therapy in patients with rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23(2) [Serie en línea] [citado noviembre 2002]; Disponible: <http://home.mdconsult.com/das/journal/view/344308332/N/9441995ja=63426&PAGE=1html&ANCHOR=top&source=MI>
 41. Pryor BD, Bologna SG, Kahl LE. Risk Factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39(9):1475-82 [Serie en línea] [citado enero 2003]; Disponible: <http://home.mdconsult.com/das/journal/view/30516837/N/970277source=MI>

Distrofia miotónica (enfermedad de Steinert). Presentación de un caso y revisión de la literatura

Argimiro Simón Herrera, Salvatore Verlezza

RESUMEN

La distrofia miotónica es un desorden multisistémico, transmitido por herencia, autosómica dominante, caracterizada por desgaste muscular progresivo; la mutación está localizada en los cromosomas 19q13.3 y 3q21.3 respectivamente. Se caracteriza por defectos cognitivos diversos, cataratas, trastornos de la conducción cardíaca, debilidad y atrofia muscular progresiva, alopecia frontoparietal, trastornos endocrinos e hipercoagulabilidad.

Se presenta el caso de un paciente masculino de 44 años quien ingresó con una trombosis venosa profunda en miembro inferior izquierdo, caída del cabello de varios años de evolución, aumento de volumen en mama derecha, disminución progresiva de fuerza muscular en las cuatro extremidades. Presentaba dos hematomas en cara interna de muslo izquierdo. Tenía hipotrofia muscular generalizada. No presentaba alteraciones de laboratorio, radiografía de tórax, ecsonograma abdominal y mamario normales. La hormona luteinizante y foliculo-estimulante estaban elevadas y la testosterona en el límite inferior de la normalidad. Prolactina y beta-HCG normales. Cariotipo masculino normal. Electromiografía y biopsia de músculo: distrofia miotónica.

Palabras clave: Distrofia miotónica. Enfermedad de Steinert.

INTRODUCCIÓN

La distrofia miotónica (DM) es un desorden multisistémico, transmitido por herencia, autosómica dominante y caracterizada por la escasa relajación muscular después de una contracción voluntaria o de una estimulación mecánica o eléctrica, y por el

ABSTRACT

We present here a case of Myotonic Dystrophy in a 44-year old man. This is a systemic progressive disorder inherited as an autosomal trait. Myotonic Dystrophy is a multisystemic progressive disorder inherited as an autosomal dominant trait, with progressive muscular wasting. The mutation is in chromosomes 19q13.3 and 3q21.3. Clinically it is characterized by cognitive defects, cataracts, bundle blocks, progressive weakness, frontoparietal alopecia, endocrine abnormalities and hypercoagulability. Our patient was admitted with a deep vein thrombosis; he had been losing hair during several years; his right breast had been growing in the last year and, he had progressive general muscular weakness in the last 5 years.

His physical examination showed a pale patient, with androgenic alopecia and hematomae in his left thigh. There was right mammary enlargement, scarce pubic hair and hypotrophic testicles. His left calf was swollen and painful. He had universal muscular hypotrophy. Laboratory was normal, excepto for elevated FSH and LH. Beta-HCG and prolactin were normal. Testosterone was in inferior limits. abdominal ultrasound was normal; con estradiol, prolactina y β -HCG normales; testosterona en el límite inferior de la normalidad. Cariotype: male, normal. Electromyographic study and muscle biopsy: compatible with Myotonic Dystrophy.

Key words: Myotonic Dystrophy. Steinert's disease.

desgaste muscular progresivo^{6,7,10,12}. Es la distrofia muscular más frecuente en los adultos, con una prevalencia mundial de 10,2 a 11,3 per 100 000 habitantes y una frecuencia de 3-5 per 100 000 habitantes. La incidencia no es estimable. Hasta el año 2002 sólo 300 individuos habían sido descritos como afectados por DMT2^{4,12}.

DISTROFIA MIOTÓNICA

Se presenta entre los 15 y los 50 años de edad. La edad de inicio y la severidad muestra una gran variabilidad entre las familias y dentro de las mismas. No hay diferencia en cuanto a frecuencia o severidad entre sexos ^{10,12}.

La distrofia miotónica tipo 1 (DMT1) fue descrita por primera vez por Steinert en 1909 ⁴ y en 1992 fue descubierto el defecto genético de la DMT1. En 1994 fueron descritos pacientes con una clínica similar a la DMT1, pero sin la mutación descubierta en 1992, además de presentar principalmente una debilidad proximal y sólo desgaste leve, por lo que se denominó miopatía miotónica proximal o distrofia miotónica proximal (siglas en inglés PROMM y PDM). Con el tiempo se observó que las diferencias clínicas entre la DM1, PROMM y PDM eran pocas y lo más llamativo era la diferencia genética, por lo cual se denominó a estas dos entidades distrofia miotónica tipo 2 (DMT2). En 1999 Day y col. localizaron la mutación de la DM2 en el cromosoma 3q. Finalmente en el 2001 Liquori y col. refinaron la localización al cromosoma 3q21.3. Tabla 1.

Patogénesis

Las similitudes clínicas y moleculares entre la DM1 y la DM2 sugieren que las expansiones repetidas de los grupos de nucleótidos CTG y CCTG son en sí patogénicas y causan las manifestaciones multisistémicas de la enfermedad. En la DMT1 los mecanismos patogénicos incluyen haploinsuficiencia de la proteína DMPK, expresión alterada de

genes vecinos (SIX5) y efecto patogénico de la expansión CTG en el mRNA. La expansión CCTG parece alterar, en la DM2, la expresión del ARN que codifica para la síntesis de ZNF9, también llamada proteína celular fijadora de ácido nucleico, la cual se sintetiza ampliamente en el organismo, sobre todo en el corazón y el músculo esquelético, dos de los tejidos más afectados en la DMT2. Sin embargo, los mecanismos patogénicos en la DM2 permanecen inciertos ^{4,10}.

Presentación clínica

Tanto la DMT1 como la DMT2 son desórdenes multisistémicos clínicamente heterogéneos. Es más, algunos pacientes con DMT2 tienen manifestaciones clínicas similares a las de la DMT1 clásica, por lo cual no es fácil distinguir en los pacientes cuando padecen DMT1 o DMT2 basándose únicamente en los parámetros clínicos. Los pacientes con DMT1 presentan niveles de grasa corporal aumentados, niveles elevados de triglicéridos circulantes, resistencia a la insulina, hiperleptinemia, regulación inadecuada del cortisol y niveles elevados en 24 horas de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Sin embargo, a diferencia de los pacientes con síndrome metabólico, los individuos con DMT rara vez se tornan intolerantes a la glucosa, la incidencia de diabetes no es alta y la presión arterial no está elevada.

El sistema fibrinolítico es activado cuando el activador tisular del plasminógeno (en inglés tPA) transforma plasminógeno en plasmina. Sólo el tPA

Tabla 1
Clasificación de las distrofias miotónicas

	DMT1	DMT2
Transmisión	Autosómica dominante	Autosómica dominante
Locus genético	19q13.3	3q21.3
Gen	DMPK	ZNF9
Dosificación del gen	Hetero, raro homocigoto	Homocigoto
Producto del gen	Proteínquinasa	Proteínas dedos de zinc
Función	Propagación de señales	Desconocida
Mutación	Expansión repetida CTG	Expansión. repetida CCTG
Nº de repeticiones	37 - 5 000	75 - 11 000
Localización de la mutación	Región 5' no trasladada	Intrón 1
Anticipación	+	±
Forma congénita	+	-

libre tiene capacidad activadora y es inhibido por el inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno (en inglés PAI-1) al formar complejos covalentes tPA-PAI. El PAI es producido por una serie de tejidos, entre ellos el tejido graso, aumentado en la DMT, en la cual también existe resistencia a la insulina y elevados niveles de la misma, que es un estimulante natural de la secreción de PAI. De hecho se ha demostrado que el complejo tPA/PAI-1 está aumentado en los pacientes con DMT en más del 90 % del valor que se encuentra en individuos sanos. Todo esto determina en la DMT un estado de hipercoagulabilidad que aumenta el riesgo de padecer eventos trombóticos.

Tratamiento

Rara vez la miotonía de la DMt requiere tratamiento. Sin embargo, hasta el momento ni la DMT1 ni la DMT2 tienen un tratamiento específico. Dependiendo del grado de limitación funcional, la fisioterapia puede ser importante. El uso de AINEs, carbamazepinas y corticosteroides ha sido reportado como útil en mejorar las mialgias en algunos pacientes. En pacientes con miotonía persistente, puede ser beneficioso el uso de mexiletina, fenitoína o carbamazepina, pero no hay datos que soporten su efectividad. Para los pacientes que experimentan miotonías o calambres con frecuencia, el sulfato de quinina puede ser considerado. No obstante, si la conducción cardíaca está alterada, no se deben usar drogas antiarrítmicas. Las cataratas requerirán tratamiento quirúrgico en algún punto de su evolución. El uso de marcapasos puede ser requerido si se desarrollan anomalías en la conducción cardíaca. Se ha reportado la utilidad del metformin en el tratamiento de la resistencia a la insulina desarrollada por algunos pacientes. Ni la debilidad ni el curso natural de la enfermedad se ven alterados por el tratamiento^{4,7,10,13}.

Presentación del caso

Paciente masculino de 44 años, natural y procedente de Caracas, sin antecedentes médicos patológicos conocidos, quien inició enfermedad actual el 23/04/04 con dolor opresivo de intensidad creciente en región gemelar izquierda, y 5 días más tarde se añadió aumento de volumen y flogosis; concomitantemente equimosis en cara interna del muslo, de aparición espontánea, no doloroso y dificultad para la marcha, y el eco Doppler de miembros

inferiores mostró trombosis venosa profunda en la vena poplítea izquierda. Antecedentes personales: no contributorios y antecedentes familiares contributorios: una hermana con miopatía no precisada. Dos hijas sanas.

Examen funcional: caída del cabello de varios años de evolución; miopía desde los 9 años con uso de lentes correctivos; aumento de volumen, no doloroso, en región mamaria derecha, de 1 año de evolución; disminución de fuerza muscular en región distal de las cuatro extremidades, progresivo, de 5 años de evolución, que dificulta la marcha y la capacidad de prensión.



Figura 1. Alopecia frontoparietal.

Examen físico: regulares condiciones generales, con frecuencia cardíaca de 60 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 15 respiraciones por minuto y una tensión arterial de 120/80 mmHg. Piel blanca, con palidez cutáneo-mucosa leve, turgencia conservada. Cicatriz retráctil en fosa ilíaca derecha y dos lesiones equimóticas, de 15 y 10 cm de diámetro respectivamente en cara interna de muslo izquierdo. Xerodermia e hiperqueratosis plantar. Alopecia fronto-occipital. No existen adenomegalias. Región pectoral asimétrica, con hipertrofia de mama derecha e hipopigmentación de areola derecha, sin nódulos ni secreción. Examen cardiopulmonar y abdominal normal. Genitales externos masculinos, con distribución ginecoide del vello púbico, testículos hipotróficos, Tanner IV/V. Extremidades asimétricas, con aumento del diámetro de miembro

DISTROFIA MIOTÓNICA

inferior izquierdo en región gemelar. Se palpa trayecto vascular indurado en línea media de región tibial posterior izquierda. Examen osteomuscular: hipotrofia muscular de ambos antebrazos, distal a articulación del codo. Hipotrofia de músculos interóseos, región tenar e hipotenar bilateral. Hipotrofia de gastronemios. Examen neurológico: paciente consciente, orientado en tiempo, espacio y persona, con un lenguaje coherente acorde a su edad, bradipsíquico, pares craneales indemnes, sensibilidad superficial y profunda conservada, reflejos osteotendinosos II/IV, fuerza muscular V/V en extremidades a nivel proximal y III/V a nivel distal.



Figura 2. Atrofia muscular en miembros superiores.

Paraclínicos: hematología y química sanguínea normal. LDH en 318 U/l. Colesterol 220 mg%, triglicéridos 249 mg%. Examen de orina normal. VIH y VDRL no reactivos. Ecosonograma abdominal normal, y ecosonograma mamario: lipomastia. Eco Doppler de miembros inferiores: trombosis venosa profunda en la vena poplítea izquierda. En el perfil hormonal: elevación de la hormona luteinizante y la foliculoestimulante; con estradiol, prolactina y β -HCG normales; testosterona en el límite inferior de la normalidad. El estudio citogenético demostró un cariotipo masculino normal. Electrocardiograma: bradicardia sinusal con un PR límite (0,2 m). Radiografía de tórax normal. Electromiografía: hallazgos compatibles con distrofia miotónica (Enfermedad de Steinert). Biopsia muscular: distrofia miotónica.

REFERENCIAS

1. Rönnblom A, Andersson S, Hellström PM, Danielsson A. Gastric emptying in myotonic dystrophy. *Eur J Clin Invest.* 2002;32:570-574. Blackwell Science, Ltd.
2. Amorosi B, Giustini S, Rossi A, Giacanelli M, Calvieri S. Report: Myotonic dystrophy (Steinert disease): A morphologic and biochemical hair study. *Intern J Dermatol.* 1999;38:434-438.
3. Brisson D, Tremblay M, Pré´vost C, Laberge C, Puymirat J, Mathieu J D. Sibship stability of genotype and phenotype in myotonic dystrophy. *Clin Genet.* 2002;62:220-225.
4. Finsterer J. Review article: Myotonic dystrophy type 2. From the Neurologisches Krankenhaus Rosenhügel, Vienna, Austria. *Eur J Neurol.* 2002;9:441-447.
5. Johansson I K, Boman I K, Cederquist H, Forsberg & T. Olsson. Increased levels of tPA antigen and tPA/PAI-1 complex in myotonic dystrophy. *J Internal Med.* 2001;249:503-510.
6. Kissel JT, Mendell JR. Muscular Dystrophy: Historical Overview and Classification in the Genetic. *Semin Neurol.* 1999;19(1):5-7.
7. Louis J. Ptacek, Keith J. Johnson, Robert C. Griggs. Review article: Genetics and physiology of the myotonic muscle disorders. *N Engl J Med.* 1993;328:482-489.
8. Marchini C, Lonigro R, Verriello L, Pellizzari L, Bergonzi P, Damante. Correlations between individual clinical manifestations and CTG repeat amplification in myotonic dystrophy. *Clin Genet.* 2000;57:74-82.
9. Harper PS, van Engelen B, Eymard B, Wilcox DE. Myotonic dystrophy: Present management, future therapy. Oxford University Press, Oxford; UK, p.251.
10. Brown RH, Jr., Mendell JR. Muscular dystrophies and other muscle disease. En: Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, Jameson, editores. *Harrison's: Principles of Internal Medicine.* McGraw-Hill Companies, Inc.; 2005.p.2527-2540.
11. Hawley RJ, Collieran JA, Fletcher R, Verdino RJ, Kokkinos P, et al. Original Article. Indications for Cardiac pacemaker implantation in myotonic dystrophy. September 3, 1999. *Medscape General Medicine.* 1999;1(2).
12. Siciliano G, Manca ML, Gennarelli M, Angelini C, Rocchi A, Iudice A, et al. Epidemiology of myotonic dystrophy in Italy: Reappraisal after genetic diagnosis. *Clin Genet.* 2001;59:344-349.
13. Kouki T, Takasu N, Nakachi A, Tamanaha T, Komiya I, Tawata M. Case report: Low-dose metformin improves hyperglycaemia related to myotonic dystrophy. *Diabetic Medicine.* 2005;22:346-347.

Índice acumulativo de tablas de contenido, materias y autores

Med Interna (Caracas) Volumen 20, 2004

Rogelio Pérez D'Gregorio

TABLAS DE CONTENIDO

Med Interna (Caracas) 2004;20(1):1-54	
INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES	II
EDITORIAL	
El volumen 20 de la Revista Medicina Interna. Eva Essensfeld de Sekler.....	1
ARTÍCULO DE REVISIÓN	
Insuficiencia cardíaca. ¿Es suficiente la evaluación clínica? José Félix Oletta	3
MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD	
Unidades de Ictus. Jenifer Hereira, Marcos Troccoli, Carmen Yraima Zambrano, Joao De Freitas, Freddy Díaz, José Manuel Hernández, Moraima Mendoza, Ruy Salinas	
	11
GALERÍA DE IMÁGENES CLÍNICAS	
1. Gingivoestomatitis herpética.	
2. Enfermedad de Addison, pigmentación de líneas de la palma de la mano. Juan José Daza R	18
TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN	
1. Accidentes cerebrovasculares: manifestaciones autonómicas cardiovasculares según la localización hemisférica. Carmen L Gamboa D, Cervantes D Negrín D, Carlos Schneider W, Neil Anderson...	19
2. Detección del polimorfismo G/A en la región-455 del gen β -fibrinógeno y su relación con el infarto miocárdico agudo. Francisco Javier Méndez Surita, María L Gómez, Antonieta Porco, René Utrera, Carmen Luisa Arocha de Piñango.....	24
3. Insuficiencia cardíaca: utilidad de la maniobra de Valsalva. María A Macuare Lares, Natalie A Jahnke Rangel, Ivette Montes de Oca	38
PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS	
Lipomatosis múltiple simétrica asociada a miopatía proximal en un paciente con convulsiones y miocardiopatía dilatada: probable caso de síndrome Proteus. Marbelis Hernández, Nayrin Súnico, Carlos Peña, Yoseli Moreno, Maricarmen Ferreiro.....	73
ÍNDICE ACUMULATIVO	
Tablas de contenido e índice de materias y autores. Medicina Interna (Caracas). Volumen 19, año 2003 Rafael E. Vargas-Arenas	53
Med Interna (Caracas) 2004;20(2):59-108	
INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES	II
EDITORIALES	
Vulnerabilidad de nuestra población ante la medicina no convencional. Trina Navas.....	59
Acerca de la necesidad de actualizar el currículo de postgrado en Medicina Interna. Héctor Marcano.....	61
MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD	
Los errores diagnósticos en la historia clínica y su correlación con la anatomía patológica. Israel Montes de Oca.....	63

GALERÍA DE IMÁGENES CLÍNICAS

1. Artritis psoriásica y psoriasis ungueal en mano.
2. Verruga vulgar en dedos de adulto joven con inmunodeficiencia.
Juan José Daza R 69

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

1. Medicina alternativa y/o complementaria: prevalencia y factores asociados.
Gerardo Velásquez Rodríguez, Juan Manuel Villamizar Avendaño, Tomás Ignacio Yáñez Plata, Arturo Martí Carvajal 70
2. Factores predictivos de hospitalización en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
Santo Bernabei, María Paz Montedónico, Alfredo González Barrera 83
3. Electrocardiograma de alta resolución en pacientes que han sufrido un infarto y su evolución posterior.
Richard Alcalá, Freddy Díaz, María V Giannoni, Ana Salaverría, Michelangelo Giannoni 98

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

- Lupus eritematoso sistémico materno “incompleto” diagnosticado a través de cardiopatía fetal.
Virginia Salazar M, Jesús Zurita P, José Silva R. 103

Med Interna (Caracas) 2004;20(3):109-146

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES I EDITORIAL

Rafael Ernesto Vargas Arenas. *In memoriam*.
Carlos A Moros Ghersi y Hernan Wani.....109

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Efecto dual de la insulina y la aterosclerosis.
Miguel Angel Contreras 112

GALERÍA DE IMÁGENES CLÍNICAS

1. Queratodermia blenorragica.
2. Larva migrans cutánea.
Juan José Daza R 116

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

1. Hipercalciuria idiopática. Efecto de una sobrecarga proteica aguda sobre el pH sanguíneo y la densitometría ósea.
Gabriel Sardi, Alejandro Sardi, Laura Sánchez 117
2. Cromomicosis por *Cladophialophora carrionii*: características citogenéticas básicas. Comunicación preliminar.
Federico Naranjo, Ingrid Márquez, Aída

- Falcón de Vargas, Trina Navas, Nicole Yegres, José Francisco Yegres 131
3. Trastornos cognitivos en pacientes hipertensos con anormal descenso nocturno de hipertensión arterial.
Moraima Mendoza, Ewaldo Vanderlinder, Ivette Montes de Oca..... 138

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

- Enfermedad de Moya-Moya.
Asdrúbal Fajardo, Ramón Pinto, Carlos Mosquera, Oswaldo Trocel, Yourki Tairuz 143

Med Interna (Caracas) 2004;20(4):147-224

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES II EDITORIAL

El internista como herramienta indispensable para la solución de los problemas de asistencia primaria en Venezuela.
Héctor Marcano Amador..... 147

MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA y COMUNIDAD

La violencia y su impacto en los sistemas de salud.
José Félix Oletta López 149

GALERÍA DE IMÁGENES CLÍNICAS

1. Granulomatosis de Wegener.
2. Úlcera de etiología tuberculosa.
Juan José Daza R174

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

1. Niveles de L-selectina en pacientes con VIH-SIDA.
Néstor Ospino, Yurami Sánchez, Alfredo González, José Luis López, Ana María Quiroz175
2. Histoplasmosis diseminada progresiva y tuberculosis en pacientes con SIDA.
Milka Claudine DíazGarcía, María Waleska León Mora, Dimas Hernández187
3. Obesidad: efecto de la pérdida de peso sobre los valores de protefina C reactiva, fibrinógeno e insulinoresistencia.
Alberto J Rodríguez L, José Manuel Navarro M, Salvatore Verlezza 211

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

- Síndrome de compresión medular por metástasis de cáncer tiroideo.
Vanel Machuca, Eduardo Henríquez, Tania Rojas . 231

ÍNDICE DE MATERIAS

A

Accidentes cerebrovasculares: manifestaciones autonómicas cardiovasculares según la localización hemisférica. 2004;20(1):19-23

C

Cáncer tiroideo.

Síndrome de compresión medular por metástasis de cáncer tiroideo. 2004;20(4):221-224

Cardiopatía

Lipomatosis múltiple simétrica asociada a miopatía proximal en un paciente con convulsiones y miocardiopatía dilatada: probable caso de síndrome Proteus. 2004;20(1):48-52

Lupus eritematoso sistémico materno "incompleto" diagnosticado a través de cardiopatía fetal. 2004;20(2):103-107

Cromomicosis por *Cladophialophora carrionii*: características citogenéticas básicas. Comunicación preliminar. 2004;20(3):131-137

E

Editoriales:

Acerca de la necesidad de actualizar el currículum de postgrado en Medicina Interna. 2004;20(2):61-62

El internista como herramienta indispensable para la solución de los problemas de asistencia primaria en Venezuela. 2004;20(4):147-148

El volumen 20 de la Revista Medicina Interna. 2004;20(1):1-2

Rafael Ernesto Vargas Arenas. *In memoriam*. 2004;20(3):109-111

Efecto dual de la insulina y la aterosclerosis. 2004;20(3):112-115

Enfermedad de Moya-Moya. 2004;20(3):143-146

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Factores predictivos de hospitalización en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). 2004;20(2):83-97

Errores diagnósticos en la historia clínica y su correlación con la anatomía patológica. 2004;20(2):63-68

F

Factores predictivos de hospitalización en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). 2004;20(2):83-97

G

Galería de imágenes clínicas

Artritis psoriásica y psoriasis ungueal en mano. 2004;20(2):69

Enfermedad de Addison, pigmentación de líneas de la palma de la mano. 2004;20(1):18

Gingivostomatitis herpética. 2004;20(1):18

Granulomatosis de Wegener. 2004;20(4):174

Larva migrans cutánea. 2004;20(3):116

Queratodermia blenorragica. 2004;20(3):116

Úlcera de etiología tuberculosa. 2004;20(4):174

Verruga vulgar en dedos de adulto joven con inmunodeficiencia. 2004;20(2):69

H

Hipercalcemia idiopática. Efecto de una sobrecarga proteica aguda sobre el pH sanguíneo y la densitometría ósea. 2004;20(3):117-130

Hipertensión arterial. Trastornos cognitivos en pacientes hipertensos con anormal descenso nocturno de hipertensión arterial. 2004;20(3):138-142

Historia clínica. Errores diagnósticos en la historia clínica y su correlación con la anatomía patológica. 2004;20(2):63-68

I

Ictus unidades de. 2004;20(1):11-17

Índice acumulativo de tablas de contenido, materias y autores. Medicina Interna 2003;19(1-4). 2004;20(1):53-57

Infarto miocárdico.

Detección del polimorfismo G/A en la región-455 del gen β -fibrinógeno y su relación con el infarto miocárdico agudo. 2004;20(1):24-37

Electrocardiograma de alta resolución en pacientes que han sufrido un infarto y su evolución

posterior. 2004;20(2):98-102

Insuficiencia cardíaca.

¿Es suficiente la evaluación clínica? 2004;
20(1):3-10

utilidad de la maniobra de Valsalva. 2004;
20(1):38-47

L

Lupus eritematoso sistémico materno "incompleto"
diagnosticado a través de cardiopatía fetal.
2004;20(2):103-107

M

Medicina alternativa y/o complementaria: prevalencia y factores asociados. 2004;20(2):70-82

Medicina no convencional. Vulnerabilidad de nuestra población ante la medicina no convencional. 2004;20(2):59-60

O

Obesidad: efecto de la pérdida de peso sobre los valores de proteína C reactiva, fibrinógeno e insulinoresistencia. 2004;20(4):211-220

P

Pneumocystis carinii y neumocistosis. 2002;
18(2):90-106

S

Síndrome de compresión medular por metástasis de cáncer tiroideo. 2004;20(4):221-224

U

Unidades de Ictus. 2004;20(1):11-17

V

VIH-SIDA

Histoplasmosis diseminada progresiva y tuberculosis en pacientes con SIDA. 2004;20(4):187-210

Niveles de L-selectina en pacientes con VIH-SIDA. 2004;20(4):175-186

Violencia y su impacto en los sistemas de salud. 2004;20(4):149-173

Vulnerabilidad de nuestra población ante la medicina no convencional. 2004;20(2):59-60

ÍNDICE DE AUTORES

A		H	
Alcalá R.	2004;20(2):98-102	Henríquez E.	2004;20(4):221-224
Anderson N.	2004;20(1):19-23	Hereira J.	2004;20(1):11-17
Arocha de Piñango CL.	2004;20(1):24-37	Hernández D.	2004;20(4):187-210
		Hernández JM.	2004;20(1):11-17
		Hernández M.	2004;20(1):48-52
B		J	
Bernabei S.	2004;20(2):83-97	Jahnke Rangel NA.	2004;20(1):38-47
C		L	
Contreras MA.	2004;20(3):112-115	León Mora MW.	2004;20(4):187-210
		López JL.	2004;20(4):175-186
D		M	
Daza-R JJ.	2004;20(4):174	Macuare Lares MA.	2004;20(1):38-47
Daza-R JJ.	2004;20(1):18	Machuca V.	2004;20(4):221-224
Daza-R JJ.	2004;20(2):69	Marcano Amador H.	2004;20(4):147-148
Daza-R JJ.	2004;20(3):116	Marcano H.	2004;20(2):61-62
De Freitas J.	2004;20(1):11-17	Márquez I.	2004;20(3):131-137
Díaz F.	2004;20(1):11-17	Martí Carvajal A.	2004;20(2):70-82
Díaz F.	2004;20(2):98-102	Méndez Surita FJ.	2004;20(1):24-37
Díaz García MC.	2004;20(4):187-210	Mendoza M.	2004;20(1):11-17
		Mendoza M.	2004;20(3):138-142
E		Montes de Oca I.	2004;20(1):38-47
Essenfeld de Sekler E.	2004;20(1):1-2	Montes de Oca I.	2004;20(2):63-68
		Montes de Oca I.	2004;20(3):138-142
F		Moreno Y.	2004;20(1):48-52
Fajardo A.	2004;20(3):143-146	Moros Gheresi CA.	2004;20(3):109-111
Falcón de Vargas A.	2004;20(3):131-137	Mosquera C.	2004;20(3):143-146
Ferreiro M.	2004;20(1):48-52		
G		N	
Gamboa-D CL.	2004;20(1):19-23	Naranjo F.	2004;20(3):131-137
Giannoni M.	2004;20(2):98-102	Navarro-M JM.	2004;20(4):211-220
Giannoni MV.	2004;20(2):98-102	Navas T.	2004;20(2):59-60
Gómez ML.	2004;20(1):24-37	Navas T.	2004;20(3):131-137
González A.	2004;20(4):175-186	Negrín-D CD.	2004;20(1):19-23
González Barrera A.	2004;20(2):83-97		

O		T	
Oletta JF	2004;20(1):3-10	Tairuz Y.	2004;20(3):143-146
Oletta López FJ .	2004;20(4):149-173	Troccoli M.	2004;20(1):11-17
Ospino N.	2004;20(4):175-186	Trocel O.	2004;20(3):143-146
P		U	
Paz Montedonico M.	2004;20(2):83-97	Utrera R.	2004;20(1):24-37
Peña C.	2004;20(1):48-52		
Pinto R.	2004;20(3):143-146		
Porco A.	2004;20(1):24-37		
Q		V	
Quiroz AM.	2004;20(4):175-186	Vanderlinder E.	2004;20(3):138-142
		Vargas-Arenas RE.	2004;20(1):53-57
		Velásquez Rodríguez G.	2004;20(2):70-82
		Verlezza S.	2004;20(4):211-220
		Villamizar Avendaño JM.	2004;20(2):70-82
R		W	
Rodríguez-L AJ.	2004;20(4):211-220	Wani H.	2004;20(3):109-111
Rojas T.	2004;20(4):221-224		
S		Y	
Salaverría A.	2004;20(2):98-102	Yáñez Plata TI.	2004;20(2):70-82
Salazar-M V.	2004;20(2):103-107	Yegres JF.	2004;20(3):131-137
Salinas R.	2004;20(1):11-17	Yegres N.	2004;20(3):131-137
Sánchez L.	2004;20(3): 117-130		
Sánchez Y.	2004;20(4):175-186		
Sardi A.	2004;20(3): 117-130		
Sardi G.	2004;20(3): 117-130		
Schneider-W C.	2004;20(1):19-23		
Silva-R J.	2004;20(2):103-107		
Súnico N.	2004;20(1):48-52		
		Z	
		Zambrano CI.	2004;20(1):11-17
		Zurita-P J.	2004;20(2):103-107