

## Plan de gestión de la Junta Directiva de la SVMI 2005-2007

Trina Navas Blanco\*

La junta directiva de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna electa para el período 2005 – 2007, desea invitar a todos los miembros de nuestra asociación científica a incorporarse a las actividades programadas para nuestra gestión, y para ello vamos a exponer los lineamientos de la misma, esperando que sea exitosa, con la colaboración de todos.

Continuaremos la realización de los planes previos y la implementación de nuevas ideas que permitan nuestro crecimiento. A continuación resumimos dichos planes:

- a. Recertificación, como es sabido para todos los miembros, existe un diseño de recertificación en medicina interna aprobado en asamblea, que se iniciará en el año 2006, para lo cual se anunciará con antelación suficiente tanto el cronograma como las vías accesibles para cada miembro y las fechas de recepción de material. Esta actividad será coordinada por el Dr. Gustavo Villasmil.
- b. PROAMI, el programa de actualización en medicina interna con dos grandes objetivos: constituirse en una vía de recertificación y crear un material bibliográfico accesible al internista venezolano para mantenerlo actualizado en la especialidad con material y tecnología de calidad, y con la modalidad de estudios a distancia, y beneficios adicionales como la biblioteca virtual, autoevaluación y evolución a distancia, minimizando los costos por asistencia a eventos específicos de actualización para el participante.

Además, según la programación realizada a mediano plazo, se logrará introducir progresivamente médicos expertos venezolanos, alcanzando la meta adicional de promover a nuestro internista en publicaciones de alto nivel, respaldados por la Editorial Médica Paname-

ricana. El director médico de este programa es el Dr. Ramón Castro, tanto él, como sus coordinadores docentes se encuentran trabajando activamente en la coordinación administrativa, planificación de estrategias, y ya se inició la promoción del programa a nivel nacional para lograr la captación y motivación de nuevos inscritos.

- c. Actualización de los currículos de los posgrados de Medicina Interna a nivel nacional, manteniendo como objetivos principales la homogenización de las metas y de los métodos de enseñanza a nivel nacional. Para ello se mantendrán los detalles de actualización curricular bajo la coordinación del Dr. Mario Patiño. Este será uno de los trabajos más arduos e importantes que apenas lograremos iniciar en este período, siendo la meta definitiva la integración de la visión propuesta, adaptación a cada posgrado y su incorporación definitiva en cada universidad en que se dicten posgrados de medicina interna.
- d. Trabajos con otras organizaciones científicas: Academia Nacional de Medicina, Red de Sociedades Científicas de Venezuela, Cámara Venezolana del Medicamento, Universidades Nacionales y el Colegio Americano de Médicos (ACP), con lo que se logrará intensificar el alcance de cada trabajo realizado en pro de la salud del venezolano; estimamos que en este período se realizarán múltiples actividades académicas, así como para la comunidad que permitan hacer más efectivo el esfuerzo realizado.
- e. Educación médica continua: las actividades en esta área serán reiniciadas a partir del año 2006, con curso de actualización, pero insistiremos en la modalidad de talleres, los cuales se diseñarán con el objetivo de mejorar las destrezas de los participantes, bien sea desde el punto de vista teórico a través de discusiones o práctico con el

---

\*Presidenta de la SVMI, período 2005-2007.

ejercicio de destrezas particulares. Estos detalles serán programados y publicitados oportunamente.

- f. Es muy importante también, hacer énfasis en la formación doctrinaria del internista, para lo cual estimularemos la incorporación de las destrezas propias del internista aunado a su ejercicio integral, en cada actividad docente que realicemos, con la novedad de incorporar al estudiante de pregrado. Esta incorporación permitirá que el estudiante defina claramente el rol del internista de una forma más temprana y eficaz, para lograr obtener entornos médicos con mayor capacidad de decisión en el momento de elegir su posgrado de Medicina Interna.
- g. La educación médica continua, no la restringiremos al médico. Planteamos la planificación de educación a la comunidad, bajo la denominación “escuela de salud para la comunidad”, y se ofrecerá en áreas accesibles a la población en general y se propondrá también a poblaciones cautivas tales como asociaciones de vecinos, empresas, gobernaciones, institutos educacionales, que nos permitan una promoción más efectiva, tanto de los cuidados de salud como de la figura del internista como médico accesible a la solución de los problemas de salud del adulto. También, aspiramos iniciar publicaciones dirigidas a la comunidad, para lo que necesitamos el concurso de voluntarios que colaboren con su conocimiento y experiencia en lograr ediciones de calidad y accesibles a nuestras comunidades. La coordinación de esta actividad será bajo la experiencia y motivación del Dr. Mario Ogni.
- h. En cuanto a nuestra revista “Medicina Interna”, nos complace hacer del conocimiento de los agremiados que en el mes de septiembre, nos encontramos al día con el No. 3 respectivo al año en curso, logrando así superar con creces los problemas de impresión y publicación que nos habían mantenido con un atraso importante. De igual forma invitamos a nuestros agremiados a enviarnos sus investigaciones cumpliendo con las instrucciones para los autores, y así promover el trabajo de investigación local, el cual es tan necesario para el ejercicio de nuestra especialidad y nos permite hacer público el trabajo y la calidad del internista venezolano. La editora es la Dra. Eva Essensfeld de Sekler, desde hace varios años,

y esperamos que el Comité Editorial continúe con su exitosa labor.

- i. Uno de los objetivos más importante es la optimización de la comunicación con nuestros agremiados y para ello proponemos el trazado de dos vías: una: el contacto directo para compartir metas y aspiraciones, lo que lograremos de forma progresiva con visitas a los capítulos y la otra, bajo la iniciativa del Dr. Luís Gaslonde iniciamos la publicación del periódico electrónico “Noticias”, el cual ha sido muy bien recibido y tiene como objetivo, hacer del conocimiento de los agremiados información útil en tiempo real de cada capítulo en cuanto a cursos o actividades, hacer llegar información sobre beneficios, promover actividades individuales de los internistas, como páginas Web o servicios a la comunidad, que ellos deseen dar a conocer, actividades de otras instituciones científicas, e inclusive información no médica que puede ser útil para nuestros agremiados.

El último y más importante punto es el año cincuentenario de nuestra sociedad en el año 2006. Medio siglo de actividades continuas desde su fundación en abril del año 1956, constituyen un importante logro y reflejan la importancia de nuestra especialidad en Venezuela.

Esto nos motiva aún más para llevar a cabo nuestro trabajo y crearemos situaciones nuevas que nos permitan marcar la pauta del crecimiento que hemos tenido. Es así que todas las actividades de la sociedad entre abril 2006 y el Congreso de Maracaibo en el 2007, serán denominadas “Actividades conmemorativas del cincuentenario de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna”.

Además, se encuentran en planificación actividades deportivas y culturales, que serán comunicadas a nuestros miembros una vez que las fechas estén fijadas. Invitamos a cada capítulo a planificar actividades similares, con énfasis en sus características regionales y así, lograr que este año cincuentenario, Venezuela sea “tomada” por la Sociedad Venezolana de Medicina Interna y lo convirtamos, en el año inolvidable que nos permitió compartir más y unirnos por un ejercicio médico y humanístico cada día mejor.

# Infecciones en el paciente con trasplante de órgano sólido

Claudia Rodríguez Capriles \*

## RESUMEN

*Los trasplantes de órganos constituyen un arma terapéutica de vital importancia en la medicina moderna. El cuidado del paciente trasplantado es multidisciplinario y debe conocerse, la importancia de los cuidados del posoperatorio en todas sus fases. Entre las complicaciones más frecuentes se encuentran las infecciosas, que dependen de los factores de riesgo específicos de cada huésped, tipo de trasplante, de la técnica quirúrgica y del ambiente en que se desenvuelve el individuo. Las infecciones son una de las complicaciones más frecuentes que sufren estos pacientes, y pueden ser bacterianas, virales, micóticas, parasitarias, e inclusive coexistir más de una. El objetivo de este trabajo es revisar y actualizar los aspectos básicos de las infecciones en los pacientes trasplantados.*

**Palabras clave:** *Trasplante de órganos sólidos. Infecciones.*

## ABSTRACT

*Organ transplants are an important therapeutic tool in modern medicine. The care of transplanted patients is multidisciplinary and has to be known in all its phases. Among the more frequent complications are the infections, which depend of specific risk factors like the host, type of transplant, surgical technique and the environment. These infections can be due to fungi, parasites, bacteria or simultaneous. This article reviews and updates the basic aspects of infections in transplanted patients.*

**Key words:** *Solid organ transplants, infections.*

## INTRODUCCIÓN

Cada año se realizan en el mundo alrededor de 40 000 trasplantes de órganos sólidos, con tasas de supervivencia al año, superiores al 90 %, lo que ha convertido al trasplante en una alternativa valiosa para el tratamiento de enfermedades terminales de hígado, riñón, corazón y pulmón<sup>1,2</sup>.

Las infecciones son uno de los grandes problemas con los que se enfrentan los médicos que atienden a estos pacientes. Estos procesos están relacionados con la indispensable terapia inmunosupresora, cuyos efectos antiinflamatorios, particularmente de los corticoides, pueden modificar su presentación clínica, retrasando su diagnóstico y tratamiento<sup>1-3</sup>.

El riesgo de infección en un paciente trasplantado está determinado por la exposición a patógenos y por el estado de inmunosupresión del paciente. La exposición a microorganismos patógenos puede ser nosocomial o comunitaria. En la comunidad, el paciente puede haber estado expuesto de forma reciente (ej. virus respiratorios) o en el pasado (ej. *Micobacterias spp*, *S. stercoralis* o micosis endémicas). La exposición nosocomial puede producirse en la unidad donde el paciente se encuentra hospitalizado (domiciliaria), como resultado de la contaminación del agua o del aire (ej. aspergilosis) o por transmisión persona-persona (ej. *C. difficile* o *S. aureus* meticilin-resistente). Otro tipo de exposición nosocomial es la que se produce cuando el paciente debe abandonar su habitación y trasladarse a otras zonas del hospital tales como radiología o rehabilitación (no domiciliaria). Los brotes de infección debidos a esta exposición son probablemente más frecuentes, pero también más

---

\* Servicio de Medicina Interna. Hospital Militar "Carlos Arvelo", Caracas, Venezuela.

---



---

## TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

difíciles de diagnosticar por la ausencia de casografía <sup>2,4</sup>.

Con respecto al estado de inmunosupresión del paciente, es conveniente destacar que este resulta de la interacción de múltiples condiciones que pueden afectarlo, y no sólo de la terapia inmunosupresora. Estas incluyen la integridad de las barreras de defensa naturales, la presencia de colecciones o tejido desvitalizado, condiciones metabólicas (diabetes mellitus, uremia, desnutrición) y el efecto de infecciones virales inmunomoduladoras, tales como citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV) o virus de la hepatitis C (VHC) <sup>2,4</sup>.

La incidencia de infección varía de acuerdo con múltiples factores como el tipo de órgano trasplantado, la inmunosupresión, las complicaciones quirúrgicas o el momento de evolución <sup>5</sup>. Las que ocurren en el primer mes son similares a las de cualquier paciente sometido a una cirugía mayor. Las que ocurren entre el primer y el sexto mes habitualmente son causadas por microorganismos oportunistas, y finalmente, la etiología de las infecciones tardías depende de las condiciones del paciente. Pueden deberse a microorganismos comunes adquiridos en la comunidad en los pacientes en buenas condiciones, o a microorganismos oportunistas en los pacientes con rechazo crónico <sup>6,7</sup> (Tabla 1).

Tabla 1

Momento de aparición de las infecciones en los pacientes con trasplante de órgano sólido

Tiempo posterior al trasplante	Infección
Primer mes	Neumonía Infección de herida quirúrgica Mediastinitis, peritonitis Abscesos intraabdominales Infección urinaria Infección relacionada con catéter Bacteriemia Diarrea asociada con antibióticos Estomatitis por Herpes simplex Infecciones transmitidas por el injerto
Segundo a sexto mes	Virus Citomegalovirus Epstein-Barr virus Hepatitis B y C Virus Varicela-Zoster Virus respiratorios Bacterias Nocardiosis Listeria spp. Tuberculosis Hongos Pneumocistosis Criptococosis Aspergilosis Parásitos Strongiloidiasis Toxoplasmosis Leishmaniasis Tripanosomiasis
Posterior al sexto mes	Infecciones comunes adquiridas en la comunidad (respiratorias, urinarias) Enfermedad linfoproliferativa postrasplante Micosis regionales

Las infecciones en los receptores de trasplantes tienen una variedad de consecuencias directas o indirectas que pueden incluso llegar a comprometer la viabilidad del injerto o la vida del paciente, e incluyen el impacto económico en el coste del procedimiento.

## INFECCIONES VIRALES

Las infecciones virales son las más frecuentes en estos pacientes, además, han demostrado su capacidad para favorecer la aparición de ciertos tipos de rechazo o disfunción del injerto, otras infecciones y neoplasias. En general, estas infecciones tienen un curso más agresivo que en la población general.

### Citomegalovirus

Es la infección viral más frecuente en los pacientes trasplantados, 60 % a 90 % de los pacientes se infectan después del trasplante, y en ausencia de profilaxis, 25 %-50 % presentarán enfermedad clínicamente significativa. Es conveniente aclarar que el término "infección" se refiere al aislamiento del virus en una muestra clínica, y es diferente a "enfermedad", (la presencia de síntomas y signos clínicos y paraclínicos producidos por el virus). Se produce habitualmente en los primeros tres meses, y existen tres mecanismos de adquisición de la infección por CMV: primoinfección, reactivación o sobreinfección<sup>8</sup>. La primoinfección se adquiere por el órgano trasplantado, y en menor proporción, por las transfusiones sanguíneas<sup>9</sup>. La infección primaria ocurre prácticamente en todos los pacientes seronegativos que reciben células (bien sea en el órgano donado o en las transfusiones) con infección latente por CMV<sup>10</sup>. La infección secundaria consiste en la reactivación del CMV latente en pacientes seropositivos, debido al estado de inmunosupresión propio del trasplante<sup>10</sup> y la sobreinfección es la que se produce en un receptor seropositivo que recibe un órgano de un donante también seropositivo<sup>11</sup>.

Los factores que condicionan la aparición y progresión de la infección y de la enfermedad por CMV son, entre otros, el estrés quirúrgico, la enfermedad de base, la presencia de anticuerpos contra el virus antes del trasplante (receptor seropositivo), la carga viral y el genotipo del CMV, el tratamiento inmunosupresor, la profilaxis con fármacos antivirales<sup>10</sup> y las interacciones con otros

herpes virus (Herpes 6 y 7)<sup>12</sup>.

Las manifestaciones clínicas del CMV pueden clasificarse en efectos directos e indirectos. Los efectos directos incluyen el síndrome viral, que usualmente se presenta con fiebre, síntomas constitucionales como debilidad, mialgias y artralgias y en algunos casos cierto grado de leucopenia o trombocitopenia; y la enfermedad por CMV, en la que se produce afección de diversos órganos, tales como pulmón, tracto gastrointestinal, hígado, sistema nervioso central, corazón, riñón, retina, páncreas, etc. Frecuentemente el órgano afecto es el que ha sido trasplantado<sup>10</sup>.

Los efectos indirectos son aquellos producidos por las propiedades inmunomoduladoras del virus, e incluyen el aumento de la incidencia de otras infecciones oportunistas, tales como la aspergilosis<sup>13</sup>, la disminución de la supervivencia del injerto<sup>14</sup> y del paciente<sup>15,16</sup>.

Los fármacos que actualmente se utilizan en el tratamiento del CMV son ganciclovir, valganciclovir, foscarnet y cidofovir. La conveniencia de profilaxis universal o de terapia anticipada aún no ha quedado claramente establecida<sup>17,19,20</sup>.

### Ebstein-Barr Virus

El aspecto más importante de la infección por este virus es su papel patogénico en la enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPT), que incluye todos los síndromes clínicos en los que se presenta linfoproliferación, y que van desde formas benignas, autolimitadas de proliferación policlonal de células B hasta el desarrollo de proliferaciones monoclonales malignas, con alteraciones cromosomales e infiltración nodal y extranodal. En el caso del trasplante hepático, puede afectar al injerto hasta en 44 % de los casos. Entre los factores de riesgo identificados se encuentran el tipo de trasplante (mayor en intestino, pulmón y páncreas-riñón), la primoinfección por EBV después del trasplante, la infección por CMV y el uso de tacrolimus o anticuerpos monoclonales como parte de la terapia inmunosupresora. Aunque no existen medidas profilácticas específicas, los receptores seronegativos de un donante seropositivo deben ser vigilados cuidadosamente. Hasta el momento no se dispone de un tratamiento totalmente efectivo para estas neoplasias. En algunos pacientes se ha evidenciado

reversión de la enfermedad al disminuir la inmunosupresión. El uso de antivirales como aciclovir no ha sido efectivo, al igual que la quimioterapia y radioterapia. Varios estudios han reportado recientemente la efectividad del tratamiento con rituximab (anticuerpos monoclonales anti-CD20) y anti-interleukina 6<sup>21-24</sup>.

### Virus Varicela Zoster

La incidencia de esta infección varía de 2 % a 10 % en trasplante renal y hepático, a 20 % en trasplante cardíaco. La forma más frecuente de adquisición en adultos es por reactivación del virus latente, presentándose con afectación de dermatomas o en forma diseminada. También se ha descrito la primoinfección, más frecuente en el trasplante pediátrico y que se asocia a las formas clínicas graves de la enfermedad (neumonitis, hepatitis o encefalitis). El riesgo más importante para infección es la ausencia de anticuerpos, que deben ser determinados antes del trasplante y en caso de ser negativos, es necesaria la aplicación de la vacuna (estrictamente antes del trasplante). Aunque el diagnóstico es fundamentalmente clínico, las presentaciones atípicas necesitan confirmación de laboratorio, por cultivo o por inmunofluorescencia. El tratamiento de las formas severas es el aciclovir intravenoso, las formas más localizadas pueden tratarse con aciclovir o famciclovir oral. Los pacientes trasplantados en quienes se sospeche exposición al virus, deben recibir profilaxis con inmunoglobulinas específicas y/o antivirales<sup>4,20,25,26</sup>.

### Virus Herpes 8

El interés del estudio del VHH-8 deriva fundamentalmente de su relación etiológica con el sarcoma de Kaposi (SK). La incidencia de SK varía de 0,2 % a 5,3 %, según la seroprevalencia de VHH-8 de la región geográfica. La mortalidad oscila entre 18 % y 45 %, siendo menos en las formas cutáneas. Habitualmente es una enfermedad tardía después del trasplante (media 24 meses). Las lesiones se limitan a la piel en 20 % a 75 % de los pacientes (Figura 1). Cuando la enfermedad es diseminada, puede afectar el injerto, nódulos linfáticos, tracto gastrointestinal y pulmones. El tratamiento incluye modificaciones en la inmunosupresión, el uso de quimioterapia y radioterapia y estudios recientes arrojan resultados esperanzadores acerca del empleo de antivirales tales como cidofovir, foscarnet y

adefovir<sup>27-29</sup>.



Figura 1. Sarcoma de Kaposi cutáneo.

### Infecciones respiratorias por virus

La infección por virus respiratorios en el paciente trasplantado es común, tal como ocurre en el resto de la población, sobre todo cuando el paciente se reincorpora a la vida usual. Sin embargo, son potencialmente patógenos nosocomiales, transmitidos por visitantes o por el personal de salud. Los virus incluidos en este grupo son el virus sincicial respiratorio, parainfluenza, influenza, adenovirus, coronavirus, rinovirus y enterovirus. Producen manifestaciones clínicas de infección respiratoria tanto superior (rinorrea, faringitis), como inferior (traqueobronquitis y neumonía). Si bien el tratamiento consiste principalmente en medidas de soporte, ciertos antivirales (amantidina, rimantadina, ribavirina, zanamivir, oseltamivir) han demostrado su utilidad<sup>4,20,21</sup>.

### Virus hepatitis B y C

Los problemas clínicos de la infección por los virus de la hepatitis en el trasplante son complejos y en conjunto representan la primera indicación para trasplante hepático, y en ambos casos, el principal problema es la altísima tasa de recurrencia de la infección viral. Existen esquemas de profilaxis/tratamiento con inmunoglobulinas, antivirales o

interferón, con resultados variables. En otros tipos de trasplante, la información aún es limitada <sup>21,30,31</sup>.

### Virus de inmunodeficiencia humana

Debido a la alta tasa de co-infección de HIV y VHC y B, la enfermedad hepática terminal es una de las principales causas de mortalidad en estos pacientes. Tradicionalmente, la infección por HIV se consideraba una contraindicación para el trasplante, sin embargo, gracias a los cambios en la sobrevida, producidos por el uso del tratamiento antirretroviral de gran actividad, ha cambiado esta situación. La experiencia obtenida hasta este momento en trasplantes realizados en pacientes HIV+ ha sido exitosa, reportándose tasas de sobrevida similares a las de otros tipos de pacientes y sin que haya progresión del HIV <sup>32,33</sup>, siendo los principales problemas la recidiva de la hepatitis C y las interacciones entre los antirretrovirales y los inmunosupresores. Los criterios que deben cumplir los pacientes para ser trasplantados incluyen no haber tenido infecciones oportunistas definitivas de SIDA (excepto tuberculosis o candidiasis esofágica), tener una cuenta de CD4+ mayor a 200 células/mm<sup>3</sup> y una carga viral menor de 200 copias <sup>34,35</sup>. Después del trasplante tampoco hay evidencia de mayor riesgo de infecciones ni de tumores, por lo que los protocolos de profilaxis deben ser los mismos que en el resto de la población <sup>34,36</sup>.

### INFECCIONES BACTERIANAS

Las infecciones bacterianas son habitualmente de aparición precoz, durante el primer mes después del trasplante, por lo que en su mayoría están directamente relacionadas con la cirugía y se localizan preferentemente en la cavidad operada (tórax o abdomen). La incidencia varía según el tipo de trasplante (Tabla 2). El uso de múltiples catéteres vasculares, la intubación orotraqueal, otros procesos de instrumentación antes y después de la cirugía y la estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos en el caso de que existan complicaciones, son factores que favorecen la aparición de infecciones bacterianas. Estas infecciones precoces son causadas principalmente por bacilos gramnegativos; las más frecuentes son las neumonías, las infecciones de la herida quirúrgica, la infección de catéter, las bacteriemias y las infecciones urinarias. Otros factores que predisponen a la infección bacteriana son la edad avanzada y otras enfermedades

concomitantes, tales como diabetes, bronquitis crónica o insuficiencia renal. Otro aspecto a considerar es el uso de antibióticoterapia de amplio espectro, porque favorece la aparición de bacterias resistentes que pueden causar infecciones graves <sup>4,6</sup>.

Tabla 2

Incidencia de infección bacteriana según el tipo de trasplante	
Tipo de trasplante	Incidencia (%)
Hepático	33-68
Pulmonar	54
Renal	47
Pancreático	35
Cardíaco	21-30

Entre el primero y sexto mes después del trasplante hay mayor incidencia de infecciones, debido a la terapia inmunosupresora mantenida y al efecto inmunomodulador de las infecciones virales (CMV, EBV y HVS) <sup>37</sup>, que predispone a la aparición de patógenos oportunistas (infecciones “clásicamente” asociadas al trasplante) <sup>5</sup>. Además, es el período en el que puede producirse la reactivación de infecciones presentes en el receptor antes del trasplante <sup>2,5</sup>.

A partir del sexto mes, si el paciente ha evolucionado favorablemente, sin grandes requerimientos de inmunosupresores, presentará las infecciones propias de la comunidad. Por el contrario, los pacientes con episodios de rechazo o infecciones virales, se encuentran en riesgo de presentar infecciones por bacterias oportunistas como *Listeria spp.*, *Rhodococcus spp.* o *Nocardia spp.* <sup>2,38</sup>.

El diagnóstico de las infecciones bacterianas es más complicado que en la población general, porque las manifestaciones clínicas pueden estar atenuadas y los diagnósticos diferenciales son más extensos. Es imprescindible la obtención de muestras adecuadas para la identificación del agente etiológico. Asimismo, las técnicas de imagen son un elemento muy valioso en la evaluación de estos pacientes. En la infección torácica, la tomografía de alta resolución

tiene mayor sensibilidad, y puede evidenciar signos de enfermedad más precozmente. En los pacientes con sinusitis la radiografía es poco específica, debido a que no es posible distinguir entre infección fúngica o bacteriana, la tomografía o la resonancia magnética nuclear pueden mostrar destrucción ósea. En los pacientes con lesiones cerebrales está indicado el uso de tomografía o resonancia magnética nuclear para establecer el diagnóstico. En las infecciones abdominales, la tomografía y la ecografía, incluyendo Doppler para evaluación del flujo del injerto son las técnicas más utilizadas, aunque en algunos casos puede recurrirse a pruebas más específicas según la sospecha diagnóstica (angiografía, colangiografía, RMN) <sup>4,39</sup>.

La conducta terapéutica frente a un paciente trasplantado con sospecha de infección bacteriana debe ser la implementación de antibioterapia empírica de amplio espectro, en espera de los resultados microbiológicos que permitan ajustarla. La elección de los antibióticos debe basarse en el tipo de infección, los patrones de sensibilidad locales de los posibles agentes causales, los antecedentes recientes de infección y antibioterapia del paciente, la terapia inmunosupresora y el funcionalismo renal y hepático. Una vez establecido el agente etiológico, el tratamiento debe ajustarse con el fin de reducir la toxicidad y la posibilidad de selección de cepas resistentes <sup>4,20</sup>.

Entre las infecciones bacterianas que afectan a los pacientes trasplantados, merece la pena comentar de manera particular la tuberculosis, por los problemas que plantea en esta población. La tuberculosis es una infección oportunista grave (Figura 2).

En los pacientes trasplantados tiene una incidencia de 20 a 74 veces mayor que en la población general, y puede alcanzar una mortalidad del 30 % <sup>40</sup>. En promedio se desarrolla antes del sexto mes postrasplante, y es común la presentación extrapulmonar. Puede reactivarse por la terapia anti-rechazo, siendo esta la forma más común de adquirir la enfermedad, aunque también puede haber infección primaria o incluso transmisión por el injerto <sup>41-43</sup>. No es sencillo establecer el diagnóstico, debido a su frecuente presentación atípica y paucisintomática. Entre sus manifestaciones se incluye incluso la disfunción del injerto.

Se ha sugerido que la tuberculosis debe considerarse

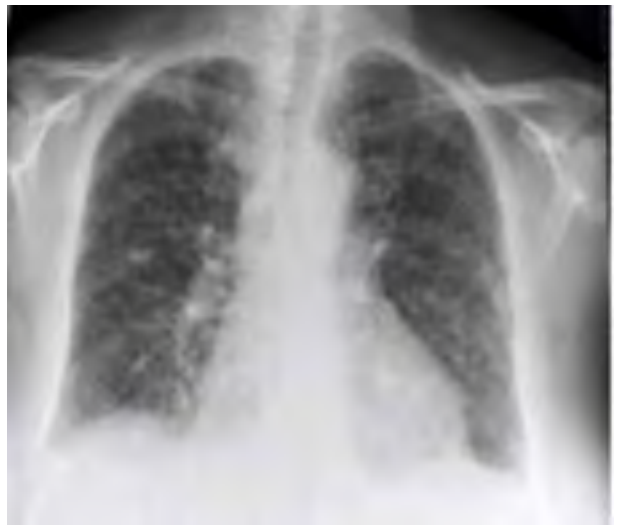


Figura 2. Tuberculosis pulmonar.

en los pacientes trasplantados que tengan fiebre prolongada y cultivos negativos <sup>44</sup>. La co-infección con otros patógenos no es inusual. Nuevas técnicas tales como la PCR <sup>45</sup> o la cuantificación del interferón gamma <sup>46</sup> permiten diagnósticos más rápidos y precisos. Sin embargo, la mayor dificultad es el tratamiento. Debe considerarse la interferencia importante que ejerce la rifampicina en el metabolismo de los fármacos inmunosupresores, produciendo una reducción sustancial en los niveles séricos de ciclosporina que se ha relacionado con rechazo grave del injerto. Algunos autores han propuesto que la ciclosporina puede utilizarse siempre que se incrementen las dosis para mantener los niveles séricos. Esta es una situación sumamente difícil de manejar, y que requiere un aumento de las dosis de 3 a 5 veces, el aumento de la frecuencia de dos a tres veces diarias y un estricto control de los niveles séricos de la droga <sup>47</sup>. La profilaxis de la infección latente sigue siendo el enfoque fundamental del problema, aunque es un aspecto que aún no se ha aclarado completamente, dada la dificultad en identificar los pacientes en riesgo por la falta de respuesta al PPD, y la toxicidad de la terapia <sup>40</sup>.

## INFECCIONES FÚNGICAS

Las infecciones fúngicas en el trasplante son una complicación grave, puesto que aunque tiene una



incidencia menor que las bacterianas o víricas, tiene una mortalidad mucho mayor. Ocurren en el 5 % a 20 % de los pacientes según el tipo de trasplante <sup>48</sup>, (Tabla 3). La mortalidad asociada a las micosis invasivas varía con el tipo de hongo, el órgano trasplantado y la localización y extensión de la enfermedad, pudiendo alcanzar valores tan importantes como 80 % <sup>49</sup>.

La mayoría de las infecciones por hongos ocurren en los primeros seis meses. Los factores de riesgo para este tipo de infecciones pueden ser de diferentes tipos <sup>5,13,50,51</sup>.

Los agentes etiológicos más comunes son *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus neoformans* y los zigomicetales. *Candida spp* es la etiología más frecuente para la mayoría de los tipos de trasplante, excepto para los receptores de pulmón y corazón en los que la infección fúngica está causada predominantemente por *Aspergillus spp*. Estos dos microorganismos producen en conjunto el 80 % de los episodios de infección fúngica. Desde que se utiliza trimetoprim/sulfametoxazol en la profilaxis frente a *Pneumocystis jiroveci* (antiguamente *carinii*) prácticamente han desaparecido los episodios infecciosos de esta causa <sup>52</sup>. Algunos autores aún describen casos en pacientes que no recibieron dicha profilaxis o muy tardíos después del trasplante <sup>53,54</sup>.

El diagnóstico de estas infecciones es aún un reto importante, dado que el reconocimiento precoz de

esta infección, y el inicio de la terapia antifúngica intensiva, son esenciales para lograr la curación <sup>4,55-57</sup>. El diagnóstico se realiza por la combinación de diferentes métodos: hallazgos clínicos, aislamiento del microorganismo, radiología, detección serológica de antígenos o anticuerpos y evidencia histopatológica de invasión <sup>58,59</sup>.

Los hallazgos radiológicos en los pacientes con infección pulmonar incluyen nódulos, infiltrados intersticiales, cavidades o patrón similar al de los émbolos pulmonares. En ocasiones la radiografía de tórax puede ser normal <sup>39,60,61</sup>, sin embargo, la tomografía de alta resolución tiene mayor sensibilidad, pudiendo evidenciar enfermedad hasta 5 días antes que las radiografías de tórax <sup>39</sup>. En los pacientes con lesiones cerebrales, el uso de tomografía o resonancia magnética nuclear del SNC es esencial para establecer la presencia y naturaleza del proceso infeccioso (Figura 3). En los pacientes de alto riesgo los hallazgos clínicos pueden ser suficientes para establecer un diagnóstico presuntivo e indicar un procedimiento invasivo <sup>57</sup>.

Entre las pruebas microbiológicas para la identificación etiológica se incluyen las coloraciones específicas y el cultivo en medios específicos. En el caso de la aspergilosis, se puede realizar la determinación de antígenos circulantes del hongo en fluidos biológicos (suero, orina, líquido pleural), aunque por ahora no se han logrado valores de

Tabla 3

Factores predisponentes a infecciones bacterianas en pacientes con trasplantes de órgano sólido

Predisponente	Infección
Técnica quirúrgica	Infección de herida quirúrgica Infección intraabdominal: abscesos, colecciones, peritonitis, mediastinitis
Hospitalización	Neumonía, bacteriemia, infección urinaria
Tipo de trasplante	Hepático: absceso hepático, absceso intrabdominal, peritonitis, colangitis Renal: infección urinaria baja y pielonefritis Cardíaco: neumonía, mediastinitis Pulmonar: neumonía, traqueobronquitis, sinusitis
Inmunosupresión	<i>L. monocytogenes</i> , <i>Legionella sp.</i> , <i>Nocardia sp.</i> , <i>Micobacterias spp</i>
Adquiridas en la comunidad	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>

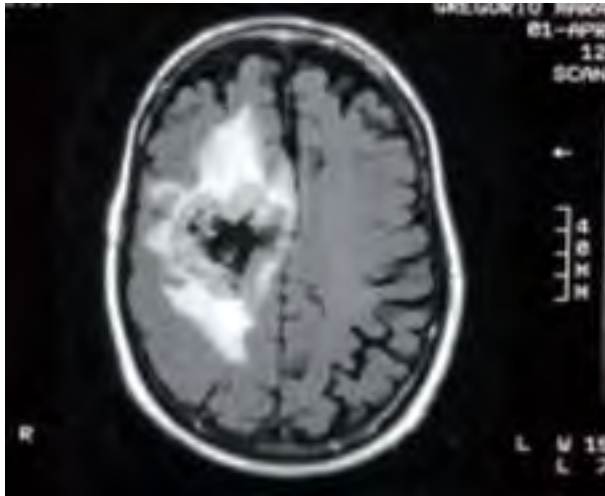


Figura 3. Absceso cerebral micótico.

sensibilidad tan significativos como en el caso del trasplante de médula ósea <sup>62-64</sup>.

El diagnóstico diferencial es difícil, porque la presentación de las infecciones fúngicas en estos pacientes no es específica y puede solaparse con otras infecciones o procesos no infecciosos, por lo que los análisis histológicos y microbiológicos son indispensables. En cualquier infección micótica en estos pacientes, debe realizarse una búsqueda cuidadosa de siembras metastásicas, especialmente en la piel, el esqueleto o el SNC.

El tratamiento precoz con un fármaco antifúngico efectivo disminuye la mortalidad asociada a estas infecciones. Sin embargo, el tratamiento no es

Tabla 4  
Incidencia de infección fúngica según el tipo de trasplante

Tipo de trasplante	Incidencia (%)
Hepático	15-35
Pulmonar	35-81
Renal	>5
Cardíaco	14-32
Pancreático	18-38

sencillo, porque se requiere una terapia prolongada en pacientes con inmunosupresión, existiendo la posibilidad de interacciones y toxicidad medicamentosa <sup>65</sup>.

Actualmente se hace difícil escoger el tratamiento más apropiado, la gravedad, la forma clínica, la presencia de insuficiencia renal, la disponibilidad y el coste de los medicamentos son algunos factores que pueden ayudar en esta decisión <sup>66</sup>.

Algunos autores inician la terapia con una formulación lipídica de anfotericina B, independientemente de la función renal del paciente, aunque otros prefieren anfotericina B convencional y

Tabla 5

Factores de riesgo para infección fúngica en el paciente con trasplante de órgano sólido

Tipo de factor de riesgo	Predisponente
Condiciones del paciente	Edad mayor de 65 años, insuficiencia renal y hemodiálisis Hiperglicemia, insuficiencia hepática fulminante
Acto quirúrgico	Transfusiones, trasplante urgente, re-trasplante, tiempo quirúrgico, reintervención postrasplante, coledocoyeyunostomía (trasplante hepático)
Relacionados con la selección antimicrobiana	Infección bacteriana, descontaminación intestinal, antibióticos de amplio espectro, profilaxis
Inmunosupresión	Episodios de rechazo, infección por CMV, neutropenia

cambian a la forma lipídica sólo en pacientes que no la toleren o sean refractarios al tratamiento<sup>67</sup>. Los agentes azólicos representan un gran avance en el manejo de las infecciones fúngicas sistémicas. La caspofungina es una equinocandina que inhibe la síntesis de glucanos de la pared del hongo, y que ha mostrado ser tan eficaz como anfotericina B<sup>68,69</sup>. No existen aún resultados concluyentes acerca de la efectividad de la terapia combinada en pacientes trasplantados, pero varios autores han demostrado que diferentes combinaciones de anfotericina B, caspofungina y voriconazol son generalmente sinérgicas o aditivas *in vitro*<sup>70,71</sup>. Los modelos experimentales con combinaciones parecen prometedores, y los pocos casos clínicos tratados con combinaciones han mostrado tasas de curación más altas que aquellos tratados con monoterapia<sup>72-74</sup>. Recientemente, la combinación de voriconazol y caspofungina ha demostrado su efectividad en el tratamiento de la aspergilosis invasiva, con mejoría de la supervivencia, en pacientes con trasplante de médula ósea<sup>75</sup>.

Aunque la duración óptima de la terapia no se conoce, debe condicionarse a la extensión de la enfermedad, las condiciones de base del paciente (incluyendo la inmunosupresión) y la respuesta clínica. Se recomienda prolongarla más allá de la resolución de la enfermedad y de las condiciones predisponentes<sup>49</sup>.

La cirugía constituye en muchos casos una parte importante del tratamiento de estos pacientes. Está indicada en casos de lesiones pulmonares que afectan vasos sanguíneos con un alto riesgo de hemorragia pulmonar masiva o lesiones cavitadas que progresan a pesar del tratamiento, en infecciones sino-nasales, en infiltración del pericardio, huesos o tejido subcutáneo y en abscesos intracraneales<sup>49</sup>.

Otra herramienta útil es la disminución de las dosis de inmunosupresores y monitorización de sus niveles séricos, puesto que este es uno de los factores que condiciona la respuesta al tratamiento, así como la recuperación de la función del injerto y la extensión de la enfermedad al momento de realizar el diagnóstico.

## INFECCIONES PARASITARIAS

Las infecciones parasitarias en los pacientes con trasplantes se relacionan con factores de riesgo

epidemiológicos, como áreas geográficas específicas, condiciones sanitarias deficitarias, transmisión por vectores y desnutrición. Pueden aparecer como resultado de la reactivación de infecciones latentes, transmitidas por el injerto o como primo-infección<sup>76,77</sup>. Aunque sólo ha sido publicada una limitada experiencia en infecciones parasitarias en pacientes trasplantados, el número de casos publicados ha aumentado en los últimos años. Esto puede deberse a factores como el aumento del número de trasplantes realizados en países donde estas enfermedades son endémicas, el aumento de viajes a estas zonas o el aumento en las migraciones que provoca que pacientes provenientes de estos países sean trasplantados en otros donde estas enfermedades no eran conocidas<sup>78</sup>. Si el diagnóstico, tratamiento y ajuste de la inmunosupresión no se logra precozmente, las infecciones parasitarias tienen el potencial de comprometer el éxito del trasplante<sup>77</sup>.

## Toxoplasmosis

*T. gondii* es un parásito de distribución mundial, con tasas de seroprevalencia que varían de 5 % a 70 %. La transmisión en pacientes trasplantados se produce cuando un receptor seronegativo recibe un injerto de un donante seropositivo, o bien por reactivación de la enfermedad latente. Los sitios más frecuentes de afección son el sistema nervioso central, corazón, pericardio, pulmones y tejido linfático. Los pacientes más frecuentemente afectados son los receptores cardíacos, y la determinación de anticuerpos para toxoplasma antes del trasplante, tanto del donante como del receptor, es mandatoria. En el caso de que el receptor sea negativo, debe recibir profilaxis. Estudios recientes han demostrado que la administración de trimetoprim/sulfametoxazol constituye una profilaxis efectiva. El diagnóstico definitivo de la enfermedad se realiza al demostrar la presencia del parásito en el tejido. El tratamiento de elección se realiza con pirimetamina y sulfadiazina y cuando sea posible, reducción de la inmunosupresión<sup>52,78,79</sup>.

## Leishmaniasis

La leishmaniasis incluye un espectro de síndromes que abarca enfermedad cutánea, muco-cutánea y visceral. En los pacientes trasplantados puede presentarse como enfermedad diseminada. Se ha descrito en receptores de riñón, páncreas-riñón,

hígado y corazón. Es uno de los diagnósticos diferenciales en pacientes con fiebre de origen desconocido que provenga de zonas endémicas, y puede ocurrir tanto por reactivación como por primoinfección. Tanto el diagnóstico como el tratamiento son similares a los de los pacientes inmunocompetentes. No existen estrategias específicas de prevención, excepto la investigación del antecedente de exposición (interrogatorio y estudio serológico)<sup>79</sup>.

### Tripanosomiasis

La infección por *T. cruzi* es endémica en la mayoría de los países latinoamericanos, y en los pacientes trasplantados se ha descrito la reactivación de la enfermedad crónica en receptores de riñón y corazón en un porcentaje muy elevado (hasta 70 %); sin embargo, la respuesta al tratamiento, bien sea con benzonidazole o con nifurtimox, es buena. Un protocolo estricto de diagnóstico de reactivación después del trasplante es la medida más importante en su tratamiento<sup>77,79</sup>.

### Malaria

Además de la infección en receptores que viven en áreas endémicas de malaria, se ha descrito transmisión de la enfermedad a través del injerto en receptores de riñón, corazón e hígado, por tanto, debe sospecharse no sólo en receptores con síndrome febril agudo que hayan estado en una zona endémica, sino también en quien su donante haya estado expuesto. La fiebre es el síntoma más frecuente, aunque no sigue un patrón clásico de periodicidad. El diagnóstico y el tratamiento no son diferentes a los que se realizan en pacientes inmunocompetentes<sup>76,77,79</sup>.

### Estrongiloidiasis

La estrongiloidiasis en los pacientes trasplantados reviste los mismos riesgos que en otro tipo de pacientes inmunocomprometidos (HIV, tratamiento con esteroides), en los que una infección asintomática puede convertirse en enfermedad diseminada o en síndrome de hiperinfección. Aunque lo más frecuente es que se produzca durante los primeros meses postrasplante, se han descrito casos hasta 10 años después del mismo. Antes del trasplante debe realizarse un despistaje activo de la infección, que permita su erradicación precoz<sup>77-79</sup>.

### REFERENCIAS

1. Rubin RH. Infection in the organ transplant recipient. En: Rubin RH, editor. Clinical approach to infection in the compromised host. Nueva York: Kluwe Academic/ Plenum Publishers; 2002.p.573-679.
2. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. N Engl J Med. 1998;338(24):1741-1751.
3. Rubin RH, Ikonen T, Gummert J, Morris J. The therapeutic prescription for the organ transplant recipient: The linkage of immunosuppression and antimicrobial strategies. Trans Infect Dis. 1999;1:29-39.
4. Patel R, Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. Clin Microbiol Rev. 1997;10(1):86-124.
5. Snyderman DR. Epidemiology of infections after solid-organ transplantation. Clin Infect Dis. 2001;33(Suppl 1):5-8.
6. Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E. Heart transplant patients. En: Cohen J, Powderly WG, editores. Infectious Diseases: Mosby; 2003.
7. Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin NE. Infection in the renal transplant recipient. Am J Med. 1981;70(2):405-411.
8. Stratta RJ, Shaefer MS, Markin RS, et al. Clinical patterns of cytomegalovirus disease after liver transplantation. Arch Surg. 1989;124:1443-1449.
9. Preikaitis JK, Sandhu J, Strautman M. The risk of transfusion-acquired CMV infection in seronegative solid-organ transplant recipients receiving non-WBC-reduced blood components not screened for CMV antibody (1984 to 1996): Experience at a single Canadian center. Transfusion 2002;42:396-402.
10. Paya CV, Razonable RR. Cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. En: Bowden R, Ljungman P, Paya CV, editores. Transplant infections. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.p.298-325.
11. Chou SW. Cytomegalovirus infection and reinfection transmitted by heart transplantation. J Infect Dis. 1987;155:1054-1056.
12. DesJardin JA, Cho E, Supran S, Gibbons L, Werner BG, Snyderman DR. Association of human herpesvirus 6 reactivation with severe cytomegalovirus-associated disease in orthotopic liver transplant recipients. Clin Infect Dis. 2001;33(8):1358-1362.
13. George MJ, Snyderman DR, Werner BG, Griffith J, Falagas ME, Dougherty NN, et al. The independent role of cytomegalovirus as a risk factor for invasive fungal disease in orthotopic liver transplant recipients. Boston Center for Liver Transplantation CMVIG-Study

- Group. Cytogam, MedImmune, Inc. Gaithersburg, Maryland. *Am J Med.* 1997;103(2):106-113.
14. Rosen HR, Corless CL, Rabkin JM, Chou SW. Association of cytomegalovirus genotype with graft rejection after liver transplantation. *Transplantation* 1998;66:1627-1631.
  15. Falagas ME, Snyderman DR, Griffith J, et al. Effect of cytomegalovirus infection status on first-year mortality rates among orthotopic liver transplant recipients: The Boston Center for Liver Transplantation CMVIG Study Group. *Ann Intern Med.* 1997;126:275-279.
  16. Valantine H, Gao SZ, Menon SG, et al. Impact of prophylactic immediate posttransplant ganciclovir on development of transplant atherosclerosis: A post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled study. *Circulation.* 1999;100:61-66.
  17. Cytomegalovirus. *Am J Transplant.* 2004;4(Suppl 10):51-58.
  18. McGavin JK, Goa KL. Ganciclovir: An update of its use in the prevention of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Drugs.* 2001;61(8):1153-1183.
  19. Singh N. Preemptive therapy versus universal prophylaxis with ganciclovir for cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2001;32(5):742.
  20. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Protocolo clínico: Infecciones en el paciente trasplantado (cited 2005 Sep 12). Available from URL: <http://www.seimc.org>
  21. Lumbreras C, Loinaz C. Infecciones víricas en el receptor de un trasplante de hígado. En: Aguado JM, editor. *Infecciones en pacientes trasplantados.* Madrid: Elsevier España, S.A.; 2004.p.413-444.
  22. Epstein-Barr virus and lymphoproliferative disorders after transplantation. *Am J Transplant.* 2004;4(Suppl 10):59-65.
  23. Davis JE, Moss DJ. Treatment options for post-transplant lymphoproliferative disorder and other Epstein-Barr virus-associated malignancies. *Tissue Antigens.* 2004;63(4):285-292.
  24. Capello D, Berra E, Cerri M, Gaidano G. Post-transplant lymphoproliferative disorders. Molecular analysis of histogenesis and pathogenesis. *Minerva Med.* 2004;95(1):53-64.
  25. Arvin AM. Varicella-Zoster virus: Pathogenesis, immunity, and clinical management in hematopoietic cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6(3):219-230.
  26. National Advisory Committee on Immunization (NACI) update on varicella. *Can Commun Dis Rep.* 2004;30:1-26.
  27. Muñoz P, Alvarez P, de Ory F, Pozo F, Rivera M, Bouza E. Incidence and clinical characteristics of Kaposi sarcoma after solid organ transplantation in Spain: Importance of seroconversion against HHV-8. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(4):293-304.
  28. Weigert AL, Pires A, Adragao T, Cardoso E, Cardoso C, Sancho R, et al. Human herpes virus-8 serology and DNA analysis in recipients of renal allografts showing Kaposi's sarcoma and their respective donors. *Transplant Proc.* 2004;36(4):902-904.
  29. Schwartz RA. Kaposi's sarcoma: An update. *J Surg Oncol.* 2004;87(3):146-151.
  30. Llinares P, E M, Sánchez E. Infecciones por virus en el trasplante renal. En: Aguado JM, editor. *Infecciones en pacientes trasplantados.* Madrid: Elsevier España, S.a.; 2004.p.367-388.
  31. Viral hepatitis guidelines in hemodialysis and transplantation. *Am J Transplant.* 2004;4(Suppl 10):72-82.
  32. Trullas JC, Miro JM, Barril G, Ros S, Burgos FJ, Moreno A, et al. [Renal transplantation in patients with HIV infection.]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23(6):363-374.
  33. Roland ME. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients in the potent antiretroviral therapy era. *Top HIV Med.* 2004;12(3):73-76.
  34. Miro JM, Montejo M, Rufi G, Barcena R, Vargas V, Rimola A, et al. [Liver transplantation in patients with HIV infection: A reality in 2004]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22(9):529-538.
  35. O'Grady J, Taylor C, Brook G. Guidelines for liver transplantation in patients with HIV infection (2005). *HIV Med* 2005;6(Suppl 2):149-153.
  36. Miro JM, Torre-Cisneros J, Moreno A, Tuset M, Quereda C, Laguno M, et al. [Consensus document from GESIDA/GESITRA-SEIMC, SPNS and ONT on solid organ transplantation in patients with HIV infection in Spain (March 2005).]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23(6):353-362.
  37. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH. Infection in solid organ transplantation. En: Cohen J, Powderly WG, editores. *Infectious Diseases: Mosby;* 2003.
  38. Muñoz P, Burillo A, Palomo J, Rodríguez-Creixems M, Bouza E. *Rhodococcus equi* infection in transplant recipients: Case report and review of the literature. *Transplantation.* 1998;65(3):449-453.
  39. Simon DM, Levin S. Infectious complications of solid organ transplantations. *Infect Dis Clin North Am.* 2001;15(2):521-549.

40. Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis.* 2005;40(4):581-587.
41. Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J, Torre-Cisneros J, Blanes M, Rufi G, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. Spanish Transplantation Infection Study Group, GESITRA. *Transplantation.* 1997;63(9):1278-1286.
42. Kiuchi T, Inomata Y, Uemoto S, Satomura K, Egawa H, Okajima H, et al. A hepatic graft tuberculosis transmitted from a living-related donor. *Transplantation.* 1997;63(6):905-907.
43. Ridgeway AL, Warner GS, Phillips P, Forshag MS, McGiffin DC, Harden JW, et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis to recipients of single lung transplants from the same donor. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(3):1166-1168.
44. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: Impact and implications for management. *Clin Infect Dis.* 1998;27(5):1266-1277.
45. Middleton AM, Cullinan P, Wilson R, Kerr JR, Chadwick MV. Interpreting the results of the amplified Mycobacterium tuberculosis direct test for detection of M. tuberculosis rRNA. *J Clin Microbiol.* 2003;41(6):2741-2743.
46. Mazurek GH, LoBue PA, Daley CL, Bernardo J, Lardizabal AA, Bishai WR, et al. Comparison of a Whole-Blood Interferon [gamma] Assay with tuberculin skin testing for detecting latent Mycobacterium tuberculosis infection. *JAMA.* 2001;286(14):1740-1747.
47. Muñoz P, Palomo J, Muñoz R, Rodríguez-Creixems M, Pelaez T, Bouza E. Tuberculosis in heart transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 1995;21(2):398-402.
48. Patterson JE. Epidemiology of fungal infections in solid organ transplant patients. *Transpl Infect Dis.* 1999;1(4):229-236.
49. Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E. Infecciones fúngicas en pacientes trasplantados de órganos sólidos. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica.* 2003;2(1):13-26.
50. Rubin RH. Overview: Pathogenesis of fungal infection in the organ transplant recipient. *Transpl Infect Dis.* 2002;4(Suppl. 3):12-17.
51. Gayowski T, Marino IR, Singh N, Doyle H, Wagener M, Fung JJ, et al. Orthotopic liver transplantation in high-risk patients: Risk factors associated with mortality and infectious morbidity. *Transplantation.* 1998;65(4):499-504.
52. Muñoz P, Arencibia J, Rodríguez C, Rivera M, Palomo J, Yanez J, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole as toxoplasmosis prophylaxis for heart transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2003;36(7):932-933.
53. Montoya JG, Giraldo LF, Efron B, Stinson EB, Gamberg P, Hunt S, et al. Infectious complications among 620 consecutive heart transplant patients at Stanford University Medical Center. *Clin Infect Dis.* 2001;33(5):629-640.
54. Bernabeu-Wittel M, Cañas E, Herrero M, Ordoñez A, Martínez A, Pérez J, et al. Complicaciones infecciosas del trasplante cardíaco. Estudio prospectivo durante los seis primeros años del programa de trasplante. *Rev Clin Esp.* 1999;199:489-495.
55. Denning DW, Evans EG, Kibbler CC, Richardson MD, Roberts MM, Rogers TR, et al. Guidelines for the investigation of invasive fungal infections in haematological malignancy and solid organ transplantation. *British Society for Medical Mycology. Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1997;16(6):424-436.
56. Patterson TF. Approaches to fungal diagnosis in transplantation. *Transpl Infect Dis.* 1999;1(4):262-272.
57. Denning DW. Invasive Aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 1998;26:781-805.
58. Klont RR, Meis JF, Verweij PE. Critical assessment of issues in the diagnosis of invasive aspergillosis. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7(Suppl 2):32-37.
59. Hadley S, Karchmer AW. Fungal infections in solid organ transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am.* 1995;9(4):1045-1074.
60. Guillemain R, Lavarde V, Amrein C, Chevalier P, Guinvarch A, Glotz D. Invasive aspergillosis after transplantation. *Transplant Proc.* 1995;27(1):1307-1309.
61. Muñoz P, Palomo J, Gueembe P, Rodríguez-Creixems M, Gijon P, Bouza E. Lung nodular lesions in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2000;19(7):660-667.
62. Bretagne S, Costa JM, Marmorat-Khuong A, Poron F, Cordonnier C, Vidaud M, et al. Detection of Aspergillus species DNA in bronchoalveolar lavage samples by competitive PCR. *J Clin Microbiol.* 1995;33(5):1164-1168.
63. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: A prospective validation. *Blood.* 2001;97(6):1604-1610.
64. Maertens J, Theunissen K, Verbeken E, Lagrou K, Verhaegen J, Boogaerts M, et al. Prospective clinical

- evaluation of lower cut-offs for galactomannan detection in adult neutropenic cancer patients and haematological stem cell transplant recipients. *Br J Haematol.* 2004;126(6):852-860.
65. Singh N. Invasive mycoses in organ transplant recipients: Controversies in prophylaxis and management. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45(6):749-755.
  66. Kontoyiannis DP. A clinical perspective for the management of invasive fungal infections: Focus on IDSA guidelines. *Infectious Diseases Society of America. Pharmacotherapy.* 2001;21(8 Pt 2)Suppl:175-187.
  67. Marr KA, Patterson TF, Denning DW. Aspergillosis: Pathogenesis, clinical manifestation and therapy. *Infect Dis Clin N Am.* 2002;16(4):875-894.
  68. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, Herbbrecht R, Thiel E, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2002;34(5):563-571.
  69. Caillot D, Bassaris H, McGeer A, Arthur C, Prentice HG, Seifert W, et al. Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies, chronic granulomatous disease, or AIDS. *Clin Infect Dis.* 2001;33(8):83-90.
  70. Manavathu EK, Ganesan LT, Cutright JL, Chandrasekar P. In vitro antifungal activity of voriconazole in two-drug combination with micafungin, caspofungin and amphotericin B. In: 42nd ICAAC Meeting; 2002; San Diego; 2002.
  71. Oshaughnessy EM, Peter J, Walsh TJ. In vitro additive and synergistic effect of two echinocandins, caspofungin and micafungin with voriconazole against *Aspergillus fumigatus*. In: 42nd ICAAC Meeting; 2002; San Diego; 2002.
  72. Kontoyannis DA, Hachem R, Lewis RE, Rivero G, Kantarjian HM, Raad I. Efficacy and toxicity of the caspofungi/Liposomal amphotericin B combination in documented or possible invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. In: 42nd ICAAC Meeting; 2002; San Diego; 2002.
  73. Menichetti F. Combining antifungal drugs: The future of antifungal therapy? In: 42nd ICAAC Meeting; 2002; San Diego; 2002.
  74. Rex JH. Combination antifungal therapy. In: 42nd ICAAC Meeting; 2002; San Diego; 2002.
  75. Marr KA, Boeckh M, Carter R, Woo Kim H, Corey L. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:797-802.
  76. Walker M, Zunt JR. Parasitic central nervous system infections in immunocompromised hosts. *Clin Infect Dis.* 2005;40(7):1005-1015.
  77. Lattes R, Radisic M. Parasites after hemopoietic stem cell or solid organ transplantation. En: Bowden R, Ljungman P, Paya CV, Muñoz P, editores. *Transplant infections.* Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.p.553-573.
  78. Muñoz P, Burillo A, Rodríguez C, Bouza E. Prevención de la infección en el trasplante de órgano sólido. En: Aguado JM, editor. *Infecciones en pacientes trasplantados.* Madrid: Elsevier; 2004.p.239-285.
  79. Parasitic infection. *Am J Transplant.* 2004;4(Suppl 10):142-155.

Juan José Daza R\*



Porfiria cutánea tarda: ampollas y cicatrices atróficas en dorso de la mano de hombre alcohólico.



Vasculitis por hipersensibilidad: lesiones purpúricas elevadas con tendencia a la ulceración en el dorso de la mano.

---

\* MASVMI, Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo, Caracas".



## Evaluación de los conocimientos y la actitud de los médicos del Servicio de Medicina Interna de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” sobre la farmacovigilancia

Carla M. Fernández G, Jely R. Zuk K., Yalitzza Aular\*

### RESUMEN

**Introducción:** La vigilancia farmacológica se inicia en el país a finales de los años sesenta, pero se no ha logrado aún la incorporación efectiva de los profesionales de la salud al programa de notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. **Objetivo:** Determinar el grado de conocimiento y la actitud que poseen los médicos del Servicio de Medicina Interna de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” sobre la farmacovigilancia. **Materiales y Métodos:** Se diseñó una investigación transversal, descriptiva, no experimental, utilizando un cuestionario para la recolección de los datos que fue aplicado a 41 médicos seleccionados por azar simple de una muestra aleatoria estratificada. **Resultados:** El 46,3 % de los médicos encuestados posee conocimiento muy bajo y en igual proporción, conocimiento deficiente, mientras que el 7,4 % demostró tener conocimiento suficiente. Pero a pesar de esto, la actitud es positiva debido a que el total de los encuestados considera, que debe incluirse la farmacovigilancia en diferentes niveles del pensum de estudios de todo médico y el 98 % se mostró interesado en participar en actividades que amplíen sus conocimientos sobre la materia. **Conclusiones:** Es importante promover actividades de tipo formativo para impartir conocimientos sobre el programa nacional de farmacovigilancia que permita realizar un adecuado monitoreo, evaluación, detección y notificación de las reacciones adversas a medicamentos detectadas, por los médicos.

**Palabras clave:** Farmacovigilancia, reacciones adversas a medicamentos, médicos.

### ABSTRACT

**Background:** In Venezuela, pharmacological surveillance started at the end of the sixties, but has not been effectively included in the spontaneous report of adverse drug reactions (ADR) by health professionals. **Objectives:** To determine the degree of information and the attitudes of a group of physicians towards pharmacological surveillance. **Methods:** We applied a survey to 41 doctors, who were assigned by simple random and a stratified aleatory sample. **Results:** 46,3% had very little knowledge about the subject. 46,3% had defficient knowledge and 7,4% had enough information. The attitude was positive, because 100 % thoght that this subject should be included in the pensum of medical studies. **Conclusion:** Activities to promote the knowledge about the this program among physicians, should be organized to permit an adequate notification and follow-up of adverse drug reactions.

**Key words:** Pharmacological surveillance, physicians, adverse drug reactions.

### OBJETIVOS

1. Evaluar el grado de conocimiento y la actitud que poseen los médicos del Servicio de Medicina Interna que laboran en la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, (Valencia, Edo. Carabobo) sobre la farmacovigilancia.
2. Relacionar este grado de conocimiento con los cargos que ellos ocupan, sus años de graduados y la información previa recibida.
3. Analizar su disposición de participar en actividades que amplíen sus conocimientos en

\* Departamento de Farmacología, Cátedra de Farmacología y Toxicología. Escuela de Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela.

relación con la farmacovigilancia.

4. Conocer la opinión de dicho personal médico acerca de la inclusión de la farmacovigilancia en el pensum de formación del personal de salud.

## MATERIAL Y MÉTODOS

La presente es una investigación transversal no experimental de tipo descriptivo. La población estuvo constituida por todo el personal médico del Servicio de Medicina Interna de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera"; para determinarla se solicitó la nómina del personal en el área de recursos humanos de la institución, la cual reportó una población total de 52 médicos que laboran en el servicio de medicina interna.

Con la finalidad de analizar una muestra representativa, la misma fue escogida al azar simple por afijación proporcional<sup>17</sup>, representada por el 80 % de la población total y quedó distribuida de la siguiente forma: 16 especialistas y 25 residentes. Se constituyó así una muestra aleatoria estratificada obtenida por azar simple de 41 médicos en total.

Como instrumento para la recolección de los datos se utilizó un cuestionario elaborado para este trabajo, el cual consta de tres partes: parte A, datos epidemiológicos del encuestado que incluye preguntas de tipo abanico que permiten establecer un perfil de cada individuo de la muestra, con los siguientes datos: cargo, años de egresado y conocimiento previo de la materia; parte B: conocimiento sobre farmacovigilancia, con preguntas cerradas (verdadero y falso) elaboradas en base al programa de la Cátedra de Farmacología y Toxicología de la Universidad de Carabobo y parte C: actitud del encuestado con preguntas tipo abanico y cerradas que permiten determinar la conducta del individuo frente a la farmacovigilancia. Este instrumento fue validado por el juicio de cuatro expertos en la materia a través de una constancia de validación de contenido y criterio. Se realizó un estudio piloto con cinco médicos escogidos al azar a través de la aplicación del cuestionario para calcular la confiabilidad del instrumento mediante el coeficiente alpha de Cronbach, el cual resultó 0,8553, valor que indica que el instrumento tiene una alta consistencia interna, es decir, que resultó adecuado para alcanzar

los objetivos para el cual fue elaborado: diferenciar al grupo estudiado según su nivel de conocimientos en farmacovigilancia.

Para evaluar el grado de conocimiento sobre farmacovigilancia de los encuestados, se aplicó a la parte B del instrumento una escala creada bajo el concepto de la evaluación educativa, que es aquella en que los resultados de la evaluación se utilizan para una determinada promoción, acreditación y/o calificación y que determina la calidad de un producto, dando una escala<sup>2</sup>, donde se le asignó un punto a las preguntas contestadas acertadamente y cero puntos a las preguntas contestadas erróneamente, que permitió cuantificar las respuestas de cada encuestado y ubicarlo según la calificación obtenida por categorías que constituyen la escala de la siguiente forma:

- < 10 puntos: conocimiento muy bajo
- 10-13 puntos: conocimiento deficiente
- 14-16 puntos: conocimiento suficiente
- 17-18 puntos: conocimiento meritorio
- 19-20 puntos: conocimiento excelente.

## RESULTADOS

Los resultados fueron expresados como medias  $\pm$  desviación estándar, valores absolutos y porcentajes, procesados mediante el paquete informático SPSS versión 12 para Windows en inglés, en un ordenador Pentium Intel (R) 4 CPU 1.60 GHz. En el caso del contraste de más de dos medias, se utilizó el análisis de varianza (Anova) y para identificar los pares de media que determinan la significación, se aplicó la prueba de Tukey HSD. Al comparar dos medias, se utilizó la prueba t de Student por ser muestras independientes. Para el contraste de proporciones, se empleó la prueba binomial y en el caso de probabilidades iguales, se utilizó la prueba de Chi<sup>2</sup>. En las tablas de asociación, se obvió el cálculo de Chi<sup>2</sup> por encontrar frecuencias esperadas superior al 30 %. En estas tablas, se aplicó el cálculo de porcentajes y se utilizó el residuo estandarizado ajustado para tener idea de las tendencias observadas en cada categoría de las variables.

Tabla 1

Distribución del grado de conocimiento sobre la farmacovigilancia

Servicio	Grado de conocimiento				Total
	Meritorio	Suficiente	Deficiente	Muy bajo	
Medicina interna	-	3	19	19	41
	-	7,4 %	46,3 %	46,3 %	100 %
	-0,6	1,8	0,3	-0,8	

\*Celdas con frecuencias &lt;5: 8 (50,0).

En esta tabla se puede apreciar, que el 46,3 % se comparte por igual entre los médicos que obtuvieron nivel de conocimiento muy bajo o deficiente mientras que sólo un 7,4 % obtuvo conocimiento suficiente sobre la farmacovigilancia.

En la Tabla 2, se puede observar, que el 62,5 % de los médicos especialistas tenía conocimiento muy bajo y el 25 % deficiente; en cuanto a los médicos residentes el 56 % mostró conocimiento deficiente y el 40 % muy bajo.

El residuo estandarizado ajustado (tercer valor de cada celda) sugiere la tendencia que el médico especialista tiene mayor probabilidad de tener grado

muy bajo de conocimiento sobre farmacovigilancia, (REA: C14 = 3,4 > 1,96). En cambio, para el médico residente la tendencia es la de tener grado deficiente (REA: C23 = 3,3 > 1,96).

La Tabla 3 muestra, que el 55,0 % de los médicos que tienen entre 1 y 5 años de egresados obtuvieron nivel de conocimiento deficiente, y el 40 % mostró

Tabla 3

Distribución del grado de conocimiento sobre la farmacovigilancia según los años de egresado

Años de egresado	Grado de conocimiento				Total
	Meritorio	Suficiente	Deficiente	Muy bajo	
1-5 años	-	1	11	8	20
	-	5,0 %	55,0 %	40,0 %	48,8 %
	-1,0	1,4	2,8	-3,1	
6-10 años	-	-	4	6	10
	-	-	40,0 %	60,0 %	24,4 %
	-0,6	-1,3	-0,4	1,0	
> 10 años	1	1	2	7	11
	9,0 %	9,0 %	18,2 %	63,8 %	26,8 %
	1,7	-0,3	-2,8	2,6	
Total	1	2	17	21	41
	2,4 %	4,9 %	41,5 %	51,2 %	100 %

Tabla 2

Distribución del grado de conocimiento sobre la farmacovigilancia según el cargo

Cargo	Grado de conocimiento				Total
	Meritorio	Suficiente	Deficiente	Muy bajo	
Especialista	1	1	4	10	16
	6,25 %	6,25 %	25 %	62,5 %	39,1 %
	1,3	-0,8	-3,3	3,4	
Residente	-	1	14	10	25
	-	4,0 %	56 %	40 %	60,9 %
	-1,3	0,8	3,3	-3,4	
Total	1	2	18	20	41
	2,5 %	4,8 %	43,9 %	48,8 %	100 %

\*Celdas con frecuencias &lt;5: 4 (50,0 %).

Tabla 4

Distribución del grado de conocimiento sobre la farmacovigilancia según la información previa

Información previa	Grado de conocimiento				Total
	Meritorio	Suficiente	Deficiente	Muy bajo	
Pregrado	-	-	3	5	8
	-	-	37,5 %	62,5 %	19,5 %
Posgrado	-0,5	-0,9	-1,0	1,4	
	-	1	5	3	9
Pregrado +posgrado	-	11,1 %	55,6 %	33,3 %	22,0 %
	-0,5	1,5	1,9	-2,3	
Ninguna	-	1	3	2	6
	-	16,7 %	50,0 %	33,3 %	14,6 %
Total	-0,4	0,5	3,6	-3,7	
	1	1	5	11	18
Total	5,6 %	5,6 %	27,7 %	61,1 %	43,9 %
	1,1	2,7	-3,4	3,5	
Total	1	3	16	21	41
	2,4 %	7,3 %	39,0 %	51,3 %	100 %

un conocimiento muy bajo. El 60,0 % egresados entre 6 y 10 años mostraron conocimiento muy bajo y el 40,0 % deficiente. Del total de médicos con más de 10 años de egresados el 63,8 %, tenía conocimiento muy bajo y el 18,2 % deficiente.

El residuo estandarizado ajustado (tercer valor de cada celda) sugiere la tendencia (REA: C13 = 2,8 > 1,96) que en el grupo de médicos encuestados con 1 a 5 años de egresado se registre mayor probabilidad de tener conocimiento deficiente sobre la farmacovigilancia. Mientras que, para el grupo de encuestados con más de 10 años, la tendencia es que obtenga la categoría muy bajo, (REA: C34 = 2,6 > 1,96). Los residuos (REA) no sugieren una tendencia para el grupo de encuestados con 6 a 10 años de egresados.

Como se muestra en la Tabla 4, del personal médico que recibió información previa en pregrado el 62,5 % mostró conocimiento muy bajo, de los que recibieron información en el posgrado, el 55,6 % tuvo conocimiento deficiente, y de los médicos que recibieron información en pre y posgrado, el 50,0 %

también obtuvo conocimiento deficiente. De los médicos que no habían recibido información previa el 61,1 % posee muy bajo conocimiento. De forma tal, que los médicos participantes, aun cuando recuerdan haber recibido información previa de la materia, se registran en la categoría de conocimiento deficiente y muy bajo en su mayoría.

El residuo estandarizado ajustado (tercer valor de cada celda) sugiere la tendencia que el médico con información previa en el pre y posgrado tenga mayor probabilidad de tener conocimiento deficiente sobre la farmacovigilancia, (REA: C33 = 3,6 > 1,96). En cambio, en el médico que no ha recibido información, la tendencia es que se ubique en la categoría de conocimiento muy bajo (REA: C44 = 3,5 > 1,96).

Destaca que la totalidad de los sujetos de la muestra opina que la farmacovigilancia debe ser incluida en el pensum de estudios de todo profesional de la salud. El 14,6 % considera que debe ser impartida en los estudios de pregrado, el 41,5 %, opina que en la etapa del posgrado, seguido de 43,9 % que señala debería ser incluida en ambos niveles.

Tabla 5

Opinión del personal médico en relación al nivel de estudios en el cual se debe incluir la farmacovigilancia

Nivel de inclusión	F	%
Pregrado	6	14,6
Posgrado	17	41,5
Pre + posgrado	18	43,9
Total	41	100,0

Chi<sup>2</sup>: P= 0,000

En la Tabla 6, resalta que el 98 % de los participantes está dispuesto a participar en actividades para ampliar sus conocimientos sobre farmacovigilancia.

Tabla 6

Disposición del personal médico de participar en actividades que amplíen sus conocimientos sobre la farmacovigilancia

Disposición	F	%
Si	40	98,0
No	1	2,0
Total	41	100,0

Binomial: P= 0,000

## DISCUSIÓN

La detección de las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) depende de la notificación de éstas y de su análisis<sup>19</sup>. Esa detección está sujeta a la disposición de participar de los notificadores para los cuales es indispensable manejar el conocimiento adecuado sobre el programa de farmacovigilancia.

En el presente estudio, realizado con el objetivo de determinar el grado de conocimiento del personal médico del servicio de medicina interna sobre la farmacovigilancia, se estableció que el 46,3 % de los médicos encuestados demostró tener conocimiento deficiente y muy bajo mientras que sólo el

7,4 % demostró tener conocimiento suficiente de la materia. Lo mismo ocurrió con los residentes y especialistas quienes también tenían en su mayor proporción un conocimiento deficiente y muy bajo respectivamente. Esta situación podría explicar por qué a pesar de los esfuerzos realizados, son escasos los reportes espontáneos de RAMs en Venezuela y esto se atribuye a múltiples errores tales como: fallas del diagnóstico de las RAMs, inseguridad del médico y del paciente al reportar, dificultades burocráticas, presiones económicas, especulación de los medios de comunicación o simplemente falta de conocimiento de los notificadores.

Cabe destacar, que los médicos que recibieron información previa sólo durante el pregrado, registraron conocimiento muy bajo, en contraste con los médicos que recibieron información durante su posgrado y los que la recibieron en ambos niveles, que mostraron conocimiento deficiente. Esto podría atribuirse a muchas razones; entre ellas valdría la pena mencionar, que aquellos que reciben información sólo durante el pregrado no obtienen el adiestramiento para reportar, porque aún no están ejerciendo la profesión, mientras que aquellos que reciben información de farmacovigilancia sólo durante su posgrado, refuerzan el conocimiento obtenido durante sus estudios de pregrado, si lo obtuvieron, pero lo más importante, es que ellos ya están en contacto directo con los pacientes, prescriben medicamentos a diario y evidencian las RAMs en sus pacientes. Lo mismo sucedió con el análisis según los años de egresado, donde el conocimiento fue muy bajo y a medida que el tiempo de egresado del médico era mayor, parece lógico atribuir estos resultados, a que el programa de farmacovigilancia en el país está descrito por la Constitución de la República Bolivariana de Venezuela apenas desde el año 2000 como obligatorio para todos los profesionales de la salud, aun cuando desde los años ochenta se formalizó la creación del Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) en el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel".

Un estudio similar publicado en Venezuela, en relación con la información que poseen los médicos recién egresados sobre la farmacovigilancia y que fue realizado en la Universidad de Carabobo, determinó que el 68 % de los encuestados desconoce el significado y las funciones de la farmacovigilancia<sup>20</sup>. Esto coincide con lo descrito en esta investigación

donde se determinó que en igual proporción 46,3 % de los médicos encuestados poseen conocimiento muy bajo y conocimiento deficiente sobre la materia respectivamente.

Otro estudio semejante realizado, también en la Universidad de Carabobo, reportó en relación con la información sobre la farmacovigilancia en odontólogos, que el 72,81 % de los encuestados desconocía el significado de farmacovigilancia y las funciones del sistema <sup>21</sup>, lo cual reafirma la escasa información que poseen los profesionales del área de la salud acerca de la farmacovigilancia y la notificación espontánea de las RAMs.

En este sentido, se dificulta el apropiado funcionamiento del Programa Nacional de Farmacovigilancia, sus funciones, la “tarjeta amarilla”, los centros pilotos nacionales y regionales, razón por la cual en Venezuela, a pesar de que se cuenta con las herramientas científicas y tecnológicas, aún los profesionales de la salud se ven obligados a nutrirse de información sobre efectos adversos que provienen en su mayoría de Estados Unidos y Europa, sabiendo que las características alimenticias, geográficas, así como la farmacocinética y técnicas de utilización (prescripciones) de los medicamentos pueden ser diferentes y distorsionar la realidad.

Aun cuando, en general el conocimiento de los médicos encuestados sobre la farmacovigilancia es deficiente, su actitud frente al problema es positiva, porque opinaron que están de acuerdo en la inclusión como materia en el pensum curricular de estudios de posgrado y de pre y posgrado en un 41,5 % y 43,9 % respectivamente. De ello se infiere que ellos reconocen que es importante el dominio de la materia y asumen que existen fallas a nivel de conocimiento. Asimismo, el 98 % de los médicos manifestó que desea participar en actividades que amplíen sus conocimientos sobre la farmacovigilancia.

En relación con esto, es necesario unir esfuerzos para formar personal capacitado que realice las notificaciones espontáneas de las RAMs al CENAVIF, que permita además, registrar y dar a conocer la frecuencia y relevancia de las RAMs en el ámbito nacional; y así Venezuela podría ser admitido como centro colaborador del programa internacional de farmacovigilancia, tal vez en un futuro no muy lejano los esfuerzos hoy realizados conducirán a ello.

Recomendamos lo siguiente:

- \* Planificar actividades de tipo formativo para impartir conocimientos sobre el programa nacional de farmacovigilancia que permita realizar un adecuado monitoreo, evaluación, detección y notificación de las RAMs .
- \* Contribuir con la creación y desarrollo de centros efectores de farmacovigilancia en áreas asistenciales (hospitales, ambulatorios), así como en el área académica universitaria relacionada con ciencias de la salud como: odontología, bioanálisis, enfermería, y medicina.
- \* Realizar periódicamente publicaciones de los casos de RAMs detectados por los Centros Efectores con la finalidad de informar a todo el personal de la salud y alertar sobre la incidencia de RAMs fatales o interacciones medicamentosas prevenibles.

Estimular la participación del personal médico en el programa nacional de farmacovigilancia a través del reporte espontáneo de los casos detectados en la hoja amarilla (Anexo 1), enviando informes que notifiquen el seguimiento del caso reportado.

## REFERENCIAS

1. Puertas E, et al. Bioestadística, Herramientas de la Investigación. Venezuela (Valencia): Ediciones del Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico de la Universidad de Carabobo- CDCHT-UC; 1998
2. Álvarez Méndez JM. Evaluar para conocer, examinar para excluir. Manual de Evaluación Educativa. Madrid: Ediciones Morata; 2001.
3. Food and Drug Administration. US. Department of Health and Human Services. FDA Talk Paper. FDA issues public health advisory on liver toxicity associated with the antibiotic Trovan. Junio 1999.
4. Levy JH. Anaphylactic Reactions in Anesthesia and Intensive Care. 2ª edición. Stoeham, Butterworth-Heinemann. 1992.
5. US General Accounting Office: FDA Drug review postapproval Risks 1976-85. Washington DC: Us General Accounting Office 1990.
6. WHO. Internacional Drug Monitoring: The role of

- National Centers. Tech Rep Services. WHO N° 498. 1972.
7. Glaxo Group Research Laboratories: Farmacovigilancia, una responsabilidad compartida. México: Alhambra Longman S.A; 1992.
  8. Lazarou J, Omeranz B, Corey P. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279: 1200-1205.
  9. Classen D, Pestotnick S, Evans R, Lloy J, Bruke J. Adverse reaction events in hospitalized patients, excess length of stay, extra cost and attributable mortality. *JAMA*. 1997;277:301-306.
  10. Classen D, Pestotnick S, Evans R, Lloy J, Bruke J. Computerized Surveillance of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA*. 1991;266:2847-2851.
  11. Bates D, Cullen D, Laird N. Incidence of Adverse drug events and potencial adverse drug events: Implications and prevention. *JAMA*. 1995;274:29-34.
  12. Leape L, Brennan T, Laird N. The nature of adverse drug events in hospitalized patients: Results from the Harvard Medical Practice study II. *New Engl J Med*. 1991;324:377-384.
  13. Leape L, Bates D, Cullen D. Systematic analysis of adverse drug events. *JAMA*. 1995;274:35-43.
  14. Bates D, Spell N, Cullen D, Burdick E, Laird N, Petersen L, et al. The cost of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA*. 1997; 277:307-311.
  15. Jhonson J, Bootman J. Drug related morbidity and mortality: A cost of illness. *Arch Intern Med*. 1995;155:1949-1956.
  16. Ley de Medicamentos. Gaceta Oficial N° 37.006. Capítulo V, de la Farmacovigilancia, Art. 31 y 32. Caracas; 2000.
  17. Karen FE, Lasagna L. Adverse Drug Reactions. *JAMA*. 1975;234(12):1236-1241.
  18. American Pharmaceutical Research Companies (PHRMA). Annual report 2000-2001, [www.phrma.org](http://www.phrma.org).
  19. Edwards IR. Spontaneous reporting of what? Clinical concern about drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;48:38-141.
  20. Aular Y, Carmona G. Información que poseen los médicos recién egresados sobre la farmacovigilancia. III Congreso de Investigaciones de la Universidad de Carabobo. Resumen de Trabajos Libres. Ciencias. 2000:42.
  21. Pugliese C, Aular Y, Bolaños. Información sobre la Farmacovigilancia en Odontología. *Acta Científica Venezolana (ASOVAC)*. 2001;52(Supl 3):114.

ANEXO 1  
Tarjeta Amarilla

Engomar  
CONFIDENCIAL



1. Notifique en la primera línea el medicamento más sospechoso de haber producido la reacción o bien, ponga un asterisco junto al nombre del sospechoso si el paciente toma más de uno.
2. Notifique las reacciones a medicamentos, vacunos, sueros medios diagnósticos, material médico y quirúrgico etc., recientemente introducidos al mercado y las reacciones graves o raras a aquellos conocidos.

3. Notifique la falta de eficiencia o efecto nulo.
4. Notifique todos los demás medicamentos administrados concomitantemente o en el mes anterior.
5. No deje de notificar por desconocer parte de la información solicitada.
6. Señale las patologías concomitantes.

Nombre y Apellido del Paciente:				
Historia No:		Fecha de nacimiento		
Raza:	Sexo:	Edad:	Peso: Talla:	
DIAGNÓSTICO PRINCIPAL				
OTROS DIAGNÓSTICO:				
Medicamento (s) Indique el Nombre Comercial	Dosis diaria y vía de administración	Fecha		Motivo de la prescripción
		Comienzo	Final	
REACCIÓN (ES )				Fecha
				Comienzo Final
Falta de Eficacia				
Conducta	Evolución	Se readministró el fármaco	Desenlace:	
Disminuyó la dosis <input type="checkbox"/>	Al reducir la dosis o suspender el fármaco	SI ___ NO ___	Resolución Espontánea	
Suspendió la terapia <input type="checkbox"/>	desapareció la reacción SI ___ NO ___	Reapareció la reacción SI ___ NO ___	* Ameritó Tratamiento	
			** Tratamiento Concomitante	
			Ameritó Hospitalización	
			Prolongó Hospitalización	
			Incapacidad	
			*** Muerte	
* Especifique _____		** Especifique _____		
*** Autopsia: _____				
Observaciones: _____				

Nº de lote del (los) medicamentos \_\_\_\_\_

NOTIFICADOR MÉDICO  FARMACÉUTICO  OTROS

Nombre \_\_\_\_\_  
Dirección \_\_\_\_\_

Población \_\_\_\_\_

Tel/tele/fax/e-mail \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_



## Niveles de homocisteína en pacientes con demencia \*

Monique Bourgeois, Enrique Ordaz, Eva Essenfeld de Sekler\*\*

### RESUMEN

**Introducción:** Diversos estudios han establecido la asociación entre hiperhomocisteinemia y demencia de diversas etiologías. En la población venezolana esto ha sido poco estudiado. **Objetivos:** Medir los niveles de homocisteína, vit B12, ácido fólico y marcadores nutricionales en un grupo de pacientes con demencia, mayores de 65 años, y compararlos con un grupo de sujetos sanos, de iguales características socio-demográficas. **Métodos:** Se trata de un estudio transversal caso-control de una población de 335 ancianos recluidos en el Instituto Nacional de Geriátría y Gerontología, en Caracas, Venezuela. A 300 de ellos se les aplicaron pruebas de Mini Mental State y criterios del DSM IV para el diagnóstico de demencia y se encontró esta patología en 60 casos; una vez aplicados los criterios de exclusión, se seleccionaron 40 pacientes con demencia y 40 controles al azar simple; a todos se les determinaron niveles séricos de homocisteína, vit B12, ácido fólico y se les realizó una evaluación nutricional. **Resultados:** La hiperhomocisteinemia predominó en los pacientes con demencia, y aunque hubo una fuerte correlación, no fue estadísticamente significativa. Asimismo, en los pacientes con demencia, hubo niveles bajos de vit B12, ácido fólico, anemia, hipoalbuminemia e índice de masa corporal menor de 20, con significancia estadística. **Conclusiones:** la hiperhomocisteinemia estuvo fuertemente correlacionada con la demencia. Los niveles séricos de folatos y vitamina B12 fueron más bajos en el grupo con demencia. La desnutrición estuvo presente en un alarmante 70 % del grupo con demencia.

**Palabras clave:** Ancianos, demencia, homocisteína, vit B12, ácido fólico, evaluación nutricional.

### ABSTRACT

**Background:** Several studies have established an association between hyperhomocysteinemia and dementia. A study to establish a relationship in a Venezuelan population was done. **Objectives:** To compare levels of seric homocysteine, vitamin B12, folic acid and nutritional markers between a group of patients 65-years and older with a group of healthy subjects with the same sociodemographic characteristics. **Methods:** Our sample consisted of 335 persons 65 and older, institutionalized at the Instituto Nacional de Geriátría y Gerontología, in Caracas, Venezuela. They were tested for dementia with the Mini Mental State and the criteria of the DSM IV. Sixty cases of dementia were diagnosed and from them, 40 subjects were randomly selected, as well as 40 controls. **Results:** a strong clinical association was found between dementia and hyperhomocysteinemia, but statistically not significant. Lower folates and vit B12 levels, anemia, hypoalbuminemia and low body mass index were found in the group with dementia, and there was a statistically significant difference. **Conclusions:** Hiperhomocysteinemia was strongly associated with dementia. Seric levels of folates and vit B12 were significantly lower in these patients, and body mass index was inversely associated with homocystein levels. Malnutrition was present in an alarming 70 % of the group with dementia.

**Key words:** Elderly patients, dementia, homocystein, folates, cobalamin, nutritional assessment.

### INTRODUCCIÓN

La prevalencia e incidencia de demencia se han incrementado dramáticamente en las últimas décadas. Por ello, es importante buscar factores de riesgo modificables para esta patología; la homocisteína podría ser uno de estos factores <sup>1</sup>.

Las concentraciones totales de homocisteína en

\* Trabajo Especial de Investigación para optar al título de especialista en Medicina Interna, presentado en las Jornadas de Egresandos de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, Caracas, Nov 2004.

\*\* Servicio de Medicina Interna II, Curso de Posgrado de Medicina Interna. Hospital General del Oeste "Dr. José Gregorio Hernández, Los Magallanes, Caracas, Venezuela.

plasma están incrementadas en pacientes con Alzheimer y demencia vascular<sup>2,3</sup>. Los efectos adversos de la homocisteína en la función cognitiva han sido atribuidos por algunos a una neurotoxicidad directa o indirecta debidas a enfermedad cerebrovascular<sup>3-5</sup>.

La homocisteína, descubierta en 1932, es un producto intermedio del metabolismo de la metionina, aminoácido esencial. La metionina es convertida a S-adenosilhomocisteína. El grupo metil que contiene es donado para reacciones intracelulares, siendo la S-adenosilhomocisteína el precursor inmediato de la homocisteína. Esta puede retransformarse a metionina o degradarse a cisteína. La resíntesis de metionina requiere de una reacción catalizada por la metionina-sintetasa, que requiere vitamina B12 como cofactor y 5 metiltetrahidrofolato, como metilador. La metionina juega un papel en la generación de los grupos metilo requeridos para la síntesis del ADN, por lo cual las deficiencias de folato pueden causar daño en el ADN como resultado de la hipometilación. El 5-metiltetrahidrofolato es sintetizado por una enzima vitamina B12 dependiente llamada 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTRP)<sup>6</sup>.

La homocisteína puede transformarse también en metionina con la intervención de una enzima hepática, betaine-homocisteína-metiltransferasa que usa betaine como dador del grupo metil. La degradación de la homocisteína a cisteína ocurre a través de enzimas dependientes de vitamina B6. El principal rol de la vitamina B es ser cofactor y sustrato en el metabolismo de la homocisteína explicando así la relación inversa entre niveles de homocisteína y los de ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B 12<sup>6,7</sup>.

Los niveles normales de homocisteína están entre 5-14  $\mu\text{mol/L}$ . La hiperhomocisteinemia puede ser clasificada como moderada (16-30  $\mu\text{mol/L}$ ), intermedia (31-100  $\mu\text{mol/L}$ ) y severa (> 100  $\mu\text{mol/L}$ )<sup>6</sup>.

La hiperhomocisteinemia puede ser multicausal: deficiencia de folato, vitamina B6 y B12, defectos genéticos del metabolismo de la homocisteína, insuficiencia renal o tiroidea, psoriasis, y en algunos pacientes con leucemia<sup>6</sup>.

Se han encontrado bajas concentraciones de

homocisteína en el plasma de pacientes con síndrome de Down e hipertiroidismo<sup>6</sup>.

Varias drogas pueden incrementar la concentración de homocisteína en plasma por interferencia con el metabolismo del folato, vitamina B12 y B6<sup>6</sup>. Entre ellas; los hipolipemiantes, algunos inmunosupresores como el metotrexate, antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina) y niacina. Es probable que otros medicamentos disminuyan los niveles de homocisteína, como los estrógenos y la insulina actuando a través de diferentes mecanismos<sup>8</sup>.

También las comidas pueden ser causa de error en la determinación de los niveles de homocisteína; por lo cual se deben realizar los estudios en ayunas<sup>8</sup>.

En 1990 se observó por primera vez una relación directa entre hiperhomocisteinemia y demencia degenerativa primaria. Los pacientes con hiperhomocisteinemia severa tienen múltiples alteraciones neurológicas<sup>5</sup>; el nivel de homocisteína sérica está elevado en enfermos con Alzheimer verificado neuropatológicamente, lo que se hizo en el estudio OPTIMA de Oxford<sup>9</sup>.

La elevación de los niveles de homocisteína es un factor de riesgo independiente para el deterioro cognitivo, memoria y velocidad psicomotora en pacientes sin demencia con cambios estructurales cerebrales como atrofia e infarto cerebral<sup>3,10</sup>.

El rol fisiopatológico de la homocisteína puede resultar de su efecto proaterogénico y protrombótico, inhibiendo los factores anticoagulantes e incrementando la agregación plaquetaria<sup>8</sup>. La homocisteína podría tener un efecto adverso en el cerebro, independiente de sus efectos vasculares. La deficiencia de folato y las concentraciones elevadas de homocisteína plasmática, tienen efectos adversos sobre las neuronas a nivel de las sinapsis, *in vitro* y en modelos animales<sup>8</sup>.

Además, altera la estructura capilar cerebrocortical en los ratones, produciendo patología microvascular. También puede promover el péptido beta amiloide (A $\beta$ ) induciendo una proteína reticuloendoplásmica (Herp) que está presente en la microglia dentro de las placas seniles. Además, sensibiliza las neuronas del hipocampo a la toxicidad del A $\beta$  en estudios de ratones transgénicos, pudiendo promover la hiperfosforilación, e inhibiendo la

función sináptica dependiente de la bomba sodio/potasio ATPasa. También promueve la apoptosis de las neuronas del hipocampo y la sustancia negra, lo cual plantea una posible relación entre homocisteína y la enfermedad de Parkinson <sup>11</sup>.

Las bajas concentraciones de folato en suero, eritrocitos y líquido cefalorraquídeo y el aumento de la homocisteinemia, están unidos a la aparición de depresión y demencia en ancianos. Pijoán y col. han dado a conocer la influencia del sexo y la edad en la distribución de valores plasmáticos de homocisteína en sujetos sanos, encontrando que la función renal y las cifras plasmáticas de folato son determinantes de tal distribución <sup>12</sup>.

En el estudio EVA; que evaluó 1 241 pacientes, se evidenció que niveles elevados de homocisteína eran un factor de riesgo para el deterioro cognitivo y que esta asociación era independiente de otros factores de riesgo vasculares establecidos, como hipertensión, niveles plasmáticos de glicemia, hipercolesterolemia o apolipoproteínas y polimorfismo de apo E <sup>13</sup>. Estos resultados son también sustentados en dos estudios previos: el de Clarke y col. publicado en 1998 <sup>9</sup> y más recientemente el estudio realizado en una muestra del estudio Framingham <sup>4</sup>. Hay criterios diferentes, que indican que la homocisteína no tiene una acción directa y que su influencia sobre el Alzheimer es a través de enfermedad vascular concomitante <sup>4,14</sup>.

En este mismo estudio, se evaluó cuantitativamente la magnitud del deterioro cognitivo de los pacientes y en sus resultados se evidenció que la relación con niveles plasmáticos elevados de homocisteína podrían ser un factor causal de deterioro cognitivo. Estos autores también encontraron que estos niveles de homocisteína aumentados eran independientes y no guardaban relación con alteraciones en los estudios de resonancia magnética, siendo improbable su asociación a microangiopatía detectable a través de este método imagenológico <sup>13</sup>. Al realizarles la resonancia magnética a estos pacientes, se describió una correlación significativa entre niveles elevados de homocisteína y atrofia subcortical cerebral en adultos mayores saludables, haciendo pensar que la hiperhomocisteinemia es neurotóxica <sup>13</sup>.

La hiperhomocisteinemia ha sido asociada con incremento de los riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares; sin embargo, en estudios

recientes no se encontró relación entre los factores de riesgo cardiovasculares, el status nutricional o el genotipo MTHFR con la elevación de dichos niveles en pacientes con demencia vascular y enfermedad de Alzheimer en Irlanda del Norte <sup>15</sup>.

Otros estudios han demostrado que una ingesta adecuada de folatos puede contribuir al descenso de los niveles de homocisteína en semanas, lo cual podría tener consecuencias importantes de salud pública, por la reducción del riesgo de demencia <sup>8,9,16</sup>.

Está por aclararse si la hiperhomocisteinemia es causa de disfunción cognitiva, y si al disminuir sus niveles, se reduce el riesgo de deterioro cognitivo y demencia <sup>2</sup>.

La ocurrencia de hiperhomocisteinemia en pacientes con enfermedades neuropsiquiátricas ha sido interpretada como un fenómeno agudo o como resultado de la enfermedad misma; queda por dilucidar si es un marcador de riesgo para demencia <sup>11</sup>.

Por otra parte, es posible que la demencia pueda llevar a un deterioro de la dieta que resulte en una ingesta insuficiente de folato y vitamina B12 como la consecuente elevación de homocisteína <sup>2,9,16</sup>.

En los países en vías de desarrollo donde el déficit nutritivo y las hipovitaminosis son comunes, esta hipótesis debería ser fácilmente sustentable <sup>12</sup>.

## MÉTODOS

Se diseñó un estudio de corte transversal, seleccionándose un grupo de casos y un grupo de controles al azar simple; el protocolo fue aprobado por la Comisión de Ética del Hospital General del Oeste "Dr. José Gregorio Hernández" y por la Comisión de Estudios de Posgrado de la UCV.

## Población de estudio

La población estuvo constituida por 335 ancianos residentes en el Instituto Nacional de Geriátrica y Gerontología (INAGER) ubicado en Caricuao; estaban en condiciones de ser incluidos en el estudio 300 sujetos para aplicarles las pruebas de diagnóstico de demencia (89,5 % de la población). En 60 sujetos

---

---

## NIVELES DE HOMOCISTEÍNA

se encontró esta patología (20 % de la población estudiada).

Se excluyeron del presente estudio los sujetos que:

1. Recibían suplementos vitamínicos
2. Drogas o sustancias que afectan el metabolismo de la homocisteína como; estatinas, metotrexate, niacina y antiepilépticos como la fenitoína y la carbamazepina.
3. Presentaran condiciones que no permitieran evaluar la presencia de demencia como síndrome depresivo, enfermedad psiquiátrica conocida con o sin tratamiento, trastornos del lenguaje.
4. Condiciones agudas que pudiesen comprometer el sensorio.

La muestra final del grupo con demencia fue de 40 sujetos (23 mujeres y 17 hombres, todos mayores de 65 años y con una edad media de 79 años), con diagnóstico establecido de demencia de más de 6 meses de evolución.

El grupo control estuvo formado por 240 sujetos sin demencia, a los cuales se les aplicaron los mismos criterios de exclusión y se seleccionaron por azar simple 40 ancianos (30 mujeres y 10 hombres con una edad media de 77 años).

### Recolección de datos

Se obtuvieron mediante visitas hechas por ambos investigadores. Cada visita duró 3 horas y se realizaron dos veces semanales; el total de visitas fue de 32 con 192 horas y una duración promedio por paciente de 29 min. En estas visitas se les realizó historia clínica, examen físico, electrocardiograma y evaluación antropométrica, cuyos valores fueron comparados con los datos de mediciones previas reportadas en la historia clínica.

Los criterios de demencia aplicados en las evaluaciones fueron los de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-IV) y el Minimental Test<sup>17,18</sup>.

Los datos de la encuesta nutricional para los pacientes con demencia fueron obtenidos por los inves-

tigadores y complementados por el personal de enfermería de dicha institución; se tomaron en cuenta la presencia de hiporexia, la dificultad en el manejo de los cubiertos y la incapacidad para comer sin la ayuda de otra persona. Los datos del grupo control fueron aportados por los mismos sujetos y el personal de enfermería.

### Recolección de la muestra y procesamiento

Para la recolección de las muestras se planificaron 4 visitas en conjunto con un licenciado en bioanálisis, previa notificación para asegurar el período de 12h de ayuno. Las muestras de sangre fueron recolectadas en frascos "vacutainer" con anticoagulante EDTA K 3 y sometidas inmediatamente a centrifugación a 3000 rpm, por 15 minutos, y luego almacenadas a -20° C hasta su respectivo procesamiento.

### Exámenes de laboratorio

#### Hemoglobina

Sus valores se estandarizaron de acuerdo al sexo, tomándose como referencia los valores propuestos por la OMS para personas mayores de 65 años; se consideró anemia con hemoglobina por debajo de 12 g% para las mujeres y por debajo de 13 g% para los hombres<sup>1,2</sup>.

#### Vitamina B12

Los valores de referencia utilizados fueron: bajo < 200 pg/mL; normal 200- 400 ng/mL<sup>2,3</sup>.

#### Acido fólico

Los valores de referencia utilizados fueron: bajo < de 5 ng/mL y normales  $\geq$  5 ng/mL<sup>2,3</sup>.

#### Albúmina

Se consideró como hipoalbuminemia valores <3,5 g/dL según parámetros de la OMS ajustados a la edad<sup>1</sup>.

#### Homocisteína

La cuantificación de homocisteína plasmática fue por inmunoensayo de polarización fluorescente (FPIA), proporcionado por los Laboratorios Abbott SA, fundamentado en un proceso de reducción,

conversión enzimática e inmunoensayo. Se consideró como hiperhomocisteinemia valores  $\geq$  de 14 mmol/L<sup>4</sup>.

### Índice de masa corporal

Se tomó como valor normal 20 - 25 kg/m<sup>2</sup>, alto > 25 y bajo, menor de 20<sup>2</sup>.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó un análisis descriptivo, con mediciones de tendencia central y dispersión (medias, proporciones y desviación estándar). Además se realizaron pruebas estadísticas de comparación de proporciones Chi<sup>2</sup> y t de Student con un intervalo de confianza del 95 % para un valor  $\alpha$  de 0,05.

## RESULTADOS

### Características generales de la muestra

La edad media del grupo de pacientes con demencia fue de 79,77 años vs. 77,37 en el grupo control (t=1,31; gl:78; P= 0,19). El sexo femenino fue predominante en el grupo con demencia, 75 vs. 57,5 % (P< 0,05). La media de la tensión arterial sistólica en el grupo de pacientes con demencia fue de 136,55 mmHg (DE  $\pm$  8) vs el grupo control 135,05(DE  $\pm$  8) (P> 0,05). Tabla 1.

El índice de masa corporal menor de 20 kg/m<sup>2</sup>, estuvo presente en el 70 % de los casos vs sólo 7,5 % de los controles.

En cuanto a los hábitos tabáquicos, < 5 paquetes/años en 12,5 % de los casos vs 20 % de los controles y > 5 paquetes/año en 20 % de los casos vs 17,5 % de los controles (P> 0,05).

La cardiopatía isquémica crónica estuvo presente en un 55 % de los casos vs. 62,5 % de los controles (P> 0,05); accidente cerebrovascular, 35 % vs. 20 % (P> 0,05); diabetes mellitus 22,5 % vs. 25 % (P= 0,793)

Parámetros de laboratorio. Tabla 2.

Colesterol: la media de los valores de colesterol total fue de 153,25 mg/dL (DE  $\pm$  28,05) en el grupo de pacientes con demencia vs. 189,67(DE  $\pm$  68,65) (P<0,05).

Tabla 1

Características generales de casos y controles

	Casos (N=40)	Controles (N=40)	P
Edad (media $\pm$ DS)	79,77 $\pm$ 8	77,37 $\pm$ 8,08	0,19*
Sexo femenino(%)	30 (75 %)	23 (57,5 %)	0,03§
Índice masa corporal $\downarrow\downarrow$	28 (70%)	3 (7,5%)	0,000§
Tensión arterial sistólica	136,55 $\pm$ 16,64	135,05 $\pm$ 17,25	0,396*
Tabaquismo			
< 5 paq/año	5(12,5 %)	8(20 %)	0,68§
>5 paq/año	8(20 %)	7(17,5 %)	
CIC (%)	22(55 %)	25(62,5 %)	P=0,496§
ACV (%)	14(35 %)	8(20 %)	P=0,133§
DM (%)	9(22,5 %)	10(25 %)	P=0,793§

\*Prueba t de Student

§Chi<sup>2</sup>

Hemoglobina: el 62,5 % de los pacientes con demencia presentaba anemia, vs. 35 % en el grupo control (P< 0,05).

Albúmina: el 55 % de los pacientes en el grupo con demencia presentó hipoalbuminemia (albúmina <3,5 g/dL) en comparación con 17,5 % en el grupo control (P< 0,05).

Tabla 2

Parámetros de laboratorio

	Casos (40)	Controles (40)	P
Colesterol	153,25 $\pm$ 28,05	189,67 $\pm$ 68,65	0,03*
Anemia n (%)	25 (62,5 %)	14 (35 %)	0,014§
Hipoalbuminemia n (%)	22 (55 %)	7 (17,5 %)	0,000§
Vit B12 bajo n (%)	13 (32,5 %)	2 (5 %)	0,03§
Ac fólico Bajo n (%)	29 (72,5 %)	9 (22,5 %)	0,000§
Hiperhomocisteinemia(%)	17 (42,5 %)	9 (22,5 %)	0,056§

\* t Student

§ Chi cuadrado

## NIVELES DE HOMOCISTEÍNA

Vitamina B12 y ácido fólico: se encontraron niveles bajos en 32,5 % de los pacientes con demencia vs. el 5 % de los controles (P< 0,05). En cuanto a los niveles de ácido fólico, estuvo bajo en el 72,5 % de los casos vs. el 22,5 % de los controles (P< 0,05).

### Homocisteína

La media de los valores fue de 14,85 mmol/L en el grupo de pacientes con demencia vs. 12,55 % en el grupo control con una P de 0,053. Posterior a clasificarla de manera cualitativa se encontró hiperhomocisteinemia en 42,5 % de los pacientes con demencia y en el 22,5 % del grupo control (P= 0,056).

### Comorbilidad y homocisteína

Se evidenció que el 65,4 % de los pacientes con homocisteína alta presentaban cardiopatía isquémica crónica (CIC) vs. 55,6 % en el grupo con homocisteína normal (P> 0,05). El antecedente de ACV estuvo presente en el 50 % del grupo con homocisteína alta y en 17 % del grupo con homocisteína normal (P< 0,05). La diabetes mellitus estuvo presente en el 24 % del grupo con homocisteína alta y en el 24 % del grupo con homocisteína normal (P> 0,05) Tabla 3.

Cuando correlacionamos el IMC con la hiperhomocisteinemia en toda la muestra, incluyendo casos y controles se demostró una relación inversa, es decir, a menor IMC, mayor nivel de homocisteína. Tabla 4 .

Posterior a la estratificación de la muestra de acuerdo al índice de masa corporal (<20 kg/m<sup>2</sup> y >20 kg/m<sup>2</sup>) y comparando los niveles de homocisteína, ácido fólico y vitamina B12, en ambos grupos, los valores

Tabla 3

Comorbilidad y homocisteína			
Comorbilidad	Hiperhomocisteinemia	Homocisteína norm.	P
Card. isquémica	17 (65,4 %)	30 (55,6%)	0,403
Sin cardiopatía	9 (34,6 %)	24 (44,4 %)	
ACV	13 (50 %)	9 (17 %)	0,02
No ACV	13 (50 %)	45 (83 %)	
Diabéticos	6 (24 %)	13 (24 %)	0,922
No diabéticos	20 (76 %)	41 (76 %)	

Tabla 4

### Índice de masa corporal y homocisteína

Homocisteína	IMC <20	IMC >20	p
Alta	17 (65,4%)	9 (34,6 %)	0,001
Normal	14 (25,9%)	40 (74,1 %)	

de P no reflejaron significancia estadística. Ver Tablas 5, 6 y 7.

### Encuesta nutricional

La hiporexia estuvo presente el 67 % de los pacientes

Tabla 5

IMC	Homocisteína	Caso	Control	P
IMC<20	Normal	11 (78,57 %)	3 (21,43 %)	P= 0,81
	alta	17 (100 %)	0 (0 %)	
IMC>20	normal	12 (30 %)	28 (70 %)	P=0,90
	alta	0(0 %)	9(100 %)	

Tabla 6

IMC	Ac. fólico	Caso	Control	P
IMC<20	Bajo	22 (95,65 %)	1(4,35 %)	0,156
	Normal	6(75 %)	2(25 %)	
IMC>20	Bajo	7 (46,66 %)	8(53,4%)	0,053
	Normal	5 (14,7 %)	29(85,3%)	

Tabla7

IMC	Vitamina B12	Caso	Control	P
IMC<20	Baja	12 (100 %)	0 (0 %)	0,256
	Normal	16 (84,2 %)	3 (15,8 %)	
IMC>20	Baja	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)	1
	Normal	11(23,9 %)	35(76,1 %)	

con demencia vs. 17,5 % de los controles ( $P < 0,05$ ). La incapacidad para comer sin ayuda en el 60 % de los pacientes con demencia vs. 17,5 % de los controles ( $P < 0,05$ ) La pérdida de peso se encontró en el 67 % de los pacientes con demencia vs. 12,5 % de los controles. Con una  $P = 0,000$ . Tabla 8.

Tabla 8

Encuesta nutricional			
	Casos	Controles	P
Hiporexia			
N (%)	27 (67,5 %)	7 (17,5 %)	$P=0,000$
No come solo			
N (%)	24 (60 %)	7 (17,5 %)	$P=0,000$
Pérdida de peso	27 (67,5 %)	5 (12,5 %)	$P=0,000$

## DISCUSIÓN

En el Hospital General del Oeste "Dr. José Gregorio Hernández", para el año 1990, la demencia representó el 28 % de los diagnósticos psiquiátricos de una muestra de 150 ancianos estudiados en el departamento de medicina interna, con franco predominio del sexo femenino. En este mismo trabajo se concluyó que los pacientes geriátricos del hospital vivían esencialmente con su familia lo cual redundaba en su beneficio<sup>19</sup>. Hay una alta prevalencia de demencia (20 %) en pacientes mayores de 65 años en la población general en otros países y probablemente mayor aun en los sujetos institucionalizados<sup>20</sup>; por lo cual consideramos que la asociación entre demencia e hiperhomocisteinemia que encontramos en este trabajo demostró como en estudios previos, una asociación entre niveles elevados de homocisteína y el riesgo de demencia, con una prevalencia de hiperhomocisteinemia en el grupo con demencia de 42,5 % versus 22,5 %, aunque no fue estadísticamente significativa ( $P = 0,056$ )<sup>1,3-5</sup>.

La demencia, por sí sola, en nuestro estudio, no puede ser considerada como causa independiente de elevación de la homocisteína debido a ciertas condiciones especiales de la población en estudio, como son la institucionalización y la desnutrición. Se ha encontrado relación entre factores relacionados

con la desnutrición como la hipoalbuminemia, niveles bajos de ácido fólico y vitamina B12; con altos niveles de homocisteína<sup>21,22</sup>.

En cuanto a los resultados de los niveles de ácido fólico en nuestro estudio, encontramos que 72,5 % pacientes del grupo de demencia tenían niveles bajos de ácido fólico vs. 22,5 % del grupo control ( $P < 0,05$ ); en cuanto a la vitamina B12 el 32,5 % del grupo con demencia tenía niveles bajos vs. 5 % en el grupo control ( $P < 0,05$ ). Esto coincide con estudios previos en los que se ha demostrado que en muchos casos la elevación de homocisteína está asociada con deficiencias de cofactores enzimáticos (folatos, vitamina B12 y B6), requeridas para su metabolismo; tomándose a la homocisteína como marcador funcional sensible del estado del folato<sup>23,24</sup>. Recientes estudios indican que del 7 % al 10 % de los individuos con niveles plasmáticos de vitamina B12 de 150 a 400 pg/mL, pueden desarrollar complicaciones neuropsiquiátricas en ausencia de anemia megaloblástica<sup>25</sup>. Otros estudios evidencian que las concentraciones de homocisteína son más bajas en pacientes que reciben alimentos con suplementos de ácido fólico<sup>17</sup>. El estudio de Schorah y col. demostró que las concentraciones de folato continúan aumentando en el glóbulo rojo y las concentraciones de homocisteína continúan disminuyendo después de 8 semanas de la adición de 200 µg de ácido fólico diario y posiblemente 24 semanas después<sup>17</sup>; por ello, los suplementos de folato son la intervención más adecuada para reducir la hiperhomocisteinemia. Se ha demostrado que la deficiencia de cobalamina y folatos puede conducir a los síntomas psiquiátricos, pero más a menudo, aumenta la severidad de varias enfermedades mentales orgánicas y no orgánicas<sup>17</sup>.

Es también posible que la deficiencia de cobalamina y ácido fólico pueda ser una consecuencia de una pobre ingestión dietética en pacientes con demencia.

Hay varias explicaciones posibles para la asociación entre hiperhomocisteína plasmática y la exacerbación de la demencia. La hiperhomocisteína se podría asociar al deterioro de la función cognitiva a través de otros mecanismos, tales como un efecto neurotóxico directo. Además, el folato y la cobalamina están involucrados en la reacción, de remetilación de la homocisteína a metionina remetilada. Este metabolito está implicado en numerosas reacciones de metilación que implican las proteínas, los

fosfolípidos, y el ADN. Se ha sugerido que un defecto en el proceso de metilación es esencial en las manifestaciones neuropsiquiátricas, y por tanto las deficiencias del folato y de cobalamina pueden causar alteraciones neurológicas y psiquiátricas similares, incluyendo depresión, demencia, y mielopatía desmielinizante <sup>26</sup>.

En otro estudio se encontró una fuerte asociación entre las concentraciones plasmáticas de folato y homocisteína, y el funcionamiento socio-psicológico <sup>19</sup>.

Una pregunta crucial ante los resultados de este trabajo es si lo observado es causa o consecuencia de la enfermedad. Se puede argumentar, por ejemplo, que la demencia es causante de una ingesta inadecuada de alimentos, así como de ácido fólico y vitamina B12, lo cual llevó a un aumento en los niveles de homocisteína <sup>27</sup>.

En un trabajo de Barrett-Connor E y col. <sup>28</sup> se argumenta que la pérdida de peso pudiera ocurrir antes que la demencia sea diagnosticada, lo cual no se pudo descartar en el presente trabajo.

El peso y el IMC bajos pueden ser consecuencia de alteraciones funcionales en las actividades instrumentales de la vida diaria, las cuales pueden ocurrir desde estadios muy tempranos de la demencia <sup>29,30</sup>.

En el presente trabajo se realizó una encuesta para evaluar el estado nutricional de todos los sujetos, y se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la hiperhomocisteinemia, la hiporexia, la incapacidad para alimentarse por sus propios medios y la pérdida de peso, lo que representa una variable de confusión que no puede ser obviada.

Las diferencias de las concentraciones elevadas de homocisteína entre el grupo control y el grupo demencia no se pueden atribuir a esta última, puesto que hubo diferencias sustanciales entre los dos grupos, como el estado nutricional. Esto se evidenció al ajustar las variables de homocisteína, ácido fólico y vitamina B12 con el IMC y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. Si consideramos a la desnutrición como una variable de confusión, el corregirla no fue posible en nuestro estudio en el momento de la selección de la muestra por las condiciones nutricionales generales de toda la población con demencia. Esto no es un

hallazgo fortuito y está claramente documentado que los pacientes con demencia tienen una prevalencia elevada de desnutrición.

Los sujetos con demencia generalmente tienen un peso e IMC más bajos que los sujetos sanos de la misma edad <sup>31</sup>. En el presente estudio se evidenció un IMC bajo en el grupo de pacientes con demencia en comparación con el control (70 % vs. 7,5 %;  $P < 0,05$ ), lo cual es similar a los datos hallados en otros estudios <sup>24,32</sup>.

La hipoalbuminemia y la anemia estuvieron presentes predominantemente en el grupo de pacientes con demencia; si sumamos los dos primeros al bajo índice de masa corporal encontrado en ellos, podemos afirmar que la mayoría de la población con demencia presenta un estado nutricional deficiente <sup>22,23</sup>.

En cuanto al antecedente de cardiopatía isquémica crónica estuvo presente en el 65,42 % del grupo con hiperhomocisteinemia vs. 55,6 % en el grupo con homocisteína normal lo cual no fue estadísticamente significativo; esto no coincide con otras investigaciones en que varios estudios han demostrado que la homocisteína está asociada a un riesgo creciente de cardiopatía isquémica <sup>6,34-36</sup>. La enfermedad cardiovascular y la aterosclerosis carotídea se han relacionado con la demencia cognoscitiva <sup>19</sup>. El incremento cuantitativo de los niveles de homocisteína plasmática se ha observado como factor de riesgo para enfermedad vascular, encontrándose una relación directa entre los niveles de homocisteína y el riesgo de enfermedad arteriosclerótica <sup>20</sup>.

Numerosos estudios han encontrado consistentemente una relación independiente entre hiperhomocisteinemia leve y enfermedad cardiovascular. La hiperhomocisteinemia se asocia con alteraciones de la morfología vascular, pérdida de la función endotelial antitrombótica e inducción de un ambiente procoagulante <sup>37</sup>.

La incidencia de ACV en el grupo de pacientes con hiperhomocisteinemia fue mayor que el grupo con homocisteína normal (50 % vs. 16,7 %), lo cual fue estadísticamente significativo. En estudios previos se ha encontrado, de igual forma, que los niveles elevados de homocisteína se asocian a un riesgo elevado de ACV, disfunción endotelial, incremento del estrés oxidativo y disminución en el efecto del



óxido nítrico todos estos factores asociados al envejecimiento (38).

Las evidencias obtenidas en nuestro estudio nos llevan a una importante reflexión sobre la situación actual de la atención y cuidado de los pacientes en las instituciones encargadas de su cuidado, así como la necesidad de realizar un cambio a ese nivel que permita una mejor calidad y que contribuya a disminuir el incremento del deterioro cognitivo del paciente. Por otra parte hemos obtenido la documentación necesaria para poder afirmar que los pacientes con demencia suelen tener bajo IMC y que por lo tanto es una población en desventaja que necesita mayor atención y cuidados, por lo que deberían mejorar las instituciones para su cuidado.

En conclusión: 1. La hiperhomocisteinemia estuvo fuertemente asociada con la demencia. 2. Los niveles séricos de folato y vitamina B12 fueron más bajos en el grupo con demencia. 3. El índice de masa corporal estuvo inversamente asociado con los niveles de homocisteína. 4. La desnutrición estuvo presente en un alarmante 70 % del grupo con demencia.

Por ello se recomienda:

1. Suplementar la dieta de los ancianos institucionalizados con y sin demencia, con vitamina B12 y ácido fólico, con el fin de disminuir los niveles de homocisteína.
2. Mejorar la atención de los ancianos institucionalizados, incluyendo una dieta adecuada, para prevenir o retardar la instauración de la demencia.

## REFERENCIAS

1. Kalmijn S, Launer LJ, Lindemans J, Bots ML, Hofman A, Breteler MM. Total homocysteine and cognitive decline in a community-based sample of elderly subjects. *Am J Epidemiol.* 1999;150(3):283-289.
2. Boustani M, Peterson B, Hanson L, Harris R, Lohr KN. Screening for dementia in primary care: A summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2003;138(11):927-937.
3. Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Jolles J, Clarke R, et al. Homocysteine and cognitive function in the elderly: The Rotterdam Scan Study. *Neurology* 2002;59(9): 1375-1380.
4. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2002;347(7):476-483.
5. Kruman II, Culmsee C, Chan SL, Kruman Y, Guo Z, Penix L, et al. Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. *J Neurosci.* 2000; 20(18):6920-6926.
6. Mangoni AA, Jackson SH. Homocysteine and cardiovascular disease: Current evidence and future prospects. *Am J Med.* 2002;112(7):556-565.
7. Hiperhomocisteinemia: A new risk factor for Alzheimer's disease?. [Editorial]. *Arch Neurol.* 1998;55:1407-1408.
8. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocysteine, diet, and cardiovascular diseases. *Circulation.* 1999;99(1):178-182.
9. Clarke R, David AS, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM. Folate, Vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 1998;55:1449-1455.
10. McCaddon A, Davies G, Hudson P, Tandy S, Cattell H. Total serum homocysteine in senile dementia of Alzheimer type. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1998;13(4):235-239.
11. Sharon R, Perminder S. Homocysteine in neuropsychiatric disorders of the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2002;17(9):859-864.
12. Pijoán ZJ, Irigoien GI, Aguirre EC. Intervalos de referencia poblacional y determinantes de la homocisteína plasmática. *Med Clin Barc.* 2001;117(13):487-491.
13. Dufouil C, Alperovitch A, Ducros V, Tzourio C. Homocysteine, white matter hyperintensities, and cognition in healthy elderly people. *Ann Neurol.* 2003;53(2):214-221.
14. McCaddon A, Hudson P, Davies G, Hughes A, Williams JHH, Wilkinson C. Homocysteine and cognitive decline in healthy elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2001;12:309-13.
15. McIlroy SP, Dynan KB, Lawson JT, Patterson CC, Passmore AP. Moderately elevated plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase genotype, and risk for stroke, vascular dementia, and Alzheimer disease in Northern Ireland. *Stroke.* 2002;33(10):2351-2356.
16. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA.* 1993;270(22):2693-2698.

17. American Psychiatric Association: DSM-IV-TR. 4ª edición. Washington, DC; 2000:147-161.
18. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Rev.* 1975;12:189-198.
19. Navas TM, Sekler EE. El paciente geriátrico: Su epidemiología en el Hospital General del Oeste. *Med Intern (Caracas).* 1991;7:41-54.
20. Bischof J, Busse A, Angermeyer M. Mild cognitive impairment: A review of prevalence, incidence and outcome according to current approaches. *Acta Psychiatr Scand.* 2002;106:403-414.
21. Luchsinger J, Mayeux R. Dietary factors and Alzheimer's disease the lancet neurology. 2004;3:579-587.
22. Marengon A, Cossi S, De Martinis M, Calabrese P, Orini S, Grassi V. Homocysteine and disability in hospitalized geriatric patients. *Metabolism.* 2004;53:1016-1020.
23. Jacques P, Selhub J, Bostom AG, Wilson D, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med.* 1999;340:1449-1454.
24. McIlroy SP, Dynan KB, Lawson JT, Patterson CC, Passmore AP. Moderately elevated plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase genotype, and risk for stroke, vascular dementia, and Alzheimer disease in Northern Ireland. *Stroke.* 2002;33(10):2351-2356.
25. Mason JB. Consequences of altered micronutrient status. En: Goldman L, Ausiello D, editores. *Cecil Textbook of Medicine.* 22ª edición. Filadelfia: Saunders; 2004.p.1334-1336.
26. Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. The plasma homocysteine concentration is better than that of serum methylmalonic acid as a marker for sociopsychological performance in a psychogeriatric Population. *Clinical Chemistry.* 2000;46:691-696.
27. Postiglione A, Milan G, Ruocco A, Gallotta G, Guiotto G, Di Minno G. Plasma Folate, Vitamin B12, and total homocysteine and homozygosity for the C677T mutation of the 5,10-Methylene tetrahydrofolate reductase gene in patients with Alzheimer's dementia. *Gerontology.* 2001;47:324-329.
28. Barrett-Connor E, Edelstein SL, Corey-Bloom J, Wiederholt WC. Weight loss precedes dementia in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc.* 1996;44(10):1147-1152.
29. Grundman M, Corey-Blum J, Jernigan T, Archibald S, Thal LJ. Body weight in Alzheimer's disease is associated with mesial temporal cortex atrophy. *Neurology.* 1996;46:1585-1591.
30. Barberger-Gateau P, Fabrigoule C, Helmer C, Rouch I, Dartigues JF. Functional impairment in instrumental activities of daily living: An early clinical sign of dementia. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47:456-462.
31. Nourhashemi V, Deschamps S, Larrieu L, Letenneur J, Dartigues F, Barberger-Gateau P. Body mass index and incidence of dementia: The PAQUID study. *Neurology.* 2003;60(1):117-119.
32. Cronin-Stubbs D, Beckett LA, Scherr PA, et al. Weight loss in people with Alzheimer's disease: A prospective population based analysis. *BMJ.* 1997;314:178-179.
33. Hemsfield SB, Tighe A, Wang Z. Nutritional assessment by antropometric and bichimical methods. En: Shills ME, Olson ME, Shike M, editores. *Modern nutrition in health and disease.* Filadelfia: Lea and Fabiger; 1994.
34. Miller JW, Green R, Mungas DM, Reed BR, Jagust WJ. Homocysteine, vitamin B6, and vascular disease in AD patients. *Neurology.* 2002;58(10):1471-1475.
35. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA.* 1992;268:877-881.
36. Ridker PM, Manson JE, Buring JE, et al. Homocysteine and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *JAMA.* 1999;281:1817-1821.
37. Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events circulation. 2004;109(25 Suppl 1):IV6-IV19.
38. Iso H, Moriyama Y, Sato S, Kitamura A, Tanigawa T, Yamagishi K, et al. Serum total homocysteine concentrations and risk of stroke and its subtypes in japanese. *Circulation.* 2004;109:2766-2772.

## Análisis de 63 casos de trombosis venosa profunda de miembros inferiores

Juan Semeco,\* Rebeca Bermúdez\*, Ana Mercedes Chacín\*\*

### RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo para conocer las características de 63 casos de trombosis venosa de miembros inferiores (TV) egresados del Servicio de Medicina Interna de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" entre enero de 2000 y diciembre de 2004, de un universo de 2 270 egresos. La trombosis venosa se diagnosticó en 63 casos (2,8 %), 74,6 % del sexo femenino. Promedio de edad: 44 años, 33 casos (52 %) entre 30 a 49 años. Un 95 % de los casos tenía comorbilidades asociadas, 6 (9,5 %) con riesgo alto (paraplejía, trombofilia y trombosis venosa previa). Diabetes mellitus, hipertensión arterial, cardiopatía dilatada, síndrome antifosfolípidos e infecciones de partes blandas fueron las más frecuentes (10 % para cada una). La trombosis venosa se asoció a tabaquismo en 9 casos (14 %) y fue complicación intrahospitalaria en 10 casos (15,8 %). Las venas femoral e ileofemoral fueron las más afectadas en 44 %. Se realizó Doppler venoso en 61 casos resultando todos positivos. El 93 % recibió heparina de bajo peso molecular y warfarina. El promedio de estancia fue de 15,7 días. Se concluye que la frecuencia de trombosis venosa en este estudio fue 28 casos por 1 000, asociada a comorbilidades descritas como factores de riesgo. El compromiso de las venas proximales fue elevado (44 %); en hospitalizados fue de un 15,8 % por lo cual se recomienda en pacientes hospitalizados con patología médica evaluar el riesgo para trombosis venosa y adoptar medidas profilácticas.

**Palabras clave:** Trombosis venosa, características clínico-epidemiológicas.

### ABSTRACT

A transversal, descriptive, retrospective study was performed in 63 cases of lower limbs deep venous thrombosis treated at the department of internal medicine of the Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" between January 2000 and December 2004. Deep venous thrombosis was diagnosed in 63 of 2,270 patients admitted in this period. 74.6 % of them were female, mean age was 44 years and 52 % of this patients were between 30 and 49 years old. 95 % of cases had associated co-morbidity, 6 (9.5 %) with high risk (paraplegia, thrombophilia and previous deep venous thrombosis). The most frequent comorbidities were diabetes mellitus, hypertension, dilated cardiopathy, antiphospholipid syndrome and soft tissue infections. 14 % of cases were tobacco users, and 10 cases (15.8 %) developed deep venous thrombosis during hospital stay. Femoral and ileofemoral veins were most frequently affected (44 %). Venous Doppler study was performed in 61 cases, all of them were positive. Treatment with warfarin and low molecular weight heparin was prescribed in 93 % of cases. Mean hospital stay was 15.7 days. Conclusion: The frequency of deep venous thrombosis in our cohort was 28 cases per 1 000, with associated co-morbidity as risk factors. We found a high incidence of proximal veins involvement. The incidence in hospitalized patients was 15.8 %, and we recommend evaluation of risk and deep venous thrombosis prophylaxis in hospitalized patients.

**Key words:** Venous thrombosis.

### INTRODUCCIÓN

La trombosis venosa (TV) es el depósito intravascular compuesto por fibrina y eritrocitos con un componente variable de plaquetas y leucocitos, que de ordinario se forman en regiones de flujo lento o turbulento en los grandes senos venosos y en las

---

\* Servicio de Medicina Interna. Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera". Universidad de Carabobo.

---

---

## TROMBOSIS VENOSA

válvulas de las venas profundas de la pantorrilla, o en segmentos expuestos a traumatismo directo<sup>1</sup>. La importancia de su conocimiento radica en que aproximadamente un 5 % a 25 % de los casos de TV presentan embolismo pulmonar (EP) la cual tiene una mortalidad que oscila alrededor de un 25 %<sup>2</sup>.

La incidencia de la TV varía en los diferentes reportes. En EE.UU la incidencia se calcula entre 48 hasta 206 casos por 100 000 habitantes lo que equivale a 300 000-600 000 casos anuales con un aumento exponencial con la edad, y una incidencia de EP sintomático entre 10 a 23 casos por 100 000 habitantes. A la vez, el EP causa alrededor de 50 000 muertes por año<sup>2,3</sup>. En Venezuela son pocos los estudios que informan sobre la incidencia de TV y de EP. Hay un reporte de 9,7 % de EP en 277 autopsias y de 975 casos de tromboflebitis y 116 EP en 1 328 878 mujeres atendidas en la Maternidad "Concepción Palacios"<sup>4</sup>. Es más frecuente en el sexo femenino, en mayores de 40 años y su incidencia aumenta con la edad. En mujeres jóvenes, 50 % de los casos ocurren durante el embarazo o puerperio, presentándose 1 en cada 1 000 embarazos, debido a que el riesgo aumenta cinco veces<sup>1</sup>.

A mediados del siglo XIX, en 1856, Virchow enunció los tres factores fundamentales en la patogénesis de la trombosis intravascular, y los cuales aún siguen vigentes: 1. daño de la pared o daño endotelial; 2. estasis del flujo sanguíneo o trastornos en la dinámica del flujo sanguíneo; y 3. cambios en la coagulabilidad de la sangre o estados protrombóticos<sup>5</sup>. El daño vascular contribuye a la génesis del trombo, ya sea por daño directo o por activación de las células endoteliales por citocinas en un sitio lejano, localmente por daño a la pared vascular como interleucina-1 y factor de necrosis tumoral. La cascada de la coagulación puede ser activada por un estímulo intravascular o por estimulación endotelial mediada por citoquinas, las cuales estimulan a las células endoteliales a sintetizar factor tisular y activador del inhibidor del plasminógeno-I, lo cual origina reducción de la trombomodulina, perdiéndose las propiedades protectoras del endotelio<sup>1</sup>.

Existen una serie de procesos que favorecen la aparición de la TV, que pueden ser adquiridos o congénitos, sin embargo, hay que considerar que en un paciente pueden sumarse los dos tipos. A continuación se enumeran los procesos más importantes que se asocian a un aumento del riesgo

para TV<sup>4,6,7</sup>.

- Edad: aumento exponencial de la TV con las várices.
- Quirúrgicos: intervenciones ortopédicas principalmente de cadera; abdominales, pélvica tanto en hombres como en mujeres.
- Neoplasias: principalmente páncreas, pulmón, ovario.
- Traumatismos: fracturas de pelvis, columna, fémur, tibia, lesiones de la médula espinal.
- Inmovilización: infarto agudo del miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, ictus, posoperatorio.
- Embarazo, uso de anticonceptivos orales y terapia de reemplazo hormonal.
- Estados de hipercoagulabilidad: resistencia a la proteína C activada, déficit de antitrombina III, déficit de proteína S o C, anticuerpos antifosfolípidos, enfermedades mieloproliferativas, disfibrirogenemia, CID.
- Vasculitis: tromboangeitis obliterante, enfermedad de Behcet, colagenosis como el LES.
- Misceláneos: quemaduras, tabaquismo, homocisteinuria, síndrome nefrótico.

La localización de la TV en miembros inferiores puede ser en el sistema superficial o profundo, y puede afectar tanto las venas proximales (femoral e ilíaca) como a las venas distales en la pantorrilla. El compromiso de las venas proximales suele cursar con dolor, edema en miembros inferiores y se complica frecuentemente con EP. La afectación de las venas de la pantorrilla es menos sintomática, por lo cual puede pasar desapercibida; la propagación a una trombosis proximal se calcula entre un 15 % a 25 % y al parecer esta propagación ocurre en las dos primeras semanas; el riesgo de embolia en la trombosis distal se calcula en un 5 %. Se ha descrito que con estudios de gammagrafía sistemática de perfusión y ventilación se diagnostica que hasta un tercio de los pacientes con TV distal hacen EP, los cuales son silenciosos con poca repercusión clínica, pero, sin embargo, algunas pueden ser mortales y se

plantea que son aquellas que hacen una extensión proximal <sup>4,9</sup>.

Sólo la mitad de los pacientes con TV presentan un cuadro clínico clásico. En el resto, los datos clínicos son inespecíficos o ausentes. Puede haber dolor local, edema distal, red venosa superficial visible (signo de Pratts), y signos de inflamación local. La presencia de un trayecto venoso indurado, con signos de inflamación, sugiere la presencia de tromboflebitis superficial, sin descartar que el sistema venoso profundo esté afectado <sup>1,6</sup>. El diagnóstico de la TV, debe sospecharse en todo paciente con los factores de riesgo ya mencionados, los síntomas y signos clínicos y confirmarse por estudios imagenológicos. El "patrón de oro" es la venografía, con una sensibilidad y especificidad del 90 % pero es un método costoso, invasivo y tiene efectos secundarios como dolor, náuseas, alergia al contraste y tromboflebitis secundaria hasta en 15 % <sup>1,2</sup>. El método más utilizado es el ultrasonido Doppler, con una sensibilidad de alrededor del 90 % y una especificidad de 98 %; este método permite visualizar el trombo y ausencia de señal de flujo venoso espontáneo; también permite evaluar la competencia valvular del sistema profundo. Es limitado para diagnóstico a nivel ilíaco y de venas tibiales <sup>1,2,6</sup>. Se dice que un ultrasonido positivo con una probabilidad clínica alta o intermedia tiene una probabilidad posprueba del 100 % por lo cual se debe iniciar tratamiento y si la probabilidad clínica es baja con un test posprueba de 63 % se sugiere la realización de una venografía. La pletismografía de impedancia es útil para trombosis por debajo de la rodilla y aun cuando su sensibilidad es de un 80 % la especificidad es muy baja por lo cual es poca utilizada. La venografía por resonancia magnética es útil sobre todo para aquellos casos de trombosis pélvica o femoral alta o cuando hay fallas en otros estudios, con una sensibilidad de 90 % y una especificidad de hasta un 100 % <sup>1</sup>.

Los exámenes de laboratorio son poco específicos, sin embargo, se ha utilizado la medición de la concentración en plasma de dímero D, el cual es un producto de la degradación de la plasmina, y se han observado altas concentraciones en pacientes con trombosis venosa; se ha descrito una sensibilidad hasta de un 97 %, por lo cual su elevación obliga a confirmar el diagnóstico con estudio de imagen <sup>10</sup>. Es importante que en todo paciente con antecedentes familiares de TV o EP se investigue, porque permite

no sólo establecer diagnóstico de trombofilias, sino reconocer a los familiares asintomáticos para así establecer medidas profilácticas <sup>3</sup>.

Las complicaciones más frecuentes de la TV son el tromboembolismo pulmonar, con una mortalidad que oscila alrededor de un 25 %; y el síndrome posttrombótico cuya frecuencia se menciona hasta en 46,9 % <sup>9</sup>.

El tratamiento de la TV tiene como objetivos evitar la extensión de la trombosis, evitar el EP, evitar las recurrencias y tratar, además, las causas o factores que pudieran estar originando el cuadro. Para el tratamiento específico se utilizan heparinas no fraccionadas (HNF), heparinas de bajo peso molecular (HBPM), anticoagulantes orales y terapia trombolítica en pacientes con EP masivo y trastornos hemodinámicos. Se recomienda mantener un INR entre 2 y 3. La terapia puede ser a corto o largo plazo con anticoagulantes dependiendo de la permanencia de factores de riesgo como en el caso de las trombofilias, síndrome antifosfolipídico y cáncer metastático <sup>6</sup>. También se utilizan los filtros en vena cava inferior en aquellos casos de complicaciones de la anticoagulación, en pacientes con recidivas de la TV y contraindicación del uso de anticoagulación y pacientes con alto riesgo de sangrado y tromboembolia, como los politraumatizados.

Quizás lo más importante en la TV es prevenir su presentación para lo cual se han establecido esquemas de recomendaciones tanto para pacientes quirúrgicos con factores de riesgo como para pacientes con patología médica aguda o crónica, clasificándose a los pacientes en riesgo bajo, moderado o elevado dependiendo del número y tipo de factor de riesgo del paciente y también del tipo de cirugía <sup>11-13</sup>.

El objetivo del presente trabajo fue analizar las características demográficas, clínicas y comorbilidad de 63 casos egresados de un servicio de medicina interna con diagnóstico de trombosis profunda de miembros inferiores.

## MÉTODOS

Se diseñó un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo, en el cual participaron 2 270 pacientes egresados del Servicio de Medicina A de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera", Valencia - Edo.

## TROMBOSIS VENOSA

Carabobo en el período comprendido entre enero 2000 a diciembre 2004. La muestra estuvo conformada por 63 casos con diagnóstico de trombosis venosa profunda confirmada, cuyas historias clínicas fueron revisadas en busca de datos que permitieran la caracterización clínico - epidemiológica de la entidad, tales como: sexo, edad, sitio anatómico de la TV, comorbilidad asociada, método diagnóstico, tratamiento recibido, estancia hospitalaria y condición de egreso. Se calcularon frecuencias absolutas y relativas y los resultados se presentaron en tablas de distribución de frecuencias.

### RESULTADOS

Entre enero de 2000 y diciembre de 2004 egresaron del Servicio de Medicina A 2 270 pacientes de los cuales 63 (2,8 %) tenían diagnóstico de TVP de miembros inferiores, siendo más frecuente dicha entidad en el sexo femenino (74,6 %). El rango de edad de los pacientes con diagnóstico de TVP fue de 15 - 84 años con promedio de 44 años, presentándose con mayor frecuencia (52,4 %) entre el tercer y cuarto decenio de la vida (Figura 1).

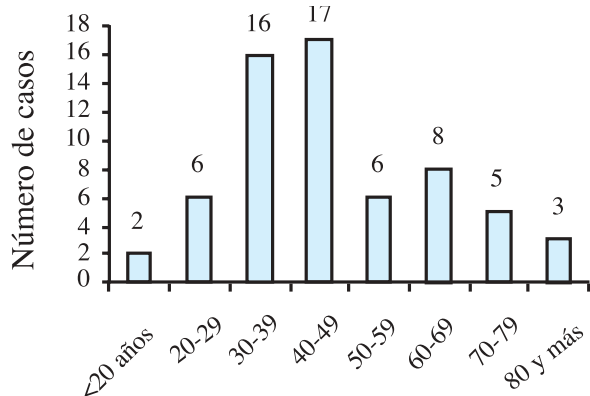


Figura 1. Distribución por edades de pacientes con diagnóstico de TV.

Entre los pacientes con diagnósticos de TVP, 95 % tenían comorbilidad asociada, siendo las causas más frecuentes: diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, cardiopatía dilatada, síndrome antifosfolípidos e infecciones de partes blandas en

miembros inferiores con una frecuencia relativa de 10 % para cada una de ellas. La entidad se presentó como complicación del puerperio en 4 casos y como complicación posoperatoria de cirugías abdominales en 3 casos. Seis pacientes tenían riesgo elevado para el desarrollo de TVP (paraplejía, trombofilia y TVP previa). El tabaquismo se asoció a la TVP en 9 pacientes (14,2 %) y el uso de anticonceptivos orales en 1 caso (1,6 %). En la Tabla 1 se resumen las principales comorbilidades y otros factores asociados al desarrollo de TVP.

Tabla 1

Distribución de frecuencias de comorbilidades y otros factores asociados a TVP

Comorbilidad	Frecuencia absoluta
■ HTA sistémica	07
■ Diabetes mellitus	06
■ Cardiopatía dilatada	06
■ SAF	06
■ Infección de partes blandas	05
■ Puerperio	04
■ Neoplasias	04
■ Hepatopatías	03
■ Posoperatorio	03
■ Insuficiencia venosa crónica	03
■ TVP previa	03
■ Paraplejía	02
■ HIV - SIDA	01
■ Déficit de proteína S	01
■ Otros factores asociados:	
■ Tabaquismo	09
■ Obesidad	03
■ Uso de ACO	01

SAF: Síndrome antifosfolípidos; ACO: anticonceptivos orales.

La TV fue el diagnóstico de ingreso en 53 casos (84,1 %) y se presentó como complicación intrahospitalaria en 10 casos (15,9 %).

El compromiso de territorios venosos proximales (femoral e ileofemoral) se presentó en 28 casos (44,4 %), seguido por poplíteo en 9 casos (14,3 %), tibioperoneo en 3 casos (4,8 %), aortoílfaco: 1 caso

(1,6 %). La TVP fue extensa en 5 casos (7,9 %) y se acompañó de compromiso venoso superficial en 9 pacientes (Tabla 2).

Tabla 2

Distribución de frecuencias de territorios venosos afectados por TVP

Territorio de TVP	Nº de casos
■ Femoral	14 (22,2 %)
■ Ileofoemoral	14 (22,2 %)
■ Poplíteo	09 (14,3 %)
■ Tibioperoneo	03 (4,8 %)
■ Aotoilíaca	01 (1,6 %)
■ TVP extensa*	05 (7,9 %)
■ Compromiso superficial	09 (14,3 %)
■ No reportado	08 (12,7 %)

\* Dos o más territorios comprometidos.

El diagnóstico de TV se realizó por la clínica en todos los pacientes y se confirmó con ecografía Doppler de miembros inferiores en 61 pacientes (97 %) siendo positivo en la totalidad de ellos. En dos pacientes (3 %) no fue posible la realización del ultrasonido por encontrarse en malas condiciones generales lo cual limitó la realización del estudio.

El 93,7 % de los pacientes recibió tratamiento con heparina de bajo peso molecular y warfarina. En el 6,3 % restante de los casos se inició tratamiento con heparina no fraccionada seguido por warfarina. La estancia hospitalaria fue de 15,7 días en promedio, y se presentaron 4 defunciones, dos de las cuales se debieron a sepsis de punto de partida de infección de partes blandas.

## DISCUSIÓN

La TV es una patología que abarca dos problemas: el primero es la complicación de EP que en algunos casos puede ser mortal, y el segundo es que su presencia puede pasar desapercibida por lo cual no se establecen medidas terapéuticas que pueden evitar

la complicación de EP. Las estadísticas de TV y EP son diferentes a nivel mundial pero siempre se menciona el subregistro de esta patología, por lo cual algunos estudios se han enfocado a hacer diagnósticos post mortem<sup>2</sup>.

En este estudio, llama la atención que de 2 270 egresos en 5 años, resultaron con diagnóstico de TV, 63 casos, lo cual resulta en una relación de 28 casos por cada 1 000 egresos, cifra mucho mayor que la reportada en otros países, como por ejemplo México donde se estima un número de 160 000 casos/año, lo cual equivale a 1,6 casos por 10 000 habitantes<sup>11</sup>. Dentro de los factores asociados en nuestros pacientes llamó la atención la presencia de tabaquismo en 9 de los 63 casos (14,2 %) y el 95 % tenían patología médica, siendo las más frecuentes la DM, cardiopatía dilatada, hipertensión arterial sistémica y síndrome antifosfolípido (SAF), lo cual en los dos primeros casos sugiere que son pacientes con inmovilización prolongada, lo cual está descrito como factor de riesgo<sup>3,4,6</sup>. Con respecto al SAF se considera que esta es la causa más frecuente de trombofilias adquiridas por lo cual debe plantearse este diagnóstico en pacientes con TV, menores de 40 años y sin ningún otro factor de riesgo<sup>14-16</sup>. Llama la atención que en el presente trabajo la mayor frecuencia de TV se presentó en la 3ª y 4ª década, lo cual está en contra de lo establecido, de que la TV tiene un aumento exponencial con la edad<sup>1,2,8</sup>. Con respecto a la localización, el mayor compromiso se localizó a nivel proximal, lo cual también es importante debido a que la literatura reporta que son las venas de las pantorrillas las más afectadas, sobre todo en pacientes quirúrgicos, y además es la afectación proximal la que tiene mayor riesgo de EP<sup>1,7,14</sup>, sin embargo, en las historias revisadas no existe reporte de EP. Se concluye que es necesario evaluar el riesgo de TV en pacientes hospitalizados con patología médica, porque al parecer existe una alta incidencia de ella a nivel hospitalario y que deben hacerse estudios prospectivos que permitan recoger la verdadera incidencia y prevalencia en Venezuela.

## REFERENCIAS

1. Instituto Nacional de Nutrición "Salvador Zubirán". Manual de Terapéutica Médica. 4ª edición. México: McGraw-Hill Interamericana; 2000:137-142.
2. Cundiff DK. Anticoagulation therapy for venous throm-

---

---

## TROMBOSIS VENOSA

- boembolism. Medscape General Medicine. 2004;6(3) <http://www.medscape.com/viewarticle/487577>.
3. Triplett DA, Penner JA. El análisis amplio del estado de hipercoagulabilidad está indicado para pacientes con la primera trombosis venosa profunda idiopática. *Clin Med N Am*. 2003;6:1205-1217.
  4. Consenso Venezolano de Enfermedad Tromboembólica Venosa. Sociedades médicas participantes: medicina interna, cirugía, traumatología, cardiología, hematología, anestesiología, epidemiología, oncología, obstetricia y ginecología. *Med Interna (Caracas)*. 2001;17:3.
  5. Valdés Echenique F, Mertens Martín R. Factores predisponentes y manejo de trombosis venosa profunda. *Boletín de la Escuela de Medicina. Universidad Católica de Chile*. 1998;28(3).
  6. Creager MA, Dzau VJ. Enfermedades vasculares de las extremidades. En: Kasper DL, Braunwald E, Fauci A, editores. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. 16ª edición; Chile: McGraw-Hill Interamericana; 2005.p.1642-1651.
  7. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Welterman A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med*. 2004; 350:2558-2563.
  8. Bockensted P. D-Dimer in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003;349:1203-1204.
  9. PIOPED investigators. Value of the ventilation / perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis. *JAMA*. 1990;263:2753-2759.
  10. Kollef MH, Predictive values of a rapid semiquantitative D-dimer assay in critically ill patients with suspected venous thromboembolism disease. *Crit Care Med*. 2000;28:414-420.
  11. Comité Mexicano de Hemostasia y Trombosis. Primer Consenso de Tromboembolismo Venoso en México, file://A:/CMHT Comité Mexicano de Hemostasia y Trombosis.htm
  12. Haas S, Flosbach CW. Prevention of postoperative thromboembolism with enoxaparin in general surgery: A German multicenter trial. *Semin Thromb Haemost*. 1993;19(Suppl):164-173.
  13. Lausen I, Jensen R, Jorgensen LN, et al. Incidence and prevention of deep venous thrombosis occurring late after general surgery: Randomised controlled study of prolonged thromboprophylaxis. *Eur J Surg*. 1998;164:657-663.
  14. Souto JC, Almasy L, Borrel M, Blanco-Vaca F, Mateo J, Soria JM, et al. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: The GAIT Study. *Am J Hum Genet*. 2000;67:1452-1459.
  15. Weitz JI, Middeldorp S, Heit JA. Thrombophilia and New Anticouagulant Drugs. *American Society of Hematology Education Program Book December*, 2004:425-426.
  16. Kearon C. Long term management of patients after venous thromboembolism. *Circulation*. 2004; 110(Suppl I):I-10-I-18.



## Microcarcinoma papilar de tiroides. Una presentación clínica poco usual

Carlos E Fernández R\*

### RESUMEN

*El cáncer de tiroides es el tumor más frecuente del sistema endocrino; se estima que representa el 85 % de los tumores malignos de la glándula tiroides; en general el comportamiento de estos tumores es bastante favorable con una supervivencia estimada de 83 % en 10 años. El microcarcinoma de tiroides es una condición especial en la que el tumor es menor de 1 cm; en resultados de autopsias se presenta con una frecuencia de 1 % a 36 %; el microcarcinoma se considera de buen pronóstico en la mayoría de los casos. Se describe el caso de un paciente de 52 años que se presentó con un cuadro de pericarditis de probable etiología tuberculosa; el curso de la enfermedad fue tórpido y el paciente falleció. En forma incidental, la autopsia demostró una lesión nodular de 1 cm de diámetro en el lóbulo derecho tiroideo, y se concluyó en un microcarcinoma papilar de tiroides con metástasis a ganglios cervicales y retroperitoneales, pulmón y glándulas suprarrenales. El curso agresivo de este tumor ha sido reportado pocas veces en la literatura.*

**Palabras clave:** Microcarcinoma tiroideo, metástasis.

### ABSTRACT

*Thyroid cancer is the most frequent tumor of the endocrine system, and papillary carcinoma represents 85 % of the tumors of the thyroid gland. The course is generally benign with a survival rate of 83 % in 10 years. Thyroid microcarcinoma is a special condition in which the tumor is smaller than 1 cm. Its frequency in autopsies is between 1 % to 36 %; this variant has also been considered of benign course in most cases. We report the case*

*of a 52 year-old man who was admitted with the diagnosis of pericarditis, he had a torpid course and died shortly after. The autopsy showed a nodular lesion of 1 cm of diameter in the right lobe of the thyroid, and the pathological diagnosis was a papillary microcarcinoma of thyroid with metastasis to cervical and retroperitoneum ganglia, lungs and adrenals glands. The aggressive course of this tumor has not been reported frequently.*

**Key words:** Thyroid microcarcinoma, methastasis.

### INTRODUCCIÓN

En el año 2004 en EE.UU se registraron 23 600 nuevos casos de cáncer de tiroides con un total de 1 460 muertes atribuidas al mismo en ese mismo período, representando 0,75 de los fallecimientos por cáncer en la mayoría de las estadísticas<sup>1</sup>. El cáncer papilar de tiroides representa cerca del 85 % de los tumores malignos de la tiroides<sup>2</sup>. El diagnóstico de la incidencia global ha aumentado en la última década de manera significativa<sup>3</sup>, con la utilización de métodos diagnósticos cada vez más sensibles para detectar pequeñas lesiones en la glándula tiroides como el ultrasonido y permiten diagnosticar lesiones que no son detectables por la palpación.

### CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente masculino de 52 años de edad quien ingresó al Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" de Caracas en febrero de 2005, por disnea de medianos esfuerzos, evolucionando rápidamente a la ortopnea; concomitantemente tos con expec-

\*Servicio de Medicina Interna  
Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" Caracas-Venezuela.

## MICROCARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES

toración mucopurulenta que en ocasiones se hacía hemoptoica y dolor torácico de moderada a gran intensidad de localización retroesternal. Cinco meses antes había ingresado con un derrame pericárdico y se obtuvieron 1 550 cm<sup>3</sup> de líquido inflamatorio. Los cultivos y tinciones fueron negativos para BAAR y tumor; la biopsia pericárdica fue informada como “pericarditis fibrosa crónica activa”, esa biopsia fue negativa para tumor y BAAR; el PPD fue de 15 mm por lo que se decidió el inicio de terapia antituberculosa con un esquema de 4 drogas y hubo una mejoría parcial de los síntomas.

En el ingreso actual, el paciente presenta adenopatías cervicales múltiples y una de ellas se localizaba en la región lateral izquierda del cuello, de 2 x 2 cm de consistencia dura no dolorosa, móvil y no adherida a los planos profundos. Asimismo, el paciente presentaba signos de trombosis venosa profunda proximal derecha. Los exámenes de laboratorio demostraron la existencia de anemia normocítica normocrómica de 10,7 g/dL, leucocitosis y neutrofilia; el HIV, serología para hongos, serología

para HVB y HVC y las nuevas muestras de citología de esputo y cultivos para BK resultaron negativos. El Ca-125 y Ca-15 30 registraron valores por encima de lo normal. Los estudios de imágenes realizados y el ecocardiograma consistentemente coincidían en la existencia de adenopatías hiliares y mediastinales con lesión ocupante de espacio en el mediastino medio, derrame pericárdico mínimo y engrosamiento pleural.

Desde el ingreso se indicó tratamiento con levofloxacina 500 mg EV diarios y se mantuvo tratamiento anti tuberculoso con 4 drogas.

En el curso de la hospitalización se deterioraron rápidamente las condiciones del paciente, con dolor intenso en tórax que ameritó el uso de opiáceos y como evento final desarrolló abdomen agudo por lo que fue intervenido para laparotomía exploradora y falleció durante el procedimiento.

En la Figura 1 se resume la evolución y elementos más relevantes de la historia.

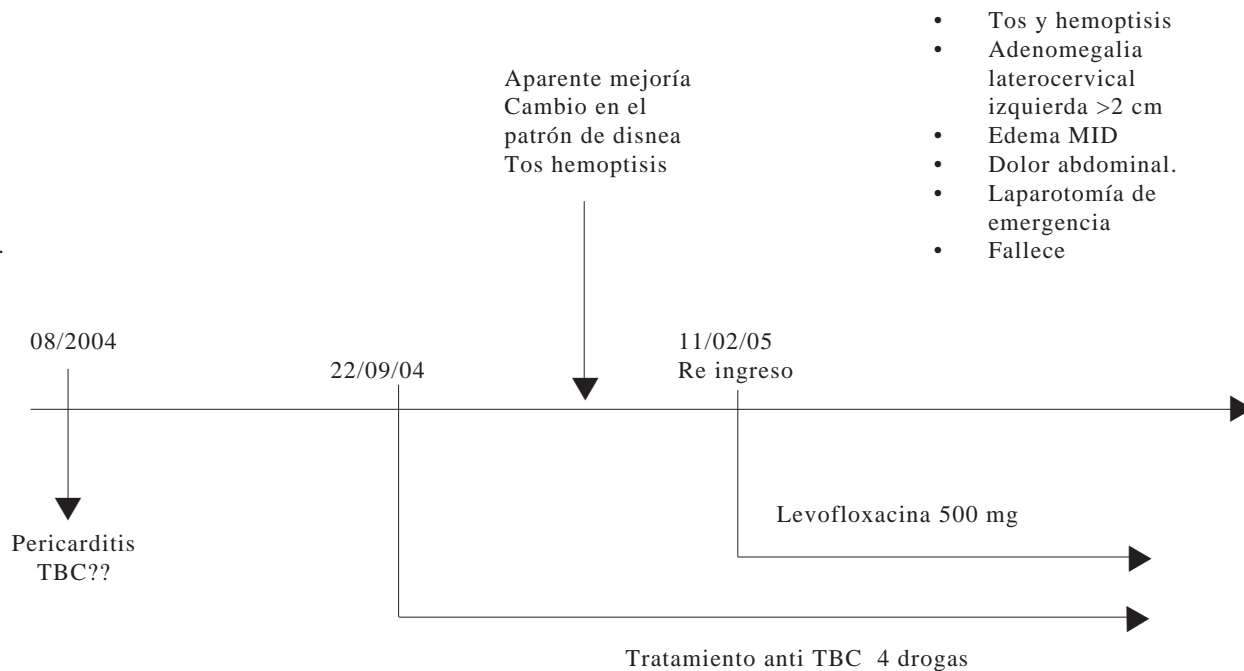


Figura 1.

La autopsia reportó los siguientes hallazgos:

En la glándula tiroidea llamó la atención un nódulo de 1 cm, de consistencia firme, localizado en el lóbulo izquierdo, cuyo estudio histológico mostró carcinoma papilar de tiroides.

### Resultados finales de la autopsia

Microcarcinoma papilar de tiroides con metástasis a ganglios cervicales, mediastinales y abdominales, infiltración tumoral a los pulmones, glándulas suprarrenales, trombosis de venas ilíaca y femoral derechas. Infarto intestinal extenso.

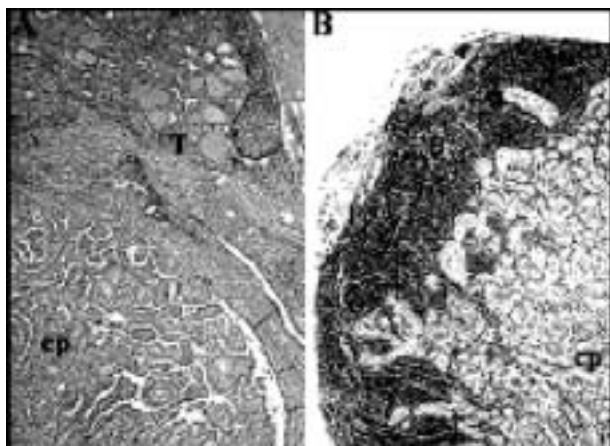


Figura 2. A. Corte histológico de tiroides donde se observa la zona de transición del carcinoma papilar de tiroides (T). B. Corte de ganglio linfático donde se observa zona de carcinoma papilar metastásico (cp).

### DISCUSIÓN

La Organización Mundial de la Salud define microcarcinoma de tiroides a aquellas lesiones menores de 1 cm<sup>4</sup>. La mayoría de los trabajos y revisiones de esta patología coinciden en que se trata de una entidad de pronóstico favorable con una excelente supervivencia después del tratamiento y el diagnóstico es generalmente incidental durante la cirugía de patologías benignas de la tiroides o en autopsias<sup>5</sup>.

A pesar del buen pronóstico está poco claro el

comportamiento agresivo del cáncer papilar de tiroides en algunos pacientes, la mayoría propone que la variable más importante es el tamaño del nódulo, haciendo de mejor pronóstico aquellas lesiones menores de 1 cm, concepto negado en otros trabajos como el de Pellegriti y col.<sup>6</sup>.

Los factores de pronóstico desfavorable no están bien establecidos y siguen siendo motivo de controversia; entre los años 1975 y 2001 Pellegriti y col. describieron una serie de 299 pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides. Evaluaron la relación entre distintas variables tanto si se trataba de un hallazgo incidental vs. el no incidental, el tamaño del tumor, edad y género, la historia familiar de cáncer tiroideo, aporte de yodo en la dieta, y presencia concomitante de enfermedad de Graves; ninguna de ellas fue relacionada como factor de riesgo que afecta desfavorablemente el pronóstico de estos pacientes; al contrario la presencia de valores de TSH elevados, la presencia de metástasis ganglionares y la bilateralidad del tumor sí se relacionaron con un pronóstico menos favorable<sup>7</sup>. Los resultados de este trabajo desencadenaron una interesante polémica porque estudios previos y de similares características, y metodología, establecen que en hombres y en mayores de 45 años (como nuestro paciente) el pronóstico de estos tumores es menos favorable; la asociación del pronóstico con enfermedad de Graves es contradictoria en la literatura siendo desfavorable en algunas series y sin importancia en otras<sup>8,9</sup>.

Cuando el hallazgo del microcarcinoma es incidental durante la cirugía tiroidea por patologías benignas, la recurrencia es de 5,5 %, contrario a lo que ocurre cuando la detección de estas lesiones no es incidental aumentando la recurrencia a 10,45 %. Las lesiones llamadas no incidentales se relacionan con 30 % de metástasis ganglionar lo que parece ser determinante en el pronóstico desfavorable de esta presentación.

Al revisar la literatura existen pocos reportes de casos de curso agresivo como el nuestro. Recientemente, Mosso G y col.<sup>10</sup> hacen el reporte de un caso de microcarcinoma de tiroides de evolución agresiva en una paciente de 21 años; coincidiendo con nuestro caso y que a pesar de ser una patología de relativo buen pronóstico debería someterse a revisión este concepto ante la posibilidad de presentaciones como la descrita.

**REFERENCIAS**

1. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, et al. Cancer statistics. *Cancer J Clin.* 2004;54:8-29.
2. Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, Yanagisawa A. A novel classification system for patients with PTC: Addition of the new variables of large (3 cm or greater) nodal metastases and reclassification during the follow-up period. *Surgery.* 2004;135:139-148.
3. Mazzaferri EL. Long-term outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma: Effect of therapy. *Endocr Pract.* 2000;6:469-476.
4. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. Histological typing of thyroid tumors. Berlin: Springer; 1988;11.
5. Noguchi S. Differentiated thyroid carcinomas in Japan: Our experience and review of the literature. *Thyroidol Clin Exp.* 1998;10:41-50.
6. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 1998;338:297-306.
7. Pellegriti G, Scollo C, Lumera G, Regalbutto C, Vigneri R, Belfiore. A Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: Study of 299 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3713-3720.
8. Pellegriti G, Belfiore A, Guiffrida D, Lupo L, Vigneri R. Outcome of differentiated thyroid cancer in Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2805-2809.
9. Stocker DJ, Burch HB. Thyroid cancer yield in patients with Graves' disease. *Minerva Endocrinol.* 2003;28:205-212.
10. Mosso, Jiménez, González, Solar, Torres. Micro-carcinoma tiroideo de evolución agresiva. *Rev Med Chile.* 2005;133:323-326.