

Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad
Venezolana de Medicina Interna

Volumen 24

Nº1

2008

CONTENIDO

EDITORIAL

Sociedad Venezolana de Medicina Interna, institución nacional con pertinencia social

Mario J. Patiño Torres..... 1

MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA y COMUNIDAD

Ponencia Central del XIV Congreso Venezolano de Medicina Interna:

IV. Papel del Internista en el futuro sistema de salud venezolano

José Felix Oletta 3

Conclusiones: Proposición de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna para el ejercicio de la especialidad en Venezuela

Trina Navas Blanco 8

Declaración de Maracaibo 9

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

1. Utilidad de los niveles de fibrinógeno, grosor de la Intima Media Carotídea Común e Índice Tobillo-brazo, como marcadores de severidad en el ictus isquémico agudo
Gerardo Antonio Abreu M., Michelle Mercedes Goddard 11

2. Genotipificación de la infección por el Virus del papiloma humano en pacientes hombres con Virus de Inmunodeficiencia Humana que tienen sexo con hombres
Ruthnorka González Natera, Víctor José Saravia Molina, Mario Comegna 22

3. Procalcitonina como marcador de severidad y pronóstico en pacientes con neumonía
Denneth Oropeza, Salvatore Verlezza 33

4. Estudio de un reflejo periférico compensador de la actividad simpática en diabéticos con y sin neuropatía autonómica mediante el uso de un dinamómetro
Sonia Alvarado, Humberto A. Campos, Trina Navas Blanco 42

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MEDICINA INTERNA EN VENEZUELA

Comparación del nivel de conocimiento y la conducta preventiva entre adultos portadores y no portadores de VIH y SIDA

Constantino Ch Ramez, Isabel De La Postilla 58

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Sarcoma granulocítico primario de las mamas en una adolescente

Yraicy Martínez, Julmery J. Cermeño V., Kleira Cabrera, Amara Nouel..... 65

ÍNDICE ACUMULATIVO DE TABLAS DE CONTENIDO, MATERIAS Y AUTORES MED INTERNA (CARACAS) VOLUMEN 23, 2007..... 68

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES II



Sociedad
Venezolana de Medicina Interna

Junta Directiva Nacional
2007 - 2009

Presidente
MARIO J. PATIÑO TORRES

Vicepresidente
JOSÉ A. PAREJO A.

Secretaria General
MARÍA E. MONSALVE

Tesorera
MARITZA DURAN

Secretaria de Actas
GRACE GIESEN

Bibliotecaria
MARÍA INÉS MARULANDA

Vocales
MARÍA A. VARGAS G.
MIGUEL ÁNGEL CONTRERAS
ERNESTO RONDÓN.
SALVATORE VERLEZZA
LUÍS VÁSQUEZ

REVISTA ÓRGANO OFICIAL

EDITORA
EVA ESSENFELD DE SEKLER

Comité de Redacción
CARLOS A. MOROS GHERSI
ROBERTO OCHOA
MARCOS TROCCOLI
RAMÓN CASTRO ÁLVAREZ
TRINA NAVAS BLANCO
VIRGINIA SALAZAR
MARÍA INES MARULANDA
HECTOR MARCANO
AÍDA FALCÓN DE VARGAS

Consejo consultivo permanente
Presidentes de los Capítulos

Sociedad Venezolana de Medicina Interna
Av. Francisco de Miranda, Edificio Mene Grande, Piso 6 - Oficina 6-4
Teléfonos: 285.0237 y 285.4026 (telefax),
Caracas 1010 - Venezuela
e-mail: medicinainterna@cantv.net
www.svmi.org.ve

Administración y Edición

TIPS IMAGEN Y COMUNICACIÓN 1967, C.A.
Tel. (+58-212) 753.6168/8285
Fax: (+58-212) 753.6519
e-mail: redacción@tipsimagen.com

Revista indexada en la Base de Datos
LILACS
Miembro de ASEREME
Depósito legal: pp198502DF405
ISSN: 0798-0418

Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana de
Medicina Interna

Volumen 24

Nº 1

2008

CONTENIDO

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES..... II

EDITORIAL

Sociedad Venezolana de Medicina Interna, institución nacional con pertinencia social

Mario J. Patiño Torres 1

MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA y COMUNIDAD

Ponencia Central del XIV Congreso Venezolano de Medicina Interna:

IV. Papel del Internista en el futuro sistema de salud venezolano

José Felix Oletta 3

Conclusiones: Proposición de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna para el ejercicio de la especialidad en Venezuela

Trina Navas Blanco 8

Declaración de Maracaibo 9

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

1. Utilidad de los niveles de fibrinógeno, grosor de la Intima Media Carotídea Común e Índice Tobillo-brazo, como marcadores de severidad en el ictus isquémico agudo

Gerardo Antonio Abreu M., Michelle Mercedes Goddard 11

2. Genotipificación de la infección por el Virus del papiloma humano en pacientes hombres con Virus de Inmunodeficiencia Humana que tienen sexo con hombres

Ruthnorka González Natera, Víctor José Saravia Molina, Mario Comegna . 22

3. Procalcitonina como marcador de severidad y pronóstico en pacientes con neumonía

Denneth Oropeza, Salvatore Verlezza 33

4. Estudio de un reflejo periférico compensador de la actividad simpática en diabéticos con y sin neuropatía autonómica mediante el uso de un dinamómetro

Sonia Alvarado, Humberto A. Campos, Trina Navas Blanco 42

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MEDICINA INTERNA EN VENEZUELA

Comparación del nivel de conocimiento y la conducta preventiva entre adultos portadores y no portadores de VIH y SIDA

Constantino Ch Ramez, Isabel De La Postilla 58

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Sarcoma granulocítico primario de las mamas en una adolescente

Yraicy Martínez, Julmery J. Cermeño V., Kleira Cabrera,
Amara Nouel 65

ÍNDICE ACUMULATIVO DE TABLAS DE CONTENIDO, MATERIAS Y AUTORES MED INTERNA (CARACAS) VOLÚMEN 23, 2007 68

Medicina Interna

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

1. Política Editorial

La Revista Medicina Interna (Caracas) es el órgano Oficial de la sociedad Venezolana de Medicina Interna, depósito legal pp. 198502DF405, ISSN 0798-0418. Está indexada en el Index Medicus Latinoamericano (IMLA) y registrada en la asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas (ASEREME), en la Biblioteca Regional de Medicina (BIREME, Brasil) y en la Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud (LILACS, Brasil).

Es una publicación biomédica periódica que aparece en cuatro números al año y publica manuscritos de gran interés en el área de la Medicina Interna.

El Comité de Redacción está constituido por el Editor y un número de miembros seleccionados por la Junta Directiva Nacional de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Tiene un Consejo Consultivo Permanente integrado por los Presidentes de los Capítulos y un Comité asesor integrado por personalidades que fungen de Árbitros y que son seleccionados por la Junta Directiva Nacional y el Comité de Redacción.

Los manuscritos que publica pueden ser de autores nacionales o extranjeros, residentes o no en Venezuela, escritos en castellano o en inglés, que pueden ser remitidos pero de preferencia entregados a la Redacción de la Revista.

Los manuscritos deben ser trabajos inéditos. Su aceptación por el Comité de Redacción implica que el mismo no ha sido publicado ni está en proceso de publicación en otra revista, en forma parcial o total. El manuscrito debe ir acompañado de una carta de solicitud firmada por el autor principal y el resto de los autores responsables del mismo. Al momento de su entrega, el solicitante debe firmar una carta-acuerdo donde reconoce el carácter inédito del manuscrito; en el mismo documento, firmado por un representante de la redacción de la Revista, la Sociedad Venezolana de Medicina Interna se compromete a responder en un plazo no mayor de 60 días hábiles a partir de esa fecha, sobre la aceptación o rechazo del mismo sometido a consideración. En caso de ser aceptado, en la carta-respuesta se le especificará al autor, el volumen y el número donde el artículo será publicado. El Comité de Redacción al aceptar el manuscrito, no se hace responsable del contenido expresado en el trabajo publicado. Aquellos manuscritos que no se acojan a las consideraciones indicadas, que sean rechazados por lo menos por dos árbitros que dictaminen sobre su calidad y contenido, y que no cumplan con las instrucciones que se

mencionan a continuación, no serán publicados y devueltos en consecuencia a los autores.

2. Manuscritos para la publicación

2.1. Tipos de manuscritos: La revista MEDICINA INTERNA publica editoriales, artículos de revisión, artículos originales o experiencias personales, artículos sobre Medicina Interna, Salud Pública y Comunidad, reuniones anatomoclínicas, reportes de casos clínicos, noticias de la Sociedad, cartas al editor, etc. Todo ello sin el compromiso rígido de que en cada número han de cubrirse todas y cada una de las secciones.

Cada autor debe clasificar su manuscrito en una de las siguientes categorías: artículo original o experiencia personal, nota clínica terapéutica o técnica, informes o presentación de casos clínicos, monografías o artículos de revisión bibliográficas.

2.2. Instrucciones a los autores

2.2.1. Artículos originales o experiencias personales (5 000 palabras o menos):

Trabajos de investigación clínica o experimental donde se describe un aporte relevante que puede ser total o parcial, original en su concepción o contribuir con nuevas experiencias.

Este tipo de manuscrito debe ser mecanografiado en papel tipo bond 20, tamaño carta, a doble espacio y con márgenes de 25 mm. Debe enviarse un original y dos copias con un máximo de 15 páginas, acompañado de la versión impresa del artículo en un CD y tres copias de cada figura. Todas las tablas y figuras deben ser reportadas en el texto y organizadas en número arábigos consecutivos.

Se aconseja el siguiente orden:

Título: Conciso pero informativo. Seguidamente los autores (aquellos que han participado activamente en la ejecución del trabajo, tanto en lo intelectual como en lo material): nombre, inicial del segundo nombre y apellidos. Nombres de los servicios, cátedras, departamentos e instituciones que participaron en la realización del estudio. Especificar Jornada o Congreso, nacional o internacional, donde el trabajo haya sido presentado.

Resumen y palabras clave: El resumen no debe tener más de 200 palabras. Debe sintetizar el tipo y propósitos del estudio, pacientes-métodos, resultados y conclusiones. Se deben incluir no menos de tres ni más de diez palabras clave, utilizando para ello los términos de Medical Subject Headings (MeSH) o encabezamiento de materia médica del Index Medicus Internacional.

Introducción: Sin largos recuentos históricos ni bibliográficos, debe contener el fundamento lógico del estudio u observación y mencionar las referencias estrictamente pertinentes.

Pacientes y métodos: Debe describir claramente los criterios de selección de los pacientes objeto del estudio. Identificar los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otro investigador pueda reproducir los resultados. Se deben identificar los medicamentos y productos químicos utilizados. No usar nombres, iniciales o números de historia de los pacientes. Describir los métodos estadísticos con detalles suficientes, para que el lector pueda verificar los datos informados.

Resultados: Deben presentarse siguiendo una secuencia lógica sin describir todos los datos, excepto los más relevantes, detallados en las tablas o las ilustraciones. Las tablas deben ser mecanografiadas en hoja aparte, a doble espacio e identificados con números arábigos. Las ilustraciones deben estar dibujadas o fotografiadas en forma profesional e identificadas con números arábigos. Las fotos deben ser en blanco y negro, bien contrastadas y con un tamaño que no exceda los 203 x 254 mm; las microfotografías deben señalar el aumento en que han sido tomadas. Las medidas de longitud, talla, peso y volumen deben expresarse en unidades del sistema métrico decimal; la temperatura en grados Celsius; los valores de presión arterial en mmHg; los valores hematológicos y bioquímicos, según el sistema internacional de unidades (SI). No utilizar más de 6 tablas, ilustraciones o fotografías.

Discusión: Haga énfasis en los aspectos nuevos e importantes del estudio y en las conclusiones que se deriven de él. Relacione las observaciones con las de otros estudios pertinentes. Establezca el nexo de las conclusiones con otros objetivos del estudio. No haga afirmaciones generales, ni conclusiones o recomendaciones, que no sean respaldadas por los resultados del estudio.

Abstract: Debe de ir precedido del título en inglés y nombre de los autores. El resumen en inglés debe tener el mismo contenido que el resumen en español. Al final del *abstract* deben colocarse las *key words* (palabras Clave en inglés).

Agradecimiento: A personas o instituciones por su colaboración en la realización del estudio.

Dirección: para solicitud de separatas y envío de correspondencia.

Referencias: Deben numerarse en forma consecutiva según el orden de aparición y reportarse como números arábigos entre paréntesis en el texto. **Para estilo de la cita ver más adelante.**

2.2.2. Las notas clínicas:

Deben tener un orden similar a los trabajos originales y a los reportes de experiencias personales pero con una extensión menor.

2.2.3. La presentación de casos clínicos (2 000 palabras o menos)

Debe ser breve y organizada de la manera siguiente: introducción, caso(s), comentarios, conclusiones y referencias bibliográficas. No se debe incluir en ese tipo de artículo una extensa revisión bibliográfica sobre el tema en cuestión.

2.2.4. Los artículos de revisión (6 000 palabras o menos):

Son solicitados directamente por el Comité de Redacción a los autores Estilo escogidos.

Los originales serán sometidos a revisión de los Árbitros que el Comité de Redacción estime pertinentes. A petición del autor, éste podrá corregir las pruebas de páginas.

Las separatas deberán solicitarse previamente a la impresión y ser sufragadas por el autor(es).

3. Estilo de las citas

Las citas bibliográficas deben hacerse siguiendo las normativas internacionales publicadas:

- 3.1. International Committee of Medical Journals Editors: Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. *Ann Inter Med* 1997; 126:36-47.
- 3.2. Patrias K. National Library of Medicine. Recommended formats for bibliographic citation. Supplement: Internet Formats (2001 July). Bethesda (MD), The Library.
- 3.3. Como citar recursos electrónicos (Consulta 30 de mayo de 1997).

<http://www.ub.es/biblio/citae-ctm> A Estival (Estivill@fbd.ub.es) y C Urbano (urbano@fbd.ub.es) Ecola Universitaria Ajordi Rubio i Balaguer de biblioteconomia i documentació.

4. Ejemplo de citas usadas con mayor frecuencia:

4.1. Artículos de revistas periódicas:

- Con menos de seis autores: Bell-Smythe S AM, Goatache LG, Vargas-Arenas RE, Borges R, Celis de Celis S, Bracho G. Glomerulonefritis lúpica: Relación entre severidad de la neuropatía y variables funcionales renales. *Med Interna (Caracas)* 2002; 18(1):23-34.
- Con más de seis autores: Coppo R, Poircellini MG, Gianoglio B, Alessi D, Peruzzi I, Amore A, et al. Glomerular permselectivity to macromolecules in reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1993;40(6):299-307.

4.2. Referencias de libros

- Con autor (es) de libros: Wallace DJ, Dubois ELO. *Dubois Lupus Erythematosus*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1987.
- Con editores recopiladores: Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.

- Autores de capítulos: Christian CL. Etiologic hypotheses for systemic lupus erythematosus. En: Lahita RG, editor. *Systemic Lupus Erythematosus*. New York: Willey; 1987. p.65-79.

4.3. Referencias electrónicas

- Artículo de revista en formato electrónico: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis (serial online)* 1995Jan-Mar (cited 1996 Jun 5); 1(1) 24 (screens). Available from; [URL:http://www.edc.gov/ncidod/EID/eid.htm](http://www.edc.gov/ncidod/EID/eid.htm).
- Citas tales como “observaciones no publicadas”, “comunicación personal”, “trabajo en prensa”, no deben ser incluidas en la lista de referencias.

Dirección para recepción de los manuscritos: Dra. Eva Essensfeld de Sekler (Editora). Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Avenida Francisco de Miranda. Edificio Mene Grande. Piso 6, Oficina 6. Teléfono: 2854026. email: medicinainterna@cantv.net – socvmi@cantv.net

FE DE ERRATA: En la tabla de contenido de la portada y en la pág. 1 de la revista *Medicina Interna* Volumen 23. No.4 de 2007. Se colocó: “Alteraciones del Fondo de Ojo en Pacientes con Lupus Eritematoso Sistemático y su Relación con el Índice de Severidad”. Rosana Agüero Catalá. Donde debió decir: Rosana C. Agüero C., Ivette Montes de Oca P. Presentamos nuestras disculpas, por los inconvenientes ocasionados.

Sociedad Venezolana de Medicina Interna, institución nacional con pertinencia social

Mario J. Patiño Torres*

Desde su nacimiento, en el año 1956, la *Sociedad Venezolana de Medicina Interna (SVMI)*, ha desarrollado una actividad constante y enriquecedora, aportando al desarrollo de la medicina nacional, de los estudios médicos de pregrado y postgrado, a la atención sanitaria integral de nuestra población de adultos y al cambio social y cultural. Para ello ha necesitado adaptarse a circunstancias de índole variada, ya sea producto de su propio desarrollo, como la fundación de nuevos Capítulos, contingencias nacionales diversas, e incluso políticas y económicas, que han determinado cambios de orientación, estatutarios o recientemente de su gestión.

En este contexto, las Juntas Directivas Nacional y de los catorce (14) Capítulos de la *Sociedad Venezolana de Medicina Interna*, promueven la puesta en marcha de un proceso de adecuación, con amplia participación de sus miembros dispersos por todo el país, que emplea como instrumento la Planificación Estratégica. Esto implicará un proceso de socialización de un plan de gestión nacional a través de la utilización efectiva de los medios de información de la Sociedad como son la Página Web, el Boletín de Medicina Interna y nuestra Revista Medicina Interna.

Desde una perspectiva diacrónica la **visión** de la *SVMI*, es ser una sociedad científica referente para la comunidad nacional y sus autoridades, líder en el perfeccionamiento continuo del colectivo médico en los aspectos científicos, técnicos, asistenciales, gerenciales y humanistas con pertinencia social, mediante una gestión pedagógica y científica desde la educación formal de grado y postgrado y sus programas de desarrollo profesional continuo, administrados a nivel **nacional** y en forma eficiente. En correspondencia su **misión**, es ser una institución nacional, autónoma, científica y docente, conformada por médicos internistas, especialistas clínicos del adulto, unidos por el interés de difundir el conocimiento y optimizar el ejercicio de la medicina interna en beneficio de la población y el perfeccionamiento continuo de los estudiantes de medicina y el médico venezolano en sus aspectos científicos, bioéticos, humanistas y con profunda pertinencia social.

La esencia de la relación entre la *SVMI* y la comunidad está en el grado de vinculación de aquella relación con los problemas y las necesidades de salud de la población, así como la solución de éstos desde los diferentes espacios que ocupamos los médicos internistas en la academia y en el sistema nacional de salud público y privado.

Desde este redimensionamiento de la Sociedad y a partir de su posición de compromiso institucional, materializado éste en la integración de los servicios, la participación activa de sus miembros en los diferentes programas, en la búsqueda de los problemas y su solución, se dan las

* Presidente de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna

condiciones propicias para desarrollar una gestión permanente en todos los niveles de nuestro ámbito de influencia a nivel nacional para beneficio de las comunidades.

Sin lugar a dudas, todas las épocas plantean situaciones que deben ser resueltas con mayor o menor dificultad, ya sean éstas relacionadas con las patologías prevalentes, medios diagnósticos, terapéuticos, formación de los médicos, nivel de pobreza, políticas públicas de salud, posturas políticas de los entes rectores del sector salud, creación y regulación de organizaciones o sistemas paralelos al proveedor tradicional de salud o ejercicio profesional, entre otras. La nuestra no hace excepción.

Asentados desde nuestro país vemos confundirse en la última década factores emergentes de tipo social, político, económico, con un impacto ineluctable en el sistema de salud formal, en las escuelas de medicina en sus niveles de pre y posgrado, en la prestación de servicio de salud, que incluye un sistema de salud paralelo con la presencia de personal sanitario foráneo y finalmente en la salud de nuestra población. Estos temas han sido abordados por nuestra Sociedad en diferentes momentos, el más reciente la ponencia central de XIV Congreso Nacional del año 2007 *“El internista en el sistema de salud”*, donde fue presentada la ***Declaración de Maracaibo: Contrato Social de los Médicos Internistas con la población venezolana.***

En consecuencia, es imprescindible que la organización de nuestra Sociedad logre un nivel de perfeccionamiento que le permita llevar a cabo de la mejor manera posible su contrato social de contribuir desde la academia, la investigación y su ubicación formal en el sistema sanitario nacional, con los aportes a una política de salud inclusiva de venezolanos para venezolanos; que permita superar la puesta en marcha de un sistema de atención y formación médica paralelo a lo existente, operado por extranjeros, que tampoco ha aportado las soluciones para mejorar la precaria situación en que se encuentran muchos de nuestros establecimientos asistenciales y la atención de nuestra población. Es así como se demandan acciones colectivas que promuevan el acceso de las mayorías a prestaciones para la salud oportunas y de calidad.

La *Sociedad Venezolana de Medicina Interna* que se requiere en los tiempos actuales se debe insertar en el todo social; esta inserción tiene vínculos intrínsecos con la realidad nacional y los procesos históricos culturales, sociales y epidemiológicos. La SVMI debe estar en los servicios y la comunidad a través de sus programas, además de lograr los vínculos y mecanismos que garanticen que todos los miembros se sientan identificados con ella como su institución.

Ponencia Central del XIV Congreso Venezolano de Medicina Interna Maracaibo,
del 22 al 26 de Mayo de 2007. Cuarta Parte

Papel del Internista en el Futuro Sistema de Salud

*José Félix Oletta L, MTSVMI, FACP**

INTRODUCCIÓN

La Medicina Interna como especialidad médica, ha estado ligada estrechamente al desarrollo del sistema de salud de nuestro país desde la fundación de la Sociedad de Medicina Interna en 1956. Así lo recogen numerosos documentos de doctrina de la especialidad^{1,2,3,4} y la posición institucional de publicar ininterrumpidamente la sección “Medicina Interna, Educación Médica y Comunidad” en la Revista de la Sociedad desde 1985 hasta el presente. La Sociedad ha contribuido por este medio a informar, orientar y proponer soluciones a numerosos problemas de salud pública. Sin embargo, esta relación ha estado signada por dificultades y obstáculos, para la inserción del médico internista en los servicios de atención médica del sistema público de salud, mediante la institucionalización de la especialidad en la organización sanitaria⁵. A pesar de los reiterados reclamos y exigencias de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, no ha sido posible una participación mas amplia en el diseño, la programación y participación en los planes y estrategias, para atender eficientemente y con gran capacidad de resolución, los problemas de salud derivados de los cambios epidemiológicos y demográficos que sufre la población^{6,7}. El envejecimiento y el aumento de las enfermedades crónicas y degenerativas requieren y requerirán ser atendidas e impondrán cambios importantes en los planes de salud de la nación.

Desde hace 21 años, con motivo del IV Congreso Venezolano de Medicina Interna, el Dr. Carlos Moros Gherzi contribuyó a definir las funciones del internista, características que le permiten adaptarse en su práctica profesional a diversos modelos de atención de la salud⁴. Las funciones identificadas entonces fueron: el Médico Internista como profesional de primer contacto, capaz de proveer continuidad, profundidad e integración de la atención médica. El Médico Internista como consultante, organizador, coordinador y supervisor en los tres niveles de atención, en consultas ambulatorias, redes de emergencia, hospitalización y cuidados intensivos. El Médico Internista en la docencia, en la educación continua, en la investigación y en la extensión.

Estos atributos del perfil profesional de internista han sido definidos, desarrollados y perfeccionados en la práctica cotidiana durante varias décadas y no han sido suficientemente aprovechados por el sistema público de salud^{8,9,10}.

Nuevos y exigentes retos presenta el ejercicio de la Medicina Interna a nivel mundial^{11,12} y en particular en nuestro país^{13,14,15,16}.

Entre ellos, de manera central, está la contribución de la especialidad en el diseño, programación, operación y desarrollo del nuevo sistema de salud en Venezuela.

Situación del Sistema de Salud en Venezuela

Una breve síntesis histórica de lo ocurrido en la organización del Sistema de Salud en Venezuela en la última década, parte de la aprobación de la ley Orgánica de Salud en 1998. En 1999 se aprobó la nueva Constitución

* Hospital Vargas de Caracas.

y se fortaleció el derecho a la salud. El Estado adquirió el compromiso de su realización progresiva, es decir, la obligación de avanzar lo mas expedita y eficazmente posible, compromiso que no ha sido cumplido. Para ese fin debía hacerse la reestructuración del Estado. El país debía avanzar mediante un nuevo modelo de desarrollo, fortalecer el sistema democrático y conseguir una sociedad mas justa. El gobierno estaba comprometido a formular y gestionar políticas públicas racionales y equitativas, promover una activa participación social de toda la población; administrar los recursos de la nación para la prestación de servicios eficaces con el fin de reducir la deuda social. Para desarrollar los preceptos constitucionales en salud se debió realizar la adecuación legislativa e institucional y aprobar la nueva Ley Orgánica de Salud.

Desde entonces, enormes dificultades se presentaron para pasar del discurso a la realidad y transformar las promesas en hechos cumplidos. Para ello contribuyó la ineficiencia en la ejecución de políticas públicas, como fue el caso del sector salud.

Ocho años después, luego de la falta de continuidad en los planes, profundas contradicciones y desviaciones ideológicas y autoritarias del gobierno, la situación sanitaria y de salud de la población, contrario al discurso oficial, está muy lejos de haber mejorado.

Nuestro Sistema de Salud actual presenta en mi opinión las siguientes deficiencias:

- Las disposiciones Constitucionales en salud no se han cumplido.
- No se ha aprobado una nueva Ley Orgánica de Salud y del Sistema Público Nacional de Salud.
- La organización del sistema de salud se ha hecho caótica. Existe un sistema paralelo de salud aislado, desordenado y lleno de improvisaciones.
- La Carga de Enfermedades no ha sido corregida, existe una compleja transición epidemiológica con fuerte impacto de enfermedades crónicas, enfermedades endémicas y epidémicas emergentes y reemergentes, ahora agravada por el incremento explosivo de causas externas como la violencia y los accidentes.
- Los indicadores de mortalidad materna e infantil se estancaron, retrocedieron o progresaron lentamente.
- Continúan la inequidad social y la inequidad en salud, acentuadas por la ineficiencia y la pobre calidad de los servicios públicos.

- Existe desorden en la administración de los recursos financieros, mientras al sistema de salud tradicional se le limitan las asignaciones presupuestarias, al sistema de salud paralelo se le asignan enormes recursos extrapresupuestarios.
- No existe un plan de salud que integre efectivamente los componentes del sistema.
- No existe un plan de Cuentas Nacionales en Salud.

Organización del Sistema de Salud e inserción del Médico Internista

Seguidamente analizaremos algunas de las realidades de la organización del sistema y las posibilidades de inserción de los médicos internistas en la atención pública de salud.

La organización del Sistema de Salud se ha fragmentado aun mas al coexistir varios sistemas paralelos, entre ellos el nuevo sistema identificado como Barrio Adentro. No se ha avanzado hacia la integración normativa, técnica, administrativa, financiera y operacional de los diversos sistemas; se han mantenido separados y con ello ha reducido la eficiencia de los esfuerzos dedicados a reducir la inequidad y mejorar los servicios de salud.

En el sistema convencional, el subsistema de atención médica consta de una red de hospitales públicos y de ambulatorios, organizado hace mas de 25 años con un modelo de niveles de complejidad creciente, distribuidos en todo el país y ajustados a la población de su área de influencia rural o urbana. Dispone de 300 hospitales y cerca de 4.000 ambulatorios, muchos de ellos descentralizados en 17 estados¹⁷. La participación de Médicos Internistas fuera de los hospitales, está contemplada en los establecimientos ambulatorios urbanos Tipo III, junto con otros especialistas generales que tienen el apoyo de radiología y laboratorio. Prestan servicios de emergencia en el segundo nivel de atención y dan una cobertura a poblaciones mayores de 10.000 habitantes. El acceso de los usuarios a la atención de los internistas es indirecta, mediante referencia de médicos generales o de familia.

En el tercer nivel de atención médica, la presencia de Internistas en los hospitales I, II, III y IV asegura funciones prestadoras de salud, capacidad de diagnóstico, en situaciones comunes y complejas, atención especializada e individual, de emergencia y del paciente internado, con acciones curativas, de tratamiento, prevención secundaria y orientación para la rehabilitación. Destaca la

coordinación y participación en actividades profesionales multidisciplinarias y los servicios de soporte avanzado de vida. La cobertura de los hospitales es para poblaciones entre 50.000 habitantes y 1.000.000 habitantes. El establecimiento debe disponer de equipos complejos de diagnóstico y tratamiento. El acceso de los pacientes a la atención de los internistas es indirecta mediante referencias. Existe un sistema de contrarreferencia de los pacientes. Los hospitales mas complejos tipo IV disponen de mas de 300 camas, todas las especialidades, servicios de alta complejidad y actividades de docencia de pre y postgrado; por lo general son sedes de los estudios clínicos de escuelas y facultades médicas y realizan actividades de investigación.

A la organización anterior, el Gobierno Nacional decidió agregar un sistema paralelo a partir del año 2004, siguiendo un modelo de redes. La red de atención primaria, (BA I) estructurada mediante los consultorios populares y otras organizaciones de base comunitaria como los Consejos Comunales, Mesas de Agua, Comités de salud, etc. La red de atención Especializada (BA II) con nuevos establecimientos: Centros de Diagnóstico Integral, Salas de Rehabilitación Integral y Centros de Alta Tecnología que deberían estar distribuidos en todo el país, en especial en aquellas localidades con mayor exclusión social. Además se construirían las Clínicas Populares¹⁸.

Una tercera red la constituyen los Hospitales Generales y los Hospitales Especializados, (BA III), de estos últimos solo se construyó y está operativo el Hospital Cardiológico Infantil en Caracas. Adicionalmente se concibió el desarrollo de una red de emergencia que articula todo el sistema. Para el mes de agosto de 2006, se habían construido cerca de 2.000 Consultorios populares, (30 % de la meta), 175 CDI de 600 planificados (29,16%), 180 SRI de 600 planificados (30 %) y 6 CAT de 34 planificados (17,64 %).

En una segunda fase, se planificó construir Clínicas Populares, que sirvieran como centros de salud destinados a brindar atención especializada, que se integran al Sistema Público Nacional de Salud como elemento articulado entre los Consultorios Populares y los Hospitales del Pueblo. Las Clínicas Populares ofrecen servicios de Medicina Interna junto con otras especialidades según evaluación de necesidades epidemiológicas. Poseen laboratorio Clínico, Equipos de Imágenes Diagnósticas, Área Quirúrgica y Sala de Partos. Las metas de las Clínicas Populares son las de disminuir la mortalidad

materna e infantil, identificar precozmente el cáncer de cuello uterino y el cáncer de próstata, identificar y atender ambulatoriamente a los pacientes con enfermedades cardiovasculares y diagnosticar y tratar a los pacientes con VIH-SIDA. Está previsto que posean un área de influencia de 40 a 60 consultorios populares y una población de 75.000 habitantes¹⁸.

En agosto de 2006, sólo estaban construidas y activas en todo el país 7 clínicas populares en cuatro estados; 6 mas estaban en construcción en dos estados¹⁸. Cantidades estas insuficientes para atender a la población con mayores carencias e incapaces de articular los servicios entre los consultorios populares y los hospitales. Este evidente desequilibrio de la red ambulatoria esta provocando un “cuello de botella” en el mecanismo de flujo de referencia y contrarreferencia de pacientes del sistema.

Mientras tanto, los Centros de Diagnóstico Integral disponen esencialmente de personal y equipos tecnológicos: Rayos X, ultrasonido Diagnóstico, Endoscopia, Electrocardiografía, Laboratorio Clínico, Sistema Ultra Micro-analítico y solo dos servicios clínicos: oftalmología clínica y emergencias¹⁸. Por lo tanto, existe en estos establecimientos una pobre oferta de servicios clínicos de especialidades generales lo que reduce la capacidad resolutive de estos establecimientos y adicionalmente se han improvisando en ellos servicios de hospitalización y emergencia sin disponer de la organización de un hospital.

En los 4 años de la experiencia del sistema paralelo de salud, este no avanzó efectivamente en la reorganización e integración del sistema público de salud en Venezuela. No se adecuaron los ambulatorios convencionales a las acciones de atención primaria de los consultorios populares, ni estos a las normativas del sistema convencional por niveles. Se mantuvo un sistema de financiamiento desequilibrado que privilegió al sistema paralelo y postergó al sistema convencional de la red de ambulatorios y hospitales públicos.

En dirección contraria a las disposiciones constitucionales y a la doctrina sanitaria universalmente reconocida, que contemplan la creación y gestión de un sistema de salud descentralizado, el ejecutivo aprobó en diciembre de 2006 la Estructura Organizativa del Ministerio de Salud¹⁹, cuyo diseño obedece a una visión cada vez mas centralizada y autoritaria del sistema de salud; de esta manera, las Direcciones Estadales de Salud dependen

directamente del Despacho del Ministro, al igual que tres viceministerios: Redes de Servicios de Salud, Redes de Salud Colectiva y Recursos para la Salud. Del primero depende la red de Hospitales, del segundo la Dirección General de Programas de Salud y del tercero la Dirección General de Educación e Investigación. Todas estas dependencias están vinculadas estrechamente a las potenciales actividades de los Internistas en el sistema público de salud en funciones de planificación, gerencia, servicios de asistencia, investigación y extensión. En abril de 2007 el presidente de la República anunció el fin de la descentralización en salud²⁰.

Muy pocos internistas han tenido la oportunidad de incorporarse al trabajo en el sistema paralelo, con mejores condiciones laborales y a pesar de recibir mejores remuneraciones, pero sin estabilidad laboral; al mismo tiempo, los internistas que laboran en los hospitales públicos han encontrado grandes dificultades para el ejercicio de la especialidad, por las carencias crónicas de recursos, equipos e insumos, el deterioro creciente de la planta física y de la organización hospitalaria, no atendidas oportunamente y agravadas en los últimos años. Los incentivos para el ejercicio de la especialidad al igual que para otras especialidades han desaparecido; los sueldos y salarios se han deteriorado y no se han ajustado durante años a los efectos negativos de la inflación y la devaluación sobre el valor de la moneda. Además no se actualizaron las Convenios de Condiciones Colectivas de Trabajo y se ha incrementado la deserción laboral de especialistas y de médicos en formación, especialmente en los tres últimos años.

Como consecuencia de estas circunstancias adversas, muchos internistas con experiencia y aquellos en formación han decidido emigrar hacia el sector de medicina privada nacional o se han trasladado a otros países en procura de mejores condiciones de vida, seguridad y condiciones para el ejercicio de la especialidad, con la consecuente descapitalización de recursos humanos calificados del sistema y del país.

Retos para el Sistema de Salud y para los Internistas

Mientras tanto, grandes retos de salud para la medicina interna nacional y para el sistema de salud están por atenderse, lo que requiere crear entre todos un clima deseable de reconciliación y entendimiento nacional, propicio para la construcción de nuevos modelos de gestión hacia la promoción de la calidad de vida y salud del adulto, donde los médicos internistas podamos actuar

mediante estrategias de integración interprogramáticas e intersectoriales, con énfasis en la promoción de la salud y la prevención de enfermedades^{21,22,23}.

Nuestra contribución puede ser valiosa para orientar la gestión comunitaria de los programas de enfermedades crónicas no transmisibles, o en transformar los clubes de hipertensos y diabéticos en clubes de vida saludable, en aportar nuestras orientaciones para una alimentación sana y para promover la adopción de otras conductas saludables o al intervenir en planes de Investigación-Acción de formas participativas de la comunidad, para identificar y controlar factores de riesgo de enfermedades crónicas.

CONCLUSIÓN

Cualquiera que sea el modelo de sistema de salud que democráticamente reclamamos y adoptemos, la sociedad a la cual servimos espera de nosotros los Médicos Internistas:

- Respeto a los derechos de las personas.
- Compromiso.
- Preparación profesional.
- Capacitación mediante educación continuada.
- Trabajo en escenarios ambulatorios en actividades clínicas y no clínicas.
- Participación en la dirección, diseño, planificación y organización en los servicios y planes de salud.
- Adaptación a nuevas prácticas profesionales.

Por nuestra parte, podemos aspirar y exigir:

- Mejores condiciones para el ejercicio profesional, compensaciones, estímulos e incentivos.
- Se tomen en cuenta nuestros aportes al Sistema.
- Reconocimiento social acorde a la naturaleza única y a la calidad de nuestros servicios y adaptación a mecanismos de regulación y auto regulación de la práctica profesional debidamente consensuados.

La Sociedad de Medicina Interna insistirá una vez mas en el derecho que le asiste y el deber que le obliga a participar en la creación y desarrollo del futuro sistema público de salud para aportar su amplia y calificada experiencia en la atención de los problemas de salud y los cuidados del adulto. Contamos para ello con la decidida voluntad de sus miembros y la orientación de sus valores y principios doctrinarios.

REFERENCIAS

1. Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Ponencia Central I Congreso Venezolano de Medicina Interna. "Estado Actual de la Medicina Interna en Venezuela", parcialmente publicada en Revista Venezolana de Sanidad y Asistencia Social. 1975; XL: 19-107.
2. Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Ponencia Central "Medicina Interna y Medicina General". I Congreso Venezolano de Medicina Interna, 13 al 18 de mayo de 1974.
3. Moros Ghersi, C. A. Medicina Interna, Salud Pública y Universidad. Ponencia III Congreso Venezolano de Medicina Interna (Cumaná 1984). Ediciones Rectorado U.C.V. 1984.
4. Moros Ghersi C. A. Las funciones del Internista. Conceptos Fundamentales y Proyecciones de la práctica de la Medicina Interna en Venezuela y otros países. Perspectivas en los diversos modelos de la Atención de la Salud. Memorias IV Congreso Venezolano de Medicina Interna. 14 al 19 de abril de 1986 Valencia. Estado Carabobo.
5. Montes de Oca I, Kaswan E, Armas P. Historia de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Med Intern (Caracas) 1996; 12 (1) www.svmin.org.ve
6. Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Prevención y Medicina interna. Chacín Álvarez L.F. Castro Álvarez R. Editores. Litopar CA de Artes Gráficas. Caracas 1998. pp 267.
7. WHO. Men Ageing and health. WHO. Geneva. Document WHO/NMH/NPH 01.2/2001.
8. Montes de Oca I., Kaswan E., Leamus A. Perfil del Médico Internista. Rev. Fund. José María Vargas, 1982. VI: 24-23.
9. Prado R. El Internista del Futuro. Med. Intern. (Caracas) 1993; 9: 109-111
10. Prado R., Wuani H., Montes de Oca I. Bases Doctrinarias del Perfil del Médico Internista. Med. Intern. (Caracas) 1992; 8: 22-23.
11. ABIM Foundation, ACP-ASIM Foundation and European Federation of Internal Medicine. Medical Professionalism in the New Millennium; A Physician Charter. Project of the ABIM Foundation ACP-ASIM Foundation and European Federation of Internal Medicine. Ann Intern Med. 2002; 136: 243-246.
12. SGIM Task Force. THE FUTURE OF GENERAL INTERNAL MEDICINE SGIM 2003; 26:, (4) Consultado en www.sgim.org/futureofGIMreport.cfm 20 abril 2007.
13. Oletta López J.F. Medicina Interna y Comunidad. Memorias XI Congreso Venezolano de Medicina interna. Caracas 23-27 de mayo de 2000. Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Antonio Cárdenas Editor, Caracas 2000 p: 238-247.
14. Oletta López J.F. Medicina Interna y Atención Primaria. Med. Intern. (Caracas) 2002; 18: (1) 18-22.
15. Marcano Amador H. El Internista como herramienta indispensable para la solución de los problemas de asistencia primaria en Venezuela. Med. Intern. (Caracas) 2004; 20 (4). 147-148.
16. Castro Álvarez R. Salazar V. El internista como recurso en el sistema de salud venezolano. Med. Intern. (Caracas) 2006; 22 (2) 165-168.
17. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Consultado en www.mpps.gov.ve
18. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Barrio Adentro. Consultado en www.mpps.gov.ve
19. República Bolivariana de Venezuela. Gaceta Oficial 38.591 del 26-12-2006.
20. Diario El Universal, Caracas. 25 de abril de 2007.
21. Proyecto CARMEN. OPS. <http://www.paho.org/spanish/hcn/hencarmen.htm>
22. Holveck J, Ehrenberg j, Aula S, Rojas R, Vásquez J, Cerqueira M T, Hipólito-Sheperd J, Genovese MA, Roses Perego M. Prevención, control y eliminación de enfermedades desatendidas. Public Health 2007; 7:6 <http://www.biomedcentral.com?1471-2458/7/6>
23. Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A, Ottesen E, Sachs SE, Sach DE; incorporating a rapid-impact package for neglected tropical diseases with programs for HIV/AIDS, tuberculosis and malaria. PLOS Med. 2006; 3 e: 102 0584. <http://medicine.plosjournals.org>

Ponencia Central del XIV Congreso Venezolano de Medicina Interna Maracaibo,
del 22 al 26 de Mayo de 2007. Conclusiones y Declaración de Maracaibo

Proposición de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna para el ejercicio de la especialidad en Venezuela

*Trina Navas Blanco**

1. Acorde con las experiencias internacionales y nacionales sobre el papel de la Medicina Interna en los sistemas de salud que han sido presentadas y evaluadas en la ponencia citada, hay un claro y definitivo criterio de su importancia y pertinencia actual, en el diseño, construcción y actividades de dichos sistemas. Esto permite definir que el rol de la Medicina Interna es irremplazable y sin paralelo en las características, alcance y calidad de los servicios que brinda. Esto deriva de la aplicabilidad de su desempeño en beneficio de un denso sector de la población, desde la adolescencia a la senectud, y las características sobresalientes de su ejercicio: la accesibilidad que brinda al atender los pacientes sin discriminación de su motivo de consulta, por la acción integral que desarrolla, por el trabajo continuo que lleva a cabo y por la elevada capacidad resolutive de su práctica profesional. Esto ha tenido como consecuencia, efectos muy beneficiosos sobre la cobertura y la equidad de la atención en salud, todo esto, basado en el contexto de lo que la Medicina Interna tiene como base fundamental de su acción la formación científica y el perfeccionamiento progresivo para lograr la excelencia que el cuidado de los pacientes debe ofrecer.
2. Por otra parte, la labor académica de los Internistas ha sido considerada como primordial en la enseñanza clínica como lo demuestra la relevante experiencia docente de pre grado y postgrado realizada en las Escuelas de Medicina.
3. A lo anteriormente expresado se añade su valiosa contribución a la investigación clínica evidenciada en las publicaciones médicas, especialmente en la revista Medicina Interna, órgano oficial de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna así como también en las numerosas Presentaciones Científicas que se han efectuado en sus Congresos y Jornadas. En este contexto, queremos resaltar el progresivo incremento de los Cursos de Posgrado Clínicos Universitarios, presentes en casi todas las Facultades y Escuelas de Medicina del país, lo cual revela la existencia de un entrenamiento que además de aportar conocimientos, habilidades y destrezas, conlleva una formación ética y de orientación hacia los aspectos sociales, además de una manifiesta actitud hacia la creación de conocimientos, mediante la investigación. Estos Cursos de Posgrado representan, recursos humanos dotados de una sólida formación científica y de gran proyección comunitaria, que al egresar en apreciable número cada año, constituyen un aporte cuantitativo y cualitativo de primer orden para la atención del adolescente y del adulto.
4. De los estudios presentados en la Ponencia se puede deducir que existe un significativo porcentaje de estudiantes de medicina que aspiran a ejercer la Medicina Interna a su egreso de la universidad, y un importante número de alumnos de posgrado que desean permanecer como Internistas, lo cual ratifica que tanto en el presente como en la perspectiva del futuro, el valioso recurso humano de nuestra especialidad, debe ser utilizado por los organismos de salud, para beneficio de la colectividad nacional.
5. En conclusión, el Médico Internista, es el médico del adulto, capaz de ofrecer servicios en cualquier nivel

*Médico Internista. Presidenta de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna 2005-2007

de atención de salud, en asistencia o en gerencia, en investigación o docencia; es irremplazable y debe necesariamente formar parte activa en todas las áreas de cualquier sistema de salud que se diseñe y se desarrolle en el país. Sería verdaderamente lamentable que los Internistas y la Sociedad Venezolana de Medicina Interna seamos excluidos de la planificación, implementación y participación en dichos planes, sin tomar en cuenta la evidencia que hemos presentado como resultado de esta Ponencia Central y por el derecho que nos asiste y el deber constitucional que nos obliga a contribuir como ciudadanos a la justa e integral atención de salud en nuestro país.

Por lo afirmado anteriormente, hacemos la siguiente declaración pública que firman:

Los Miembros de la Junta Directiva de la Sociedad.
 Los Presidentes de los Capítulos.
 Los integrantes del Consejo Nacional de la SVMI, Ex Presidentes de la Sociedad.
 Los Expositores de la Ponencia Central proponentes de la Declaración.
 Miembros activos de la Sociedad.

**DECLARACIÓN DE MARACAIBO:
 CONTRATO SOCIAL DE LA SALUD**
 24 de Mayo de 2007

Nosotros, médicos internistas venezolanos, reunidos en la ciudad de Maracaibo con motivo del XIV Congreso de Medicina Interna, en el ejercicio de nuestra especialidad, como ciudadanos conscientes de los retos sin precedentes que imponen los cambios sociales, políticos y económicos al ejercicio de nuestra profesión, y guiados por el propósito de alcanzar el bien común y el logro del derecho a la salud de la sociedad, estamos decididos a contribuir mediante el perfeccionamiento de los valores internos de nuestra profesión, orientados por los principios éticos de no maleficencia, beneficencia, respeto a la autonomía de las personas y justicia, a cumplir los principios constitucionales y legales que amparan la salud de las personas y para alcanzar estos fines nos comprometemos a:

- 1. PARTICIPAR Y PROMOVER JUNTO CON LOS DEMÁS CIUDADANOS EN LA DETERMINACIÓN DE PRIORIDADES DE LA ASISTENCIA SANITARIA.**
 Los ciudadanos, los profesionales de la salud, y sobre todo los pacientes y las organizaciones que los

representan, tienen el derecho y el deber de participar de la forma más activa y solidaria en la determinación de prioridades que definan las condiciones de acceso a los servicios sanitarios justos y eficientes y que contribuyan a identificar, valorar y satisfacer las necesidades de salud.

- 2. ESTIMULAR LA DEMOCRATIZACIÓN FORMAL DE LAS DECISIONES SANITARIAS.**
 Como profesionales de la salud estamos dispuestos a cultivar el diálogo democrático, respetuoso y plural para construir y desarrollar un sistema sanitario centrado en los pacientes, mediante la creación y aplicación de leyes y de mecanismos formales que favorezcan una mayor implicación de los ciudadanos en la definición de las políticas públicas relacionadas con la asistencia sanitaria.
- 3. CONTRIBUIR A MEJORAR EL CONOCIMIENTO QUE TIENEN LOS PACIENTES SOBRE SUS DERECHOS BÁSICOS.**
 Facilitaremos y orientaremos la información y el conocimiento acerca de los derechos de los pacientes, tarea que constituirá una de las actividades fundamentales de la práctica profesional.
- 4. REALIZAR NUESTROS ACTOS PROFESIONALES EN RESGUARDO DE LOS INTERESES Y EN PROCURA DEL BIENESTAR DE LOS PACIENTES, CON GARANTÍA DEL CUMPLIMIENTO DE SUS DERECHOS BÁSICOS.**
 Hemos de garantizar la calidad de los actos médicos sustentados por el conocimiento científico y tecnológico y a la vez la asistencia humanitaria de la salud, para cuya evaluación se incluirá la correcta implementación de los derechos de los pacientes y las comunidades, que no podrán estar sujetos a los intereses de los profesionales de la salud o de otros grupos sociales.
- 5. PROPICIAR EL RECONOCIMIENTO DE LAS ORGANIZACIONES DE PACIENTES COMO AGENTES DE LA POLÍTICA SANITARIA.**
 Reconoceremos el papel de las asociaciones de pacientes y organizaciones que los representan en la implantación de las leyes relacionadas con la salud y fomentaremos una mejor comunicación entre sociedades científicas, administraciones sanitarias y los pacientes individuales.

6. TOMARNUESTRAS DECISIONES PROFESIONALES CENTRADAS EN EL PACIENTE.

Las decisiones sobre una intervención sanitaria estarán guiadas por el juicio médico, basado en el mejor conocimiento científico disponible y el juicio ético sustentado en principios y valores deontológicos, atendiendo siempre que sea posible a la voluntad expresada por el paciente, sus valores y preferencias explícitas sobre calidad de vida y los resultados esperables de las intervenciones.

7. INFORMAR, ORIENTAR Y EDUCAR A LAS PERSONAS MEDIANTE EL USO DE FUENTES DE INFORMACIÓN DE CALIDAD CONTRASTADA Y RESPETANDO LA PLURALIDAD DE LAS MISMAS.

Contribuiremos a aportar la información de calidad contrastada que los pacientes necesitan para la promoción de la salud, la prevención, tratamiento y rehabilitación de enfermedades, según criterios de acreditación explícito y proporcionado por profesionales, preferentemente médicos. Contemplaremos el respeto a la pluralidad de las diversas fuentes y agentes de información. La información validada tendrá que producirse en un lenguaje comprensible y adaptado a la capacidad de entendimiento de las personas.

8. OFRECER EL RESPETO Y LA CONFIANZA MUTUA COMO PILARES DE LA RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE.

Destacaremos la importancia de la relación médico-paciente como una relación fundamental del profesionalismo basada en el respeto a la dignidad de las personas y la confianza mutua, que conduce a la mejora y a la resolución de los problemas de salud y calidad de vida de los pacientes y de sus familiares. La

Sociedad Venezolana de Medicina Interna junto con otras asociaciones profesionales y las asociaciones de pacientes, contribuirán a mejorar esta relación y que ésta se produzca de forma más simétrica.

9. ADQUIRIR LA FORMACIÓN Y ENTRENAMIENTO ESPECÍFICO EN HABILIDADES DE COMUNICACIÓN PARA PROFESIONALES Y OTRAS DESTREZAS QUE PERFECCIONEN NUESTRO DESEMPEÑO PROFESIONAL.

Propondremos que los sistemas de salud y educación creen las condiciones de formación y entrenamiento específico en nuevas tecnologías y en habilidades de comunicación de sus profesionales y dentro de las organizaciones, para lograr una relación-comunicación médico-paciente más simétrica y satisfactoria para los pacientes; alcanzar otros componentes de la competencia necesarios para atender los nuevos desafíos profesionales, para lo que contribuiremos activamente mediante el desarrollo profesional continuo en los nuevos escenarios de trabajo.

10. A DECLARAR NUESTRA VOLUNTAD DE RESPETAR LOS VALORES, LA LIBERTAD Y LA AUTONOMIA DE LAS PERSONAS Y COMUNIDADES CONSCIENTES E INFORMADAS.

Las decisiones en el campo de la salud que admitan alternativas distintas según los valores y preferencias de grupos sociales y pacientes individuales, requerirán del compromiso y la tolerancia de una sociedad democrática y plural que respete la dignidad y la autonomía de sus miembros y aconseja avanzar en el desarrollo de medidas que faciliten la máxima armonía entre las opciones elegidas y las deseadas por los pacientes correctamente informados y las recomendadas bajo la responsabilidad de los profesionales de la salud.

Utilidad de los niveles de fibrinógeno, grosor de la Intima Media Carotídea Común e Índice Tobillo-brazo, como marcadores de severidad en el ictus isquémico agudo*

Gerardo Antonio Abreu M., Michelle Mercedes Goddard **

RESUMEN

Introducción: Existen numerosos factores de riesgo relacionados con la enfermedad cerebrovascular (ECV) isquémica. Algunos aumentan la viscosidad de la sangre y participan en el proceso de ateromatosis, como lo es el fibrinógeno. En la actualidad disponemos de técnicas no invasivas que permiten el diagnóstico precoz de lesiones ateroscleróticas como ultrasonografía doppler y el índice tobillo brazo (ITB), para identificar a los individuos en riesgo de padecer enfermedad vascular y actuar desde un punto de vista preventivo y terapéutico. **Métodos:** Se evaluaron 69 pacientes con diagnóstico de ictus isquémico agudo, de los cuales 53 cumplieron fueron incluidos; se les realizó mediciones séricas de fibrinógeno al ingreso, medición del grosor íntima media de la carótida común mediante la realización de un ultrasonido doppler carotídeo y el ITB. Se le aplicó la escala neurológica de NIHSS a su ingreso, para evaluar severidad del cuadro, así como una tomografía de cráneo. Diseñamos la siguiente ecuación para predicción de la escala NIHSS: $9,234+4,510(ITB)+0,026(\text{fibrinógeno})+5,860(GIM)$ **Resultados:** Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de fibrinógeno y el grosor

de la íntima media de la arteria carótida común, con el grado de severidad del ictus isquémico según la escala de NIHSS. **Conclusión:** Niveles altos de fibrinógeno y de grosor íntima media se relacionan con el grado de severidad del ictus isquémico agudo según la escala de NIHSS.

Palabras claves: Ictus isquémico, fibrinógeno, grosor íntima media, índice tobillo brazo, escala de NIHSS.

ABSTRACT

Background. There are many risk factors associated with ischemic cerebrovascular disease (ICD). Some, like fibrinogen, heighten blood viscosity and participate in the process of atheromatosis. There are currently non-invasive techniques that allow the early diagnosis of atherosclerotic lesions, like Doppler ultrasound and the ankle-brachial index (ABI) for the identification of subjects who are at risk of this disease, so that we can act to prevent and treat them. **Methods:** We evaluated 69 patients with ischemic acute stroke and 53 were included in our study; seric fibrinogen was measured at admission as well as, carotid intima-media thickness (IMT) by Doppler ultrasound and ABI. NIHSS score and brain CT were done to evaluate the severity of the event. We designed the following equation for prediction of severity by NIHSS score: $9,234+4,510(ABI)+0,026(\text{fibrinogen})+5,860(IMT)$. **Results:** There was a statistically significant correlation between levels of fibrinogen and intima media thickness according to NIHSS score. **Conclusion:** High levels of fibrinogen and intima media thickness correlate with the severity of acute ischemic stroke applying the NIHSS score.

Key words: ischemic stroke, fibrinogen, intima media thickness, ankle brachial index, NIHSS score.

* Trabajo Especial de Investigación galardonado con el premio Carlos Moros Ghersi en las Jornadas de Egresandos de Medicina Interna de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, Noviembre de 2007

** Hospital General del Este Dr Domingp Luciani, Caracas, Venezuela

INTRODUCCIÓN

En la actualidad existen factores de riesgo para aterosclerosis que han sido identificados o se encuentran en proceso de evaluación. Dentro de éstos se encuentran la determinación sérica del fibrinógeno y la proteína C reactiva (PCR), considerados como parámetros hemostáticos con propiedades aterogénicas.

Investigadores nacionales han demostrado la utilidad del PCR como marcador de inflamación en el ictus isquémico agudo, encontrando que aquellos pacientes con mayor severidad del evento isquémico, catalogado según la escala del National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), se asociaban con niveles más elevados de PCR¹.

Existen numerosos estudios que relacionan los niveles de fibrinógeno con la enfermedad aterotrombótica, especialmente con la enfermedad cerebrovascular (ECV) y se considera un factor de riesgo adicional a los tres factores convencionales de riesgo aterotrombótico más importantes como lo son hipertensión arterial, los niveles de colesterol y el tabaquismo. De igual manera se reconoce que cuando se desarrolla una placa aterosclerótica y se rompe, junto con la aparición de trombosis aguda que se genera en la búsqueda de la hemostasis del vaso lesionado, se presentan episodios vasculares isquémicos, ya sea en el corazón, cerebro o lecho vascular periférico; a esta patología se la conoce con el término de aterotrombosis. Un reporte reciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS), estima que la aterotrombosis fue la causa de aproximadamente 55 millones de muertes durante el año 2000^{2,3}. El estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) realizado en 1992, con una muestra de 15801 pacientes concluyó que la hiperfibrinogenemia es un fuerte predictor de enfermedad coronaria en ambos sexos y diferentes etnias⁴.

El estudio Framingham en 1993 con una muestra de 1315 pacientes, demostró que el fibrinógeno aumenta 10 mg/dL por cada 10 años de edad y se comporta como un factor de riesgo independiente en hombres y mujeres menores de 70 años. Igualmente se observó la incidencia de enfermedad coronaria tipo infarto agudo del miocardio e ictus isquémico con valores mayores a 312mg/dL. Así mismo el nivel de fibrinógeno Fgno aumenta con el consumo de cigarrillos, en relación directa con la cantidad⁵. El estudio PROCAM realizado en Alemania con una muestra de 2115 pacientes, describe que el nivel de fibrinógeno mayor de 288 mg/dL, es un factor de riesgo independiente para enfermedad aterosclerótica⁶. Sin embargo y a pesar de toda la evidencia existente,

su determinación rutinaria en la práctica médica de internistas, cardiólogos, intensivistas y otros especialistas, es limitado^{7,8,9}.

El fibrinógeno infiltra la pared arterial, siendo precursor de trombos intramurales de fibrina y responsable también de los trombos murales que se recubren en el endotelio y explican el crecimiento de la placa de ateroma. En el seguimiento de individuos presuntamente sanos, los episodios trombóticos agudos se presentaron en mayor proporción en quienes tenían niveles relativamente más elevados de fibrinógeno y factor VIIc¹⁰.

En la agregación plaquetaria, es capaz de ligarse a los receptores de glicoproteína IIb/IIIa de la membrana plaquetaria promoviendo la agregación y la formación del tapón plaquetario o trombo blanco. Los niveles elevados de fibrinógeno aumentan la velocidad de agregación y también de reactividad plaquetaria. El incremento del fibrinógeno induce la formación de trombos murales rígidos, fuertemente adheridos y poco susceptibles a la acción de la fibrinólisis endógena, además interfiere con los receptores de plasminógeno disminuyendo la capacidad del sistema fibrinolítico.

Existen múltiples factores que pueden modificar los niveles de fibrinógeno. Hay una correlación positiva entre el fibrinógeno plasmático y el nivel de lípidos aterogénicos como colesterol total y colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). A la vez se relaciona inversamente con el nivel de colesterol de las antiaterogénicas lipoproteínas de alta densidad (HDLc)⁸.

Los hipertensos tienen niveles de fibrinógeno relativamente más elevados que los normotensos. Hay una estrecha relación entre fibrinógeno e HTA como predictores de riesgo de ECV. Los pacientes que padecen síndrome metabólico presentan una significativa asociación entre niveles de insulinemia, resistencia a la insulina y nivel plasmático de fibrinógeno. Los diabéticos tipo 2 tienen niveles de fibrinógeno más elevados que la población que no la padece⁷.

Algunos fármacos disminuyen sus niveles, entre ellos los trombolíticos, antiagregantes plaquetarios como la ticlopidina, hipolipemiantes como los fibratos, betabloqueantes y la pentoxifilina. Por otra parte, sustancias reconocidas como capaces de disminuir eventos coronarios, como las estatinas, no lo modifican o lo aumentan transitoriamente⁸.

La comprensión de los complejos mecanismos por los cuales el fgno ejerce sus efectos patológicos sigue sin

estar del todo esclarecida, pero está bien establecido su papel como un importante marcador de enfermedad aterotrombótica. Se reconoce la aterosclerosis como enfermedad inflamatoria y por lo tanto una gran variedad de marcadores inflamatorios sistémicos están también relacionados con la ECV¹⁰.

La ECV se define como un déficit neurológico agudo que puede ser debido a isquemia en la mayoría de los casos (80 %) o de causa hemorrágica (20 %)¹¹. La oclusión de un vaso sanguíneo reduce el suministro de oxígeno y de glucosa al territorio vascular afectado. La isquemia causa una pérdida persistente de los potenciales de membrana y destruye alguna o todas las neuronas selectivamente vulnerables dentro del lecho vascular afectado. Cuando la isquemia dura más de 1 hora, el infarto comienza en la zona central con el flujo circunferencial, para lograr su máximo volumen¹¹.

La ECV es una de las causas más importantes de mortalidad y morbilidad. Según la OMS, constituye la tercera causa de muerte en los países industrializados y la primera causa de invalidez a nivel mundial¹². En Venezuela, para el año 1998 se registraron 13.989 casos de ECV, con una tasa de 60%, representando la tercera causa de muerte según el Ministerio de Salud y Desarrollo Social¹³. Según el registro del programa Ictus del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, Hospital Domingo Luciani, durante el período 15 de diciembre 2004 al 15 de noviembre 2005, se reportaron 256 casos de ictus, de los cuales 177 fueron isquémicos y el resto hemorrágicos, con una tasa de mortalidad reportada para el ictus isquémico de 6,25%.

La cuantificación de la severidad del ictus se valora con la escala de NIHSS, que evalúa el nivel de conciencia, función visual, motora, sensorial, atención y lenguaje y puede ayudar a medir el empeoramiento del ictus¹⁴.

La introducción de nuevas técnicas no invasivas en el diagnóstico precoz de lesiones ateroscleróticas como resonancia magnética nuclear, ecografía intracoronaria y transesofágica, aunque no sustituyen a la coronariografía, permiten identificar a los individuos en riesgo de padecer ECV y actuar desde un punto de vista preventivo y terapéutico¹⁵.

En 1986, *Pignoli* publica un estudio donde identifica la interfase lumen íntima, así como la media adventicia en disecciones aórticas. La presencia en la imagen ultrasonográfica, de 2 líneas ecodensas en la pared posterior arterial, se le denominó Patrón Doble Línea. A partir de este trabajo aparecieron otros que median entre

el inicio del borde delantero de la primera línea ecodensa y el borde delantero de la segunda línea, a esto se le denominó grosor íntima media (GIM), y se encontró que se relacionaba de manera proporcional con diferentes fases de desarrollo de aterosclerosis¹⁶.

La imagen longitudinal obtenida por ultrasonido de una arteria, colocando el transductor perpendicular al vaso, muestra una serie de "líneas" ecogénicas y de "espacios" ecolúcidos. El GIM se mide desde el borde inicial de la interfase lumen íntima hasta el borde inicial de la interfase media-adventicia. El valor promedio de por lo menos 5 medidas en cada carótida debe ser, en condiciones normales, menor de 1 mm. Existen varios métodos automatizados de medida que eliminan la subjetividad manual y permiten una mayor precisión¹⁷. El GIM límite entre lo patológico y lo aceptable como normal es aproximadamente entre 0,6 y 1 mm. y es posible que se logre regresar o al menos detener su crecimiento, con medidas adecuadas¹⁸.

En cuanto al riesgo de ECV, los pacientes del ARIC con GIM entre 1 y 0,6 mm tuvieron un riesgo de 8,5 veces en mujeres y de 3,6 en hombres, ambos estadísticamente significativos. Aunque es importante señalar que, en este caso, el riesgo mayor está determinado por las características de las placas ateromatosas más que por el GIM o por la estenosis. Las placas de mayor riesgo son las llamadas "blandas", que son aquellas con una cubierta fina fibrosa y una matriz lipídica no ecogénica; mientras que las de menor riesgo son las fibróticas con mucho calcio y homogéneas⁴.

Desde el punto de vista ultrasonográfico, las placas ateroscleróticas se pueden clasificar en 5 tipos:

- I. Uniformemente anecoica,
- II. Predominantemente anecoica,
- III. Predominantemente hiperecoica,
- IV. Uniformemente hiperecoica,
- V. Inclasificable.

Esta clasificación tiene importancia pronóstica, ya que permite conocer las características físicas de las placas¹⁸.

El índice tobillo/brazo (ITB), es una relación entre la presión sistólica, tomada en el brazo y en el tobillo. Si su valor es menor de 0,9 se considera que el paciente tiene enfermedad vascular sistémica y el riesgo IAM ó ECV está considerablemente aumentado¹⁹.

En el estudio de Framingham se demostró que la reducción del índice tobillo/brazo se asocia a su vez con el riesgo

de ictus o accidente isquémico transitorio en el anciano. Además, no sólo la reducción del ITB por debajo de 0,9 sino también su incremento mayor de 1,3, son signos de enfermedad arterial periférica (EAP)²⁰.

Después de 5 minutos en posición decúbito supina, se mide la presión arterial sistólica (PAS) en ambos brazos y se selecciona para el cálculo del ITB (denominador) el valor más alto. Posteriormente se mide en cada pierna la PAS de la tibial posterior y de la pedia, tomando como referencia para el cálculo del ITB individual de cada pierna (numerador), el valor más alto (ya fuese la pedia ó la tibial). Se registra el ITB tanto de la pierna izquierda como de la derecha, considerándose, con fines de valoración del riesgo cardiovascular global del paciente, el valor más bajo de los 2 lados. Se define un ITB como bajo cuando su cifra era $< 0,9$. Teniendo en cuenta la posible relación de un ITB elevado ($> 1,4$) con una arteria de pared rígida, incompresible, afectada de arteriosclerosis, cuya presencia se ha asociado con un peor pronóstico, los valores de ITB $> 1,4$ también fueron evaluados como anormales. Por tanto, se establecieron las siguientes categorías del ITB: a) bajo, $< 0,9$; b) normal, $0,9-1,4$; c) alto, $> 1,4$, y d) patológico, $< 0,9$ ó $> 1,4$ ²⁰.

En un intento para mejorar la prevención futura de la ECV, diversos estudios epidemiológicos han explorado una serie de nuevos factores de riesgo para enfermedad coronaria. De esos factores, los que más atención han recibido son: niveles de lipoproteínas, niveles de homocisteína, función fibrinolítica (niveles de activador tisular del plasminógeno y antígenos inhibidores del activador del plasminógeno) y marcadores inflamatorios tales como fibrinógeno y PCR²¹.

A pesar de elevada incidencia y severidad del ictus isquémico, existen pocos trabajos acerca de los índices pronósticos de esta enfermedad en su etapa aguda, de manera que el clínico no cuenta con criterios apropiados para responder a los pacientes y sus familiares con respecto a la posibilidad de recuperación²².

Se ha estudiado la relación entre demencia y niveles de fibrinógeno y se encontró asociación entre demencia y con los niveles más elevados de fibrinógeno^{23,24}.

Hasta la fecha, se han realizado varios estudios sobre la asociación del fibrinógeno y otros factores de riesgo para ECV, incluyendo la medida del GIM de la arteria carótida sin que exista aún un consenso definitivo al respecto. No existe un estudio que describa la asociación entre los niveles séricos de fibrinógeno con el grado de severidad y extensión del ictus isquémico en pacientes

aparentemente sanos o con comorbilidad bien controlada, ni su correlación con la medida del GIM de la arteria carótida común, por lo cual parte nuestro interés sobre el tema.

OBJETIVOS

General

Establecer la correlación que existe entre los valores de fibrinógeno plasmático, la medida de la capa íntima y media de la arteria carótida común y el índice tobillo brazo, con el grado de severidad del ictus isquémico agudo.

Específicos

- Establecer la distribución de pacientes con ictus isquémico según edad, sexo, niveles de fibrinógeno, grosor íntima media de la carótida común, índice tobillo brazo, NIHSS y tipo de ictus.
- Establecer la relación de los niveles de fibrinógeno con el grado de severidad del ictus isquémico agudo.
- Correlacionar la medida de la capa íntima - media de la arteria carótida común, con el grado de severidad del ictus isquémico al ingreso a emergencia.
- Correlacionar el índice tobillo brazo, con el grado de severidad del ictus isquémico al ingreso a emergencia.
- Correlacionar la medida de la capa íntima y media de la arteria carótida común con los valores de fibrinógeno en los pacientes con ictus isquémico.
- Correlacionar el índice tobillo brazo común con los valores de fibrinógeno sérico.

HIPÓTESIS

Si existe una relación demostrada entre los niveles de fibrinógeno plasmático y la medida del grosor de la capa íntima y la media de la arteria carótida común con la enfermedad aterotrombótica, entonces los pacientes que presenten ictus isquémico agudo deberán presentar alteraciones en los valores del fibrinógeno sérico, al igual que aumento del grosor de la capa íntima media de la arteria carótida común con alteraciones del índice tobillo brazo, y éstos serán mayores dependiendo de la severidad del ictus.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo-analítico, de corte transversal, prospectivo, de 4 meses de duración, sin manipulación de las variables y con exposición de lo encontrado, tipo observacional.

El universo estuvo comprendido por 69 pacientes con edades comprendidas entre los 18 y 85 años que ingresaron a la emergencia de Medicina Interna del hospital Dr. Domingo Luciani (HDL) desde Abril a Julio 2007, con diagnóstico de ictus isquémico de los cuales sólo 53 pacientes conformaron la muestra total en estudio. A ellos se les midió al ingreso, niveles séricos de Fgno, medición del GIM de la carótida común mediante la realización de un ultrasonido doppler carotídeo y del índice tobillo-brazo (ITB). Se aplicó la escala neurológica de NIHSS a su ingreso, para evaluar severidad del ictus y TAC de cráneo.

Criterios de Inclusión

- Pacientes con edades comprendidas entre 18 y 85 años con diagnóstico de ictus isquémico con comprobación tomográfica que ingresaron a la emergencia del Hospital Domingo Luciani.

Criterios de Exclusión

1. Pacientes con ictus hemorrágico.
2. Patologías hematológicas y estados procoagulantes como neoplasias.
3. Pacientes que reciban tratamiento con anticoagulantes orales.

La evaluación de los pacientes y la recolección de la muestra se realizó en el área de la emergencia de adultos del HDL y previo consentimiento informado, se procedió a recolectar datos propios del paciente mediante un instrumento que contenía la ficha patronímica, antecedentes patológicos pertinentes y examen físico. Se aplicó la escala de NIHSS para evaluar su compromiso neurológico y se realizó toma de tensión arterial en miembros superiores e inferiores para calcular el ITB. Se procedió a clasificar al paciente de acuerdo al subtipo de ictus isquémico utilizando la clasificación del OCSF (*Oxfordshire Community Stroke Project*) en 4 tipos²⁵:

- 1) Infarto cerebral del territorio anterior total o TACI (*Total Anterior Circulation Infarct*): El paciente presenta un déficit caracterizado por signos de disfunción cerebral superior (afasia, alteraciones visuoespaciales, discalculia), hemianopsia homónima y déficit motor y/o sensitivo ipsilateral que afecta pierna, brazo y cara o al menos a dos de estas tres localizaciones.
- 2) Infarto cerebral del territorio anterior parcial o PACI (*Partial Anterior Circulation Infarct*): Se caracteriza clínicamente por presentar dos de los tres criterios del TACI, disfunción cerebral superior aislada o

un déficit motor/sensitivo más restringido que el clasificado como LACI (por ejemplo, limitado a una sola extremidad o a la cara y la mano, sin afectar al resto del brazo)

- 3) Infarto del territorio posterior o POCI (*Posterior Circulation Infarct*): Precisa que el paciente cumpla alguno de los cinco criterios siguientes: afectación ipsilateral de pares craneales con déficit motor y/o sensitivo contralateral, déficit motor y/o sensitivo bilateral, trastorno de los movimientos conjugados oculares, disfunción cerebelosa sin déficit piramidal ipsilateral (como por ejemplo hemiparesia atáxica), o hemianopsia homónima aislada.
- 4) Infarto lacunar o LACI (*Lacunar Infarct*): Cuando no existen signos de afectación cortical (afasia u otros datos de disfunción cerebral superior) ni hemianopsia homónima y la clínica del paciente es la de uno de los síndromes lacunares clásicos (hemiparesia pura, hemidéficit sensitivo puro, hemidéficit sensitivo y motor, hemiparesia atáxica y disartria-mano torpe).

Se midieron los niveles de Fibrinógeno en las primeras 24 horas con el reactivo DADE. Se solicitó tomografía computarizada (TC) de cráneo en las primeras 24 horas y se realizó medición del GIM de la arteria carótida común por ultrasonido doppler vascular; equipo Aloka 400, con un transductor lineal multifrecuencial, de 5 a 10 MHz, en el servicio de radiodiagnóstico del HDL.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se obtuvo una muestra probabilística cuyo cálculo se realiza por la siguiente fórmula: $n = z^2 \cdot p / q / e^2$ y posteriormente se aplicó azar sistémico por tabla de números aleatorios, lo que definió las unidades de análisis que conformaron la (n) de nuestro estudio.

Todos los datos obtenidos fueron procesados con el programa SPSS 13, realizándose el siguiente tratamiento estadístico: descriptivo: detalle de las características de la muestra estudiada, incluyendo media, varianza, curtosis, asimetría, rango y recorrido de las variables analizadas. Análisis correlacional: para establecer el coeficiente de Pearson para cada una de las variables estudiadas. Análisis de regresión lineal múltiple: para construir una fórmula predictiva para la severidad del NIHSS

RESULTADOS

Se evaluaron 69 pacientes, de los cuales 53 cumplieron con los criterios para ser incluidos en la investigación. El 55% de la muestra era del género masculino.

UTILIDAD DE LOS NIVELES DE FIBRINÓGENO

El promedio de edad fue de 63,64 años (DE + 11,47) con un rango entre los 39 y 88 años. En cuanto a la distribución estadística de los valores de edad con respecto a la curva de normalidad, la variable tiene un valor de curtosis ó apuntalamiento de -0,418, este valor representa una de las características de la curva de distribución normal siendo en este caso de tipo platicúrtica ó lo que es lo mismo, una curva de distribución muestral achatada o aplanada con respecto a la curva de distribución normal, otro estadígrafo extraído del conjunto de unidades observacionales es la asimetría, representada en el cuadro con la denominación “Skewness” (asimetría) y ésta representa la ubicación de la media, modo y mediana de la muestra dentro de la

curva de distribución normal, para el caso del presente estudio, el valor corresponde a -0,171 es decir, una curva asimétrica a la izquierda.

En cuanto comportamiento del grado de severidad del ictus según escala NIHSS, se obtuvo una puntuación promedio de 10,64 puntos (DE + 4,938), con un rango entre 2 y 22; mostrando una distribución platicúrtica y desviación a la derecha, en otras palabras, se puede afirmar que el paciente promedio tuvo un evento cerebrovascular moderado. El resto de las características generales de la muestra. (Tabla 1)

Tabla 1
Características generales de los pacientes con Ictus isquémico

	N	Rango	Min	Max	Media	DE	Varianza	Skewness	Curtosis
Edad	53	49	39	88	63,64	11,473	131,619	-1,71	-,418
TAS	53	121	89	210	142,77	22,298	497,179	,529	,845
TAD	53	80	60	140	88,36	14,576	212,465	,896	2,017
FC	53	64	54	118	82,96	11,220	125,883	,230	1,188
FR	53	9	15	24	18,57	2,024	4,097	,595	,184
NIHSS	53	20	2	22	10,64	4,938	24,388	,119	-,503
ITB	53	,60	,70	1,30	,9200	,16908	,029	,768	-,464
Fibrinógeno	53	500	178	678	378,81	98,207	644,579	,464	,726

En cuanto a las variables TAS (tensión arterial sistólica) y TAD (tensión arterial diastólica), la media para la TAS se ubicó en 142,77 + 22,29 mmHg, (mínimo 89 y máximo 210 mmHg), con una curva de distribución platicúrtica y asimetría a la derecha; mientras que para la TAD 88,36 + 14,576 mmHg con un rango entre 60 y 140 mmHg, con distribución platicúrtica y desviación a la derecha. Partiendo de lo anteriormente expuesto y de acuerdo con la clasificación del JNC-7 (Séptimo Informe del Comité Nacional Conjunto en Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial), es evidente la presencia de un conjunto de individuos afectados de HTA en estadio 1.

Con respecto a la variable ITB, la puntuación promedio fue de 0,9200 (DE + 0,16908) con un valor mínimo de 0,70 y un máximo 1,3; con distribución platicúrtica y desviación a la derecha, en este sentido la definición aceptada como relación ITB normal, es la comprendida entre 0,9 a 1,4; de allí el valor medio hallado en la muestra de 0,92 permanece en el rango no patológico.

El promedio de los niveles de Fibrinógeno en nuestros pacientes fue de 378,81 mg/dL (DE + 98,207 mg/dL) con un rango entre 178 y 678 mg/dL, con distribución

platicúrtica y desviación a la derecha, valores que revelan al conjunto de unidades observacionales como de alto riesgo cardiovascular en razón de una media de 378,81 mg/dL que supera el límite superior considerado normal.

Referente a la variable GIM, la puntuación promedio fue de 1,005 + 0,2291 mm con rango entre 0,5 y 1,5 mm, con distribución platicúrtica y desviación a la derecha, de allí que sea posible afirmar que la media del GIM se encuentra dentro límite superior considerado normal, ya que la literatura médica mundial no es taxativa acerca del número de decimales y en razón de que por principio matemático en el mejor de los casos el redondeo no superaría 1,01 mm.

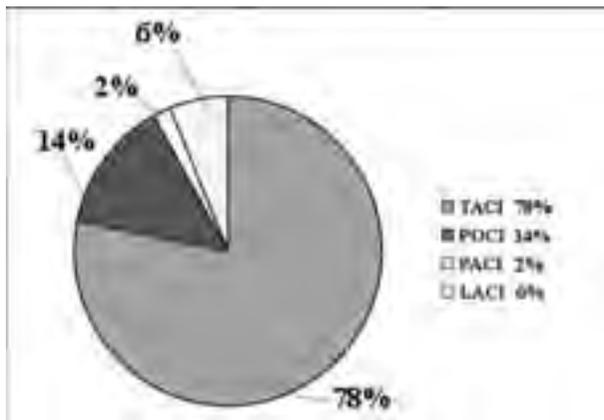
Resumiendo, la muestra puede ser definida de forma patobiográfica por un promedio de individuos en la séptima década de la vida, quienes consultaron en el contexto de un ictus isquémico moderado según la escala NIHSS, con factores de riesgo positivos para enfermedad cardiovascular dados por HTA estadio 1 y niveles elevados de Fgno, con valores normales de las variables GIM e ITB.

En cuanto a la distribución neuroanatómica de las lesiones cerebrovasculares se observó que el mayor porcentaje

correspondió a ictus isquémicos agudo tipo TACI con 78% y en segundo lugar los tipo POCI con 14 %.
(Gráfico 1).

Gráfico 1

Distribución según el subtipo de Ictus isquémico agudo



Para analizar los resultados obtenidos al cruzar las variables: índice tobillo-brazo (ITB), fibrinógeno (Fbr) y grosor íntima media (GIM), con el puntaje obtenido en la escala NIHSS, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson, representado con la letra r en el argot estadístico, este estadígrafo nos permite observar como se comporta una variable con respecto a otra; seguidamente se analizaron uno a uno los valores de r para cada correlación, dichos resultados se encuentran expresados en la Características Generales de los pacientes con Ictus isquémico agudo. (Tabla 2)

Tabla 2

Correlaciones de Fibrinógeno, ITB y Grosor Íntima Media con la escala de NIHSS en pacientes con Ictus isquémico agudo

		NIHSS	Fibrinógeno	ITB	GIM
NIHSS	r	1	,657	,314	,4813
	Sig		,000	,022	,000
	N	53	53	53	53
Fibrinógeno	r	,657	1	,254	,374
	Sig	,000		,067	,006
	N	53	53	53	53
ITB	r	,314	,254	1	,105
	Sig	,022	,067		,453
	N	53	53	53	53
GIM	r	,481	,374	,105	1
	Sig	,000	,006	,453	
	N	53	53	53	53

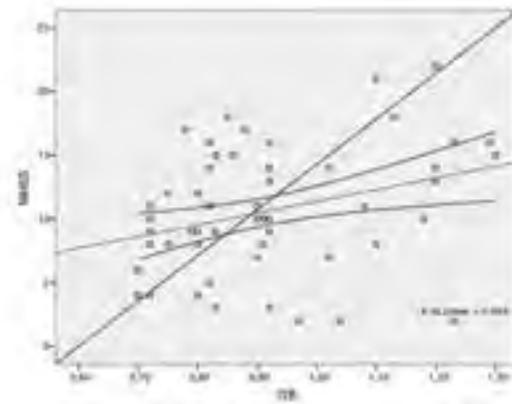
La primera correlación a estudiar es la existente entre el puntaje de NIHSS y el ITB, para ello basta con observar el valor de r en la intercepción entre la línea y columna

correspondiente a los nombres de las variables, siendo este $r= 0,314$, entendiendo que la correlación de Pearson corresponde a un número entre 0 y 1, que mientras más cerca del 1, mayor y más perfecta es la asociación entre dos variable, de allí que para el caso de la asociación ITB/NIHSS (Gráfico 2), el valor se limita a 0,314; es decir, sólo en el 31,4 % de los casos existe una relación obvia, no obstante desde el punto de vista estadístico este nivel se corresponde con una asociación o correlación directamente proporcional positiva leve a moderada, dicho valor se corresponde con un valor de $p<0,05$ en un análisis de dos colas.

Este grado de asociación está representado en un grafico de dispersión, sobre el cual se ejemplifica cada una de las observaciones a manera de círculos, trazándose una diagonal que conecta el ángulo inferior-izquierdo con el supero-derecho de la gráfica y que representa la asociación ideal o perfecta ($r=1$); mientras que la línea roja representa la asociación encontrada dentro de la muestra analizada, dicha línea esta cercada por dos líneas una superior a manera de arcos y que se corresponde con el estadígrafo r^2 ($r^2= 0,099$) que representa los limites superiores e inferiores dentro de los cuales puede variar el valor de r ($r= 0,314$).

Gráfico 2

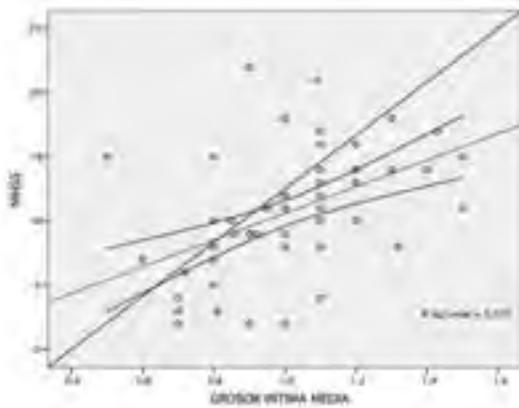
Correlación entre el ITB y la escala de NIHSS en los pacientes con Ictus isquémico agudo



La segunda correlación a estudiar es la existente entre el puntaje de NIHSS y el GIM (Gráfico 3) donde el valor de $r = 0,418$; correspondiendo a una asociación o correlación directamente proporcional positiva moderada, en un análisis de dos colas con un valor de $p<0,01$, es decir altamente significativo. Desde el punto de vista pictográfico el estadígrafo, r^2 ($r^2= 0,232$) representa los límites superiores e inferiores dentro de los cuales puede variar el valor de r ($r= 0,418$).

Gráfico 3

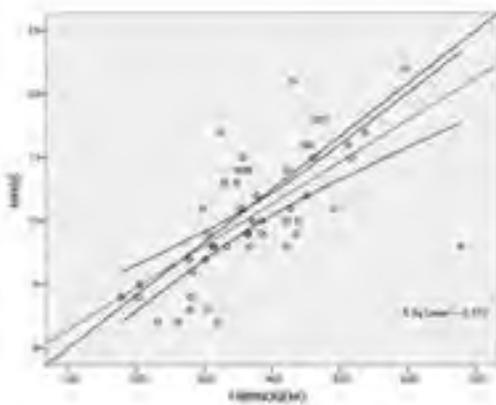
Correlación entre el grosor intima media y la escala de NIHSS en los pacientes con Ictus isquémico agudo



La tercera correlación hallada es la existente entre el puntaje de NIHSS y fibrinógeno (Gráfico 4) donde el valor de $r = 0,657$; correspondiendo a una asociación o correlación directamente proporcional positiva moderada a alta, en un análisis de dos colas con un valor de $p < 0,01$, es decir altamente significativo. Desde el punto de vista pictográfico el estadígrafo r^2 ($r^2 = 0,432$) representa los límites superiores e inferiores dentro de los cuales puede variar el valor de r ($r = 0,657$).

Gráfico 4

Correlación entre los niveles de fibrinógeno y la escala de NIHSS en los pacientes con Ictus isquémico agudo

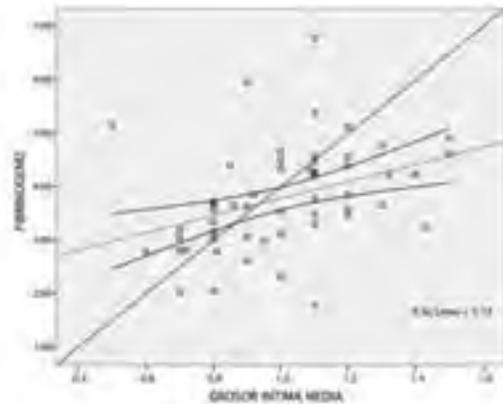


La cuarta correlación encontrada es la existente entre el puntaje de Fgno y el GIM (Gráfico 5) donde el valor de fue $r = 0,374$; correspondiendo a una asociación o correlación directamente proporcional positiva leve a moderada, en un análisis de dos colas con un valor de

$p < 0,01$, es decir altamente significativo. Desde el punto de vista pictográfico el estadígrafo r^2 ($r^2 = 0,14$) representa los límites superiores e inferiores dentro de los cuales puede variar el valor de r ($r = 0,374$).

Gráfico 5

Correlación entre los valores de fibrinógeno y el grosor intima media en pacientes con Ictus isquémico agudo



Las correlaciones antes planteadas nos llevan a desarrollar una exploración más profunda, considerando la compleja interrelación entre las distintas variables, para lo cual se aplicó un análisis de regresión lineal múltiple, con el fin de determinar la ecuación de la pendiente, de tal forma que sea posible predecir el puntaje de la escala NIHSS en pacientes en los cuales aún no se ha presentado el evento cerebrovascular, con tal fin se investigaron siete posibles modelos resumidos en la Tabla 3.

De los 7 modelos planteados se decidió escoger al número seis debido en primer término al grado de exactitud que este mostró, cercano al 72 %, si bien es evidente la existencia de otros modelos con mayor grado de exactitud (correlación), también es cierto que los 5 primeros modelos contemplan variables poco estables en el tiempo, tales como FC, FR, TAS y TAD; de allí que para un predicción más o menos exacta, esta inconstancia de las variables (inconstancia espontánea, sin necesidad de intervención farmacológica o clínica) afecta el modelo de manera negativa, por otra parte, la variable edad, al ser sumada al modelo, no mejora la correlación y/o exactitud del modelo cuando se consideran las variables ITB, GIM y fibrinógeno

Finalmente tomando en consideración al modelo número 6 se elaboró la siguiente ecuación, a la que se denominó

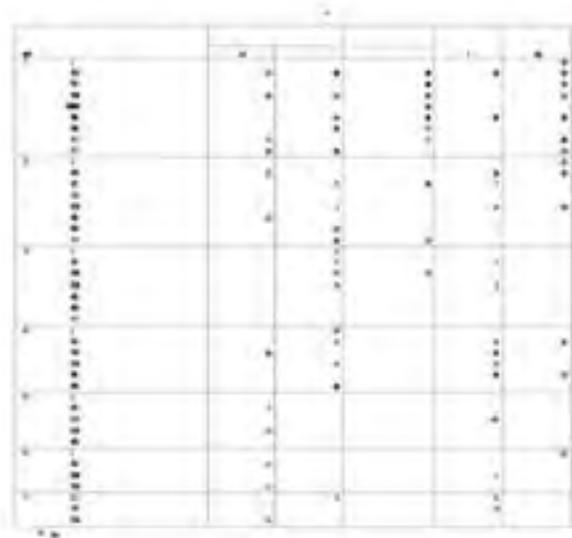
“ECUACION DE GODDARD-ABREU PARA LA PREDICCIÓN DEL SCORE DE NIHSS EN EL ICTUS”, estructurada en torno a una constante cuyo valor es -9,234 más la constante 4,510 por el valor del ITB cuantificado más 0,026 por el valor del Fgno sérico más 5,86 por el GIM.

ECUACION DE GODDARD-ABREU PARA LA PREDICCIÓN DEL SCORE DE NIHSS

Pronóstico de NIHSS = $-9,234 + 4,510 (\text{ITB}) + 0,026 (\text{fibrinógeno}) + 5,860 (\text{GIM})$

Tabla 3

Modelos para el cálculo de la pendiente de la curva analizados según las variables estudiadas en los pacientes con ictus isquémico agudo.



DISCUSIÓN

En nuestra investigación se observó que la edad promedio de los pacientes evaluados con ictus isquémico agudo durante el periodo de estudio fue de 63,64 años y se encontró que el sexo masculino fue el más frecuentemente afectado en un 54,7 %. Este hallazgo es muy similar a lo descrito en el estudio de Otero (2003), en donde el promedio de edad de los pacientes estudiados fue de 65,15 años y el mayor número de casos eran masculinos¹.

La media de los niveles de fibrinógeno en nuestro estudio fue de 378,61 mg/dL y se evidenció estrecha relación positiva entre el fibrinógeno y la severidad del ictus utilizando la escala de NIHSS, siendo esto un hallazgo relevante, ya que existen pocos estudios donde se ha investigado esta relación. En un estudio comparable realizado por Di Napoli M. (2001), encontró que aquellos pacientes con niveles más elevados de Fibrinógeno y PCR, presentaron un mayor índice de mortalidad²⁶. Diferentes estudios han evaluado la asociación entre los niveles de fibrinógeno y el riesgo de ictus, así en el estudio Framingham (1993) los niveles de fibrinógeno mayores a 312 mg/dL, mostraron ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo tanto de enfermedad coronaria como de ictus isquémico⁵. De manera similar Eidelman R. y col. (2003), describe que en pacientes con ictus isquémico agudo, el valor promedio de fibrinógeno fue 360 mg/dL; de igual forma menciona que los pacientes con niveles mayores de 300 mg/dL, 4% desarrollaron ictus isquémico, al contrario de los que tenían niveles menores donde la ECV se presentó sólo en el 1% de la población estudiada²⁷. No obstante, Sato y colaboradores quienes evaluaron 12.806 de diferentes provincias de Japón para determinar niveles de fibrinógeno y su efecto como factor de riesgo en ictus tanto isquémico como hemorrágico, encontraron que el promedio del fibrinógeno fue 284,1 mg/dL, además de no encontrar una asociación positiva entre el ictus isquémico y niveles de fibrinógeno²⁸.

Con respecto al grado de severidad del ictus evaluado a través de la escala de NIHSS, se encontró que la mayoría de los pacientes tenían un déficit moderado, con una media de 10,64 puntos, a diferencia de lo que se observó en el estudio de Otero, quien citó en su investigación que el 53 % de los pacientes presentaron al momento del ingreso un déficit leve¹.

Es bien conocido que el GIM de la arteria carótida común se considera un factor de riesgo importante de ECV y cardiovascular. Sin embargo, en un estudio realizado por Ebrahim, y col (1999) encontró que existe mayor riesgo de padecer enfermedad cerebrovascular en aquellos pacientes que presenten, no sólo aumento del GIM, sino en aquellos que demostraran placas ateromatosas en el estudio ultrasonográfico de las arterias carótidas, principalmente en el área de su bifurcación²⁹. En nuestro estudio se observó un valor medio del GIM de la arteria carótida común de 1,0 con una correlación positiva significativa entre éste y el NIHSS de 0,481.

Existe una relación estrecha entre los niveles de Fgno y el GIM de la arteria carótida común, como bien lo describe

Martínez-Vila (2003) quien señala la relación de estos dos factores y considerándolos como factores de riesgo independientes para la aterosclerosis con una correlación positiva ($r=0,24$ $p<0,01$)³⁰, muy similar a lo observado en nuestro estudio en donde se encontró una correlación positiva media entre los mismos factores ($r=0,432$ $p<0,01$).

Según los resultados del estudio de Framingham (1993), el ITB fue catalogado como factor de riesgo de ECV, considerándolo inversamente proporcional al riesgo de sufrir un ictus o un TIA, demostrando que con niveles bajos de ITB los pacientes presentaron mayor número de eventos isquémicos cerebrales, similar a lo observado Nakano T, Ohkuma H, y col (2004), observaron correlación positiva entre niveles bajos de ITB y el riesgo de presentar ECV de tipo isquémico^{31,32}. Sin embargo en nuestro estudio se observó una media de ITB de 0,92, sin encontrar correlación importante con el grado de severidad del ictus. ($r=0,31$, $p<0,05$).

CONCLUSIONES

1. Se pudo observar una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de fibrinógeno y del GIM de la arteria carótida común, con el grado de severidad del ictus isquémico según la escala de NIHSS. De igual manera se encontró una correlación positiva entre los niveles del GIM con los niveles de fibrinógeno.
2. Se determinó un modelo estadístico que comprende tres de las variables en estudio, los niveles de fibrinógeno, ITB, y GIM carótida común y se construyó una ecuación denominada Goddard-Abreu, que permitirá predecir un valor aproximado de la escala de NIHSS, antes que ocurra el evento isquémico cerebro vascular.

REFERENCIAS

1. Otero A, Otero P. Marcadores inflamatorios y bioquímicos de la evolución del ictus isquémico agudo. *Medicina Interna*, Caracas 2003; 19(1): 48-55.
2. Izaguirre R, Zaldívar H. El fibrinógeno como factor de riesgo cardiovascular. *Arch Cardiol Mex* 2003; 73:7-10. Disponible en: www.medigraphic.com/espanol/e-htms/e-archi/e-ac2003/e-ac03-1/e1-ac031.htm.
3. Ardissino D et al. Coagulation markers and outcomes in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1998; 136: 7-18. Disponible en: [//www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
4. Folsom AR, Wu KK, Shahar E, Davis CE. Association of hemostatic variables with prevalent cardiovascular disease and asymptomatic carotid artery atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Arterioscler Thromb*

- 1993;13(12):1829-36
5. Kannel W.B., Wolf P.A., Castelli W.P., D'Agostino R.B. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1987; 258:1183-86.
6. Heinrich J, Balleis L, Schulte H, Assmann G, Van De Loo JCW. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk: Results for the PROCAM. Study in healthy men. *Arterioscler Thromb* 1994;14:54-9.
7. Ernest E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993;118: 956-63.
8. Green F. Fibrinogen polymorphism and atherothrombotic disease. *Ann NY Acad Sci* 2001;936:549-59.
9. Almeida D, Pifano B. Manual de Cardiología Clínica. Caracas: 1985.
10. Scherle-Matamoros C, Nasiff-Hadad A., Pérez-Nellar J. Algunos factores hemorreológicos en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica. *Rev Neurol* 1999; 28: 377-9.
11. Troccoli M. Enfermedad cerebrovascular isquémica. Prevención y clasificación. *Medicina Interna (Caracas)*. 2001;11-22.
12. Broderick J, Phillips S, Whisnant J, y col. Incidence Rates of Stroke in the eighties: The End of the Decline in Stroke. *Stroke*. 1989;20:577-82.
13. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Dirección de Vigilancia Epidemiológica. Situación de morbilidad en Venezuela 1998.
14. Avila B., Medina M., Sierra M. Factores asociados con complicación y mortalidad intrahospitalaria en la enfermedad cerebrovascular aguda. *Revista Médica de los postgrados de Medicina*, 2006; 9(2): 284-95
15. Niessen SE, Gurley JC, Grines CL. Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999;84:1087-99.
16. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall. A direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74:1399-406.
17. Wendelhag I, Liang Quan, Gustavsson T. A new automated computerized analyzing system simplifies readings and reduces the variability in ultrasound measurement of intima-media thickness. *Stroke* 1997;28:2195-200.
18. Montauban van Swijndregt AD, Elbers HR, Moll FL. Ultrasonographic characterization of carotid plaques. *Ultrasound Med Biol* 1998;24(4):489-93.
19. Nakano T, Ohkuma H, Susuki S. Measurement of Ankle Brachial Index for Assessment of Atherosclerosis in patients with Stroke. *Cerebrovascular Disease*; 2004; 17:212-17.
20. Tsai A, Folsom A, Rosamond W and Jones D. Ankle Brachial Index and 7 year Ischemic Stroke Incidence: The ARIC Study. *Stroke Journal of the American Heart Association*. 2001;32:1721-24.
21. Iglesias I, Garriz J, et al. Recurrencia del síndrome coronario agudo durante el seguimiento y concentraciones de fibrinogeno en la hospitalización inicial. Departamento de Cardiología Hospital de León, España. Julio. 1999; 234-239.
22. Troccoli M, Guadas A., Contreras R., Guía P. Indices pronósticos en la enfermedad cerebrovascular aguda. *Medicina Interna (Caracas)* 1986; 2 (4):237-42.

23. Oijen M., Witteman J., Hoffman A., Koudstaal P., y col. Fibrinogen is associated with an increased risk of Alzheimer Disease and vascular dementia. *Stroke*. 2005;36:2637-41.
24. Aono Y., Okhubo T., Kikuya M., y col. Plasma Fibrinogen, Ambulatory Blood Pressure, and Silent Cerebrovascular Lesions. The Ohasama Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:.
25. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521-6.
26. Di Napoli, Papa F, Bocola V. Ischemic Stroke Prognostic Influence of Increased C-Reactive Protein and Fibrinogen Levels in Ichemic Stroke. *Stroke* 2001;32:133-138
27. Eidelman R, Hennekens C. Fibrinogen: a predictor of stroke and marker of atherosclerosis. *European Heart Journal* 2003; 24: 499-500
28. Sato S., Iso H., Noda H., y col. Plasma Fibrinogen concentrations and risk of stroke and its subtypes among Japanese men and women. *Stroke*.2006;37;2488-92.
29. Ebrahim S., Papacosta O., Whincup P., y col. Carotid Plaque, Intima Media Thickness, Cardiovascular Risk Factors, and Prevalent Cardiovascular Disease in Men and Women. *Stroke*. 1999;30; 841-50.
30. Martínez- Vila E., Páramo J., Beloqui O., et al. Independent association of Fibrinogen UIT Carotid Intima-Media Thickness in Asymptomatic Subjects. *Cerebrovascular Diseases* 2003; 16 (4):356
31. Nakano T, Ohkuma H, Suzuki S. Measurement of Ankle Brachial Index for Assesment of Atherosclerosis in Patients with Stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2004; 17: 212-17.
32. Murabito J., Evans J., Larson M., y col. The Ankle-Brachial Index in the Elderly and Risk of Stroke, Coronary Disease, and Death. The Framingham Study. *Arch Inter Med*. 2003; 163: 1939-42.

Genotipificación de la infección por el Virus del Papiloma Humano en pacientes hombres con Virus de Inmunodeficiencia Humana que tienen sexo con hombres*

Ruthnorka González Natera, Víctor José Saravia Molina, Mario Comegna **

RESUMEN

Introducción: La incidencia de lesiones premalignas o malignas ano genitales en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) con infección por VIH está incrementándose, en relación a los nuevos esquemas antiretrovirales que mejoran la sobrevivencia. **Objetivo:** determinar la prevalencia de los diferentes genotipos del Virus de Papiloma Humano (V.P.H.) en pacientes con infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (V.I.H.) en hombres que tienen sexo con hombres (HSH). **Métodos:** Es un estudio descriptivo, prospectivo de 40 pacientes a quienes se realizó citología anal, y se tomó muestra por hisopado para detección de VPH por PCR por método de INNO-LiPA. **Resultados:** 31 citologías fueron adecuadas para evaluación, y 23 presentaron cambios sugestivos de VPH; 20 reportaron lesiones intraepiteliales (LIE), lo que corresponde a un 86.95% del grupo que tuvieron VPH. En 38 muestras (95%), los genotipos más frecuentes fueron el 6, 18, 53 y 68. Comparada con la PCR, la citología tuvo una sensibilidad del 95.7% con una especificidad del 5.9%. Se evidenció una tendencia a infecciones por múltiples genotipos (>3) en un 55%; esto se relacionó con un mayor número de LIE. El número de parejas sexuales fue un factor de riesgo para enfermedades de transmisión sexual, infección por VPH, LIE y la identificación de genotipos oncogénicos. **Conclusiones:** Existe una alta prevalencia de infección por VPH en la

población estudiada; en vista del riesgo potencial de transformación neoplásica, debería considerarse el uso de las vacunas contra VPH aprobadas, también para la población masculina.

Palabras Claves: VIH, VPH, oncogénicos, LIE, PCR, citología anal

ABSTRACT

Background: The incidence of anal-genital malignant or pre-malignant lesions in men with HIV who have sex with men is increasing, related to better survival due to antiretroviral therapy. **Objective:** to determine the incidence of different Human Papilloma Virus genotypes in HIV patients. **Methods:** This is a descriptive-prospective study. In 40 patients anal cytology was done, to determine HPV by PCR using the INNO-LiPA methodology. **Results:** A total of 31 samples were adequate for evaluation, 23 had changes indicating HPV, 20 reported intraepithelial lesions (IEL), representing the 86.95% of the HPV positive group. The evaluation of 38 samples (95%) of HPV yielded genotypes 6, 18, 53 and 68. The cytological examination presented a sensitivity of 95.7% and a specificity of 5.9%. In 55% the infection was multi-genotypic (>3 Genotypes) with a higher number of IEL. The number of sexual partners was a risk factor for HPV infections, IEL and the identification of oncogenic genotypes. **Conclusions:** There is a high prevalence of HPV infection in this sample and since there is a potential risk of neoplastic transformation, the use of approved HPV vaccines should also be considered in the male population.

Key Words: HIV, HPV, oncogenic, IEL, PCR, anal cytology.

* Trabajo Especial de Investigación galardonado con el premio Carlos Moros Gherzi en las Jornadas de Egresandos de Medicina Interna de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, 2007.

** Hospital Vargas de Caracas, Venezuela

INTRODUCCIÓN

El VPH es la infección de transmisión sexual (ITS) más comúnmente transmitida a nivel mundial, por lo que actualmente representa un problema de salud pública, ya que infecta a aproximadamente al 5 - 20% de la población en edad sexualmente activa^{1,2,3,4,5,6,7,8,9}. Ser joven y sexualmente activo son los factores de riesgo clave para adquirir el VPH y tener persistencia de la infección, pero existen otros factores como la inflamación del área afectada, el cigarrillo, los anticonceptivos orales, otras enfermedades de transmisión sexual^{3,10,11}, así como condiciones que afecten la inmunidad, como la infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV)^{1,12,13}. El uso rutinario de métodos de barrera, disminuye en forma evidente la infección por VPH en mujeres jóvenes (37.8% vs. 89.3%), sin que se demuestren diferencias entre los genotipos oncogénicos y no oncogénicos¹⁴.

Existe un sustancial aumento en la incidencia de lesiones verrugosas y de carcinoma de células escamosas en pacientes inmunosuprimidos^{3,12,5,15}. La prevalencia de infección por VPH en mujeres seropositivas y seronegativas para la infección por VIH, tiene una alta tasa de persistencia de esta infección (83% vs. 62%) y presentan genotipos que usualmente se asocian con lesiones intraepiteliales¹⁶. Las mujeres infectadas con VIH son más propensas a tener infección por múltiples genotipos de VPH y desarrollar LIE; se ha detectado VPH hasta en un 98% de las mujeres y en un 79% se han aislado múltiples genotipos¹⁷.

Se estima, que hay aproximadamente 6.2 millones de nuevas infecciones por VPH cada año en los Estados Unidos. El cáncer de cuello uterino es la segunda causa de muerte relacionada con neoplasias en el mundo^{2,6,18}. En nuestro país, las neoplasias son la segunda causa de muerte; y las neoplasias de genitales femeninos y masculinos son la tercera y cuarta causa de muerte respectivamente dentro del espectro de las neoplasias para el año 2003 y 2004, correspondiendo aproximadamente al 2% de la mortalidad general^{19,20,23}.

La patología masculina asociada a VPH ha sido menos descrita. La prevalencia de portadores asintomáticos es semejante a la observada en las mujeres, y el genotipo más frecuente es el 16, hasta en un 84%²⁴. El factor de riesgo más importante para infección por VPH oncogénico fue el número de parejas sexuales²⁵. Otro estudio demostró que si bien los hombres con infección por VIH tienen alta frecuencia de genotipos oncogénicos, la mayor

prevalencia la obtuvo el serotipo 52, seguido de los serotipos 18, 35 y 70^{12,26}. En adolescentes, la prevalencia de infección anal por VPH en varones fue similar en infectados por VIH y los no infectados (48% vs. 36%). Se sugiere que la citología anal debe considerarse como estudio de despistaje en pacientes homosexuales hombres con VIH^{27,28,29,30}. En un estudio se demostró que hombres sin infección por VIH tendían a tener serología positiva para VPH de bajo riesgo en 25.4%, habitualmente asociado a la presencia de condilomas genitales mientras que los hombres seropositivos para HIV tendían más a tener serologías positivas para VPH de alto riesgo^{16,18,31}.

Dentro del estudio de VPH, se han identificados los genotipos oncogénicos o de alto riesgo, 16 y 18. Estudios más recientes que se han dado a la tarea de identificar si hay otros genotipos menos frecuentes pero con igual riesgo oncogénicos, estos nuevos genotipos son: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, y 82 los cuales han sido considerados también carcinogénicos^{21,31}.

Desde la epidemia del VIH, la incidencia de lesiones pre-malignas o malignas en hombres que tienen sexo con hombres está incrementándose. Este incremento viene dado porque estos pacientes viven más, gracias a los nuevos esquemas antiretrovirales, y el virus del VPH se hace persistente, ocasionando mayor riesgo para desarrollar lesiones malignas anales o genitales^{31,32,33,34,35,36}.

En nuestro país, se realizó un estudio que determinó la prevalencia de infección por VPH en 60 hombres seropositivos y seronegativos para VIH, así como el genotipo viral más frecuente; al 95% de hombres seropositivos vs. 68% de hombres seronegativos, se les determinó el DNA viral en muestras anogenitales y el genotipo más frecuente fue el 16^{37,38,39}. En estudios en mujeres seropositivas, se ha evidenciado que el tratamiento antiretroviral de alta eficacia podría estar asociado con la regresión de lesiones por VPH. Datos recientes, sugieren que la infección por VPH en el canal anal en pacientes inmunosuprimidos es una infección oportunista⁴⁰.

Diagnóstico de VPH

Clinico

Las manifestaciones clínicas pueden resumirse en la tabla 1.

El diagnóstico se basa en características clínicas y morfológicas de las lesiones, i se sospecha cuando hay lesiones

exofíticas e hiperqueratósicas en mucosas o piel. La sintomatología suele ser vaga o inexistente, con eventual prurito, disuria y muy raramente dolor importante. En los casos en que se sospechen lesiones subclínicas puede ser útil la prueba con ácido acético al 3-5% durante 3 a 5 minutos, que dará lugar a una coloración blanquecina del epitelio infectado por VPH, o el test de Schiller que tiñe de color caoba la mucosa, mientras que las lesiones VPH subclínicas aparecerán yodo negativas o con una captación parcial de límites neto. Sin embargo un 25% de los casos así diagnosticados son falsos positivos¹. Falsos positivos de la prueba con ácido acético pueden llegar hasta un 5%, siendo las causas más frecuentes las patologías inflamatorias como liquen plano, liquen atrófico o escleroso, balanitis y vulvovaginitis, eccema, herpes genital y lesiones traumáticas microabrasivas⁴¹⁻⁴⁴.

Tabla 1
Manifestaciones Clínicas de infección por VPH

Lesiones Benignas	1. Verrugas cutáneas
	2. Condiloma Acuminado
	3. Papiloma Laríngeo
Lesiones Malignas	1. Epidermodisplasia verruciforme de Levandowsky-Lutz y cáncer de piel
	2. Cáncer y neoplasia intraepitelial cervical y anogenital

Citológico

La citología cervical es fundamentalmente un test de detección sistemática de pesquisa que, en ocasiones, puede servir como consulta médica al proporcionar información que contribuye a un diagnóstico concreto, con una relación costo/beneficio adecuada^{1,45,46}.

Una prueba de Papanicolaou anal puede ayudar a identificar personas con VIH que desarrollan una citología anal anómala, demostrando que los pacientes VIH HSH y tienen un historial de relaciones anales constituirían factores de predicción de desarrollo de una citología anal anómala^{47-52,35}. La terminología cito-histológica usada para canal anal es idéntica a la usada para cervix³³.

Cuando se compara la coloración de Papanicolaou en citologías anales con la hibridación de material genético viral, se encuentra que citologías positivas no necesariamente indican presencia de VPH; esto puede ser atribuido al hecho de que las técnicas de biología molecular identifican infección latente, mientras que el Papanicolaou solo detecta alteración celulares microscópicas⁵³.

Histopatológico

En este caso, se trata de determinar a través del estudio histopatológico de muestras de biopsias, si hay lesiones displásicas o sugestivas de lesiones intraepiteliales, que si bien no son específicas de infección por VPH, se han asociado con mucha frecuencia a la misma. El hallazgo patognomónico es la presencia de cambio coilocítico en las células de las capas más superficiales, pero con frecuencia es focal o solo se descubre después de estudiar numerosos cortes. No es infrecuente encontrar células binucleadas o multinucleadas. Por lo general, los núcleos presentan atipia leve (hipercromasia, aumento del tamaño y retracción con contornos irregulares), pero en ocasiones puede ser moderada o severa¹.

Biología Molecular

Actualmente se dispone de métodos con una sensibilidad y especificidad superiores a las técnicas histológicas clásicas que han sido utilizadas en la detección de la infección viral y que carecen de sensibilidad en la detección de infecciones subclínicas y latentes. Solo los métodos moleculares permiten el diagnóstico de las infecciones latentes, la detección del ADN, caracterizar el genotipo viral y detectar la presencia de infecciones mixtas y los más recientes permiten la cuantificación de la carga viral. La gran desventaja de estos métodos, consiste en su costo prohibitivo. Un estudio demostró que la determinación de ADN viral provee el mejor beneficio sobre la expectativa de vida y tiene mejor costo/beneficio que ninguna otra estrategia para el diagnóstico de lesiones escamosas de significancia indeterminada en mujeres^{54-57,53}.

Técnicas disponibles para el tipaje de VPH

1. Hibridación in situ, 2. Southern blot, 3. Dot blot, 4. Hibridación con mezcla de sondas de alto y bajo riesgo*5. LIPA, 6. Line blotting, 7. Secuenciación, 8. Real-time PCR¹.

Detección de Anticuerpos

La serología de VPH ha progresado también de forma notable, aunque su aplicabilidad clínica es aun poco evidente. La infección por VPH es capaz de inducir anticuerpos circulantes y respuesta inmunitaria a nivel celular. La sensibilidad de estas pruebas es baja (en torno al 50%-70%) comparada con la de la detección de ADN mediante PCR¹.

Tratamiento del VPH

Terapia ablativa, Inmunomoduladores, Análogos Nucleósidos, Análogos no nucleósidos.

Vacunas

La intención de desarrollar nuevas vacunas de carácter terapéutico y nuevos tratamientos basados en la biología molecular del virus, es erradicar o reducir las células infectadas; así como la erradicación de células malignas en cáncer cervical y prevenir la progresión de lesiones intraepiteliales (LIE) de bajo grado¹⁰.

Nuevos Tratamientos

Una meta dentro de los estudios para el desarrollo de nuevos tratamientos para el VPH, consiste en eliminar la población viral latente en las queratinocitos basales. En el futuro, todos los tratamientos que no afecten la replicación latente deberán ser evaluados, ya que esto tiene efecto sobre la progresión a la malignidad de las mismas³.

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

En la población estudiada con infección por VIH habrá al menos un 80% de pacientes con infección por VPH.

OBJETIVOS

1. Determinar la prevalencia de los diferentes genotipos del Virus de Papiloma Humano (V.P.H.) en pacientes H.S.H. con infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana.
2. Determinar la probable infección por V.P.H. en la población estudiada usando la citología anal como prueba de pesquisa.
3. Identificar los genotipos prevalentes de V.P.H. existentes en los pacientes con determinación de V.P.H. por técnica de P.C.R.
4. Correlacionar los genotipos de V.P.H. con las diferentes formas de lesiones macroscópicas sugestivas de V.P.H.
5. Determinar la relación entre el número de parejas y la presencia de genotipos oncogénicos y lesiones intraepiteliales.

MÉTODOS

Estudio descriptivo, prospectivo, de cohorte, en donde se evaluaron hombres HSH con infección por HIV, de la consulta de Infectología del Hospital Vargas Caracas.

Criterios de inclusión: edad entre 18 y 55 años, con diagnóstico de VIH cualquier categoría clínica y previo consentimiento escrito.

Criterios de exclusión: 1) tratamiento previo para V.P.H., 2) diagnóstico de patología oncológica anal previa, 3) uso de interferón alfa independientemente de su indicación, 4) antecedente de relaciones sexuales protegidas por métodos de barrera o no, en las últimas 48 horas, 5) haber usado cremas anales con base de sales o petrolato una semana previa a la toma de muestra.

Previo a la toma de muestra, se recolectó información sobre los pacientes a través de un formulario. Se realizaron citologías anales con coloración de Papanicolaou para la detección cambios sugestivas de infección por V.P.H., dados por cambios coilocíticos de las células examinadas, los cual fueron evaluados en el Servicio de Anatomía Patológica, primero por el citotecnólogo y luego una segunda revisión por el patólogo. La citología anal se realizó según el método de Palefski, comentado previamente.

Además se hizo determinación de los diferentes genotipos del VPH a través de método INNO-LiPA HPV genotypin v2 a los todos los pacientes. Se usó el procedimiento estandarizado y sugerido por el kit.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El universo fue la población total de pacientes con infección por VIH en la base de datos de la consulta de Infectología del Hospital Vargas de Caracas, que para enero del 2006 contaba con un total de 1309 pacientes, 1125 hombres y 184 mujeres. El tamaño de la muestra fue calculada en base a una prevalencia esperada de infección por VPH en la población estudiada del 80%³⁷; siendo que la citología tiene una sensibilidad entre el 30 y 60%^{1,54,11}, se espera que se puedan conseguir al menos 60% de pruebas sugestivas de V.P.H. en la población total masculina del Servicio, con un valor mínimo esperado del 35%, para un valor alfa de 0.05 lo cual da para un tamaño muestral mínimo 40 estudios de genotipificación. Para este cálculo se usó el programa estadístico Epi Info versión 3.3.2.

Los resultados se presentan en forma de proporciones y límites de confianza para las diferentes variables. Se usó el test de Fisher para evaluar la significancia estadística. Los datos se incluyeron en una base de datos en el programa Excel® y Access® y fueron analizados con el programa Epi Info versión 3.3.2.

RESULTADOS

Se evaluaron en forma prospectiva 40 pacientes hombres que tienen sexo con hombres infectados con HIV, de la consulta del servicio de Infectología del Hospital Vargas de Caracas, los cuales fueron incluidos en el estudio desde diciembre de 2006 hasta junio 2007; el promedio de edad de los pacientes fue de 35.2 años, con una desviación estándar de 8.47 años.

Con respecto a su procedencia, 29 pacientes (72.5%) procedían del área metropolitana de Caracas, 6 (15%) del Estado Miranda, y 5 (12.5%) de otras regiones del país.

Los pacientes evaluados tenían un tiempo de diagnóstico promedio de la infección con VIH de 5.65 años, con un máximo de tiempo de infección de 22 años, encontrándose principalmente en la categoría A como muestra la tabla 1. El promedio de CD4+ fue de 381.4 cel/mm3, con una desviación estándar de 251.4 cel/mm3, el 75% de estos pacientes estaban en tratamiento con antirretrovirales de alta eficacia (tabla 2).

Del total de pacientes el 27.5% (n=11) presentó lesiones macroscópicas sugestivas de VPH (condilomas y lesiones verrugosas), un 27.5% (n=11) tuvo Test de Shiller positivo y 20% (n=8) prueba del ácido acético positiva.

De las citologías realizadas, el 22.5% (n=9) fueron insuficientes para evaluación y 57.5% (n=23) resultaron con cambios que indicaban infección por VPH y en las restantes⁸ no se encontraron lesiones. De las citologías que indicaron infección por VPH, 20 reportaron algún grado de lesión intraepitelial anal, correspondiente a un 86.95% del total.

Se logró identificar material genético viral de VPH en un 95% (n=38) de los pacientes incluidos en el estudio. La frecuencia de identificación de los diferentes genotipos y su severidad en riesgo se pueden ver en los gráficos 1 y 2, siendo los genotipos mas frecuentemente identificados el 6, 18, 53 y 68 con un 35%, 25%, 23% y 20% respectivamente.

Tabla 2
Subpoblaciones Linfocitarias Según los Grupos

Ultimo Contaje de CD4+	Categoría Clínica			Total
	A	B	C	
< 200	7,50 %	0 %	20,00 %	27,50 %
200 - 500	37,50 %	7,50 %	2,50 %	47,50 %
> 500	15,00 %	2,50 %	7,50 %	25,00 %
Total	60,00 %	10,00 %	30,00 %	100,00 %

El promedio de edad de inicio de relaciones sexuales fue a los 15.3 años, con una desviación estándar de 3.26 años. El promedio de parejas total de 33.75 hasta el momento de la entrevista y se distribuyeron en grupos según el número de parejas sexuales, como se puede ver en la tabla 3. El 50% de los pacientes refirió antecedente de otras enfermedades de transmisión sexual distintas a VIH y VPH, que se correspondieron a: sífilis 70%, uretritis gonocócica 25%, uretritis no gonocócica 5%.

Tabla 3
Clasificación del número de parejas sexuales

N° Parejas sexuales	Total
< 2	2,50 % (n=1)
3 - 5	17,50 % (n=7)
6- 10	7,50 % (n=3)
> 10	72,50 % (n=29)
Total general	100,00 % (n=40)

Gráfico 1

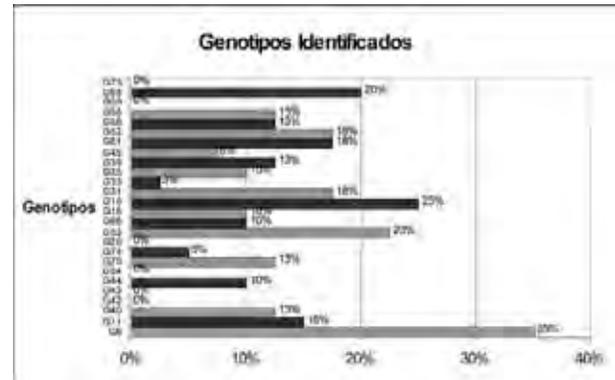
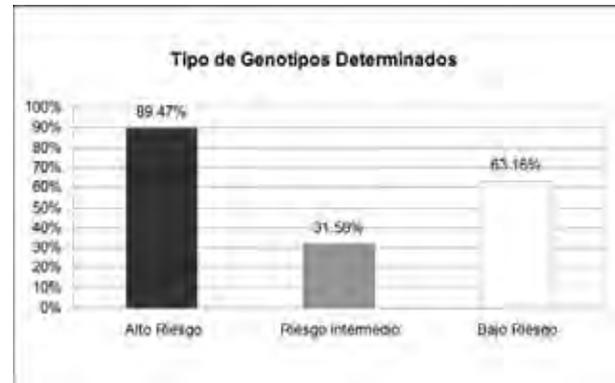
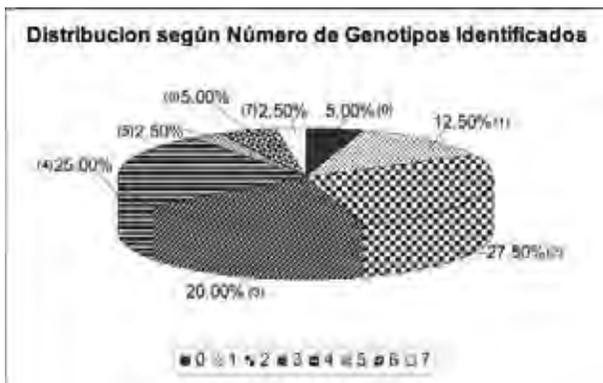


Gráfico 2



Comparando las herramientas diagnósticas clínicas usadas (visualización de lesiones microscópicas, Test de Shiller y Test del ácido acético) y la citología anal con el PCR para diagnóstico de VPH, se evidencia que la visualización de lesiones macroscópicas tiene una sensibilidad del 100%, especificidad del 6.9% (valor predictivo positivo de 28.9% y valor predictivo negativo del 100%). El Test de Shiller tiene una sensibilidad del 100%, especificidad del 6.9% (valor predictivo positivo 28.9% y valor predictivo negativo del 100%). El Test del ácido acético tiene una sensibilidad del 100% y especificidad del 6.3% (valor predictivo positivo 21.1% y valor predictivo negativo del 100%). La citología tuvo una sensibilidad del 95.7%, especificidad del 5.9% (valor predictivo positivo 57.9% y valor predictivo negativo del 50%). En cuanto al numero de genotipos identificados, se evidenció una tendencia mayor a tener infecciones por múltiples genotipos (>3 genotipos) como se puede ver en el grafico 3. Además, se evidencia que a mayor número de genotipos identificados, mayor es la presencia de LIE por citologías anales, como se puede ver en el gráfico 4.

Gráfico 3



No hubo una relación importante entre número de genotipos aislados y la presencia de lesiones macroscópicas, siendo estadísticamente no significativo ($p > 0.073$). (tabla 4)

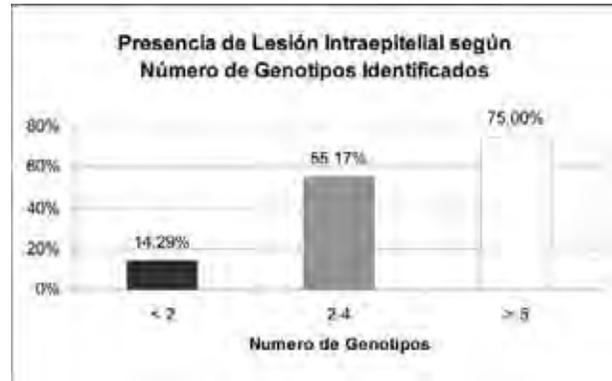
Tabla 4

Relación genotipo de VPH y presencia de lesiones macroscópicas

Número de Genotipos Identificados	Lesiones macroscópicas		Total General
	No	Sí	
< 2	20,69 % (n=6)	9,09 % (n=1)	17,50 % (n=7)
2 - 4	75,86 % (n=22)	63,64 % (n=7)	72,50 % (n=29)
> 5	3,45 % (n=1)	27,27 % (n=3)	10,00 % (n=4)
Total general	100,00 % (n=29)	100,00 % (n=40)	100,00 % (n=40)

En cuanto a la relación entre la presencia de lesiones intraepiteliales y la identificación de genotipos de alto riesgo oncogénico, observamos como en el grupo con genotipos oncogénicos se observó mayor presencia de lesiones intraepiteliales en citología (83.33% vs. 44.12%).

Gráfico 4



En cuanto a la relación entre el número de parejas sexuales y la presencia de infección por VPH, se evidencia que hay un aumento en la identificación de VPH por técnica de PCR a mayor número de parejas sexuales. El 71% de los pacientes con mas de 10 parejas tenían VPH, en contraste con el resto que tenían menor número (<2 parejas: 2,63, de 3 a 5 18%, entre 6 y 10 7,9%).

El número de parejas también tuvo relación con la identificación de lesiones intraepiteliales anales, con mayor identificación entre el grupo con mayor numero de parejas sexuales. El 70% de los pacientes con más de 10 parejas tenían lesiones intraepiteliales anales, seguidas por el 25% de los que tenían entre 3 y 5 parejas y 5% entre 6 y 10 parejas.

De igual forma, se evidencia mayor porcentaje de genotipos de alto riesgo oncogénico en el grupo con mas de 10 parejas sexuales, como se ve en el grafico 5. Pero esto no fue estadísticamente significativo ($p=0.99$), ya que la distribución de los genotipos es igual a la distribución de la muestra según el numero de parejas, por lo tanto no hubo diferencia práctica. Gráfico 5

Además, se evidencia que hay una mayor determinación de los genotipos oncogénicos y no oncogénicos mas frecuentes, como son el 6 y 11 entre los no oncogénicos, y 16, 18 y 31 dentro de los oncogénicos, en los pacientes con mayor número de parejas sexuales como se puede ver en el gráfico 6.

Gráfico 5

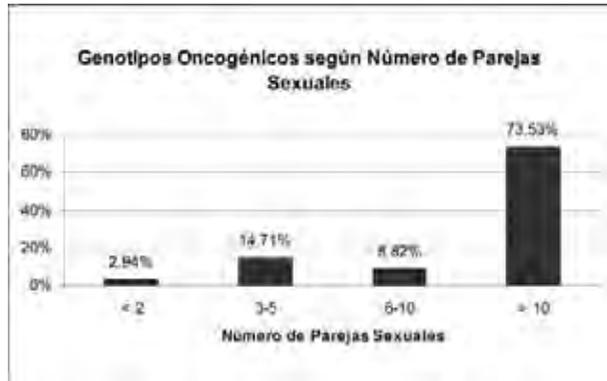


Gráfico 6



En relación con los niveles de CD4+, se evidencia que hay una mayor proporción de lesiones macroscópicas en el grupo que tenía niveles entre 200-500 cel/mm3 (63,54%), seguido del grupo con menos de 200 cel/mm3 27,27%, y el resto en el grupo con mas de 500 cel/mm3. Se evidencia que hubo diferencia significativa entre las lesiones macroscópicas y los pacientes con CD4+ >500 cel/mm3 en relación con los otros 2 grupos con una p=0.033, así como también entre los pacientes con CD4+ >500 cel/mm3 y CD4+ 200-500 con una p=0.019.

De igual forma, hay una mayor proporción de lesiones intraepiteliales anales entre los pacientes con niveles de CD4+ entre 200-500 cel/mm3 lo tenían en un 50%, seguido de los que tienen niveles de CD4+ menores a 200 cel/mm3 30%, y el resto en el grupo de menos de 200 cel/mm3.

DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

En relación a los resultados obtenidos, se observa que los pacientes incluidos en el estudio eran en su mayoría adultos jóvenes, activos laboralmente, los cuales tenían poco tiempo con el diagnóstico de HIV, por lo que un alto porcentaje se encontraba en la categoría clínica A con promedio alto de niveles de CD4+. Sin embargo la mayoría estaba cumpliendo tratamiento antirretroviral (75% del total de pacientes) lo que nos permite inferir que al momento del diagnóstico probablemente tenían un mayor tiempo desde el contagio, y que la presencia de altos niveles de CD4+ podría estar en relación con esta variable, así como una menor incidencia de enfermedades oportunistas que definen otras categorías clínicas.

Este grupo de pacientes se inició tempranamente en la actividad sexual, con un alto número de parejas, lo que incide en que el 50% de ellos haya presentado en algún momento de su vida otras enfermedades de transmisión sexual. Esto permite inferir que además de la promiscuidad habían otras conductas sexuales de alto riesgo como son los encuentros sexuales casuales frecuentes y el no usar métodos de barrera (preservativos) en la actividad sexual habitual, lo que ayuda a explicar la alta frecuencia de enfermedades de transmisión sexual, siendo que el uso frecuente de métodos de barrera tiende a disminuir la infección por diferentes enfermedades de transmisión sexual incluyendo el VPH¹⁴.

En la inspección anal de los pacientes, se observó que un 27% de ellos tenía lesiones macroscópicas sugestivas de infección por VPH y al realizar las pruebas con ácido acético y yodo se obtuvo un índice de positividad similar (20% y 27% respectivamente); sin embargo por estas pruebas se logró evidenciar lesiones no visibles macroscópicamente. Comparando la prueba de lugol y ácido acético con el PCR para determinación de VPH, tienen buena sensibilidad, pero sin embargo una baja especificidad, lo que les resta utilidad a ambas pruebas.

Cuando se realizaron las citologías anales, solo fueron suficientes para evaluación, 31 del total (40 citologías) lo que corresponde a un 77.5%, y 23 (57.5%) presentaban cambios sugestivos de infección por VPH, lo que corresponde a un 74.19% del total de citologías evaluables. Comparando la citología anal con el PCR, se evidencia una sensibilidad del 95.7% lo cual esta inclusive por encima de lo descrito en la literatura. De las 23 citologías con cambios sugestivos de VPH, 20, correspondientes al 86.95%, mostraron algún grado de lesión intraepitelial

anal, lo que sugiere que la prueba es útil como método de despistaje inicial y seguimiento de patología ano rectal pre-maligna y maligna^{48,49,52,58,59,60,61}.

Los genotipos mas frecuentemente identificados fueron los de alto riesgo oncogénicos, dentro de los que encontramos el 18, 53 y 68 en un 25%, 23% y 20% respectivamente; siendo el 18 el único que puede ser prevenido por vacunas disponibles actualmente. De los genotipos no oncogénicos, el 6 fue el mas frecuente con un 35%, seguido del 11 con un 13%, los cuales están implicados en el desarrollo de lesiones condilomatosas y también pueden ser prevenidos con la vacuna^{33,63,64,65,66,67,68,69}. Un hallazgo particular del estudio, fue la determinación de un genotipo que inicialmente no está en el kit de detección del INO-LiPA: el genotipo 74, el cual se identificó en 5% de los pacientes; el genotipo 74, está filogenéticamente relacionado con el genotipo 6, 11, 44 y 55, y se ha encontrado en neoplasias intraepiteliales vaginales en mujeres inmunosuprimidas pero no en mujeres inmunocompetentes^{70,71,72,73}. Este hallazgo podría implicar una relación entre la inmunosupresión y la expresión de este genotipo, lo que podría explorarse en estudios posteriores.

Entre los pacientes con lesiones macroscópicas, se evidenció que el 90.91% presentó al menos un genotipo de alto riesgo oncogénico vs. un 72.73% de genotipos de bajo riesgo oncogénico^{3,8,18,41,43}. Esto podría ser explicado por el hecho de que las lesiones macroscópicas descritas en este estudio se encontraban en región perianal, y las muestras para detección de VPH fueron tomadas de canal anal, lo que no implicaba una toma de muestra directa sobre la lesión macroscópica. Además, también se puede inferir que estos pacientes presentan infección por múltiples genotipos incluyendo de alto y bajo riesgo oncogénico, lo que quedó demostrado cuando se hizo la distribución de los pacientes según el número de genotipos identificados encontrándose la mayoría de los pacientes con mas de 2 genotipos y solo el 13% tuvieron 2 o menos^{17,74,75}. La importancia de este hallazgo, consiste en que no se debe descartar la presencia de infección por genotipos oncogénicos por la presencia de lesiones macroscópicas que habitualmente se asocia con genotipos de bajo riesgo oncogénico, ya que como demuestra el estudio hay infecciones por múltiples genotipos y pueden coexistir genotipos de alto y bajo riesgo.

Siendo la infección por VPH la infección de transmisión sexual viral mas prevalente en el mundo entero, es importante destacar como no hay una relación estadísticamente

significativa entre número de parejas sexuales y la identificación de VPH por medio de PCR²⁰. Esta relación se mantiene para la presencia de LIE en relación a la promiscuidad. Además, también se observó en nuestro estudio que los pacientes con mayor número de parejas, presentaron una mayor proporción de genotipos de alto riesgo oncogénico, pero no significativo ($p=0.90$). Esto implica que en nuestro trabajo, la promiscuidad no tiene relación con la infección por VPH, la presencia de genotipos oncogénicos y el desarrollo de LEI; a pesar de lo cual, esto nos debe llevar a considerar, que la educación sexual es una herramienta fundamental en la prevención del cáncer ano rectal en estos pacientes.

Se observó que los pacientes con mayor número de parejas, presentaron los genotipos contemplados en las vacunas disponibles, como son el 6 y 11 entre lo genotipos no oncogénicos, y el 16 y 18 entre los oncogénicos; lo que justificaría el uso de la vacuna no sólo en mujeres, sino también en hombres, debido al impacto que podrían tener sobre la patología neoplásica ano rectal que viene en ascenso.

En cuanto a las limitaciones del estudio, debe considerarse el pequeño tamaño muestral, que si bien era adecuado para darle significancia al estudio, tal vez no es lo suficientemente importante para extrapolar los resultados obtenidos a la población general. Además, en el estudio la población presento índices altos de promiscuidad, representados en el número de parejas reportados; esto podría haber tenido alguna influencia en los resultados que arrojó el estudio en el particular de este parámetro y su relación con la presencia de infección por VPH o LIE.

En vista de los resultados obtenidos en el presente estudio, debería considerarse el uso de la citología anal en hombres HSH con infección por VIH en forma rutinaria, y plantearse el estudio de genotipificación del virus por PCR en aquellos casos donde haya una alta sospecha.

Dada la buena capacidad de la citología para evaluar la presencia de LIE, su uso debe ser de rutina en el seguimiento de pacientes.

Debido a la alta prevalencia de la infección por VPH en esta población, debe considerarse la creación de unidades de Patología Anal en pacientes HIV (tanto hombres como mujeres) conformando un grupo de trabajo multidisciplinario.

Si bien en este estudio no se contempló, deberían realizarse

estudios de prevalencia de infección por VPH en pene y uretra, para planificar adecuadamente los programas de pesquisa de cáncer ano genital.

Por ultimo, dada la alta prevalencia de infección por VPH en este grupo de pacientes, sabiendo la relación directa entre esta infección y el desarrollo de patología neoplásica ano rectal y el hecho de tener una proporción importante con displasia anal de algún grado entre los pacientes estudiados, debería considerarse la inclusión de los hombres dentro de los esquemas de vacunación para VPH, que actualmente solo incluyen mujeres.

REFERENCIAS

- Xavier Bosch, Rafael Comino, Hugo Galera, Aurora Guerra, Fernando Hernández, José Miguel Nogueira, Manuel Rodríguez, Juan José dilata. Foro VPH: Diagnostico de la infección Genital por Virus de Papiloma Humano [monografía en Internet]. Madrid, 11 nov 2002
- Brinkman J.A., Caffrey A.S., Muderspach L.I., Roman L.D., Kast W.M. The impact of anti HPV vaccination on cervical cancer incidence and HPV induced cervical lesions: consequences for clinical management. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26(2): 129-42.
- Phelps W.C. and Alexander K.A. Antiviral Therapy for Human Papillomaviruses: Rationale and Prospects. *Ann of Inter Med* 1995 1 September; 123 (5): 368-82.
- Epstein R.J. Primary prevention of human papillomavirus-dependent neoplasia: no condom, no sex. *Eur J Cancer* Nov 2005; 41(17): 2595-600.
- Chin-Hong P.V., Palefsky J.M. Human papillomavirus anogenital disease in HIV-infected individuals. *Dermatol Ther* Jan-Feb 2005; 18(1): 67-76.
- Schneede, Peter. Genital human papillomavirus infections. *Current Opinion in Urology: Volume 12(1) January 2002: 57-61.*
- Del Águila C. Vacunas frente a las enfermedades causadas por el virus del papiloma humano. *Jano On - line 01/05/2005* Disponible en: <http://www.doyma.es/cgi-in/wdbsci.exe/doyma/press.plantilla?ident=38572>.
- Kahn J.A. Vaccination as a prevention strategy for human papillomavirus-related diseases. *J Adolesc Health* Dec 2005; 37(6): 10-6.
- Trottier H., Franco E.L. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* 2005 Dec 13.
- Galloway D.A. Papillomavirus vaccines in clinical trials. *The Lancet Infectious Diseases* August 2003; 3 (8): 469-75.
- Reigosa A.; Álvarez M.; De Vasconcelo M.; Cristina R.; Salas W., Rebolledo V. et al. Diagnóstico del Virus Papiloma Humano en cuello uterino de mujeres que acuden a su consulta anual citológica. *Salus [online]* 1 Abril 2004 8 (1)p 33 Disponible en: http://salus-online.fcs.uc.edu.ve/t4_vph_cu_anual.pdf.
- Smits P.H., Bakker R., Jong E., Mulder J.W., Meenhorst P.L., Kleter B., et al. High prevalence of human papillomavirus infections in urine samples from human immunodeficiency virus-infected men. *J Clin Microbiol* Dec 2005; 43 (12): 593-9.
- Pinto A.P., Baggio H.C., Guedes G.B. Sexually-transmitted viral diseases in women: clinical and epidemiological aspects and advances in laboratory diagnosis. *Braz J Infect Dis* Jun 2005; 9(3): 241-50.
- Rachel L. Winer, James P. Hughes, Qinghua Feng, Sandra O'Reilly, B.S., Nancy B. Kiviat, M.D. et al. Condom Use and the Risk of Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women. *N Engl J Med* 2006; 354:2645-54.
- Spano J.P., Marcelin A.G., Carcelin G. [HPV and cancer]. *Bull Cancer* Jan 2005; 92(1): 59-64.
- Sun X.W., Kuhn L., Ellerbrock T., Chiasson M.A., Bush T., and Wright T. Human Papillomavirus Infection in Women Infected with the Human Immunodeficiency Virus. *N Eng J Med* 1997 Nov 6; 337:1343-49
- Moodley, Manivasan. Update on pathophysiologic mechanisms of human papillomavirus. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology.* 17(1):61-64, February 2005.
- Steinbrook R. The Potential of Human Papillomavirus Vaccines. *N Eng J Med* Mar 16, 2006; 354(11): 1109-12.
- Ministerio de Salud Republica Bolivariana de Venezuela. Anuario de Mortalidad 2004. Caracas, Venezuela 2005.
- Ministerio de Salud Republica Bolivariana de Venezuela. Anuario de Mortalidad 2003. Caracas, Venezuela 2004.
- Koutsku L.A., Ault K.A., Wheeler C.M., Brown D.R., Barr E., Alvarez F.B. et al. A Controller Trial or A Humna Papillomavirus Type 16 Vaccine. *N Engl J Med* 2002 Nov 21; 347 (21): 1645-51.
- Frisch M., Glimelius B., van den Brule A., Wohlfahrt J., Meijer C., Walboomers C. et al. Sexually Transmitted Infection as a Cause of Anal Cancer. *N Engl J Med* 1997 Nov 6; 337:1350-8.
- Santin A.D., Bellone S., Roman J.J., Burnett A., Cannon M.J., Pecorelli S. Therapeutic vaccines for cervical cancer: dendritic cell-based immunotherapy. *Curr Pharm Des* 2005; 11(27): 3482-500.
- Partridge J.M. and Koutsky L.A. Genital human papillomavirus infection in men. *The Lancet Infectious Diseases* 2006 January; 6 (1): 21-31.
- E I Svare, S K Kjaer, A M Worm, A Østerlind, C J L M Meijer and A J C van den Brule. Risk factors for genital HPV DNA in men resemble those found in women: a study of male attendees at a Danish STD clinic. *Sex Transm Inf* 2002;78: 215-218.
- Piketty C., Darragh T., Da Costa M., Bruneval P., Heard I., Kazatchkine M., et al. High Prevalence of Anal Human Papillomavirus Infection and Anal Cancer Precursors among HIV-Infected Persons in the Absence of Anal Intercourse. *Ann Intern Med* 2003 Mar 18; 138: 453-9.
- Moscicki, Anna-Barbara; Durako, Stephen J; Houser, Jolene; Ma, Yong; Murphy, Debra A et al. Human papillomavirus infection and abnormal cytology of the anus in HIV-infected and uninfected adolescents. *AIDS.* 17(3):311-320, February 14, 2003.
- Höpfl R, Petter A, Thaler P, Sarcletti M, Widschwendter A, Zangerle R. High prevalence of high risk human papillomavirus-capsid antibodies in human immunodeficiency virus-seropositive men: a serological study. *BMC Infectious Diseases* 2003, 3:6 (30 April 2003).
- Niederer C., Heintges T., Lange S., Goldmann G., Niederer C.M., Mohr L. et al. Long-Term Follow-up HBeAg-Positive Patients Treated With Interferon Alfa For Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 1996 May 30; 334 (22): 1422-27.
- Bodaghi S., Wood L.V., Roby G., Ryder C., Steinberg S.M., Zheng Z.M. Could human papillomaviruses be spread through blood? *J Clin Microbiol* Nov 2005; 43(11): 5428-34.
- van der Snoek E.M., van der Ende M.E., Schouten W.R., den Hollander J.C., van der Meijden W.I. [Anorectal malignancies and dysplasia in HIV-positive men who have sex with men]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005 Sep 3; 149(36): 1989-93.
- Seong-Bae Park*, Sohyun Hwang and Byoung-Tak Zhang. Classification of Human Papillomavirus (HPV) Risk Type via Text Mining. *Genomics & Informatics* Vol. 1(2) 80-86, December 2003
- Palefsky, Joel. Human papillomavirus-related tumors in HIV.

- Current Opinion in Oncology. 18(5):463-468, September 2006.
34. Zimet, Gregory D. Understanding and overcoming barriers to human papillomavirus vaccine acceptance. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. 18 Suppl 1:s23-s28, February 2006.
 35. Panther L.A., Schlecht H.P., Dezube B.J. Spectrum of human papillomavirus-related dysplasia and carcinoma of the anus in HIV-infected patients. *AIDS Read Feb* 2005; 15(2): 79-82, 85-6,88,91.
 36. Critchlow C.W., Holmes K.K., Wood R., Krueger L., Dunphy C., Vernon D.A., et al. Association of human immunodeficiency virus and anal human papillomavirus infection among homosexual men. *Arch Internal Med* 1992 Aug; 152(8):1673-6
 37. Cavazza M.E.; Correnti M.; Rodríguez A.; Uribe M.; Alfonso R. Presencia de Virus de Papiloma Humano de alto riesgo oncogénico en pacientes masculinos VIH positivos. XII Congreso de la Asociación Panamericana de Infectología. VI Congreso Venezolano de Infectología. II Simposio Latinoamericano y del Caribe de Infecciones de Transmisión Sexual 18-15 Mayo 2005. Caracas, Venezuela.
 38. Sirera, Guillermo; Videla, Sebastian; Pinol, Marta; Canadas, Mari P; Llatjos, Mariona; Ballesteros, Angel L et al. High prevalence of human papillomavirus infection in the anus, penis and mouth in HIV-positive men. *AIDS*. 20(8):1201-1204, May 12, 2006.
 39. Einstein, Mark H; Kadish, Anna S. Anogenital neoplasia in AIDS. *Current Opinion in Oncology*. 16(5):455-462, September 2004.
 40. Piketty C., Kazatchkine M.D. Human papillomavirus-related cervical and anal disease in HIV-infected individuals in the era of highly active antiretroviral therapy. *Curr HIV/AIDS Rep* Aug 2005; 2(3): 140-5.
 41. Marcela Concha R. Diagnóstico y terapia del virus papiloma humano. *Rev Chil Infect* 2007; 24 (3): 209-214.
 42. Moodley, Manivasan. Update on pathophysiologic mechanisms of human papillomavirus. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. 17(1):61-64, February 2005.
 43. Gheit T, Billoud G, de Koning MN, Gemignani F, Forslund O, Sylla BS et al. Development of a sensitive and specific multiplex PCR method combined with DNA microarray primer extension to detect beta-papillomavirus types. *J Clin Microbiol*. 2007 Jun 20.
 44. G von Krogh, C J N Lacey, G Gross, R Barrasso and A Schneider. Sexually Transmitted Infections 76:162-168 (2000). European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts.
 45. Goldie S., Gaffiki L., Goldhaber-Fiebert J., Gordillo-Tobar A., Levin C., Mahé C., et al. Cost-Effectiveness of Cervical-Cancer Screening in Five Developing Countries. *N Eng J Med* 2005 Nov 17; 353:2158-68.
 46. Goldie S., Weinstein M., Kuntz K., and Freedberg K.. The Costs, Clinical Benefits, and Cost-Effectiveness of Screening for Cervical Cancer in HIV-Infected Women. *Ann Intern Med* 1999 Jan 19; 130: 97-107
 47. Michael Carter. ICAAC: Estudios examinan los factores de riesgo de cambios celulares en ano y cervix. *Aidsmap News* [online] January 02, 2006. Disponible en: <http://www.aidsmap.com/es/news/08063125-72EC-4F0A-BF74-82B41D38BD72.asp>
 48. Bezzetti-Colonna M., Calderón-Contreras A., Charúa-Guindie L., Ruiz P.A. Citología ano rectal: Utilidad diagnóstica *Rev Med Hosp Gen Mex* 2005; 68 (4): 198-202.
 49. P A Fox, J E Seet, J Stebbing, N Francis, S E Barton, S Strauss, et al. The value of anal cytology and human papillomavirus typing in the detection of anal intraepithelial neoplasia: a review of cases from an anoscopy clinic. *Sex Transm Infect* 2005;81:142-146.
 50. HB Lacey, GE Wilson, P Tilston, EG Wilkins, AS Bailey, G Corbitt et al. A study of anal intraepithelial neoplasia in HIV positive homosexual men. *Sexually Transmitted Infections*, Vol 75, Issue 3 172-177.
 51. Carlos E. Aranda Flores, Gilberto Solorza Luna, Drusso Vera Gaspar, Jorge Ojeda Ortiz, Sergio Anaya Coeto, Jorge Rivera Corona. Neoplasia intraepitelial anal. *Gaceta Mexicana de Oncología Sociedad Mexicana de Oncología (Gamo)* Vol. 5 Núm. 4, Jul-Ago 2006.
 52. Nadal SR, Calore EE, Nadal LR, Horta SH, Manzione CR. [Anal cytology for screening of pre-neoplastic lesions] [Article in Portuguese]. *Rev Assoc Med Bras*. 2007 Mar-Apr;53(2):147-51.
 53. Novaes LC, Novaes MR, Simoes-Barbosa A. Diagnosis of human papillomatosis by polymerase chain reaction in cases of divergence between results of hybrid capture and papanicolaou cytology. *Braz J Infect Dis*. 2006 Jun;10(3):169-72.
 54. Kulasingam S., Hughes J., Kiviati N., Mao C., Weiss N., Kuypers J., et al. Evaluation of Human Papillomavirus Testing in Primary Screening for Cervical Abnormalities: Comparison of Sensitivity, Specificity, and Frequency of Referral *JAMA*. 2002; 288:1749-57.
 55. Kim J., Wright T., Goldie S. Cost-effectiveness of Alternative Triage Strategies for Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance. *JAMA*. 2002; 287:2382-90.
 56. Legood R., Gray A., Wolstenholme J., Moss S. Lifetime effects, costs, and cost effectiveness of testing for human papillomavirus to manage low grade cytological abnormalities: results of the NHS pilot studies. *BMJ* Jan 2006; 332: 79-85
 57. Balfour H.H. Antiviral Drugs. *N Engl J Med* 1999 16 April;340 (22): 1255-68
 58. Núñez M., Soriano V. Management of patients co-infected with hepatitis B virus and HIV. *The Lancet Infectious Diseases* June 2005; 5 (6): 374-382
 59. Friedman-Kien A.E., Eron L.J., Conant M., Growdon W., Badiak H., Bradstreet P.W., et al. Natural interferon alfa for treatment of condylomata acuminata. *JAMA* 1988 January 22; 259(4)
 60. Peginterferón alfa-2^a. Medline Plus Biblioteca Nacional de Medicina de los EE UU. [citado el 01/07/2005] Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/medmaster/a605029-s.html>
 61. Torriani F.J., Rodriguez-Torres M., Rockstroh J.K., Lissen E., Gonzalez-Garcia J., Lazzarin A., et al. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection in HIV-Infected Patients. *N Engl J Med* 2004 Jul 29; 351: 438-50
 62. Mayeaux, Edward J Jr. Harnessing the power of prevention: human papillomavirus vaccines. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. 18 Suppl 1:s15-s21, February 2006.
 63. Brisson M, Van de Velde N, De Wals P, Boily MC. The potential cost-effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccines in Canada. *Vaccine*. 2007 May 22
 64. Kadish, Anna S; Einstein, Mark H. Vaccine strategies for human papillomavirus-associated cancers. *Current Opinion in Oncology*. 17(5):456-461, September 2005.
 65. Kulasingam S., Myers R.. Potential Health and Economic Impact of Adding a Human Papillomavirus Vaccine to Screening Programs. *JAMA*. 2003; 290:781-9.
 66. Goldie S.J., Kohli M., Grima D., Weinstein M.C., Wright T.C., Bosch F.X. et al. Projected Clinical Benefits and Cost-effectiveness of a Human Papillomavirus 16/18 Vaccine. *Journal of the National Cancer Institute* 2004 April 21; 96 (8), 604-15
 67. Gravitt P.E., Jamshidi R. Diagnosis and management of oncogenic cervical papillomavirus infection. *Infect Dis Clin North Am* Jun 2005; 19(2): 439-58.
 68. Villa L.L., Costa R.L., Petta C.A., Andrade R.P., Ault K.A., Giuliano A.R. et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *The Lancet Oncology* May 2005; 6 (5): 271-8
 69. Suzanne M. Garland, Mauricio Hernandez-Avila, Cosette M.

GENOTIPIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VPH

- Wheeler, Gonzalo Perez, Diane M. Harper, M.P.H., Sepp Leodolter, et al. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases. N Engl J Med 2007;356:1928-43.
70. J M Longuet, P Cassonnet, and G Orth. A novel genital human papillomavirus (HPV), HPV type 74, found in immunosuppressed patients. Clin Microbiol. 1996 July; 34(7): 1859-1862.
71. Palefsky, Joel M; Holly, Elizabeth A; Efird, Jimmy T; Da Costa, Maria; Jay, Naomi; Berry, J Michael et al. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. AIDS. 19(13):1407-1414, September 2, 2005.
72. Bonnez W., Reichman R. Papillomaviruses. En: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th edition. Churchill Livingstone; 2000. p. 1630-1644.
73. Feng Q. and Kiviat N. Human Papillomaviruses. En: Manual of Clinical Microbiol. 8th edition. ASM Press. 1512-1523.
74. Reichman Richard. Human Papillomaviruses Infections. Harrison's Principles of Internal Medicine. Mc Graw Hill. 16th edition. 1056-1059.
75. Münch L, Ángeles E. Métodos y Técnicas de Investigación. 2da edición. México: Editorial Trillas, S. A.; p 163.

Procalcitonina como marcador de severidad y pronóstico en pacientes con neumonía*

Denneth Oropeza, Salvatore Verlezza**

RESUMEN

Introducción: La procalcitonina (PCT) surgió como marcador de infecciones bacterianas graves, contribuyendo a diferenciar otros procesos inflamatorios y no bacterianos. **Objetivos:** determinar la utilidad de la procalcitonina como predictor etiológico y pronóstico en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC), neumonía nosocomial (NN) y neumonía en SIDA (NS), su relación con la severidad (INS-PORT) y su rol como marcador pronóstico. **Métodos:** se realizó un diseño no experimental, prospectivo y observacional en 36 pacientes entre 20 y 40 años que ingresaron al Hospital General del Oeste de Caracas, Venezuela, con los diagnósticos de NAC, NN y NS: Se midió la PCT sérica al ingreso y egreso con el método inmunoluminométrico LUMITEST BRAHM®. **Resultados:** La edad y el sexo no fueron significativos. La poliadicción fué la comorbilidad más frecuente y significativa. La fiebre y los crepitantes fueron significativos para NAC y NN, los roncus para NS; valores menores y significativos de PCT ocurrieron cuando no hubo desarrollo bacteriano y BAAR vs bacteriano, al ingreso y egreso. La PCT ascendió en NAC vs los reactantes de fase aguda con $p: 0,058$; el ISN-PORT

fue leve y moderado en NAC y en NN, alto, pero no significativo. Las 2 defunciones tuvieron ISN-PORT alto con PCT mayor de 5, etiologías bacterianas y derrame pleural. En la NS fue de los 3 tipos. **Conclusiones:** La PCT fue útil como predictor etiológico bacteriano con elevaciones dependientes de la severidad de la infección y una buena capacidad para predecir complicaciones.

Palabras clave: procalcitonina, marcador, neumonías

ABSTRACT

Background: Procalcitonin (PCT) has emerged as a marker for severe bacterial infections, contributing to differentiate them from inflammatory diseases with a different etiology. **Objectives:** to measure the utility of PCT as etiologic and severity predictor in patients with community acquired pneumonias (CAP), nosocomial pneumonias (NP) and pneumonias in AIDS (AIDSP). **Methods.** A non experimental, prospective and observational study was done in 36 patients ages 20 - 40 years-old, admitted to the Hospital General del Oeste in Caracas, Venezuela. Seric PCT was measured at admission and discharge by the Lumitest Brahm® assay. **Results:** Age and sex were non significant, Poliadicction was the most frequent and significant comorbidity ($p: 0,001$). Fever and rales were significant for CAP and NP and ronchi in AIDSP. PCT was lower in the absence of bacterial growth and AARB at admission and discharge. PCT raised in CAP vs other acute-phase reactants ($p: 0,058$). The Pneumonia Severity Index PORT (PSI) was low to moderate in CAP but high in NP, although not significant. In the 2 deaths, this score was high, $PCT > 5$, etiology was bacterial and pleural effusion was present. In AIDSP the 3 types of score were present. **Conclusions:** PCT was useful as an etiologic predictor for bacterial

* Trabajo Especial de Investigación galardonado con Mención Honorífica durante las XXVI Jornadas de Egresandos de la SVM, Hospital Militar, Caracas, Venezuela, Noviembre 2007

** Hospital General del Oeste, Los Magallanes, Curso de Postgrado en Medicina Interna, Caracas

infection. When compared with other acute-phase reactants, the sensitivity was high, and the values raised in relation to severity, as well as it's ability to predict severe infections.

Key words: Procalcitonin, marker, pneumonia

INTRODUCCIÓN

Existen numerosos parámetros de laboratorio para el diagnóstico de enfermedades inflamatorias y determinación de la respuesta inmune. El "Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica" (SIRS) puede ser provocado por una infección generalizada o por causas no infecciosas. Frecuentemente es difícil distinguir entre estas dos situaciones ya que pueden presentar características semejantes¹.

El diagnóstico de SIRS, sepsis, sepsis grave y shock séptico sigue siendo clínico. Los signos clínicos de la inflamación sistémica como cambios de la temperatura corporal, leucocitosis, y taquicardia pueden tener una etiología infecciosa o no infecciosa. Además, los cultivos bacteriológicos también presentan inconvenientes ya que su negatividad no excluye la existencia de sepsis. Muchas veces se necesitan varias muestras sucesivas hasta que aparezcan cultivos positivos².

La respuesta inflamatoria frente a la infección es un mecanismo de defensa, con varias etapas diferentes y potencialmente relevantes, que van desde el momento en que las células inmunitarias reconocen la infección hasta que se produce la modificación de la injuria inicial. La respuesta inflamatoria involucra al menos la interacción de mediadores solubles, células inflamatorias y componentes plasmáticos³.

La inflamación resultante de cualquier forma del daño tisular va acompañada de la liberación de citoquinas y proteínas reactantes de fase aguda; la medición de ellas se puede utilizar como indicador de la presencia de inflamación, su extensión y severidad. En algunos casos, la respuesta diferencial de ciertas proteínas de fase aguda o citoquinas puede dar una indicación de la naturaleza del proceso inflamatorio o sus complicaciones; sin embargo, la respuesta es generalmente muy similar a pesar de la causa de origen⁴.

No hay marcador biológico con la sensibilidad y especificidad suficientes para establecer un diagnóstico definitivo. De los marcadores estudiados la procalcitonina

(PCT) y proteína C reactiva (PCR) están entre los más estudiados en la clínica.

La PCR es un reactante de fase aguda que presenta gran sensibilidad pero baja especificidad y se altera en múltiples procesos además de los infecciosos. La PCT ha mostrado buena sensibilidad y especificidad en la sepsis, no aumenta en las infecciones localizadas o en las generalizadas que no sean bacterianas, su respuesta es inmediata y su vida media de aproximadamente 24 horas. No se eleva en los procesos que no son de origen infeccioso y, por tanto, puede ser útil ante episodios de distress respiratorio o shock ya que diferenciará aquellos que son de origen séptico. En series de sepsis graves la PCR mostró una sensibilidad del 78% y una especificidad del 57% mientras que para la PCT fueron del 61% y 94%, respectivamente, para unos puntos de corte de 25 ng/ml en la PCR y de 1 ng/ml en la PCT⁵. En la tabla 1 se muestra un grupo de marcadores útiles pero de menor especificidad empleados para determinación de sepsis en pacientes⁶.

Tabla 1
Otros marcadores de Sepsis

• Recuento leucocitario
• Proteína C reactiva.
• Citocinas (TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10).
• Procalcitonina.
• Proteína amiloide sérica.
• Neopeptina.
• Elastasa granulocítica
• Fosfolipasa A-2.
• Endotelina-1
• Nitratos/nitritos
• P-selectina/E-selectina
• Prolactina
• Lactoferrina

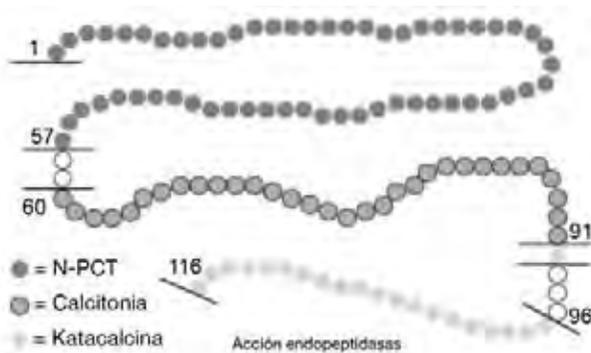
La aparición de la procalcitonina (PCT) como marcador en el año 1996, ha permitido identificar infecciones bacterianas severas y complicaciones secundarias a un proceso inflamatorio sistémico, con la producción de numerosos estudios para lograr establecer su importancia pero los resultados han sido contradictorios⁷.

La concentración plasmática de procalcitonina se eleva en los pacientes con sepsis, shock séptico y en reacciones inflamatorias sistémicas severas. Es muy útil para el seguimiento de la evolución de estos pacientes.

Es un polipéptido de 116 aminoácidos y 13 kDa. Se compone de una región aminoterminal (pro), una región media (calcitonina), y una región carboxiterminal (kata calcina)⁸. En la figura 1 se muestra la estructura de la Procalcitonina.

Figura 1

Estructura molecular de la procalcitonina

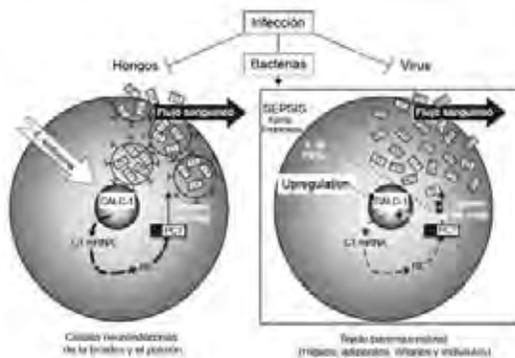


En condiciones normales se sintetiza en las células C de la glándula tiroides y tras un proceso proteolítico es secretada a la sangre como calcitonina activa, de manera que en sujetos sanos su concentración en plasma es indetectable (< 0,1 ng/mL).

Las concentraciones de PCT plasmática aumentan en estados de inflamación sistémica, especialmente cuando es causada por una infección bacteriana. En este caso el origen de la procalcitonina es extratiroideo, y posiblemente los macrófagos y monocitos de diversos órganos, por ejemplo el hígado, son los responsables de su síntesis elevada y posterior liberación a la sangre, tal como es mostrado en la figura 2.

Figura 2

Precursor de la procalcitonina y calcitonina



La Procalcitonina es expresada en células mononucleares de sangre periférica y varias citoquinas proinflamatorias y los lipopolisacaridos (LAS) tienen un efecto estimulador marcado en la liberación de Procalcitonina.

Aproximadamente una tercera parte de los linfocitos humanos no estimulados y monocitos, contienen Procalcitonina demostrable inmunológicamente, lo cual es inducido por lipopolisacaridos de las bacterias, pero los monocitos de un paciente que sufre Shock Séptico muestran niveles más elevados de Procalcitonina después de que son estimulados mediante los lipopolisacáridos. Sin embargo, los resultados son contradictorios y esto continúa sin aclarar. Lo que parece claro en la actualidad, es que las endotoxinas bacterianas liberan Procalcitonina en la circulación⁹.

El factor de Necrosis tumoral del plasma se eleva rápidamente; al cabo de 1 hora alcanza un pico a las 2 y declina a las 6 horas, la interleuKina 6 alcanza un pico a las 3 horas y regresa a lo normal en 8 horas. De Freitas y colaboradores realizaron un estudio para examinar las moléculas asociadas con apoptosis incluyendo el factor de necrosis tumoral y el fas con una muestra de 28 pacientes que acudieron al Hospital General del Oeste de Caracas, Venezuela, de los cuales 14 fueron admitidos en la unidad de cuidados intensivos por sepsis severa, 8 presentaron sepsis y 6 fueron voluntarios sanos, concluyendo que son capaces de elevarse en sepsis y sepsis severa encontrando relación del fas con las defunciones.

Estos resultados sugieren que estas moléculas están involucradas en la patogénesis de la sepsis¹⁰. La elevación de la Procalcitonina plasmática ocurre muy rápido y dura más tiempo, convirtiéndolo en un marcador muy adecuado de un proceso inflamatorio.

La PCT tiene una vida media de 22 a 35 horas, con una concentración sérica más estable que otras moléculas lo que permite un procesamiento analítico apto para un laboratorio clínico. Su determinación sería un buen parámetro de evolución, permitiendo estimar el progreso de la enfermedad¹¹. Las funciones de la Procalcitonina todavía no se conocen completamente, pero se ha demostrado que inhibe las prostaglandinas y la síntesis de Tromboxanos en los linfocitos¹².

El hallazgo de niveles elevados de PCT es de utilidad para el diagnóstico diferencial. Los niveles de PCT se incrementan ligeramente en respuesta a infecciones virales, infección bacteriana localizada, neoplasias y padecimientos autoinmunes. También se han reportado incrementos ligeros en pacientes críticos o postquirúrgicos

sin evidencia de infección. Niveles muy elevados de PCT indican infección bacteriana, aunque también pueden encontrarse en pacientes con malaria o con infecciones fúngicas sistémicas. La inflamación crónica y las reacciones alérgicas no inducen liberación de PCT¹³.

Un diagnóstico precoz seguro ante un cuadro de sepsis es fundamental para iniciar un tratamiento adecuado. El diagnóstico y seguimiento de la evolución de la sepsis se realiza habitualmente por parámetros clínicos como la temperatura, la tensión arterial (TA), el recuento de glóbulos blancos, de plaquetas y marcadores bioquímicos de inflamación sistémica como la PCR y más recientemente y en estudio, la PCT¹⁴.

Durante la sepsis el incremento podría deberse a síntesis no tiroidea. Cuando la infección está confinada a un órgano único, o cuando la infección es viral, el valor de PCT plasmática puede no aumentar o hacerlo en concentraciones bajas, al igual que en enfermedades neoplásicas, autoinmunes o procesos alérgicos¹⁵.

En diferentes investigaciones se ha demostrado la utilidad de la PCT como indicador de procesos infecciosos e inflamatorios; Fernández y colaboradores agruparon a lactantes de acuerdo a su posible proceso infeccioso en cuatro clases: infección vírica, bacteriana localizada, bacteriana grave y grupo control, compararon la PCT con la proteína c-reactiva concluyendo que la primera era capaz de detectar enfermedad invasiva potencialmente grave frente a los otros grupos diagnósticos¹⁷.

Gendrel y colaboradores agruparon pacientes de acuerdo a la etiología de la infección, encontrando un mejor rendimiento de la PCT para distinguir infección bacteriana de la vírica con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 93%; así como en la infección bacteriana invasiva vs la localizada con una sensibilidad del 96% y especificidad del 87%¹⁸.

Respecto al estudio en procesos infecciosos de vías respiratorias inferiores específicamente en neumonías, Moulin y colaboradores determinaron que la PCT era el mejor marcador en infecciones respiratorias bacterianas confirmado por hemocultivo con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 87,5% para neumonías neumocócicas¹⁹.

Ober Hoffers y colaboradores demostraron que la habilidad de los marcadores de infección para predecir la supervivencia, fue lograda con la PCT, con una sensibilidad del 88% frente a la PCR con una sensibilidad del 66%

y con una respuesta muy pobre para la LDH, cuenta de leucocitos y temperatura corporal²⁰.

Assicot y colaboradores relacionaron la severidad con la invasión microbiana y Navas y colaboradores demostraron la aparición del marcador PCT en menos tiempo con un pico en plasma el día 3, disminuyendo hasta y llegar a valores normales con el uso de antibioterapia²¹.

De acuerdo al índice de severidad y las complicaciones en los procesos neumónicos, Masía y colaboradores encontraron niveles más altos de este marcador en pacientes con mayor índice de severidad y en aquellos que desarrollaban complicaciones y cuya etiología era bacteriana²².

Entre los estudios que incluyeron neumonías en pacientes inmunosuprimidos con SIDA se encuentran los realizados por Schleicher y colaboradores, que determinaron los niveles de PCT y PCR en individuos con SIDA, tuberculosis y neumonía donde se logra una discriminación óptima en TBC y neumonía adquirida en la comunidad (NAC) con un punto de corte para los pacientes con esta enfermedad de 3 ng/ml para la PCT (sensibilidad del 81% y especificidad del 82%) y un valor de PCR de 246 mg con una sensibilidad de 78,8% y especificidad de 82%, evidenciándose concentraciones significativamente mayores de PCT y PCR en neumonías adquiridas en la comunidad con SIDA que en TBC pulmonar²³.

Zarka y colaboradores concluyeron que la PCT no diferenciaba adecuadamente la infección por TBC pulmonar de la infección por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con SIDA 24; sin embargo Domínguez logró una correlación significativa de la etiología bacteriana en pacientes con SIDA con valores elevados de PCT en neumonías neumocócicas respecto a TBC y *Pneumocystis jirovecii*²⁵.

OBJETIVOS

General

- Evaluar la utilidad de la PCT como predictor etiológico, de severidad y pronóstico en pacientes con Neumonía adquirida en la comunidad, Neumonía Nosocomial y Neumonía en pacientes con SIDA.

Específicos

- Determinar la utilidad de la PCT como predictor etiológico en pacientes con NAC, Neumonía Nosocomial y Neumonía en pacientes con SIDA.

- Determinar su relación con la severidad de acuerdo al estudio PORT de índice de severidad de neumonía y determinar su utilidad como marcador pronóstico.

HIPÓTESIS

- Los pacientes con neumonías bacterianas presentan niveles más altos de PCT respecto a aquellos con neumonía de etiología viral o de las causas relacionadas con neumonías atípicas
- Los niveles de PCT son mas elevados en pacientes con puntaje de severidad de la neumonía III a V respecto a I y II
- Los Niveles de PCT son más altos en neumonías con complicaciones que pueden llevar a defunciones.

MÉTODOS

Se estableció un diseño de estudio clínico, no experimental, prospectivo, observacional y comparativo. La muestra evaluada estuvo constituida por un total de 50 pacientes con edades entre 20 y 40 años, de uno y otro sexo, que ingresaron al Hospital General del Oeste “Dr. José Gregorio Hernández” con el diagnóstico de Neumonía adquirida en la comunidad, Neumonía Nosocomial y Neumonía en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), hospitalizados en los servicios de Medicina Interna, Traumatología, Ginecobstetricia y Terapia Intensiva. El estudio se realizó entre los meses de Junio de 2006 y Junio de 2007.

Para el ingreso de los pacientes al estudio se tomaron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

1. Pacientes con por lo menos dos síntomas y dos signos dados por fiebre, tos con o sin expectoración, dolor pleurítico y disnea;
2. Pacientes con signos radiológicos concluyentes de infección respiratoria baja.

Criterios de exclusión

1. Pacientes que fueron hospitalizados con infección respiratoria previa (en los últimos seis meses),
2. Uso de antibióticos previo a su hospitalización
3. Portadores de sepsis, neoplasias, cirugías recientes, politraumatismo.

A los incluidos se les realizó una historia clínica integral, evaluándose en forma continua durante su hospitalización. Se les realizaron exámenes paraclínicos pertinentes a su

patología (leucocitos, neutrofilos, VSG, LDH, PCR) y el estudio radiológico de tórax. Durante su hospitalización se tomaron 2 muestras de sangre: al ingreso (primeras 6 horas de su hospitalización) y 72 horas posterior al egreso para la determinación de la Procalcitonina (PCT)

Medición de la Procalcitonina

Se realizó a través de una prueba del tipo de ensayo inmunoluminométrico monoclonal disponible comercialmente, que emplea anticuerpos de captura dirigido en contra de los residuos 96-106 y un marcador dirigido en contra de la secuencia 70-76 para poder detectar el examen. Este análisis requirió un volumen de 20 microlitros (µL). El kit comercial empleado para la determinación de Procalcitonina fue el **LUMITEST BRAMHS**, cuyo resultado se obtiene en un periodo de 2,5 horas, con una vida media de 24 horas a diferencia de la calcitonina; además es menos costosa y es estable durante horas. Respecto a la PCR su elevación es más precoz y va paralela a la severidad de la infección mientras se va siguiendo la evolución de la enfermedad y por consiguiente el pronóstico.

Los valores normales de la Procalcitonina (PCT) son en general aquellos que menores de 0,5 ng por litro. Los valores mayores de 0,5 ng/L son considerados anormales, es decir, entre 0,5 y 2 ng/L representan una elevación leve, de 2 a 5 ng/L se considera moderadamente elevado y valores mayores de 5 ng/L son considerados niveles muy altos. Cuando los niveles de Procalcitonina son mayores de 10 ng/L son casi exclusivamente indicativos de sepsis graves, choque séptico y síndrome de disfunción orgánica múltiple. (Tabla 2)

Tabla 2

Valores de procalcitonina

Grupo	PCT (ng / ml)
Personas normales	< 0,5 ng/ml
Infecciones bacterianas locales (leves a moderadas), infecciones virales, enfermedades autoinmunes y procesos inflamatorios crónicos	< 0,5
SIRS, quemaduras, politraumatismos*, procesos post-quirúrgicos*	0,5 - 2 (*en algunos casos mayor a 5ng/ml (pacientes de riesgo)
Infecciones bacterianas severas, sepsis y síndrome de disfunción multiorgánica (MODS)	> 2 (frecuentemente 10-100 ng/ml)
Neonatos	Rango de referencia específico según la edad entre los 0 y 3 días de vida.

Luego de la determinación de la Procalcitonina (PCT) en sangre, se comparó como indicador específico de neumonía con otros reactantes de fase aguda como la velocidad de sedimentación globular (VSG), la Lactato Deshidrogenasa (LDH) y la Proteína C-reactiva (PCR). Además de establecer comparación con el Índice de Severidad de Neumonía (ISN) en el adulto mayor, dicho índice es obtenido de un puntaje resultante de factores demográficos, enfermedades concomitantes, hallazgos en el examen físico y laboratorio. El índice de severidad de neumonía según el estudio PORT (Pneumonia Patient Outcomes Research Team) abarca riesgos bajos de clase I, II y III que van de 0 a 90 puntos con mortalidad de 0.9 a 2.8%, riesgo moderado de clase IV que van de 91 a 130 puntos con mortalidad de 4 a 10% y riesgo alto de clase V que va de 92 a más de 130 con mortalidad de más del 10%.

RESULTADOS

De los 50 pacientes evaluados, 36 ingresaron al estudio. Se les tomaron 2 muestras de sangre al ingreso y a las 72 horas posteriores, recogiendo 72 muestras para procesar procalcitonina por el método inmunoluminométrico obteniendo los siguientes resultados:

La edad de los pacientes del estudio se encontró entre los 20 a 40 años y la media no presentó diferencia estadística significativa de acuerdo al tipo de neumonía; la desviación estándar evidenció que la neumonía nosocomial se presenta en un rango más amplio de edades respecto a la de la comunidad y el SIDA, lo que se explica por el ingreso al ambiente hospitalario de un grupo etario que abarca mayor extensión con una media de 31 años. Sólo en el grupo de la NAC predominó el sexo femenino. (Tabla 3)

Tabla 3

Frecuencia de las Neumonías según la edad y grupos de estudio

Grupo	Media de la edad (años)	DE
Comunidad	34,8	
Nosocomial	31,1	
SIDA	35,3	
DF: Desviación estándar		
F= 1,029 (p=0,368)		

Al comparar los grupos según el sexo no se demostró diferencia estadísticamente significativa.

En la tabla 5 se presentan las comorbilidades asociadas a la aparición de neumonía de la comunidad, nosocomial y

SIDA. La hipertensión y la diabetes mellitus no mostraron significancia estadística en la comparación por grupos. Los pacientes con poliadicción y SIDA presentaron una diferencia estadísticamente significativa. (Tabla 4)

Tabla 4

Relación de las Neumonías y la Comorbilidad

Variables	Comunidad		Nosocomial		SIDA		p
	n	%	n	%	n	%	
HTA	1	8,3	1	8,3	0	0,0	0,589
Diabetes	1	8,3	0	0,0	1	8,3	0,589
Poliadicción	1	8,3	1	8,3	8	66,7	0,001

En el grupo de estudio sólo la fiebre, roncus y crepitantes resultaron ser estadísticamente significativos, predominando la fiebre y los crepitantes en el grupo nosocomial y con NAC respecto a los roncus que predominaron en el SIDA, mientras que el dolor pleural se presentó en pocos pacientes y sin especificidad para ningún grupo; la tos y la disnea se observaron en todos los grupos ubicándola como el principal motivo de consulta de los pacientes estudiados. (Tabla 5)

Tabla 5

Relación de las Neumonías con los síntomas y signos

Variables	Comunidad		Nosocomial		SIDA		p
	n	%	n	%	n	%	
Tos	12	100,0	12	100,0	11	91,7	0,358
Disnea	5	41,7	9	75,0	9	75,0	0,146
Dolor pleural	2	16,7	4	33,3	3	25,0	0,641
Fiebre	6	50,0	6	50,0	1	8,3	0,049
Roncus	3	25,0	9	75,0	10	83,3	0,007
Crepitantes	12	100,0	12	100,0	3	25,0	0,001

En la tabla 6 se muestran los signos radiológicos y paraclínicos evidenciándose que de acuerdo al tipo de neumonía, se presenta una diferencia estadísticamente significativa en las variables condensación y leucocitosis + neutrofilia, con predominio en la neumonía de la comunidad y nosocomial, respecto a la del SIDA. Se demuestra que en los pacientes con SIDA estas variables son menos frecuentes por su inmunosupresión. El derrame pleural y la atelectasia no tuvieron significancia estadística cuando se relacionó su presentación en cada grupo de neumonía.

Tabla 6

Relación de las Neumonías de los grupos estudiados con los signos radiológicos y paraclínicos

Variables	Comunidad		Nosocomial		SIDA		p
	n	%	n	%	n	%	
Atelectasia	3	25,0	2	16,7	3	25,0	0,852
Condensación	12	100,0	12	100,0	1	8,3	0,001
Derrame pleural	3	25,0	5	41,7	2	16,7	0,379
Leucocitosis	12	100,0	12	100,0	2	16,7	0,001
Neutrófilia	12	100,0	12	100,0	4	33,3	0,001

En la tabla 7 se muestran los reactantes de fase aguda incluyendo a la Procalcitonina y su respuesta ante los distintos grupos de neumonía, evidenciándose que la VSG ofrece una diferencia estadística significativa que no presentan la LDH y PCR, con una menor elevación en los pacientes con SIDA, mientras que la Procalcitonina se eleva en los 3 grupos de neumonías; sin embargo el valor de Procalcitonina varía de acuerdo al grupo de neumonía del estudio, encontrándose pacientes con valores más altos en neumonía de la comunidad y nosocomial donde el proceso infeccioso es de predominio bacteriano, y valores menores en pacientes con SIDA sin sobreinfección bacteriana lo que la hace más específica.

Tabla 7

Relación con los Reactantes de fase aguda y PCT

Variables	n			p
	Comunidad	Nosocomial	SIDA	
VSG elevada	12	12	9	0,0379
PCR elevada	12	12	12	N/A
LDH elevada	12	12	12	N/A
PCT < 0,5	0	0	0	N/A
0,5 ≤ PCT < 2	11	7	12	0,058
2 ≤ PCT < 5	1	2	0	0,058
PCT ≥ 5	0	3	0	0,058

PCT (ng/L)

De acuerdo a la etiología de la neumonía y su relación con la Procalcitonina, se evidencia una PCT con valores más bajos al ingreso en los grupos donde no hubo desarrollo bacteriano y con Bacilos de Ziehl-Nielsen, los cuales se normalizaron al egreso. En los casos de etiología bacteriana se observó una elevación de PCT a valores mayores de 5 durante el ingreso que disminuyeron al egreso. En este grupo ocurrieron 2 defunciones. En algunos pacientes no se normalizaron completamente aun con tratamiento adecuado, lo que hace a la Procalcitonina estadísticamente significativa cuando se relaciona con la etiología. (tabla 8)

Tabla 8

Niveles de Procalcitonina en relación al momento de la evaluación y los agentes Etiológicos

Procalcitonina (ng/L)	Tiempo	Agentes				
		NHDB	S. B. hem	K. pneum	Ac. bau	BAAR
PCT < 0,5	Ingreso	-	-	-	-	-
	Egreso	11	4	1	-	2
0,5 ≤ PCT < 2	Ingreso	11	9	2	-	4
	Egreso	-	6	3	3	-
2 ≤ PCT < 5	Ingreso	-	-	1	1	-
	Egreso	-	-	-	-	-
PCT ≥ 5	Ingreso	-	3	3	2	-
	Egreso	-	-	-	-	-

Ingreso: p=0,009 Egreso: p=0,004

NHDB: No hubo desarrollo bacteriano, S.B. hem: *Streptococo Beta hemifilico del grupo A*, K. pneum: *Klebsiella pneumoniae*, Ac. bau: *Acinetobacter baumannii*, BAAR: Bacilo ácido alcohol resistente.

En la tabla 9 se relacionó el índice de severidad de la neumonía con los valores de Procalcitonina, encontrando que en la neumonía adquirida en la comunidad de acuerdo al índice de severidad, se categorizó en leve y moderada, a diferencia de la neumonía nosocomial que se encontró entre moderada y severa con valores mayores al ingreso que se encontraban en 0,5 hasta más de 5 y disminuyeron al egreso lo que demuestra un tratamiento adecuado. Los 2 pacientes que fallecieron presentaban un índice de severidad alto con niveles de Procalcitonina mayores de 5. Respecto a la neumonía en pacientes con SIDA se observó que el ISN se encontraba categorizado entre leve, moderado y severo con valores de PCT no mayores de 2 al ingreso que se normalizaban al egreso, considerando que los mismos no presentaban sobreinfección bacteriana. A pesar de la evidencia señalada y corroborada no coincidieron los resultados con el efecto estadístico siendo estadísticamente no significativo por probable déficit en el tamaño de la muestra.

Tabla 9

Relación según el índice de severidad de la neumonía (ISN) y los valores de Procalcitonina en los pacientes estudiados en el momento de su evaluación

Procalcitonina (ng/L)	Tiempo	Comunidad			Nosocomial			SIDA		
		L	M	S	L	M	S	L	M	S
PCT < 0,5	Ingreso	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Egreso	5	2	-	-	3	2	2	6	4
0,5 ≤ PCT < 2	Ingreso	5	6	-	-	-	4	2	6	4
	Egreso	-	5	-	-	-	2	-	-	-
2 ≤ PCT < 5	Ingreso	-	1	-	-	-	2	-	-	-
	Egreso	-	-	-	-	-	2	-	-	-
PCT ≥ 5	Ingreso	-	-	-	-	-	3	-	-	-
	Egreso	-	-	-	-	-	1	-	-	-

Comunidad: p=0,075 Nosocomial: p=0,293 SIDA: p=1,000

L= Leve M= Moderado S= Severo

En la tabla 10 se relaciona la PCT al ingreso y egreso con las complicaciones de las neumonías como atelectasia, derrame pleural y defunciones de acuerdo a los grupos descritos, evidenciándose derrame pleural en los 3 grupos de neumonía estudiados, pero con valores más altos de Procalcitonina en el grupo de neumonía nosocomial en el cual fallecieron 2 pacientes, lo que se explica por la agresividad de las infecciones intrahospitalarias, con valores al egreso menores por efectividad del tratamiento médico durante la hospitalización. Respecto a las atelectasias se presentaron en los 3 grupos con valores de PCT entre 0.5 y 2 que se normalizaron en la mayoría al egreso, obteniéndose valores estadísticamente significativos.

Tabla 10

Relación de las Neumonías según sus complicaciones y los valores de Procalcitonina en los pacientes estudiados en el momento de su evaluación

Niveles de Procalcitonina (ng/L)	Tiempo	Comunidad			Nosocomial			SIDA		
		DP	A	DEF	DP	A	DEF	DP	A	DEF
PCT < 0,5	Ingreso	-	-	-	-	-	-	-	1	-
	Egreso	1	1	-	1	1	-	2	3	-
0,5 ≤ PCT < 2	Ingreso	3	3	-	-	1	-	2	2	-
	Egreso	2	2	-	-	1	-	-	-	-
2 ≤ PCT < 5	Ingreso	-	-	-	2	1	-	-	-	-
	Egreso	-	-	-	1	-	-	-	-	-
PCT ≥ 5	Ingreso	-	-	-	3	-	-	-	-	-
	Egreso	-	-	-	1	-	2	-	-	-
Comunidad: p=0,075		Nosocomial: p=0,293			SIDA: p=1,000					
DP= Derrame Pleural		A= Atelectasia			DEF= Defunciones					

DISCUSIÓN

La procalcitonina juega un papel fundamental en los procesos infecciosos, es capaz de alertar sobre la presencia de una infección sobre los procesos inflamatorios aún en pacientes con mínima o nula respuesta inmunológica. Por ello, el presente estudio busca comparar su elevación en neumonías adquiridas en la comunidad vs las nosocomial o de los pacientes con SIDA sobreinfectados.

Al comparar el estudio con los realizados por otros autores se evidenciaron importantes hallazgos que favorecen el uso de este marcador. Comparándolo con otros marcadores de fase aguda Fernández y col., demostraron la utilidad de la procalcitonina respecto al uso de la PCR para diferenciar los procesos infecciosos de los inflamatorios. Así mismo, Ober Hoffers y colaboradores compararon la PCT con la LDH y la presencia de leucocitosis, observando respuesta muy pobre como marcadores de infección en estos últimos.

En el presente estudio se comparó con los marcadores de fase aguda que incluyen VSG, PCR, LDH confirmándose lo planteado, de que los otros marcadores se elevan en los 3 grupos de neumonías pero la PCT se eleva con variaciones que dependen del agente etiológico, tipo de neumonía, severidad y complicaciones, haciéndolo más sensible y específico.

Un estudio de los agentes etiológicos bacterianos o no bacterianos, desarrollado por Gendrel y cols., demostró que los procesos infecciosos bacterianos elevaban la PCT sobre los virales sobre todo si la infección era invasiva. Moulin ratifica la PCT como el mejor marcador de infección bacteriana lo cual se confirmó en nuestro estudio

demostrando que los procesos infecciosos bacterianos causados por el Estreptococo beta hemolítico del grupo A (*Streptococcus pyogenes*), la *klebsiella pneumoniae* y el *Acinetobacter baumani* presentaron valores más elevados de PCT respecto a los grupos donde no hubo desarrollo bacteriano o creció BAAR aunado a que las infecciones más severas presentaron valores mayores. Respecto a la neumonía en los pacientes con SIDA, se establecieron estudios en base a su sobreinfección. Schleicher y col., concluyen que la sobreinfección bacteriana eleva la PCT lo cual no pasaba con la TBC, constatado en nuestro estudio donde el grupo con BAAR, elevó la PCT sólo a 0,5. Zarka llega a la misma conclusión incluyendo al *Pneumocystis jirovecii* el cual no eleva la PCT.

En cuanto al índice de severidad de la neumonía y pronóstico, Masía y col., encontraron niveles más altos de PCT en pacientes con mayor índice de severidad y en aquellos que desarrollaban complicaciones cuya etiología era bacteriana. Este estudio es uno de los más completos y logra agrupar mejores resultados.

En el estudio que presentamos, se evidenció una relación del Índice de Severidad con la PCT, de tal forma que fue proporcional en la neumonía adquirida en la comunidad y la nosocomial con valores de PCT que se elevaron al haber mayor severidad con un predominio de la infección bacteriana y donde el derrame pleural fue una de las complicaciones con un total de dos defunciones. Estos 2 pacientes tuvieron valores de procalcitonina mayores a 5, un ISN severo y agente etiológico bacteriano. Lo expuesto coincide con estudios de otros autores y nos da información más extensa respecto a este tema sirviendo de base para próximos estudios de neumonías en el adulto.

Por todo ello se recomienda lo siguiente:

1. Implementar el cálculo de la PCT como marcador de severidad en los pacientes con neumonía extrahospitalaria, de probable etiología bacteriana.
2. Ante la sospecha de infección por estreptococo beta hemolítico del grupo A y gram negativos, debe medirse de forma prospectiva la PCT.
3. Deben mantenerse los protocolos de estudio para delimitar el área de uso de lo PCT optimizando su costo beneficio

Índice de severidad de la neumonía estudio PORT

Factores demográficos		Puntaje	
Edad			
Varones	edad (años)		
Mujeres	edad (años) -10		
Residente en casa de ancianos	+10		
Enfermedades concomitantes			
Neoplasia	+30		
Enfermedad hepática	+20		
Insuficiencia cardíaca	+10		
Enfermedad cerebrovascular	+10		
Enfermedad renal	+10		
Hallazgos al examen físico			
Estado mental alterado	+20		
Frecuencia respiratoria > 30/min	+20		
Presión sistólica < 90mm Hg	+20		
Temperatura < 35C o > 40C	+15		
Pulso > 125/minuto	+10		
Laboratorio			
PH < 735	+30		
Urea > 10.7 mmol/L	+20		
Sodio < 130 mEq/L	+20		
Glucosa > 13.9 mmol/L	+10		
Hematocrito < 30 percent	+10		
PO2 < 60mmHg (2)	+10		
Derrame pleural	+10		
Laboratorio	Clase segun riesgo	Puntaje total	Mortalidad
Bajo	I	0,1-0,4%	
Bajo	II	< 70 puntos	0,6-0,7 %
Bajo	III	71-90 puntos	0,9-2,8 %
Moderado	IV	91-130 puntos	4-10 %
Alto	V	> 130 puntos	> 10%

Los ancianos por definición ni puede ser parte del grupo I (incluye sólo menores de 50 años). Adaptados de Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 1997; 243-50

REFERENCIAS

- Reinhart K, karsai W. Intensive Care Medic. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection 2000; 26:1193-1200.
- Hotchkiss RS, Karl I. N Engl J Med. The pathophysiology and treatment of sepsis 2003; 348: 138-50.
- Rangel FS, Pittet D, Costigan, M. JAMA. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study. 1995;273: 117-123.
- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JP, Lopez Rodriguez A, et al. Recombinant human protein C. Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001; 344: 699-709.
- Halm EA, Teirstein AS. N Engl J Med. Management of community-acquired pneumonia 2002; 347:2039-2045.
- Meisner M, Intensive care med. Procalcitonin: a new innovate infection parameter, biochemical and clinical aspect. Edition 39(1) 40-50 Stuttgart 2000.

- Housefather P, Garris S, Ben Ayed S. Clin Infect DIS .Usefulness of Procalcitonin as a marker of systemic infection in emergency department patients: a prospective study. 2005;11:1048-1054.
- Rodríguez B. Revista Pediatría de atención primaria. La PCT como marcador de infección. Una revisión desde atención primaria. Vol. IV #16 octubre-diciembre 2002.
- Vincent J L. Procalcitonin: Crit Care Med. The marker de sepsis. 2000; 28:1226-1228.
- Martínez M, Hernández C, Baltazar J. Artículo de revisión. Procalcitonina: un marcador de sepsis. Vol. 16 #3 Julio-Septiembre 2004.
- De Freitas J, Fernández M, Essensfeld - Sekler E, Cardier J. .Serum levels of the apoptosis-associated molecules, tumor necrosis factor alpha/tumor necrosis factor type - I receptor and fas/ fasl, in sepsis. Chest 2004;125: 2238-2246
- Laurent G. Ann Biol. Procalcitonin, a new marker for bacterial infections. 2000 Jan-Feb., 58(1):49-59
- Don M, Valerit F, Canciani M. Scandinavian Journal of Infections Diseases Utilidad de la PCT sérica en la determinación de la etiología y gravedad de la neumonía 2007; 39(2):129-137.
- Balc C, Sungustekin U. Crit Care. Usefulness of Procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. 2003, 7(1):85-90.
- Remolina M. Cuidados Intensivos. PCT marcador de inflamación sistémica. Unidad de terapia intensiva fundación clínica médica sur. México, D.F. VOL 12, #4, octubre-diciembre 2005.
- Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. - guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. Effect of Procalcitonin. Lancet 2004; 363: 600-607.
- Fernández, Luaces.C, Valls. An. Esp. Pediatría. Procalcitonina para el diagnóstico precoz de infección bacteriana invasiva en el lactante febril. 2001; 55:321-328.
- Gendrel, Raymond I Cost. J. Pediatr.infect.Dis. Comparison of Procalcitonin with PCR, interleukin 6 and interferon for differentiation of bacterial vs. viral infections.1999; 18: 875-881.
- Moulin, Raymond J, Lorrot M. Arch.Dis.Child. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. 2001; 84: 332-336.
- Oberhoffer M, Bitterlich. A. Hentschel T. Clinic. Intensive. Care Procalcitonin correlates better with ACCP/SCCM consensus conferences definition that other specific marker of the inflammatory response. 1996;7:46.
- Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilband J, Bohuon C. High serum Procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. Lancet 1993; 341: 515-518.
- Masia M, Gutiérrez F, Shum C, Padilla S, Navarro J, Flores E Chest. Utilidad de los niveles de procalcitonina en neumonía adquirida en la comunidad de acuerdo a el índice de severidad 2005;128 (4):2223-9.
- Schleicher K, Herbert V, Brink A, Martin S. Niveles de procalcitonina y PCR en individuos VIH positivos con TBC y neumonía. (1) 60-70 2004.
- Zarka V, Valat C, Lemarie E. Revision Pneumo.Clinic. Serum Procalcitonin and respiratory tract Infections.1999; 55:365-9.
- Domínguez, J. Benítez. Artículo de revisión. Determinación de los marcadores de inflamación de acuerdo a edad, etiología, antibiocioterapia, evolución clínica y su expresión con la Procalcitonina. H.Universitario Germans Trias i Pujol de Barcelona España. 2003.

Estudio de un reflejo periférico compensador de la actividad simpática en pacientes diabéticos con y sin neuropatía autonómica mediante el uso de un dinamómetro*

Sonia L. Alvarado Castillo, Homero Augusto Campos, Trina Navas B.**

RESUMEN

Tres neuronas periféricas intervienen en el reflejo: noradrenérgica, neuropeptidérgica e histaminérgica. La última inhibe la liberación de noradrenalina (NE). Este reflejo parece alterado en la hipertensión arterial (HT). Se estudia el reflejo en sujetos sanos (S) diabéticos tipo 2 (D), D-HT, con o sin neuropatía autonómica (NA). Se obtuvo muestras de sangre en reposo (T-0), el primer (T-1) y el quinto (T-5) minuto después del estímulo con el dinamómetro para medir histamina (HA), NE y sustancia P (SP). NE: en D-HT en T-0 fue mayor ($p=0,02$) que en los S. Después del estímulo, en S se incrementó en T-5. En D-noHT aumentó en T-1 ($p=0,01$). En D-HT no hubo cambios con el estímulo aunque los niveles permanecieron elevados ($p<0,01$) y en D-HT con NA fueron menores que en los sanos ($p<0,05$). HA: en T-0 no hubo diferencias entre grupos o en D después de la estimulación. En S aumentó en T-1 ($p<0,003$) y disminuyó en T-5 ($p=0,02$). SP: en T-0 no hubo diferencias entre grupos. En D-noHT aumentó en T-1 ($p=0,03$). En D-HT disminuyó en T-5 ($p<0,05$). En D-HT con NA no hubo cambios. **Conclusión:** Los altos niveles de NE en D-HT indican hiperactividad simpática. La disminución de SP con el estímulo parece relacionada con la actividad simpática puesto que disminuye en D-HT pero no en D-HT con NA. La ausencia de cambios de HA después del estímulo en D sugiere una alteración del reflejo compensador.

Palabras claves: Reflejo periférico. Simpático. Diabetes. Histamina neuronal. Sustancia P. Noradrenalina.

ABSTRACT

Three peripheral neurons are involved in the reflex: noradrenergic, neuropeptidergic and histaminergic. The latter inhibits noradrenaline (NE) release. This reflex appears to be altered in hypertension (HT) and it is studied in healthy subjects (S), type 2 diabetics (D), D-HT with or without autonomic neuropathy (AN). Blood samples were obtained at rest (T-0), at one (T-1) or 5 minutes (T-5) after stimulation with the dynamometer in order to measure NE, histamine (HA) and substance P (SP). NE: In D-HT at T-0 levels were higher than in S ($p=0,02$). After stimulation an increase was observed in S at T-5. In D-noHT, NE was increased at T-1 ($p=0,01$). In D-HT the levels were high in all instances compared to S (T-0) ($p<0,01$). In D-HT with AN the levels of NE were lower than in S (T-0) ($p<0,05$). HA: at T-0 no differences were observed among the groups or in D after stimulation. In S, there was an increase at T-1 ($p<0,003$) and a decrease at T-5 ($p=0,02$). SP: at T-0, no differences were observed among the groups. In D-noHT, SP increased at T-1 ($p=0,03$). In D-HT, there was a decrease at T-5 ($p<0,05$). In D-HT with AN, no changes were observed. **Conclusion:** The high NE levels in D-HT suggest sympathetic overactivity. The decrease of substance P seems to be related to sympathetic activity since it diminishes in D-HT but not in D-HT with AN. The lack of changes of HA levels in D after stimulation suggests an alteration of the compensatory reflex.

* Trabajo Especial de Investigación galardonado con Mención Honorífica durante las XXVI Jornadas de Egresados de la SVMI, Hospital Militar, Caracas, Venezuela, Noviembre 2007

** Hospital General del Oeste, Los Magallanes y Laboratorio de Farmacología de la Escuela Vargas de Caracas, Venezuela

Key words: Peripheral reflex. Sympathetics. Diabetes. Neuronal histamine. Substance P. Noradrenaline.

INTRODUCCIÓN

La mayoría de las arterias y venas del cuerpo están inervadas, en diferentes grados por fibras del sistema nervioso simpático, el cual ejerce un efecto tónico sobre los vasos sanguíneos. La actividad de las fibras simpáticas de manera directa o refleja aumenta la resistencia vascular al flujo sanguíneo. Por otra parte el músculo liso vascular responde a la estimulación humoral por drogas y hormonas sin evidencia de excitación eléctrica. Esto se ha denominado acoplamiento farmacomecánico, con la participación de sustancias como las catecolaminas, histamina, acetilcolina, serotonina, angiotensina, adenosina y las prostaglandinas.

Los trabajos de Campos y col. demuestran la presencia de un reflejo periférico que modula inhibitoriamente la actividad simpática periférica, en el cual interaccionan tres neuronas:

1. Noradrenérgica,
2. Neuropeptidérgica,
3. Histaminérgica,

la cual ha servido de fuente de motivación del presente trabajo¹.

La histamina es una molécula hidrófila cuyo contenido en los tejidos, incluyendo el de la pared intestinal, no proviene de la histamina absorbida exógena. Las concentraciones en el plasma y en otros líquidos corporales son muy bajas, y casi toda se encuentra intracelular a nivel de los basófilos (hombre). En el líquido cefalorraquídeo humano se halla en cantidades importantes. El recambio de histamina endógena normalmente es de unos 2 mg al día. Todos los tejidos de mamíferos que la contienen, son capaces de sintetizarla a partir de la histidina, gracias a su contenido en L- histidina descarboxilasa la cual puede ser inhibida por α - fluorometil-histidina².

La célula cebada, es el sitio predominante de almacenamiento de la histamina en casi todos los tejidos, la concentración de esta sustancia es particularmente grande en tejidos que contienen gran número de dichas células, como piel y mucosa del árbol bronquial y de las vías intestinales. Sin embargo, algunos tejidos sintetizan y recambian la histamina con gran velocidad a pesar de que su contenido "en equilibrio" puede ser pequeño.

Se han definido las poblaciones celulares que participan

en el almacenamiento y liberación de histamina en tres grupos principales:

- a. Células portadoras de receptores para IgE (mastocitos y basófilos),
- b. Células endocrinas, y
- c. Neuronas del SNC y SNP.

Las células blanco que responden a la histamina, están mediadas por subclases de receptores farmacológicamente diferentes: H1 y H2 que se encuentran en el músculo liso, las neuronas, las glándulas exo y endocrinas, las células sanguíneas y las células del sistema inmune. La histamina inhibe su propia síntesis y liberación mediante un proceso de retroalimentación negativa que opera a nivel de terminaciones nerviosas histaminérgicas, mediante una nueva subclase de receptores: los H3^{3,4}.

En 1926 ya se había especulado acerca del papel funcional periférico de la histamina y su interacción con las respuestas adrenérgicas⁵. Más tarde aparece el concepto de que la histamina está ligada a la transmisión simpática periférica, en estudios acerca de los mecanismos de reflejos de vasodilatación activa^{6,7,8,9}.

Hay evidencias de que la histamina es liberada luego de la estimulación simpática y más aún, de que esta amina puede modular la liberación de noradrenalina de los nervios simpáticos a través de su acción sobre receptores presinápticos que hoy en día se propone son tipo H3^{5,10,11}, lo cual coloca a la histamina dentro de una óptica de renovado interés para su estudio.

Ishikawa y Sperelakis sugieren la existencia de receptores H3 extracerebrales y presentaron evidencias del rol de éstos en el control de la microcirculación¹². Demuestran que la histamina puede disminuir la liberación de noradrenalina producida por estimulación simpática y proporcionan evidencias de la existencia de receptores H3 en el SNA a nivel presináptico. A estos receptores presinápticos cuya estimulación inhibe la liberación de sus transmisores se les denomina autorreceptores cuando inhiben la liberación de histamina neuronal¹⁴.

Actualmente se conoce lo siguiente:

1. La síntesis y el almacenamiento de la histamina ocurren en el compartimiento neuronal (central y periférico),
2. Las lesiones selectivas de los tractos neuronales son seguidas por cambios en los niveles de histamina y de

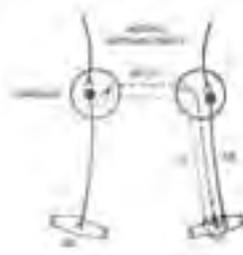
- la actividad de la histidina descarboxilasa (HD)¹³,
3. La histamina a nivel del SNC se encuentra almacenada en las neuronas y los mastocitos; (estos últimos escasos),
 4. Debido a que la histidina descarboxilasa está altamente localizada en el citoplasma de terminales nerviosos, sugiere que la síntesis y el almacenamiento de una fracción de la histamina cerebral sucede en las mismas estructuras que otros neurotransmisores,
 4. Debido a que la histamina no es transportada rápidamente de la sangre al cerebro, puede suponerse que el almacenamiento cerebral depende de una síntesis local similar a las catecolaminas e indolaminas¹⁴,
 5. La histamina mastocitaria tiene un papel insignificante en la regulación funcional de la actividad simpática¹⁵,
 6. La histamina neuronal periférica regula negativamente la actividad simpática y la presión arterial,
 7. La histamina no relacionada con los mastocitos está almacenada en grandes concentraciones en los nervios simpáticos y en el tejido vascular^{16,17} y que los nervios autónomos desmielinizados son los más ricos en histamina y noradrenalina (fibras simpáticas postganglionares), denominadas por Kwiatkowski como "fibras histaminérgicas"¹⁸.

En la actualidad, se postula que cuando aumenta la actividad simpática, la histamina neuronal es liberada en forma refleja para disminuir la actividad simpática vía receptores H3 inhibitorios en los terminales nerviosos simpáticos. Se establece así *el reflejo periférico regulador de la actividad simpática*, luego de haber seguido una secuencia de etapas que comienzan en la década de 1980 cuando se descubre lo siguiente⁹:

1. La simpatectomía unilateral crónica de el conducto deferente de ratas intactas causa disminución de los niveles de histamina en ambos, el conducto intacto y el conducto simpatectomizado, sugiriendo la presencia de una decusación de vías nerviosas que contienen histamina⁴. (Fig 1)

Figura 1

Reflejo periférico regulador de la actividad simpática



2. Mediante secciones quirúrgicas a diferentes niveles de la inervación simpática del conducto deferente de la rata intacta: sección axonal preganglionar (descentralización), simpatectomía interganglionar y sección axonal postganglionar; y cambios de los niveles de histamina inducidos por esos procedimientos; definen la presencia de vías neuronales histaminérgicas cruzadas adyacentes al sistema simpático de los conductos deferentes de las ratas^{19,9}, cuyo nivel de decusación son los conglomerados ganglionares simpáticos de ambos conductos deferentes.
3. Se sugiere que el cuerpo de las neuronas que contienen histamina está localizado en el ganglio simpático, lo que se demuestra por estudios de inmunohistoquímica, en los cuales se señala la presencia de neuronas que contienen histamina en el ganglio cervical superior y ganglio celiaco de la rata²⁰.
4. El sistema neuronal que contiene histamina es estructuralmente independiente del sistema nervioso central y una descentralización crónica no modifica el contenido de histamina en el conducto deferente.
5. La simpatectomía unilateral crónica causa reducción bilateral de la actividad de la HD en los conductos deferentes²¹. Paralelamente a esta reducción se evidencia disminución de los niveles de histamina secundaria a la degeneración nerviosa, lo cual sugiere una vez más la presencia de una decusación de las vías neuronales histaminérgicas a nivel de grupos ganglionares de ambos conductos deferentes.
6. La simpatectomía simpática unilateral acelera la reducción de NA inducida por reserpina (aumento de liberación de NA y aumento de la actividad simpática) en el conducto deferente contralateral.
7. Cuando la ganglionectomía unilateral es combinada con la descentralización contralateral, no se observa un aumento de la actividad simpática en el conducto deferente contralateral a la ganglionectomía. Estos hallazgos sugieren que el mecanismo inhibitorio periférico es evocado por la descarga simpática central, de manera tal que hay una regulación negativa de la actividad simpática.
8. Si las vías neuronales involucradas en la decusación son interrumpidas (sección interganglionar) debe ocurrir facilitación de la actividad simpática en ambos conductos deferentes. Esta facilitación bilateral es revertida cuando se administra Histamina I.V. (2 mcg/Kg/min) durante el tiempo de exposición a reserpina.
9. El sistema neuronal que contiene histamina ejerce una modulación inhibitoria contralateral recíproca de la actividad simpática de los conductos deferentes²².

10. La estimulación de las vías simpáticas de los conductos deferentes causa un incremento en la actividad de la HD en este órgano, el cual es dependiente de la integridad funcional de las neuronas noradrenérgicas, puesto que este incremento es abolido en ratas previamente simpatectomizadas²⁴.
11. La simpatectomía contralateral aguda altera el incremento de la actividad de HD en los conductos deferentes cuyas vías simpáticas fueron estimuladas. Puesto que las vías neuronales histaminérgicas están relativamente intactas en esas condiciones y si la interacción entre las neuronas noradrenérgicas e histaminérgicas fuese directa, la actividad de la HD se incrementaría en los conductos deferentes en los cuales las vías simpáticas fueron estimuladas, pero esto no ocurre sin participación de una interneurona que lleva el mensaje a la neurona ganglionar histaminérgica contralateral, la cual a su vez regula negativamente la actividad simpática en los conductos deferentes estimulados. La interneurona parece ser de naturaleza neuropeptidérgica puesto que su destrucción por administración neonatal de capsaicina causa facilitación de la actividad simpática²³ y posiblemente sea sensorial a través de un neuropéptido como la Sustancia P²⁴. (Fig 1)

Todos estos hallazgos delimitan un reflejo de asa corta que regula negativamente la actividad simpática en los conductos deferentes.

Otros hallazgos referidos abajo soportan la idea que el reflejo periférico de autorregulación simpática es un mecanismo general en dicha regulación:

1. Un mecanismo inhibitorio ganglionar simpático contralateral que regula negativamente la actividad simpática fue encontrado en el corazón del perro, por el cual se produce facilitación de la taquicardia debida a estimulación de los cardioaceleradores derechos, cuando se realiza ganglionelectomía (ganglio estrellado) izquierda²⁵.
2. El estrés producido por choques eléctricos plantares en ratas causa un aumento en la histamina sanguínea, el cual es dependiente de la actividad simpática porque tal aumento es abolido por el bloqueo ganglionar previo o por la simpatectomía crónica²⁵.
3. La liberación de histamina a la circulación debida al aumento de la actividad simpática parece ser un fenómeno compensatorio en el cual la HA esta inhibiendo la liberación de NA de los terminales

nerviosos simpáticos a través de los receptores inhibitorios H-3. En esta dirección la alfa-metil-histamina, un agonista del receptor H3 de histamina, atenúa la respuesta hipertensiva al estrés producido por la estimulación eléctrica plantar en la rata, mientras que el tioperamida, un antagonista del receptor H3, la facilita¹.

4. La inhibición de la biosíntesis de la histamina neuronal en la rata por alfa-fluorometilhistidina causa hipertensión arterial y taquicardia. El aumento de la actividad simpática podría ser el resultado de una ausencia relativa de histamina neuronal que active los receptores inhibitorios H3 de los terminales nerviosos simpáticos^{25,26}.
5. En humanos, algunos hallazgos sugieren que el aumento de la actividad simpática es acompañada por liberación de HA en la circulación como ocurre en la rata. Por ejemplo, el stress mental por cálculo aritmético en niños causa un incremento en la excreción urinaria de histamina y NA (observaciones no publicadas).
6. El aumento de la actividad simpática inducida por el ejercicio físico, (Treadmill exercise) causa un aumento en la histamina sanguínea en humanos normotensos pero no en pacientes con hipertensión primaria³. Esto indica que la liberación de histamina que acompaña al aumento de la actividad simpática está afectada en la hipertensión. Además, los niveles basales de histamina sanguínea en hipertensos son la mitad de la de los normotensos. Se podría especular que en la HTA hay un déficit funcional de la histamina neuronal periférica y por lo tanto estaría involucrada en la fisiopatología de la enfermedad³.

En consecuencia, se sugirió la existencia de un mecanismo generalizado de autorregulación simpática.

Este análisis de la histamina neuronal periférica en la modulación inhibitoria de la actividad simpática y la presión arterial nos permite concluir que un reflejo periférico, en el cual la histamina está involucrada, puede ser un importante factor a considerar en estudios sobre el control de respuestas CV en animales y humanos y en la fisiopatología de la hipertensión arterial.

La descripción de un reflejo periférico que compensa la actividad simpática en el conducto deferente de la rata, ha incentivado la investigación de este reflejo en otras especies y órganos, e incluso su participación en diversas patologías en humanos.

La sustancia P es un péptido perteneciente a la familia de las taquicininas. El aislamiento, la caracterización y la secuenciación de la sustancia P fue hecha en los primeros años de la década de los 70²⁷. La sustancia P humana es procesada a partir de las isoformas de prepro taquicininas: A, P y 8, al igual que otros miembros de la familia de las taquicininas, tales como el neuropeptido k, neurocinina A, neurocinina B y neuropéptido Y^{28,29}. La distribución de la sustancia P se ha demostrado en los ganglios simpáticos de cerdos y ratas, además de encontrarla en ganglios celiacos y mesentérico superior³⁰.

La Sustancia P, no neuronal, está presente en las células endocrinas de la mucosa intestinal y esta puede ser la fuente de la sustancia P encontrada en la sangre. Las células de tumores epiteliales pueden expresar y almacenar sustancia P y otras taquicininas³⁰.

El tejido neuronal es la principal fuente de sustancia P, está presente en el SNC (cerebro y de médula espinal) y en neuronas sensoriales primarias de fibras tipo C en el intestino, tracto respiratorio, vasos sanguíneos, sistema urinario, piel y órganos linfoides. Se encuentran fuertes evidencias de las interacciones sinápticas sensoriales autonómicas en los ganglios prevertebrales^{31,32}.

La sustancia P es secretada por neuronas aferentes sensoriales primarias después de la estimulación a través del receptor activado por proteasas 2 (PAR2).

El hecho de que la capsaicina es un agente que reduce los niveles de sustancia P inmunoreactiva de neuronas sensoriales primarias y causa un 63-96% de reducción de sustancia P inmunoreactiva de ganglios simpáticos, soporta el hecho de que las fibras que contienen sustancia P en ganglios simpáticos son neuronas primariamente sensoriales³³.

La sustancia P es considerada tradicionalmente como un neurotransmisor que se une a los receptores NK1 (receptor de sustancia P) en neuronas del asta dorsal, transmitiendo señales de dolor hacia el SNC.

Estudios realizados en ratones con ablación de los genes de la preprotaquicinina A o del receptor NK1, demuestran que el umbral de dolor no cambia, pero la respuesta es abolida frente a un estímulo de mayor intensidad. La respuesta a la sustancia P depende de la célula blanco e incluye hipotensión, taquicardia, liberación de mediadores de inflamación entre otras respuestas^{34,35}.

Se considera que la sustancia P juega un papel significativo en la modulación del sistema catecolaminérgico en la glándula suprarrenal. La sustancia P puede clasificarse como un péptido regulador. En estudios se ha encontrado que la actividad de las enzimas dopamina B hidroxilasa (DBH) y la feniletanolamina N-metiltransferasa (PNMT) en las glándulas suprarrenales, disminuye significativamente en las ratas tratadas con sustancia P y normaliza las alteraciones del sueño, el aprendizaje, y normaliza la PA y la frecuencia cardíaca en ratas hipertensas³⁶.

Se ha observado un incremento significativo de Sustancia P, noradrenalina y adrenalina en el plasma de pacientes con coma hepático en relación a sujetos sanos. Este incremento en plasma de sustancia P fue asociado con la disminución de la resistencia vascular sistémica y un incremento en la frecuencia cardíaca la cual fue significativa en estos pacientes³⁷.

Otros trabajos sugieren que la sustancia P en plasma no tiene solamente un efecto vasodilatador, sino también supresor sobre la síntesis y descarga de catecolaminas de la medula suprarrenal, lo que implica que la sustancia P plasmática debe estar involucrada en la patogénesis de la hipertensión arterial^{38,39}.

En otros estudios el umbral de sensibilidad y dolor ante un estímulo eléctrico en la pulpa dentaria fue medido en normotensos e hipertensos esenciales no tratados. Los hipertensos adultos y jóvenes tuvieron un umbral sensitivo y de dolor mas alto en la pulpa dentaria que los normotensos. Esta correlación entre PA y grado de sensibilidad al dolor fue significativa, por lo que se sugiere una interrelación entre hipertensión arterial y déficit sensorial, como sucede en la facilitación simpática producida por destrucción de vías sensoriales con capsaicina^{40,41}. En el mismo sentido se ha observado la asociación entre hipoalgesia e hipertensión en ratas después de ser sometidas a aislamiento⁴².

Anatómica y farmacológicamente hay evidencias que sugieren que los opiáceos están involucrados en la regulación cardiovascular. La naloxona es un opiáceo que revierte los efectos antihipertensivos de la clonidina y la alfa metil dopa en ratas hipertensas. Se mostró que la naloxona produce un incremento en la sensibilidad dolorosa en ratas jóvenes y adultas hipertensas y también disminuye la presión arterial, observándose así una asociación entre la PA y la sensibilidad dolorosa en ratas hipertensas⁴³.

Por otra parte, la prevalencia mundial de la DM se estima en 4,2% y en Venezuela, para el año 2002, se estimó una prevalencia de 1.280.000 a 1.500.000 y una de sus complicaciones graves, pero subdiagnosticadas, es la neuropatía autonómica (NA). La proporción según el sexo, es cercana a 12 mujeres por cada 10 hombres⁴⁴.

Distintos estudios demuestran que la disfunción autonómica puede aparecer tanto en estadios tempranos de la diabetes como en situaciones más evolucionadas, lo que convierte a todos los pacientes diabéticos en candidatos a pruebas de evaluación.

Las disfunciones del sistema nervioso autónomo (SNA) son un problema grave en los pacientes diabéticos, son generalmente subclínicas y raramente ocurren como la forma predominante de neuropatía diabética, aunque cuando son graves pueden sobreponerse a los síntomas sensoriomotores.

La NA presenta un curso progresivo variable pero irreversible. Los factores de riesgo más frecuentes son un pobre control metabólico y el tiempo de evolución de la diabetes.

La neuropatía autonómica (NA) comprende múltiples trastornos de las funciones motoras, sensoriales y reflejas del SNA que afectan la regulación de los sistemas cardiovascular, digestivo y urogenital, así como a los mecanismos termorreguladores, los reflejos pupilares y el control endocrinometabólico⁴⁵.

La prevalencia de la NA, varía ampliamente según la edad, duración y gravedad de la enfermedad de los individuos estudiados. En un estudio poblacional se encontraron síntomas de NA en un 12% de los pacientes con DMID, pero en sólo el 1% de aquellos con DMNID⁴⁶. Sin embargo; cuando se realiza una anamnesis detallada, la prevalencia aumenta notablemente. La NA sintomática es rara, se limita a 5 % de los casos y se asocia a una marcada disminución de la calidad de vida con un índice de mal pronóstico⁴⁷.

En estudios realizados sobre poblaciones de diabéticos jóvenes, se ha encontrado una elevada incidencia de anomalías en las pruebas cardiovasculares⁴⁷.

En los estudios de pacientes recién diagnosticados, se han detectado alteraciones autonómicas hasta en un 6% de ellos. Mediante pruebas de evaluación sudomotora, también se

han encontrado elevadas frecuencias de alteraciones (40 y un 80%) en los pacientes estudiados. Con estos datos, se puede deducir que en la DM suele existir, en grados variables, afectación en distintas localizaciones del SNA, resultante de un trastorno metabólico generalizado o bien de un proceso difuso multifocal.

Actualmente, no existe un consenso para elaborar una hipótesis etiopatogénica unificadora ni para determinar la importancia de las distintas alteraciones halladas en relación con la hiperglicemia. La NA se considera la consecuencia de un proceso complejo multifactorial en el que participan alteraciones metabólicas, procesos isquémicos por microangiopatía y déficit de algunos factores neurotróficos.

El hallazgo patológico característico de la NA son las alteraciones en los axones y dendritas de los ganglios simpáticos en ausencia de pérdida neuronal. Se observa una distrofia neuroaxonal sin pérdida significativa de neuronas, que provoca pérdida axonal distal y alteraciones presinápticas. Además, se aprecia una regeneración axonal ineficaz⁴⁸.

Las alteraciones metabólicas, disparadas por la vía poliólica unida a la microangiopatía y la alteración de los ácidos grasos esenciales, como mecanismos patogénicos implicados en la producción de NA, producirán las alteraciones estructurales y de la conducción nerviosa observadas en los pacientes diabéticos, agravadas por una regeneración nerviosa deficitaria. A estos estudios pueden añadirse las observaciones de diferentes estudios, de importancia incierta, sobre la patogénesis de la NA, como alteraciones en el transporte axonal, por posible alteración de la síntesis de neurofilamentos, presencia de autoanticuerpos contra los ganglios simpáticos (únicamente demostradas en algunos casos de DMID) y alteración en la síntesis, secreción y regulación de factores neurotróficos⁵¹.

En una serie de 290 pacientes con DMID y una evolución media de 20 años de enfermedad⁸, se encontró una frecuencia superior al 50% de síntomas individuales como hipohidrosis distal, impotencia, hipotensión postural y gastroparesia. La mayoría de los pacientes presentaban tres o más síntomas distintos indicativos de NA. Comparativamente, referían síntomas debidos a alteraciones sensoriales de cualquier modalidad en los pies en un 60% de los pacientes, mientras que los síntomas sensoriales de las extremidades superiores o los déficits

motores se presentaban en una proporción notablemente inferior de los casos.

Tabla 1
Manifestaciones Cardiovasculares^{2,6,49,49,50}

Hipotensión ortostática	17-43 % de los pac de larga evolución
S.denervación cardíaca	5 %
Isquemia miocárdica silente	72 %

Algunos pacientes diabéticos tienen un defecto en las vías autonómicas que median la respuesta cardiovascular frente al ejercicio sostenido. En pacientes diabéticos, cuando se aplica la prueba de esfuerzo con un dinamómetro de mano (sustained handgrip al 30% MVC), se ha determinado que un aumento reducido de 10 mm Hg o menor en la presión sanguínea diastólica puede ser indicativo de daño en las fibras nerviosas autonómicas del arco reflejo que media la respuesta cardiovascular al ejercicio sostenido.

Tabla
Manifestaciones Gastrointestinales⁴⁹

Disfagia	15%
Gastroparesia	20 %
Diarrea	40 %
Estreñimiento	43 %

Tabla
Manifestaciones Urogenitales⁴⁹

Cistopatía Diabética	37-50 %
Incontinencia Urinaria	5 %
Disfunción eréctil	35-75 %
Disfunción Sexual femenina	25 %

Disfunción Termorreguladora 24 %⁵¹

Disfunción Pupilar 58 %⁵²

El presente trabajo tiene como motivación evaluar la posibilidad de que el reflejo periférico compensador forme parte de las alteraciones de los pacientes hipertensos con neuropatía diabética. De esta forma, tendríamos una nueva área de estudio en la neuropatía diabética autonómica y establecería opciones terapéuticas futuras adicionales a las conocidas en la actualidad.

HIPÓTESIS

El reflejo periférico compensador de la hipertensión arterial se encuentra alterado en pacientes diabéticos tipo 2 con hipertensión arterial o con neuropatía autonómica.

MÉTODOS

Se diseñó un estudio transversal, caso control no pareado de 40 pacientes, en edades comprendidas entre 30 y 65 años, reclutados de la consulta del Hospital General del Oeste de la ciudad de Caracas, entre Enero de 2006 y Septiembre de 2006. Se incluyeron sujetos sanos y pacientes diabéticos tipo 2, hipertensos y no hipertensos, con o sin neuropatía autonómica. Se diseñaron los siguientes grupos de 8 pacientes cada uno:

1. Pacientes sanos. Grupo Control.
2. Pacientes diabéticos tipo 2, sin neuropatía autonómica (NA).
 - A. Con HTA
 - B. Sin HTA
3. Pacientes diabéticos tipo 2 con NA.
 - A. Con HTA
 - B. Sin HTA

Todos los pacientes reclutados tenían diagnóstico conocido y estaban recibiendo el tratamiento hipoglicemiante y/o antihipertensivo correspondiente. Se consideró el diagnóstico de neuropatía autonómica sólo por la clínica y todos debían presentar hipotensión ortostática entre otros signos y síntomas característicos de esta patología. Estos pacientes fueron incluidos previo consentimiento escrito y se les realizó una historia integral con una ficha adicional que evaluaba las variables a estudiar. Se les midieron hematología completa, química sanguínea básica y examen de orina. A todos se les determinó microalbuminuria cualitativa con tiras reactivas (Micral-test), como marcador de disfunción endotelial y un precursor de riesgo cardiovascular, para homogeneizar la muestra⁵³. (ver Tabla 2)

Tabla 2
Criterios de inclusión y exclusión

Grupos	Inclusión	Exclusión
Grupo Control: personas sanas	- Edad entre 30 y 65 años. - Sin antecedentes patológicos conocidos. - Examen físico normal. - Química básica y examen de orina normal	- DM y/o HTA. - Asma, alergia, eosinofilia, tratamiento antihistamínico. - Pac con cualquier otra patología diagnóstica.*
Diabéticos tipo 2 sin NA. Con o sin HTA	- Edad entre 30 y 65 años. - Diagnóstico de DM tipo 2 con y sin HTA. - Sin signos Físicos de NA. - Sin microalbuminuria	- Comorbilidad.* - Asma, alergia, eosinofilia, tratamiento antihistamínico. - Pac con cualquier otra patología conocida.* - Uso de insulina.

Continuación Tabla 2
Criterios de inclusión y exclusión

Grupos	Inclusión	Exclusión
Diabéticos tipo 2 con NA. Con o sin HTA	<ul style="list-style-type: none"> - Edad entre 30 y 65 años. - Diagnóstico de DM tipo 2 con y sin HTA - Con signos en el ex. Físico de NA - Con microalbuminuria 	<ul style="list-style-type: none"> - Comorbilidad.* - Asma, alergia, eosinofilia., tratamiento antihistamínico. - Pac con cualquier otra patología conocida.* - Uso de insulina. - Pac. Diabéticos en IRC**.

(*) Pacientes con cualquier patología y de una manera especial con hipotensión ortostática secundaria a hipovolemia, Guillain Barre, Insuficiencia renal, Insuficiencia cardíaca o por lesiones SNC.

(**) IRC: Insuficiencia Renal Crónica.

4. Medición de los niveles sanguíneos de histamina y plasmáticos de noradrenalina y sustancia p tras la estimulación simpática con el dinamómetro.

Una vez evaluado cada paciente, se midió la contracción máxima voluntaria de la mano (Handgrip) con un dinamómetro. El estímulo simpático consistió en pedirle al paciente que mantuviera el dinamómetro al 30% de su máxima contracción voluntaria (MCV) durante un tiempo de 1 a 4 minutos. Luego, se procedió a cateterizar una vía venosa periférica con un Jelco número 18, para la toma de las muestras. Treinta minutos después de cateterizar la vía venosa periférica, se procedió de la siguiente manera:

1. Se tomó la muestra de sangre número 1 (en condiciones basales).
2. Se aplicó al paciente el estímulo simpático (30% MCV).
3. Se tomaron las muestras de sangre después de la aplicación del estímulo simpático con el dinamómetro, en los siguientes tiempos: 1 y 5 minutos.

Cada muestra de sangre de 12 cc, fue recolectada en una inyectadora que contenía 0,2 cc de EDTA al 5% en solución fisiológica (NaCl 0,9%). Luego fue repartida en 3 tubos previamente identificados, 5 cc para la determinación de histamina, 5cc para la determinación de catecolaminas y 2 cc para la determinación de sustancia P. Los tubos destinados para la determinación de noradrenalina fueron preparados previamente con 0,2 cc de metadisulfito de sodio al 5% en solución fisiológica, mientras que los tubos destinados para la determinación de la sustancia P se les agregó 100 µL de aprotinina. Por último, a los tubos con la muestra de sangre para histamina, se les agregó 5 cc de HClO₄ 1N y se agitó la mezcla con la mano.

Todos las muestras recogidas se taparon adecuadamente con parafilm, se identificaron y luego fueron transportadas en una cava con agua en hielo, y centrifugadas en un lapso no mayor de 1 hora, en una centrifuga refrigerada en el laboratorio de Neuroquímica Funcional de la Cátedra de Farmacología de la Escuela de Medicina José María Vargas de la UCV donde fueron procesadas.

Determinación de Histamina

La muestra sanguínea para histamina fue centrifugada a una velocidad de 10.000 rpm a 4°C, durante 15 minutos. Luego, el sobrenadante de cada muestra se almacenó en tubos plásticos herméticamente cerrados a una temperatura de -80°C, hasta el momento de su procesamiento. Las muestras fueron analizadas por fluorometría, según el método de Schwartz modificado por Campos⁹.

Determinación de Noradrenalina

La muestra para NA fue centrifugada a una velocidad de 7.500 rpm a 4°C, durante 10 minutos. Luego se extrajo el plasma por aspiración de cada muestra, se almacenó en tubos de plástico herméticamente cerrados a una temperatura de -80°C, hasta el momento de su procesamiento. Se usó el método de ELISA para la determinación cuantitativa en plasma, siguiendo las instrucciones de la IBL Hamburg, fabricante del reactivo. La técnica ELISA (*Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay*) se basa en la detección de un antígeno inmovilizado sobre una fase sólida mediante anticuerpos que directa o indirectamente producen una reacción cuyo producto, coloreado, puede ser medido espectrofotométricamente.

Determinación de Sustancia P

La muestra para Sustancia P fue centrifugada a una velocidad de 7.500 rpm a 4°C, durante 10 minutos. Luego se extrajo el plasma por aspiración de cada muestra, se almacenó en tubos plástico herméticamente cerrados a una temperatura de -80°C, hasta el momento de su procesamiento. Se determinó cuantitativamente la sustancia P en plasma por inmunoensayo. Esta prueba se basa en la técnica competitiva de ligando en la cual la sustancia P presente en la muestra compete con una peroxidasa (HRP).

El ensayo se basa en la unión competitiva, en la cual la sustancia P compete con una cantidad fija de sustancia P acoplada a una peroxidasa por los sitios de un anticuerpo

monoclonal de ratón. Durante la incubación, el anticuerpo monoclonal se une al otro anticuerpo antiratón de cabra que esta unido a la placa. Luego, se lava la placa para remover el exceso de muestra no unida y conjugada. En seguida, una solución que contiene sustrato es añadida a los pozos de la microplaca, para determinar la actividad de la enzima unida. La reacción es detenida y la intensidad de color es determinada espectrofotométricamente a una longitud de onda de 450 nm. La intensidad del color es inversamente proporcional a la concentración de sustancia P en la muestra.

Análisis estadístico

Se calculó la media y la desviación estándar de las medidas PAS, PAD, histamina sustancia P y noradrenalina; las comparaciones de las presiones arteriales se basaron en una prueba de análisis de varianza de una vía (ANOVA de una vía); en el caso de las variables histamina, sustancia P y noradrenalina, se evaluó su cambio aplicando un análisis de varianza para medidas repetidas (ANOVA de medidas repetidas) y "t" de Student, pareada o no pareada según sea el caso; se empleó la prueba de esfericidad de Mauchly, si la variación del modelo no resultaba significativa, se procedió al análisis comparativo de las variables enunciadas anteriormente; los contrastes intrasujetos se basaron en un modelo enteramente lineal,

a su vez, la comparaciones intergrupales se basaron en transformaciones del promedio según la distribución normal.

Se consideró un valor significativo de contraste si $p < 0,05$; todos los datos fueron analizados con SAS (modulo Advances ANOVA Models, versión 3.45) y con Graph Pad Instat2.

RESULTADOS

Durante el tiempo de reclutamiento se incorporaron al estudio 40 pacientes. Fueron determinadas las muestras de 24 pacientes, debido a limitaciones en el procesamiento de las mismas. Estos pacientes fueron distribuidos en los grupos siguientes: Grupo 1, sujetos sanos (n=6); Grupo 2, pacientes diabéticos sin hipertensión (D, n=6); Grupo 3, pacientes diabéticos con hipertensión (D HTA, n=6); Grupo 4, pacientes diabéticos sin hipertensión, con NA (D no HTA/M/NA, n=0); Grupo 5, pacientes diabéticos con hipertensión, con NA (D HTA/M/NA, n=6). Las características demográficas de los pacientes seleccionados se muestran en la tabla 6.

Los niveles sanguíneos de histamina, catecolaminas y sustancia P, antes y después de la aplicación del estímulo simpático con el dinamómetro, fueron determinados en las muestras de los pacientes.

Tabla 3
Características generales de la muestra

Grupo	Sanos	Diabéticos Sin NA		Diabéticos Con NA	
	n = 6	Sin HTA n = 6	Con HTA n = 6	Sin HTA n = 0 (*)	Con HTA n = 6
Edad (años)					
- Promedio	40.7 ± 11	38.2 ± 10	50.3 ± 9	-	59 ± 7
- Rango	30 - 60	30 - 50	39 - 60	-	49 - 65
Sexo (Nº.)					
- Masculino	2	2	3	-	1
- Femenino	4	4	3	-	5
Historia Familiar					
1. Hipertensión arterial	3	3	3	-	1
2. Diabetes	1	4	2	-	3
Medicamentos		GLIB (5) GLIC (1) MET (4)	AML (1) ASA (1) CAP (1) ENA (5) GLIB (2) GLIC (1) GLIM (2) HCT (1) MET (2) SIM (1)	-	ASA (3) CAP (2) ENA (5) GLIB (4) GLIC (1) HCTZ (1) MET (3) NIF (1) OME (1) SIM (4)

HTA: hipertensión arterial, NA: Neuropatía autonómica

Como se puede observar en la tabla 3 existe homogeneidad en cuanto a la edad de los pacientes [promedio 46.7 ± 12.4 ; rango 30-65], entre los diferentes grupos de estudio y por tanto son comparables. Sin embargo, se evidencia que los pacientes con neuropatía autonómica corresponden a los de mayor edad y con diagnóstico de diabetes de más de diez años de evolución según el interrogatorio .

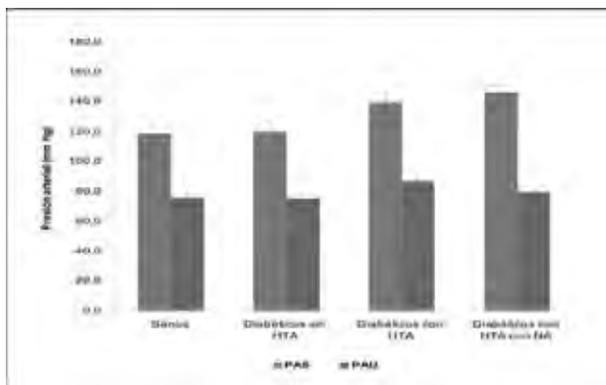
esperado. Del total de pacientes, 10 (41,7%) fueron hombres y 14 (58,3%) mujeres y todos los pacientes diabéticos con o sin hipertensión arterial estaban medicados con hipoglicemiantes, antihipertensivos en el caso de los hipertensos y algunos recibían otros medicamentos como ácido acetilsalicílico, estatinas y omeprazol.

Dentro de las características clínicas de la neuropatía autonómica, evidenciadas en nuestros pacientes se observa que 6 (100%) de los pacientes tenían hipotensión ortostática, 1 (16,6%) disfunción eréctil, 4(66,6%) enteropatía diabética, 1 (16,6%) variaciones de la frecuencia cardiaca al efectuar cambios posturales o en la maniobra de valsalva y 1 (16,6%) caquexia neuropática. Ningún paciente refería diaforesis ni síntomas sugestivos de vejiga neurogénica.

En el gráfico 1, se muestra el promedio de presión arterial sistólica y diastólica según el grupo, evidenciando diferencias significativas ($p=0,007$) en la PAS entre los grupos hipertensos y los no hipertensos, a pesar de tratamiento antihipertensivo, no así cuando se compara la PAD entre los grupos, donde no hay variaciones significativas ($p=0,214$), considerando el tratamiento antihipertensivo respectivo.

Gráfico 1

Variación media de la Presión arterial entre los grupos de estudio



En la tabla 4 se muestra los valores de PA de sujetos sanos y pacientes diabéticos hipertensos con neuropatía autonómica, acostados y sentados, evidenciándose cambios posturales significativos en PAS ($p=0,039$) y PAD ($p=0,0001$) en los pacientes diabéticos, hipertensos con neuropatía autonómica respecto a los pacientes sanos.

Tabla 4

Variaciones de la presión arterial postural entre sujetos sanos y diabéticos hipertensos con neuropatía autonómica

	Acostados		Sentados		Diferencia	
	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD
Sano	120	80	120	80	0	0
	120	80	116	76	4	4
	120	80	120	80	0	0
	136	86	130	80	6	6
	110	70	108	66	2	4
	106	60	100	60	6	0
Media	118,7	76,0	115,7	73,7	3,0	2,3
DS ±	10,4	9,4	10,5	8,6	2,8	2,7
	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD
Diabéticos NA	106	60	90	50	16	10
	158	90	150	80	8	10
	158	90	140	78	18	12
	150	80	140	70	10	10
	148	76	136	66	12	10
	160	80	140	70	20	10
Media	146,7	79,3	132,7	69,0	14,0	10,3
DS ±	20,5	11,1	21,4	10,7	4,7	0,8

NA: Neuropatía autonómica, DS ±: Desviación estándar

En el gráfico 2 se muestran los valores promedio de la noradrenalina plasmática, en los diferentes tiempos (antes y después de aplicado el estímulo simpático con el dinamómetro) y en cada uno de los grupos.

En el reposo se evidencia que los niveles de noradrenalina en los pacientes diabéticos hipertensos es mayor que los niveles basales del grupo control y de los demás grupos siendo esta elevación significativa ($p=0,0235$). Y que los niveles basales de los pacientes diabéticos hipertensos con neuropatía autonómica son menores significativamente respecto a los demás grupos ($p<0,05$).

En el grupo control se observa un aumento no significativo ($p>0,05$) en los niveles plasmáticos de noradrenalina, al minuto y a los 5 minutos de aplicado el estímulo ($p=0.2405$).

En pacientes diabéticos no hipertensos se evidencia un aumento significativo de noradrenalina en el primer minuto ($p=0,0152$) y una recuperación de los niveles basales a los 5 minutos ($p= 0,0372$).

En los pacientes diabéticos hipertensos no se evidencian variaciones significativas posteriores a la aplicación del

estímulo con el dinamómetro ($p > 0,05$). Es de hacer notar que los niveles de noradrenalina son mayores en los tres tiempos en relación a los demás grupos, siendo esta variación significativa ($p < 0,01$).

En los pacientes diabéticos hipertensos con neuropatía autonómica, no existen variaciones significativas intra-grupo, después de aplicado el estímulo simpático con dinamómetro ($p > 0,05$). Se observa que los niveles plasmáticos de noradrenalina son menores en todos los tiempos.

Gráfico 2

Variación media de la Noradrenalina plasmática antes y después de aplicar el estímulo con dinamómetro en los diferentes grupos

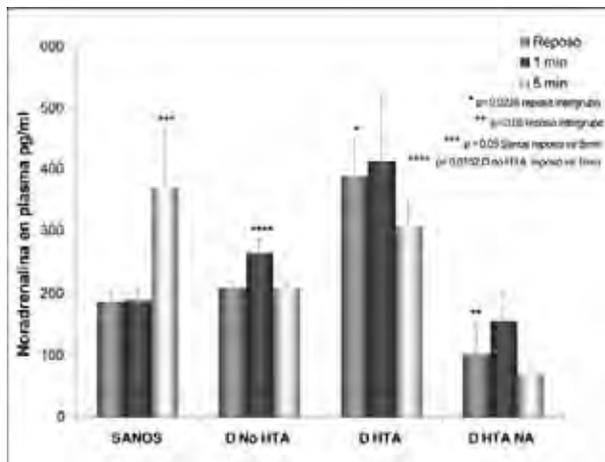
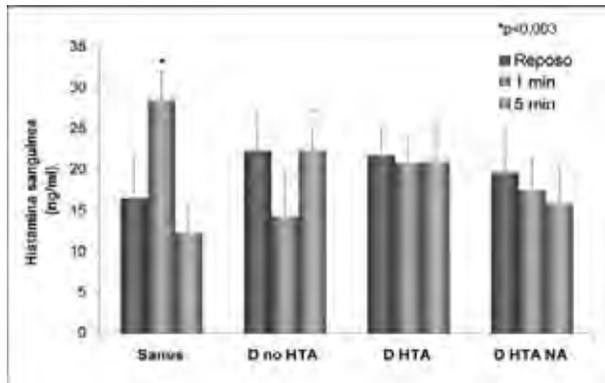


Gráfico 3

Variación media de la histamina sanguínea antes y después de aplicado el estímulo con el dinamómetro, de acuerdo a grupo



En el gráfico 3, se muestran los valores promedio de la histamina sanguínea, en los diferentes tiempos (antes y después de aplicado el estímulo con el dinamómetro) y en cada uno de los grupos.

Durante el reposo, no se encuentra diferencia significativa en la histamina entre los grupos ($p = 0,964$) y se observa que el nivel basal promedio de histamina sanguínea en pacientes diabéticos hipertensos es ligeramente mayor respecto al control, lo cual no es significativo.

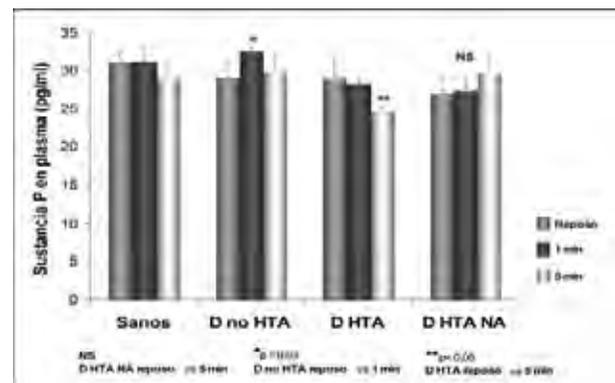
En el grupo control se evidencia un aumento significativo de la histamina sanguínea ($p = 0,03$) un minuto después de la aplicación del estímulo con dinamómetro, con un descenso significativo ($p = 0,002$) a los 5 min, no así en los grupos restantes, donde la variación de histamina intragrupal ($p = 0,494$) e intergrupala ($p = 0,964$) al minuto y a los 5 minutos de aplicado el estímulo, no es significativa; sin embargo llama la atención que los niveles sanguíneos de histamina tienden a disminuir transitoriamente al primer minuto después de la estimulación en los pacientes diabéticos no hipertensos, siendo esta tendencia no significativa ($p > 0,05$).

En el gráfico 4 se muestran los valores promedio de la sustancia P plasmática, en los diferentes tiempos (antes y después de aplicado el estímulo con el dinamómetro) para cada uno de los grupos.

Durante el reposo no se observa variaciones significativas entre los grupos ($p = 0,657$).

Gráfico 4

Variación media de los niveles de sustancia P plasmática antes y después de aplicado el estímulo con el dinamómetro, en los grupos



En el grupo control no se observan variaciones significativas de sustancia P después de la aplicación del estímulo con el dinamómetro, sin embargo existe una tendencia no significativa a disminuir a los 5 minutos.

En el grupo de pacientes diabéticos no hipertensos se observa que un minuto después de aplicado el estímulo simpático hay un aumento significativo ($p=0,03$) en los niveles de sustancia P, con una tendencia no significativa a disminuir su valor a los 5 minutos ($p=0,063$).

En los pacientes diabéticos hipertensos se evidencia un descenso significativo ($p<0,05$) de la sustancia P a los 5 minutos de aplicado el estímulo respecto de el reposo.

No existen variaciones significativas en los niveles plasmáticos de sustancia P en pacientes diabéticos hipertensos con neuropatía autonómica, después de aplicado el estímulo ($p>0,05$).

DISCUSIÓN

En la actualidad, se postula que cuando aumenta la actividad simpática, la histamina neuronal es liberada en forma refleja para disminuir la actividad simpática vía receptores H3 inhibitorios en los terminales nerviosos simpáticos¹. Estableciéndose así el *reflejo periférico regulador de la actividad simpática*⁴. Fig 1. Lo cual ha sido observado en modelos murinos, en sujetos sanos e hipertensos esenciales^{3,25,27}.

En esta interacción a nivel ganglionar simpático, se ha postulado la participación de una interneurona que lleva el mensaje a la neurona ganglionar histaminérgica contralateral, de naturaleza neuropeptidérgica y sensorial como la sustancia P^{24,26}.

El actual estudio estuvo conformado por 24 pacientes en edades comprendidas de los hipertensos y algunos recibían otros medicamentos como ácido acetilsalicílico, estatinas y omeprazol.

Se consideró el diagnóstico de neuropatía autonómica solo por la clínica y todos debían presentar hipotensión ortostática entre otros signos y síntomas característicos de esta patología. Se describe en la literatura, que la historia clínica y el examen físico no son efectivos para la detección temprana de neuropatía autonómica, por lo que son requeridas las pruebas no invasivas y que la aparición clínica va a depender de la duración de la diabetes, edad y

pobre control glicémico⁵⁴. En nuestro estudio los pacientes con NA tenían más de 10 años de diagnóstico de diabetes, y presentaban signos y síntomas evidentes con más de 2 características clínicas.

Se evidenciaron diferencias significativas en la PAS entre los grupos hipertensos y los no hipertensos, a pesar de tratamiento antihipertensivo, no así cuando se compara la PAD entre los grupos, donde no hay variaciones significativas. Cuando se compara la variación de la PAS y entre 30 y 65 años [promedio 46.7 ± 12.4 ; rango 30-65], existiendo homogeneidad en cuanto a la edad de los pacientes entre los diferentes grupos de estudio y por tanto fueron comparables. Sin embargo, se evidencia que los pacientes con neuropatía autonómica corresponden a los de mayor edad y con diagnóstico de diabetes de más de diez años de evolución, según el interrogatorio en la historia clínica, lo que también se describe en la literatura.

Del total de pacientes, 10 (41,7%) fueron hombres y 14 (58,3%) mujeres, lo cual esta en relación con el Consenso Nacional de Diabetes en Venezuela 2003⁴⁷.

De la población estudiada se escogieron los pacientes diabéticos sin hipertensión arterial y diabéticos hipertensos, sin microalbuminuria cualitativa para tratar de homogeneizar la muestra y pacientes diabéticos con NA con proteinuria negativa, ya que todos los pacientes de este grupo presentaron microalbuminuria positiva. Para el momento de la evaluación, los pacientes ya tenían el diagnóstico de diabetes e hipertensión, según el caso. Todos estaban medicados con hipoglicemiantes, antihipertensivos en el caso PAD postural, entre sujetos sanos y pacientes diabéticos hipertensos con neuropatía autonómica, se encuentran cambios significativos, con variaciones de más de 10 mm Hg tanto en la PAS como en la PAD, lo cual define la hipotensión ortostática².

Consideramos que, estando ante un hecho tan complejo, han de ser bastante aproximadas, las interpretaciones y conclusiones de nuestros hallazgos, ya que la proposición de la existencia de un mecanismo de modulación inhibitoria del sistema nervioso simpático periférico parece agregar un elemento más a la tan compleja trama de mecanismos homeostáticos del sistema cardiovascular, tan difíciles de interpretar, mas aun de manera aislada. Hemos, por tanto, de limitarnos a realizar una discusión básicamente descriptiva de nuestros hallazgos, con miras a su incorporación futura como elemento de apoyo en

el análisis de este mecanismo en el organismo como un todo.

En el grupo control se observó un aumento no significativo de los niveles plasmáticos de noradrenalina, posterior a la aplicación del estímulo con el dinamómetro, debido a la gran dispersión de los resultados. Esto coincide con las observaciones hechas por Kopin⁵⁵, en relación a que una considerable porción de norepinefrina formada es metabolizada antes de alcanzar la circulación. Por otra parte, la variación no significativa de noradrenalina en el grupo control, nos hace pensar que el estímulo aplicado con el dinamómetro (30% de la contracción muscular isométrica) no sea un estímulo suficiente para producir un stress uniforme y producir la liberación significativa de noradrenalina. Es necesario considerar los cambios ambientales de stress, pues es conocido desde hace muchos años que se producen notables cambios de noradrenalina en animales y humanos ante situaciones de gran tensión emocional y esfuerzo físico. En estudios de pacientes con o sin alteración de la función ventricular izquierda se observa un espectro amplio de valores de catecolaminas plasmáticas, mostrando quizás una diversidad fisiológica individual⁵⁶.

En el reposo se evidencia que el nivel de noradrenalina en los pacientes diabéticos hipertensos es mayor que el nivel basal del grupo control y de los demás grupos, lo cual es significativo. No así en los pacientes diabéticos hipertensos con neuropatía autonómica, en quienes los valores son significativamente menores respecto a los demás grupos. Es conocido que en pacientes hipertensos la actividad simpática se encuentra elevada y encontramos que en los pacientes diabéticos hipertensos con NA la actividad simpática se encuentra disminuida.

Llama la atención que en los pacientes diabéticos no hipertensos la aplicación del estímulo con el dinamómetro, produce una variación significativa, lo que pone de manifiesto que probablemente en ese grupo los factores que influyen en el stress físico y emocional eran uniformes.

En los pacientes diabéticos hipertensos no se evidencia variación significativa posterior a la aplicación del estímulo con el dinamómetro. Se hace notar que en estos pacientes, al igual que en los hipertensos esenciales, los niveles de noradrenalina y por tanto la actividad simpática se encuentran elevados en los tres tiempos.

En los pacientes diabéticos hipertensos con neuropatía autonómica, la variación de noradrenalina no es significativa, lo que pone de manifiesto que en la neuropatía autonómica no se encuentra una buena respuesta simpática ante un estímulo y por tanto es probable que el reflejo periférico compensador de la hipertensión arterial que se ha propuesto se encuentre alterado. Es sabido que el hallazgo patológico característico de la NA son las alteraciones en los axones y dendritas de los ganglios simpáticos, en ausencia de pérdida neuronal, observándose en las vías simpáticas axones distróficos y sinapsis displásicas, que provocan una pérdida axonal distal y alteraciones presinápticas^{49,51}. Esto es debido a los distintos mecanismos patogénicos como son: la activación de la vía poliólica, las alteraciones endoteliales de la microvasculatura del nervio y la alteración de los ácidos grasos esenciales lo que lleva al deterioro de la conducción nerviosa observada en los pacientes diabéticos, agravada por una regeneración nerviosa deficitaria. A estos procesos pueden añadirse las observaciones de diferentes estudios, de importancia incierta, como la posible alteración de la síntesis de neurofilamentos, presencia de autoanticuerpos contra los ganglios simpáticos –únicamente demostradas en algunos casos de DMID– y alteración en la síntesis, secreción y regulación de factores neurotróficos⁵¹. Por todo lo antes mencionado la actividad simpática está alterada en el paciente diabético con neuropatía autonómica.

Durante el reposo, no se encontró diferencia significativa en los niveles de histamina entre los grupos y se observa que el nivel basal promedio de histamina sanguínea en pacientes diabéticos hipertensos es mayor que el del grupo control, aunque no es significativo. Se describe que los niveles basales de histamina sanguínea en hipertensos esenciales, sin otra comorbilidad, constituyen la mitad de la de los normotensos³. Esto no se observó en nuestros pacientes hipertensos diabéticos, por lo que el estado diabético puede influir en estas diferencias, como se observa también en los diabéticos no hipertensos.

En el grupo control se evidenció un aumento significativo de la histamina un minuto después de la aplicación del estímulo simpático, con un descenso significativo a los 5 min; no así en los grupos restantes, donde la variación de histamina intragrupal e intergrupala al minuto y a los 5 minutos de aplicado el estímulo simpático no fue significativa; lo que pone de manifiesto que la histamina neuronal es liberada en forma refleja para disminuir la actividad simpática en pacientes sanos y en los pacientes diabéticos no hipertensos y diabéticos hipertensos, existe

una probable alteración del reflejo periférico compensador de la hipertensión arterial. Se desconoce el comportamiento de la histamina en vista de los cambios metabólicos en los pacientes diabéticos, debiéndose entonces estudiar la síntesis y la liberación de histamina en estos pacientes. En los pacientes diabéticos con neuropatía autonómica no se observa variación significativa pues como ya se mencionó la actividad simpática se encuentra alterada.

Durante el reposo no se observaron variaciones significativas entre los grupos. En ratas hipertensas y en humanos hipertensos se han reportado valores de sustancia P que corresponden a la mitad de los grupos control o pacientes sanos⁴¹. Esto no se observa en nuestros grupos de pacientes hipertensos diabéticos en reposo. Se desconoce el comportamiento de los niveles plasmáticos de la sustancia P en pacientes diabéticos considerando los cambios metabólicos propios de la patología, por lo que se plantea la necesidad del estudio de la síntesis y la liberación de sustancia P en estos pacientes.

En el grupo control, no se observaron variaciones significativas en los niveles plasmáticos de sustancia P después de la aplicación del estímulo con el dinamómetro; se considera que probablemente el estímulo aplicado para la liberación de catecolaminas, no es suficiente para producir un descenso significativo de sustancia P en la activación del reflejo, como ya se mencionó.

En un estudio, aún no publicado, realizado este año en el hospital Domingo Luciani de Caracas, sobre estimulación simpática por intubación intratraqueal, en pacientes sin comorbilidad médica que iban a ser intervenidos quirúrgicamente, se evidenció una disminución significativa de sustancia P en el primer y tercer minuto de aplicado el estímulo con una recuperación de los niveles a los 5 minutos, considerándose que en dicho procedimiento la descarga simpática es importante.

En el grupo de pacientes diabéticos no hipertensos se observa que, un minuto después de aplicado el estímulo simpático hay una elevación significativa en los niveles de sustancia P, que parece ser muy breve, con una tendencia no significativa a disminuir a los 5 minutos, disminución que podría ser mayor en el tiempo.

En los pacientes diabéticos hipertensos se observó un descenso significativo de sustancia P después de la estimulación simpática lo cual no fue así en los otros grupos. Esto podría ser debido a que la actividad simpática

en los pacientes hipertensos se encuentra muy aumentada de inicio, como ya habíamos mencionado. Esto quiere decir que el mecanismo disparador de la sustancia P no está significativamente activado en pacientes diabéticos no hipertensos y sí en los pacientes diabéticos hipertensos, donde los niveles de sustancia P son menores después del estímulo simpático. Sin embargo, los niveles de sustancia P en reposo no son menores que en los diabéticos no hipertensos, tal vez por efecto de la premedicación.

La caída de sustancia P, cuando aumenta la actividad simpática como se ve en los pacientes diabéticos hipertensos, parece estar relacionada con la actividad simpática misma puesto que la sustancia P no cae en el diabético con neuropatía autonómica. Esto está de acuerdo con los trabajos de Kessler y Black⁵⁷, donde se observa que cuando la transmisión ganglionar simpática se incrementa, hay un descenso de sustancia P en el ganglio, en el hipertenso esencial y en la rata espontáneamente hipertensa; con aumento de la actividad simpática hay una reducción de los niveles plasmáticos de sustancia P⁴¹.

En los pacientes diabéticos hipertensos con neuropatía autonómica no se observan variaciones significativas en los niveles plasmáticos de sustancia P, después de aplicado el estímulo. Como ya se mencionó la actividad simpática está alterada en estos pacientes, lo cual se evidencia en nuestro trabajo y de ser así la sustancia P no cae y solo lo hace en condiciones previas de aumento de actividad simpática como en la hipertensión arterial, por tanto en la neuropatía autonómica el reflejo periférico compensador de la hipertensión arterial se encuentra muy disminuido o abolido.

CONCLUSIONES

1. No fue posible establecer "niveles normales" de noradrenalina ni de histamina en sangre, dada la gran dispersión observada en los valores
2. Los niveles de noradrenalina en los pacientes diabéticos hipertensos fueron significativamente mayores que el resto de los grupos. Se denota un estado de hiperactividad simpática basal.
3. Los diabéticos hipertensos con neuropatía autonómica no tuvieron variaciones significativas en los niveles plasmáticos de sustancia P post estímulo.
4. La variación no significativa de noradrenalina en el grupo control, y la variación no significativa de los niveles de sustancia P en el grupo control y diabéticos no hipertensos, hace plantear que el estímulo aplicado

con el dinamómetro (30% de la contracción muscular isométrica) no sea un estímulo suficiente para producir un stress uniforme y producir la liberación significativa de noradrenalina.

5. La caída de sustancia P, cuando aumenta la actividad simpática en los pacientes diabéticos hipertensos, parece estar relacionada con la actividad simpática misma puesto que la sustancia P no cae en el diabético con neuropatía autonómica.
6. La secuencia neuronal del reflejo que se ha sugerido experimentalmente, parece estar presente en los humanos, cuya activación durante la descarga simpática, produce cambios en los niveles de histamina y sustancia P circulantes.

REFERENCIAS

1. Campos HA. Peripheral neuronal histamine down regulates sympathetic activity and arterial pressure. Histamine symposium in the New Millennium. Eds. Timmerman, Yanai, Watanabe. Sendai. Japan. 2001;259-265.
2. Kenneth, S. Babe, Jr. William, E. Histamina, Bradicnina y sus Antagonistas. Goodman Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9ª Edición. Editorial Médica Panamericana, pp: 621-639.
3. Array JM, Garbarg M., SchwartzJC. Autoinhibition of histamine synthesis mediated by presynaptic H3-receptors. Neuroscience. 1987;23:149-157.
4. Schwartz JC, Arrang JM, Garbarg M, Pollard H. A third histamine receptor sub type: characterisation, localisation and functions of H3-receptor. Agent and Actions. 1990;30:13-23.
5. Burn J, Dale HH. The vasodilator action of histamine and its physiological significance. J.Physiol. 1926;61:185-214.
6. Campos HA. A possible crossed histamine containing pathway adjacent to the sympathetic system of the rat vas deferens. J Pharmacol Exp. Ther. 1988; 233:1121-1127.
7. Beck L. Histamine as the potential mediator of active reflex dilatation. Federation Proc. 1965;25:1583-1592.
8. Brody MJ, DarrLD, Schaffer RA. Reflex vasodilatation and sympathetic transmission in the renal hypertensive dog. Am J Physiol. 1970;219:1746-1750.
9. Heitz CC, Brodyv MJ. Possible mechanism of histamine release during active vasodilation. Am J Physiol. 1975;228:1351-1357.
10. Array JM, Garbarg M, Lancelot JC, et al. Highly potent and selective ligands for histamine H₃-receptors. Nature. 1987;23:149-157.
11. Timmerman H. Histamine H3 ligand: Just pharmacological tools or potencial therapeutic agents?. J Med Chem. 1990;33:4-11.
12. Ishikawa S., Sperelakis N. A novel class (H3) of histamine receptors on perivascular nerve terminals. Nature. 1987;327:158-160.
13. Taylor KM, Zinder SH. Histamine in rat brain: sensitive assay of endogenous levels, formation in vivo and lowering by inhibitors of histidine decarboxylase. J Pharmacol Exp Ther. 1971;173:619-633.
14. Schwartz JC, Lampart C, Rose C. Propierties and regional distribution of histidine decarboxylase in rat brain. J Neurochem. 1970; 17:1527-1534.
15. Salazar M, Porras G, HA Campos, et al. ¿Participa la Histamina Mastocitaria en el reflejo periférico que modula la actividad simpática de la Rata?. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. 2002;21: 56-57.
15. Best CH, Dale HH, Dudley HW, et al. The nature of vasodilator constituents of certain tissue extracts. J Physiol (London). 1927; 62:397-417.
16. Powell JR. Effects of histamine on vascular sympathetic neuro-effector transmission. J Pharmacol Exp. Ther. 1979;208:360-365.
17. Kiwiakowski H. Histamine in nervous tissue. J Physiol. 1943;102:32-41.
18. Campos HA. Histamine and the sympathetic system of the rat vas deferens. Proceedings of the first Interamerican Congress of Clinical Paharmacology Therapy. Amsterdam: Excerpta Medica. International Congress Series. 1983;119-120.
19. Hapola O, Seinila S, Paivarinta H, et al. Histamine immunoreacting cells in the superior cervical ganglion and the caeliac superior mesenteric ganglion complex of the rat. Histochemistry. 1985;82:1-3.
20. Campos HA, Domínguez J. Interaction between noradrenergic and histamine- containing neurons in the rat vas deferens. J Pharmacol Exp Ther. 1995;261:943-950.
21. Campos HA, Briceño E. Two models of peripheral sympathetic autoregulation: Role of neuronal histamine. J Pharmacol Exp Ther. 1992;261:943-950.
22. Campos HA, Losada M, Bravo C. Role of neuronal histamine and capsaicin-sensitive neurons in modulating peripheral sympathetic activity and arterial pressure. In: Velasco M., Hernandez R. New advances in cardiovascular Physiology and Pharmacology. Amsterdam. Excerpta Medica International Congress Series. 1998;217-221.
23. Campos HA, Montenegro M. Footshock-induced rise of rat blood histamine depends upon the activation of postganglionic sympathetic neurons. Eur J Pharmacol.1998; 347:159-164.
24. Domínguez J, Sosa A, Campos HA. Hipertensión in the rat induced by α -fluoromethylhistidine, Abstract of the 9th Scientific Meeting of International Society of Hypertension. Rio de Janeiro. Hypertension. 1991, 17:428.
25. CamposHA, Acuña Y, Magaldi L, et al. Alpha-fluoromethylhistidine, an inhibitor of histamine biosynthesis, causes arterial hipertensión. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.1996;354:627-632.
26. Chang MM, et al. Amino-acid sequence of substance P. Nature New Biol. 1971;232(29):86-7.
27. Severini C, et al. The tachykinin peptide family. Pharmacol Rev. 2002;2:285-322.
28. Regoli D, et al. Receptors and antagonists for substance P and related peptides. Pharmacol Rev. 1994;4:551-99.
29. Gamse R, Wax A, Zigmond E, et al. Immunoreactive substance P in sympathetic ganglia: Distribution and sensitivity towards capsaicin. Neuroscience.1981;6:437-441.
29. Cuello A, John V, et al. Localization of substance P in neuronal pathways. Ciba Foundation Symposium 91. 1982;55-83.
30. Hokfelt T, et al. On the occurrence of substance P – containing fibers in sympathetic ganglia: immunohistochemical evidence. Brain Res. 1977; 132: 29-41.
31. Vergnolle N, et al. Proteinase-activated receptor-2 and hyperalgesia: A novel pain pathway. Nature Med. 2001;(7):821-6.
32. Cal Y, et al. Primary afferent tachykinins are required to experience moderate to intense pain. Nature. 1998;392(6674):390-4.
33. Kowalska K, et al.Direct antimicrobial properties of substance P. Life Sci. 2002;71(7):747-50.
34. Oehme P, Hecht K, Pieschell et al. Relation of substance P to Stress and catecholamine metablism.Ciba Foundation symposium 91.1982;296-306.
35. Hortnagl H, kart L, Singer E, et al. Substance P is markedly increased in plasma of patients with hepatic coma. Lancet. 1984;480-484.
36. Chen J, Gao J, Zhu G, et al. The Role of Substance P in Regulation

- of Blood Pressure and Hypertension. *Annals N Y Acad of Sci.* 1991;632:413-414.
37. Agabiti-Rosei E, Alicandri C, Beschi M, et al. Plasma Catecholamines in Pheochromocytoma and in essential Hypertension. *Clinical Science.* 1979;57:388-400.
 38. Nadav Z, Süber E. Altered pain perception in hypertensive humans. *Brain Research.* 1980;201:471-474.
 39. Chalmers P. Brain amines and models of experimental hypertension. *Circulat.Res.* 1975;36:469-480.
 40. Naranjo J, Fuentes J. Association between hypoalgesia and hypertension in rats after short-term isolation. *Neuropharmacology.* 1985;24 No2:167-171.
 41. Saavedra J. Naloxone reversible decrease in pain sensitivity in young and adult spontaneously hypertensive rats. *Brain Research.* 1981; 209:245-249.
 42. Consenso Nacional de Diabetes tipo 2. 2003, Sociedad Venezolana de Endocrinología y metabolismo, <http://www.svem.org.ve/pdf/Consenso.pdf>.
 43. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, et al. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care.* 2003; 26: 1553-79.
 44. J. Bruna, X. Navarro. Neuropatía autonómica en la diabetes mellitus. *Rev Neurol.* 2005; 40 (2): 102-110.
 45. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURO-DIAB IDDM complications study. *Diabet Med* 2002; 19: 900-9
 46. Schmidt RE. Neuropathology and pathogenesis of diabetic autonomic neuropathy. In Tomlinson D, ed. *Neurobiology of diabetic neuropathy.* California: Elsevier Science; 2002. p. 257-92.
 47. Low PA, Vernino S, Suárez G. Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. *Muscle Nerve.* 2003; 27: 646-61.
 48. Toyry JP, Niskanen LK, Lansimies EA, et al. Autonomic neuropathy predicts the development of stroke in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Stroke.* 1996; 27: 1316-8.
 49. Young MJ, Marshall A, Adams JE, et al. Osteopenia, neurological dysfunction and development of Charcot neuroarthropathy. *Diabetes Care.* 1995; 8: 34-8.
 50. Cahill M, Eustace P, de Jesús V. Pupillary autonomic denervation with increasing duration of diabetes mellitus. *Br Ophthalmol.* 2001; 85:1225-30.
 51. George L. Bakris, MD. Microalbuminuria. Rush University Hypertension Center, Rush Medical College. Chicago, IL 60612.
 52. Andrew JM, Arthur I, Joseph C, et al. Diabetic neuropathies. *Diabetes care.* 2005;28:956-962.
 53. Kopin IJ. Plasma levels of norepinephrine. *Ann Int Med.* 1978;671-680.
 54. Rouleau JL, De Champlain J, Klein M, et al. Activation of neurohumoral systems in postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:390-398.
 55. Kessler, J.A, Black, I.B. Regulation of substance P in adult rat sympathetic ganglia. *Brain Res.* 1982; 234: 182-187.

Comparación del nivel de conocimiento y la conducta preventiva entre adultos portadores y no portadores de VIH y SIDA

Ramez Constantino Ch, Isabel C. De La Postilla*

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA), es un problema de salud pública. la educación es uno de los mejores recursos para su prevención. **Objetivo:** Comparar el nivel de conocimiento (NC) y conducta preventiva (NCP) entre el adulto con diagnóstico de VIH/SIDA y sin este diagnóstico. **Métodos:** Diseño descriptivo, comparativo no pareado, aplicado a pacientes de la consulta de infectología del Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde"; se evaluaron 100 pacientes con VIH/SIDA y 100 pacientes sanos. Se aplicó una encuesta sobre: datos demográficos, conducta sexual (CS) y tiempo de diagnóstico VIH/SIDA (TD), NC; NCP y Nivel Socioeconómico (NSE). **Resultados:** Los diagnosticados con VIH/SIDA tenían edad promedio 37,6 +/- 9,4 DS; y el grupo control tenía promedio de edad 33,7 +/- 13,4 DS. En el primer grupo 87 eran hombres y en el segundo 59, mujeres. En el grupo VIH/SIDA 39 eran homosexuales y 13 bisexuales. En los sanos, 95 heterosexuales. El TD en el grupo VIH/SIDA fué mayor de 3 años⁵⁹. El NSE para ambos grupos fue entre III y IV. El NC del grupo VIH/SIDA fue alto⁸² y en el grupo de los sanos, mediano⁴⁴. El NCP predominante en el grupo VIH/SIDA fue medio⁷⁶ así como en el grupo sano⁴⁵. El NC y la edad se asociaron significativamente ($P < 0.05$) en el grupo VIH/SIDA con mayor porcentaje en las edades intermedias; no así para el NCP ($P > 0.05$). **Conclusiones:** El NC en los pacientes VIH/SIDA fue alto en relación directa con la edad y el TD, pero no se observó un NCP óptimo para estos pacientes y no se diferenciaron de la población no portadora.

Palabras clave: Virus de Inmunodeficiencia Humana, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, Nivel de Conocimiento, Conducta Preventiva

ABSTRACT

Background: AIDS is an important public health issue and education is one of the best means for prevention. **Objective:** To compare the level of knowledge (LK) and preventive behavior (PB) between adults with AIDS / HIV (group 1) and healthy adults (group 2). **Methods:** a descriptive, non paired study was performed in 100 AIDS/HIV patients of the ambulatory setting of infectology, Hospital Universitario Dr. Angel Larralde, Valencia, Venezuela. and 100 healthy subjects. We used a survey with the following questions: demography, sexual behavior, time of diagnosis (TD), LK and socioeconomic status (SES). **Results:** The average age of group 1 was 37,6 +/- 9,4 SD years and in group 2 33,7 +/- 13,4 SD. There were 87 men in group 1 and 59 women in the second group. The sexual behavior in the first group was homosexuality in 39 and bisexuality in 13. In group 2 there were 5 homosexuals. TD was more than 3 years in 59 subjects of group 1. SES was low in both groups- LK was high in 82 of the AIDS patients and intermediate in 44 of healthy subjects. PB was intermediate in 76 of group 1 and 45 of group 2. Level of knowledge and age were significantly associated, but not so the preventive behavior. **Conclusion:** The level of knowledge about their illness was high in HIV/AIDS patients, but their preventive behavior was unfortunately not different from the healthy subjects.

Key words: AIDS, HIV, Level of knowledge, preventive behavior

* Hospital Universitario "Dr. Angel Larralde". Departamento de Medicina Interna. Unidad de Infectología. Valencia-Carabobo.

INTRODUCCIÓN

Desde el descubrimiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana, han surgido grandes avances para combatirla; sin embargo no se ha modificado la evolución de la epidemia a nivel global. A nivel mundial existen 36.1 millones de personas infectadas y un adicional 21.8 millones han muerto; 13.2 millones de niños se han convertido en huérfanos por la enfermedad. Más de 14 mil nuevas infecciones ocurren diariamente; 5.3 millones ocurrieron en el año 2000, incluyendo 600 mil niños menores de 15 años. Aproximadamente el 70% de los casos ocurrieron en África Sub-sahariana. En el Caribe, sureste de Asia y este de Europa ha venido creciendo la población de pacientes infectados^{1,2}. Latinoamérica no escapa de esta propagación de la enfermedad ya que en Venezuela se estima más de 150 mil personas infectadas y de ellas, el 90% se infectó por transmisión sexual^{3,4,5}. La infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y su consecuencia, el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), trasciende lo individual para encadenarse con multiplicidad de consecuencias en varios niveles (familiares, sociales, médicos, psicológicos, sociológicos, etc.). Resulta muy importante el conocer las reacciones y conductas del paciente frente a esta enfermedad, al conocerse portador de la misma. A pesar de de 20 años de la epidemia, no se han emprendido acciones consistentes para la atención del individuo, la familia, la pareja y amigos del infectado, por lo cuál es importante resaltar el conocimiento que puede tener el sujeto infectado sobre su propia enfermedad^{2,6}. Por lo tanto, es necesaria la educación de toda la sociedad para evitar la infección y una manera de lograrlo es a través de campañas de educación y prevención cuyos efectos se observan si se comienzan tempranamente⁷. Las campañas de educación sexual que reclaman la adecuada utilización de condón, así como la detección primaria de la enfermedad, han demostrado su efectividad en varios países. Cada sociedad debe identificar los factores que inciden en el mantenimiento de esta epidemia. Sólo el trabajo en conjunto de toda la comunidad, la planificación de programas de educación y prevención, la enseñanza del auto cuidado a pacientes ya infectados, así como políticas nacionales adecuadas de salud, pueden garantizar que a futuro la situación del VIH sea diferente^{2,8,9}.

El asesoramiento sobre VIH y SIDA se ha convertido en un elemento fundamental dentro de un modelo de atención, en el que los puntos psicológicos son reconocidos como partes integrales del manejo del paciente y el asesoramiento ha permanecido como una actividad clínica esencial en el manejo de estos pacientes que continúan solicitando el servicio y defendiendo su valor^{18,19}. Se requieren estudios que hagan énfasis en indicadores identificados por los pacientes para medir su eficacia y,

además de los registros de desenlaces convencionales, se requiere que las conclusiones reflejen adecuadamente el verdadero valor y significado del asesoramiento para los pacientes^{10,11,12}. Finalmente, los desarrollos significativos en terapia antiretroviral han conducido a un creciente optimismo sobre el manejo médico de la infección por VIH a largo plazo. Sin embargo, la eficiencia de tratamientos farmacológicos depende del acatamiento del paciente a regímenes en los cuales los fármacos tienen que ser tomados varias veces al día, algunos con alimentos, otros en ayunas y con muchas otras condiciones^{13,14}. Todavía existe incertidumbre sobre la eficacia a largo plazo. El asesoramiento y acatamiento individual de la educación sobre la enfermedad, para facilitar un adecuado manejo, pareciera ser un elemento fundamental en el control de la misma disminuyendo así la morbimortalidad^{15,16,17}.

OBJETIVO

Determinar el nivel de conocimiento y de conducta preventiva respecto al VIH / SIDA en sujetos portadores de VIH/SIDA y no portadores que acudieron a la consulta de Infectología en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario “Dr. Angel Larralde” (HUAL), durante el período comprendido 2002 – 2003.

MÉTODOS

El tipo de investigación fué de carácter descriptivo, no experimental, a través de observaciones de tipo transversal. La población está constituida por los sujetos portadores de VIH / SIDA y no portadores y que acudieron a la consulta de Infectología del servicio de medicina interna del Hospital Universitario “Dr. Angel Larralde” de la ciudad de Valencia / Carabobo; se escogieron al azar 100 sujetos de cada grupo (portadores de VIH/SIDA y no portadores) en el período comprendido entre Marzo 2002 a Marzo 2003. Se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años con consentimiento autorizado por el paciente. La información se obtuvo mediante una entrevista y observación directa a cada paciente, en la cual se aplicó el instrumento de recolección dividido en cuatro partes: a.- Ficha Patronímica: edad, sexo, estado civil, conducta sexual, tiempo de evolución de la enfermedad; b.- nivel de conocimiento: se midió el conocimiento que tenía el sujeto respecto al origen, historia natural, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad mediante preguntas dicotómicas y abiertas siendo 9 para sujetos portadores: sabe Usted qué es el SIDA, sabe Usted que es el VIH?, la enfermedad por VIH-SIDA es incurable?, conoce las vías de contagio o de transmisión del VIH?, el VIH es un virus que puede estar latente en una persona por muchos años sin notarse?, puede reconocer a una persona con VIH sólo al verla?, a través de que medio recibe información del VIH-SIDA?, conoce el tratamiento de VIH-SIDA?,

considera el preservativo 100% seguro para prevenir la infección?. Las 8 preguntas para los no portadores fueron las mismas, excepto la referente al tratamiento del SIDA.

Posteriormente se procedió a clasificar el nivel de conocimiento en tres niveles: alto, medio y bajo, según la respuesta respectivamente: para el grupo portador 0-3 Bajo, 4-6 Medio y 7-9 Alto y para el grupo sano 0-3 Bajo, 4-6 Medio y 7-8 Alto; c.- Nivel de Conducta preventiva: Se midió el nivel de conducta preventiva asumida por el sujeto para prevenir, controlar y evitar complicaciones de las enfermedades mediante la aplicación de 5 preguntas para los portadores: Acude a control médico regularmente?, Recibe tratamiento médico retroviral? (lo cumple regularmente?), Conocía la infección por VIH-SIDA antes de contagiarse?, Usa medios de prevención para evitar contagiar a su pareja?, Pertenece a algún grupo o asociación de pacientes con VIH-SIDA? (Acude con frecuencia a su reunión?); y de 3 preguntas para los no portadores, con respuestas dicotómicas y abiertas (Usa medios de prevención para evitar contagiar a su pareja?, Usa Preservativos?, tiene Pareja única?); clasificándolo en tres niveles: alto, medio y bajo, según responda para el grupo portador 0-1 Bajo, 2-3 Medio y 4-5 Alto y para el grupo sano 0-1 Bajo, 2 Medio y 3 Alto; d.- Nivel Socioeconómico: se determinará mediante el Método Graffar Mendez Castellanos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Descriptivo y comparativo, usándose para el primero frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). Para el análisis de comparación se utilizaron las técnicas de análisis: chi cuadrado (para determinar la asociación entre categorías nominales o la uniformidad de distribución de las mismas según criterios preestablecidos); Kruskal – Wallis (análisis no paramétrico, que busca establecer si tres o más grupos independientes a comparar pertenecen a poblaciones diferentes), U Mann – Whitney (similar al anterior pero con sólo dos grupos independientes); prueba t de Student para comparación de medias de dos grupos independientes y el análisis de correlación de Spearman (para establecer asociación entre variables ordinales). Todas estas pruebas tienen como criterio de significación estadística un nivel de probabilidad de error de menos del 5% ($p < 0.05$).

El instrumento de recolección de datos fue validado aplicándosele una prueba piloto de 10 pacientes diferentes a los integrantes del universo de la investigación. Posteriormente se determinó su confiabilidad por el método de Croanbach, el cual mostró los siguientes resultados = 0,83 (alta confiabilidad) para la segunda parte (nivel de conocimiento), 0,94 (alta confiabilidad) para la tercera parte y 0,96 (alta confiabilidad) para la cuarta parte (nivel socioeconómico).

RESULTADOS

Los valores promedios de edad fueron para el grupo infectado de 37.6 ± 9.4 años y en los sanos de 33.7 ± 13.4 años. En el grupo que tiene VIH/SIDA el 87% eran del sexo masculino y el 13% del sexo femenino, mientras que en el grupo de pacientes sanos el 41% pertenecían al sexo masculino y el 59% al femenino. En cuanto al estado civil se determinó que en el grupo con VIH/SIDA el 77% eran solteros y 18% casados y en el grupo de pacientes sanos el 34% eran solteros y 59% casados; el resto de los otros estados civiles posibles (divorciados, unidos y viudos) fueron 5 % para los enfermos y 7% para los sanos. La conducta sexual en los pacientes infectados fue homosexual en 39% y heterosexual en 48%, mientras que en el grupo de pacientes sanos sólo el 3% se definió como homosexual. en el grupo con VIH/SIDA el 13% era bisexual y 2% en el grupo de los sujetos sanos. Los pacientes del grupo VIH/SIDA presentaron un tiempo de evolución de la enfermedad distribuidos de la siguiente manera: 11% con menos de 1 año, 30% entre 1 a 3 años y el 59% mayor de 3 años. En relación al Nivel Socioeconómico se determinó que en el grupo con VIH/SIDA el 44% se ubicó en la clase III de Graffar, el 40% en las clases IV y V y el 16% se ubicó en las clases I y II; mientras que el grupo de pacientes sanos el 50% se ubicó en la clase III, el 30% se ubicó en las escalas I y II y el 20% en las clases IV y V (Ver Tabla 1).

Al analizar el Nivel de Conocimiento y Conducta Preventiva en ambos grupos se determinó que en el grupo de pacientes sanos sólo el 5% tuvo un nivel de conocimiento BAJO (6% en el grupo de enfermos de VIH/SIDA); en el nivel MEDIO los porcentajes fueron de 44% y 12% para los grupos sano y con VIH/SIDA respectivamente, siendo en el nivel ALTO de 51% para en el grupo sano y de 82% en el grupo de enfermos. En el grupo de pacientes sanos el 21% tuvo un nivel de conducta preventiva BAJO siendo de 10% en el grupo de enfermos de VIH/SIDA; en el nivel MEDIO los porcentajes fueron de 45% y 76% para los grupos sano y con VIH/SIDA respectivamente, siendo en el nivel ALTO de 34% para en el grupo sano y de 14% en el grupo de enfermos (Tabla 2).

Tabla 2

Distribución según nivel de conocimiento y conducta preventiva

Nivel de conocimiento	Sanos	VIH/SIDA	Total %
Bajo	5	6	11 (5,5)
Medio	44	12	56 (28)
Alto	51	82	133 (66,5)
Nivel Conducta preventiva			
Bajo	21	10	31 (15,5)
Medio	45	76	121 (60,5)
Alto	34	14	48 (24)

Tabla 1
Datos Generales

Variable	Sanos	VIH/SIDA	Total N° y %
Edad (años)			
18-24	31	7	38 (19)
25-34	28	34	62 (31)
35-44	21	37	51 (29)
45 o +	20	22	42 (21)
Promedio	33.7 +/- 13.4	37.6 +/- 9.4	
Sexo			
Masculino	41	87	128 (64)
Femenino	59	13	72 (36)
Estado civil			
Soltero	34	77	111 (55,5)
Casado	59	18	77 (38,5)
Otro	7	5	12 (6)
Conducta sexual			
Homosexual	3	39	42 (21)
Heterosexual	95	48	143 (71,5)
Bisexual	2	13	15 (7,5)
Tiempo de evolución			
- 1 año		11	11 (5,5)
1-3 años		30	30 (15)
+ 3 años		59	59 (29,5)
Graffar			
I-II	30	16	46 (23)
III	50	44	94 (47)
IV-V	20	40	60 (30)

Lo anterior lleva a que el grupo de sujetos sanos tenga una representación mayoritaria en los niveles MEDIO y ALTO, pero en el grupo de enfermos el nivel ALTO es predominante, lo que establece que el nivel de conocimiento sobre el VIH/SIDA se relaciona significativamente ($p < 0.05$) con la condición de estar o no enfermo de VIH/SIDA (Tabla 3) y con el nivel de conducta preventiva se observa que el grupo de sujetos sanos tuvo una representación mayoritaria en los niveles MEDIO, pero en el grupo de enfermos el nivel MEDIO es predominante, lo que establece que el nivel de conducta preventiva sobre el VIH/SIDA se relaciona significativamente ($p < 0.05$) con la condición de estar o no enfermo de VIH/SIDA (Tabla 4).

Al correlacionar el nivel de conocimiento y el nivel de conducta preventiva con la edad se observó que en el grupo de pacientes sanos presentó un nivel ALTO y MEDIO de conocimiento sobre la enfermedad en todos los grupos etarios: por ello, no se encontró una asociación significativa ($p > 0.05$) en la edad de estos pacientes; en los pacientes con VIH/SIDA, la tendencia es mayoritaria en el

Tabla 3
Distribución según el Nivel de Conocimiento

Nivel de conocimiento	Grupos de Estudio		Total
	Sanos	con SIDA	
Bajo	5	6	11 (5,5)
Medio	44	12	56 (28)
Alto	51	82	133 (66,5)
Total	100	100	200 (100)

Chi² = 25,602; G.L. = 2; ($p < 0,05$)

Tabla 4
Distribución según nivel de conducta preventiva

Nivel de conducta preventiva	Grupos de Estudio*		Total
	Sanos	con SIDA	
Bajo	21	10	31 (15,5)
Medio	45	76	121 (60,5)
Alto	34	14	48 (24)
Total	100	100	200 (100)

Chi² = 20,179; G.L. = 2; ($p < 0,05$)

nivel de conocimiento ALTO, siendo su mayor porcentaje representativo en los grupos de edad intermedios (de 25 a 34 y de 35 a 44 años), con asociación significativa ($p < 0.05$) entre la edad y el puntaje de conocimiento (Tabla 5); a nivel de la conducta preventiva en el grupo de pacientes sanos se determinó mayoría en el nivel MEDIO en todos los grupos de edad, a excepción del grupo de 35 a 44 años con nivel de conducta preventiva ALTA, por su parte, en los pacientes con VIH/SIDA, la tendencia es casi totalmente mayoritaria a expresarse en el nivel de MEDIO de conducta preventiva, siendo su mayor porcentaje representativo en los grupos de mayor edad (de 35 a 44 y de 45 o más años), pero sin alcanzar el rango de ser significativa ($p > 0.05$) la asociación establecida entre la edad y el puntaje de conducta preventiva para el grupo de pacientes sanos y enfermos (Tabla 6).

Tabla 5
Distribución según edad y nivel de conocimientos sobre el VIH/SIDA

Grupos y edad (años)	Nivel de Conocimiento			Total
	Bajo (%)*	Medio (%)*	Medio (%)*	
Sanos				
18 - 24	0 (0.0)	15 (48.3)	16 (51.7)	31
25 - 34	2 (7.1)	12 (42.9)	14 (50.0)	28
35 - 44	1 (4.7)	9 (42.9)	11 (52.3)	21
45 o mas	2 (10.0)	8 (40.0)	10 (50.0)	20

*Porcentajes en base a subtotales horizontales (por grupos de edad)

COMPARACIÓN DEL NIVEL DE CONOCIMIENTO

Continuación Tabla 5
Distribución según edad y nivel de conocimientos sobre el VIH/SIDA

Grupos y edad (años)	Nivel de Conocimiento			Total
	Bajo (%)*	Medio (%)*	Medio (%)*	
con SIDA				
18 – 24	1 (14.3)	1 (14.3)	5 (71.4)	7
25 – 34	2 (5.9)	3 (8.9)	29 (85.2)	34
35 – 44	1 (2.7)	3 (8.1)	33 (89.2)	37
45 o mas	2 (9.1)	5 (22.7)	15 (68.2)	22

*Porcentajes en base a subtotales horizontales (por grupos de edad)

Tabla 6
Conocimiento y conducta preventiva ante el VIH/SIDA

Grupos y edad (años)	Nivel de Conducta Preventiva			Total
	Bajo (%)*	Medio (%)*	Medio (%)*	
Sanos				
18 – 24	8 (25.8)	12 (38.7)	11 (35.5)	31
25 – 34	5 (17.9)	13 (46.4)	10 (35.7)	28
35 – 44	4 (19.0)	8 (38.1)	9 (42.9)	21
45 o mas	4 (20.0)	12 (60.0)	4 (20.0)	20
con SIDA				
18 – 24	1 (14.3)	5 (71.4)	1 (14.3)	7
25 – 34	8 (23.5)	21 (61.8)	5 (14.7)	34
35 – 44	1 (2.7)	29 (78.4)	7 (18.9)	37
45 o mas	0 (0.0)	21 (95.5)	1 (4.5)	22

*Porcentajes en base a subtotales horizontales (por grupos de edad)

Al correlacionar con el sexo, se observó en el grupo de pacientes sanos una mayoría del nivel de conocimiento ALTO con un nivel de conducta preventiva en el nivel MEDIO para los dos sexos, y en los pacientes con VIH/SIDA la tendencia es casi totalmente a ubicarse en los niveles ALTOS de conocimiento con niveles MEDIOS de conducta preventiva para ambos sexos; no existiendo una asociación significativa ($p > 0.05$) en el sexo de estos pacientes y el puntaje de conocimiento expresado. Al correlacionar con el tipo de conducta sexual en el grupo de pacientes sanos se determinó una mayoría del nivel MEDIO de conocimiento en los grupo practicantes de homosexualidad y bisexualidad con un nivel de conducta preventiva ALTO predominante, pero en los heterosexuales predomina el nivel de conocimiento ALTO, con un nivel de Conducta preventiva MEDIO; por su parte, en los pacientes con VIH/SIDA, la tendencia es absolutamente mayoritaria a expresarse en el nivel de conocimiento ALTO, con un nivel de conducta preventiva de nivel MEDIO, por lo que no se estableció una relación significativa ($p > 0.05$) entre el tipo de práctica de la sexualidad y el puntaje de conducta preventiva en ambos

grupos. Al correlacionar con el tiempo de diagnóstico de la enfermedad en el grupo de pacientes VIH/SIDA se observó que los pacientes que se ubicaron en el nivel BAJO de conocimiento sobre su enfermedad, presentaron un valor medio de tiempo diagnosticados de 3.2 años, en el nivel MEDIO de 3.6 años y en el nivel ALTO de 3.8 años. Las diferencias entre los años de diagnóstico y el nivel de conocimiento no resultó ser significativa ($p > 0.05$). En cuanto al puntaje promedio de conducta preventiva ante el VIH/SIDA, los enfermos con nivel BAJO de conducta apropiada presentaron un promedio de 1.3 años, los del nivel MEDIO de 4.0 años y los de nivel ALTO de 4.5 años, determinándose una asociación significativa ($p < 0.05$) entre el nivel de conducta preventiva y los valores representativos de los tiempos de diagnóstico de los pacientes enfermos (Tabla 7).

Tabla 7

Valores medios (X) y de Desviación standard (S) del tiempo de diagnóstico de VIH/SIDA según niveles de conocimiento y conducta preventiva”.

Nivel de Conocimiento	Tiempo de diagnóstico (años) X ± S	Significancia estadística (Kruskal–Wallis)
Bajo	3.2 ± 0.8	Chi ² = 0.446; G.L. = 2 p > 0.05
Medio	3.6 ± 3.8	
Alto	3.8 ± 3.3	
Conducta Preventiva		
Bajo	1.3 ± 0.9	Chi ² = 13.175; G.L. = 2 p < 0.05
Medio	4.0 ± 3.4	
Alto	4.5 ± 3.0	

Al correlacionar con el Nivel socioeconómico en el grupo de pacientes sanos se determinó una mayoría del nivel ALTO y MEDIO de conocimiento y conducta preventiva en todas las clases sociales, con una pequeña diferencia porcentual entre los grupos referidos de conocimiento en la clase IV y V (30.0% cvs 50.0%), y una pequeña diferencia porcentual en la clase social III referida a la conducta preventiva de la misma clase (44.0% vs 40.0%), por su parte, en los pacientes con VIH/SIDA, la tendencia es totalmente mayoritaria a expresarse en el nivel de conocimiento ALTO, siendo su mayor porcentaje representativo en la clase III (86.4%), con un nivel de conducta preventiva en el nivel ALTO y MEDIO todas las clases sociales, con una pequeña diferencia porcentual en la clase social III referida al comportamiento de la misma clase (44.0% vs 40.0%), por lo que no se estableció una relación significativa ($p > 0.05$) entre la clase social y el puntaje de conocimiento y conducta preventiva en ambos grupos. Al correlacionar el nivel de conocimiento con el nivel de conducta preventiva se determinó que en el grupo de pacientes sanos en todas las categorías que agrupan los

puntajes de conocimiento, predomina el nivel MEDIO de conducta preventiva ante el VIH/SIDA, por lo que no se determina una correlación significativa ($p > 0.05$) entre el conocimiento y la conducta preventiva, expresados ambos aspectos en puntajes. En los pacientes con VIH/SIDA, la tendencia es casi totalmente mayoritaria a expresarse en el nivel de MEDIO de conducta preventiva, siendo su mayor porcentaje representativo en el nivel de conocimiento BAJO con un 100.0%, por lo que no es significativa ($p < 0.05$) la asociación establecida entre el conocimiento y la conducta preventiva en los pacientes enfermos de VIH/SIDA (Tabla 8).

Tabla 8
Distribución según niveles de conocimiento y conducta preventiva ante el VIH/SIDA

Grupos y Nivel de Conocimiento	Nivel de Conducta Preventiva			Total
	Bajo (%)*	Medio (%)*	Medio (%)*	
Sanos				
Bajo	1 (20.0)	4 (80.0)	0 (0.0)	5
Medio	9 (20.5)	20 (45.5)	15 (34.1)	44
Alto	11 (21.6)	21 (41.2)	19 (37.3)	51
con SIDA				
Bajo	0 (0.0)	6 (100.00)	0 (0.0)	6
Medio	2 (16.7)	10 (83.30)	0 (0.0)	12
Alto	8 (9.8)	60 (73.20)	14 (17.1)	82

* Porcentajes en base a subtotalet horizontales (por nivel de conocimiento)

Sanos: Spearman (ρ) = 0.013; ($p > 0.05$).

Con SIDA: Spearman Pearson (ρ) = 0.087; ($p > 0.05$)

DISCUSIÓN

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), actualmente representa la principal pandemia a nivel mundial, siendo un gran problema de salud pública a pesar de los avances tecnológicos y científicos en su diagnóstico y tratamiento. Es en Latinoamérica y en especial nuestro país una de las zonas de menor acceso a estos recursos, por lo cual cobra mayor relevancia la prevención y educación, por ser ambos de bajo costo y con alcance a una mayor población. Para alcanzar dichos objetivos es fundamental incentivar y evaluar el nivel de conocimiento y conducta preventiva asumidas por individuos portadores y no portadores de la enfermedad, para así identificar los factores que inciden en el mantenimiento de esta epidemia a nivel local e identificar las conductas de alto riesgo. A través de esta investigación se evaluó el nivel de conocimiento y conducta preventiva adoptada por 200 sujetos que acudieron a la consulta de Infectología del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde", de los cuales 100 presentaron las características de estar infectados por VIH/SIDA y los restantes eran sujetos sanos; con un promedio de edad

para cada grupo de 33.7 ± 13.4 años y 37.6 ± 9.4 años respectivamente. En cuanto a la distribución según el sexo, en el grupo sano predominaron las mujeres y en el grupo infectado los hombres. Estos datos concuerdan con los reportados por la ONUSIDA donde la población afectada y de mayor riesgo está representada por hombres homosexuales, heterosexuales y bisexuales con vida sexual activa²⁰. El estado civil predominante es el casado en el grupo sano, mientras que en el grupo VIH/SIDA la mayoría se encuentra en los solteros, traducido esto por la dificultad de este grupo de tener compromiso con una pareja fija y la tendencia a la promiscuidad, siendo más susceptible de adquirir o perpetuar la infección. La conducta sexual del grupo sano fue mayoritariamente heterosexual a diferencia del grupo de VIH/SIDA en el cual predominaron los homosexuales y los bisexuales concordando esto con el estado civil predominante entre ellos y con las conductas de alto riesgo para la diseminación de la enfermedad, hallazgos similares presentados por los reportes en la literatura internacional^{3,4,6,19,20}. En cuanto al tiempo de evolución de la enfermedad el mayor porcentaje presentó más de tres años de diagnóstico con un 59%, a través de lo cual se observa una mayor sobrevida de estos pacientes, probablemente relacionado a la efectividad de la terapia actual la terapia antiretroviral altamente efectiva^{3,8}, lo que justificaría hacer mayor énfasis en estos pacientes en cuanto a la orientación de su enfermedad y de su Autocuidado.

En cuanto al nivel socioeconómico predominaron las clases III en los sujetos sanos, mientras que el grupo de los infectados se halló entre las clases III y IV en su mayoría. Probablemente esto pudiera interferir en la adquisición de un adecuado nivel de conocimiento que ayudaría posteriormente asumir una adecuada conducta preventiva, no existiendo un reporte en la literatura revisada de comparación. En cuanto al nivel de conocimiento sobre el VIH/SIDA, el grupo de los sanos presentó un nivel medio y alto, pero en el grupo de los enfermos el nivel alto es predominante lo que determina que el padecer una enfermedad establece mayor conocimiento sobre la misma.

En el nivel de conducta preventiva los sanos tienen una representación en los niveles medio y alto, lo que contrasta con el grupo del VIH/SIDA en el que predominó el nivel medio, lo cual no va en relación con el nivel de conocimiento; es decir, a pesar de que estos pacientes padecen la enfermedad su conducta preventiva no es la óptima esperada para este grupo lo cual podría estar contribuyendo a la propagación de la enfermedad, no existiendo ningún estudio de comparación en la literatura revisada. Al comparar la edad con el nivel de conocimiento, en el grupo de los sanos no hubo diferencia, y en los pacientes con VIH/SIDA, el nivel de conocimiento fue alto predominando en los grupos de edades intermedias

(25-34 / 35-44) probablemente explicado por el hecho del mayor tiempo de diagnóstico de la enfermedad que les permite adquirir un mayor nivel de conocimiento basado en su propia experiencia y a través de información transmitida en cursos de educación con los grupos de apoyo y campañas educativas; no así lo observado para la conducta preventiva que no presentó ninguna asociación estadísticamente significativa con la edad para ambos grupos.

Al comparar el sexo con el nivel de conocimiento y la conducta preventiva en ambos grupos se observó un nivel medio de manera general sin diferencia entre los sexos; es decir la condición de hombre o mujer no influye en la adquisición de conocimiento y en la conducta preventiva hacia la enfermedad. Al relacionar el tipo de conducta sexual con el nivel de conocimiento y conducta preventiva, no se evidenció ninguna asociación significativa en ninguno de los dos grupos, lo cual traduce que la conducta sexual asumida por el individuo no influye en la adquisición de conocimiento ni en mejorar el nivel de conducta preventiva, sino que tendrá probablemente una mayor influencia en la transmisión de la enfermedad.

Al comparar el tiempo de diagnóstico de la enfermedad y el conocimiento no se evidenció una relación estadísticamente significativa; sin embargo al compararlo con la conducta preventiva, sí existió una asociación importante; es decir, que el conocimiento no se modificó con el transcurrir del tiempo padeciendo la enfermedad, sin embargo la conducta preventiva asumida si mejoró a medida que aumentaba el tiempo del diagnóstico, pudiéndose explicar por su misma condición de enfermo que los obliga a adquirir de manera empírica conductas para mejorar su calidad de vida. El nivel socioeconómico no fue estadísticamente significativo con respecto al conocimiento y a la conducta preventiva probablemente por la distribución no homogénea de las diferentes clases sociales de la población estudiada. En cuanto a la relación entre el nivel de conocimiento y el nivel de conducta preventiva en el grupo sano y en el grupo de pacientes con VIH/SIDA no se encontró una asociación estadísticamente significativa, no concordando con lo esperado y establecido por la lógica que al tener un mayor conocimiento de la enfermedad esta debería influir de manera positiva en asumir conducta preventivas para mejorar la calidad de vida del paciente; esto probablemente explicado por la no concordancia del nivel de conocimiento y del nivel de conducta preventiva asumida por la población portadora de VIH/SIDA en nuestro estudio; no existiendo ningún

reporte en la literatura nacional e internacional revisada de comparación.

REFERENCIAS

1. Sepkowitz KA et al. Fever among outpatients with advanced human Immunodeficiency Virus infection. Arch Intern Med 1993;153:1909-12
2. Kocurek K. Cuidados primarios del paciente con virus de inmunodeficiencia humana. Clínicas Médicas de Norteamérica. McGraw-Hill Interamericana editores SA. Volumen 2 1996; pp 355-388
3. Gourevitch MN. Epidemiología del virus de inmunodeficiencia humana y síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Clínicas Médicas de Norteamérica. McGraw-Hill Interamericana editores SA. Volumen 6 1996; pp 1181-1197
4. Órgano divulgativo de la División SIDA/ETS, VIH/SIDA. Ministerio de Salud y Desarrollo Social (MSDS); Caracas 1996;6(15)
5. Órgano divulgativo de la División SIDA/ETS, VIH/SIDA. Ministerio de Salud y Desarrollo Social (MSDS); Caracas 2001
6. Mandell G, Bennet J, Dolan R. Enfermedades Infecciosas: Principios y Práctica. Editorial Panamericana SA. Cuarta Edición. Buenos Aires 1997. Tomo I, pp 1298-1458.
7. Barlett J.G. Guide to Medical Care of Patients with HIV infection. The Johns Hopkins Hospital 1998 – 1999 8th Edition. USA 1999, pp 325-345
8. Coker RJ, Poznansky M.C., Bach P.B. et al. Physicians experience and survival in patients with AIDS. N Engl J Med. 1996;335 (5) : 349.
9. Fauci A.S.. The AIDS Epidemic – Considerations for the 21st. Century. N Engl Med. 1998;224(2);123
10. Gallant JE. HIV Clinical Management – The Seropositive Patient – The Initial Encounter. Medscape 2000; Volumen 1:334
11. Torres H, Schneider W. Manifestaciones neurológicas asociadas a la Infección por virus de inmunodeficiencia humana. Antibiótico e Infección 1997;5(1):5-17
12. Torres, H.. Enfque en emergencia del paciente infectado con el Virus de Inmunodeficiencia Humana. Antibiótico e infección 2000;4(1):6-12.
13. Rosen M.J., Intensive care of patients with HIV infection. Seminars in Respiratory Infections 2005;14 (4): 336-71
14. Valenti W.N. Maintaining Quality of Care in Early HIV Intervention. Drug Benefit Trends 1997; 9 (1): 42-47.
15. Volberding, P. Improving the outcomes of care for patients with HIV infection. N Engl J Med. 1996; 334: 729- 731.
16. Miller K.D. A Practical Approach for Diagnosing AIDS – Associated Pulmonary Disease. Lancet 1996;348:307-12
17. Nicas G., Watcher R.M. Outcomes of Intensive Care Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. Arch Inter Med. 2000;160:541–547.
18. Gerbert B, Maguire B.T, Bleecker T, Coates T.J, McPhee S.J. Primary care physicians and AIDS. JAMA 1991; 266:2839.
19. Gil Lanz Alexis, Rodriguez Delgado Lourdes. Enfermedades de transmisión sexual en el curso del VIH/SIDA. Revista cubana de enfermería 1999;15(2): 90-8.
20. <http://www.paho.org>. OMS/OPS/ONUSIDA 1998.

Sarcoma granulocítico primario de las mamas en una adolescente

Yraicy Martínez, Julmery J. Cermeño V., Kleira Cabrera, Amara Nouel*

RESUMEN

El Sarcoma Granulocítico (SG) es una neoplasia maligna constituida por células poco diferenciadas de la serie mieloide, que puede aparecer antes, concurrente o después de una Leucemia Mieloide Aguda. Raramente puede ocurrir como una masa aislada. Se presenta el caso de una adolescente de 13 años de edad, sin antecedentes patológicos conocidos, en quien se diagnosticó Sarcoma Granulocítico Primario de la Mama, con compromiso bilateral, de 9 meses de evolución, quien a pesar de presentar pancitopenia al momento de su diagnóstico, no cumplía con los criterios diagnósticos de Leucemia Mieloide Aguda. La gran mayoría de los SG se producen en la región subperióstica de los huesos, estimándose que se origina en la médula ósea; menos frecuente es su presentación extraósea. Estos tumores están considerados como una expresión rara de una leucemia granulocítica, pudiendo diagnosticarse simultáneamente. Aún más raro es que el SG preceda a la leucemia aguda en meses o años. Dado lo infrecuente de esta entidad, esta forma rara de presentación y las dificultades diagnósticas que de ello se derivan, se presenta este caso y se enfatiza la importancia del estudio inmunohistoquímico para el diagnóstico adecuado de esta enfermedad, evitando su confusión con otras entidades, entre ellas, los linfomas.

Palabras clave: Cloroma de la mama, Leucemia mieloide aguda, Neoplasia mieloide, Sarcoma granulocítico primario.

ABSTRACT

Granulocytic Sarcoma (GS) is a malignant neoplasm composed by little differentiated granulocytic cells that can arise before, concurrent with, or following acute myeloid leukemia. Rarely, it can also occur as an isolated mass. We report the case of a 13 year-old girl with a Primary Granulocytic Sarcoma of the breasts, which had 9 months of evolution, and although presenting pancitopenia at the time of her diagnosis, had no diagnostic criteria of Acute Myeloid Leukemia. GS are presented as solid extramedullary haematopoietic tumors known by a variety of other names in the literature. Many GS are produced in the bones subperiosteal region and it is estimated that it originates in the bone marrow; Breast involvement by GS is rare. These tumors are considered as a rare expression of a granulocytic leukemia and they can be diagnosed simultaneously. Still less frequent is a GS preceding acute leukemia in months or years. This case is reported because this entity is infrequent, this presentation form is rare and difficulties in the diagnosis can occur. The importance of immunohistochemical studies for the adequate diagnosis is emphasized, avoiding its confusion with other entities, among them, lymphomas.

Key words: Acute myeloid leukemia, Chloroma of the breast, Myeloid neoplasm, Primary granulocytic sarcoma

INTRODUCCIÓN

El Sarcoma Granulocítico (SG) es una neoplasia maligna constituida por células poco diferenciadas de la serie mieloide¹. Se presenta como tumores sólidos extramedulares que han recibido diferentes denominaciones: sarcoma mieloide, mieloblastoma, mielocitoma, leucosarcoma granulocítico y cuando tienen una coloración verdosa se los ha llamado cloroma². La gran mayoría de los SG se producen en la región subperióstica de los huesos, estimándose que se origina en la médula ósea; menos frecuente es su presentación extraósea, teniendo predilección por la piel, nódulos linfáticos, sistema nervioso central e intestino delgado^{3,4}. Se han descrito SG durante el desarrollo de la leucemia mieloide crónica inmediatamente antes de la

* Complejo Hospitalario Universitario "Ruíz y Paez". Universidad de Oriente, Núcleo Bolívar. Ciudad Bolívar, Estado Bolívar, Venezuela.

fase de agudización blástica; sin embargo, estos tumores son considerados como una expresión rara de la leucemia mieloide, pudiendo diagnosticarse simultáneamente o más raramente precediendo la manifestación leucémica^{5,6}, constituyéndose en la manifestación más precoz de la Leucemia Mieloide Aguda (LMA), cuando aún no hay granulocitos inmaduros en la sangre periférica. Su tamaño varía de 1 a 3 cm pudiendo ser blandos o duros, sin tendencia a ulcerarse⁵.

Es una entidad rara cuando se presenta en forma primaria (SG Primario), es decir, como proliferaciones extramedulares de células mieloides que se presentan en la ausencia de un desorden mieloproliferativo previo, que también han sido llamados Tumores Mieloides Extramedulares Primarios - TMEP-7; aún más inusual es la presencia de SG Primario de la mama y sólo unos pocos casos han sido descritos hasta ahora en la literatura médica^{2,4,7,8,9}; estas masas son verdaderas tumoraciones de células leucémicas. Raramente el SG puede ocurrir como una masa en pacientes sin historia de LMA o evidencia de compromiso de médula ósea o sangre periférica al momento del diagnóstico³. Subsecuentemente, muchos pacientes desarrollan LMA. Con mayor frecuencia el SG ocurre en pacientes con una historia conocida de LMA, trastorno mieloproliferativo o síndrome mielodisplásico¹⁰. El pronóstico de los pacientes con SG es similar al de los portadores de una leucemia mieloblástica sin formación de tumor y suele ser fatal en un plazo variable. El inicio temprano de la quimioterapia es beneficioso y puede demorar y/o impedir el desarrollo de LMA en la médula y en la sangre⁴. Se ha documentado la buena respuesta de estos tumores a la irradiación externa localizada y a la quimioterapia. A continuación se presenta un caso raro de SG primario: afectación mamaria bilateral en una adolescente sin historia previa de LMA u otros trastornos mieloides.

PRESENTACIÓN DE CASO

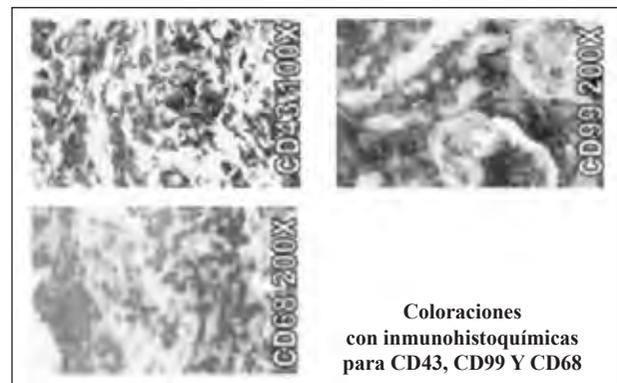
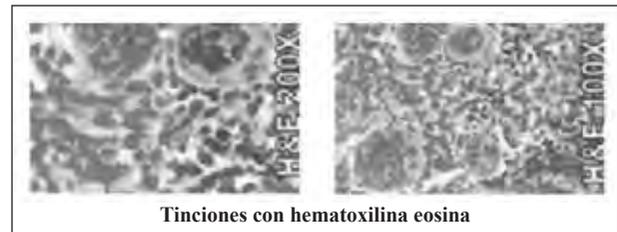
Paciente femenino de 13 años de edad, natural y procedente de Tucupita, Edo. Delta Amacuro, sin antecedentes patológicos conocidos, quien consultó por presentar fiebre, dolor abdominal, vómitos y evacuaciones líquidas. La madre refirió el inicio de su enfermedad actual 9 meses antes, cuando notó la presencia de múltiples nódulos en ambas mamas a predominio izquierdo, dolorosos, que aumentaron de tamaño progresivamente, sin retracción del pezón, cambios cutáneos ni secreciones; consultó a médico de su localidad, quien solicitó Ecografía de glándulas mamarias y TC de abdomen y pelvis con contraste; posterior a la administración de contraste, presentó vómitos a repetición, acompañados de dolor cólico, difuso, evacuaciones líquidas y fiebre; concomitantemente hiporexia y astenia. Con esta sintomatología acudió al Hospital de su localidad, de donde la refieren al Complejo Hospitalario Universitario “Ruiz y Páez”. Ingresa deshidratada, con palidez cutáneomucosa moderada y facies de enfermo agudo. Peso: 67,7kg Talla: 1,59m IMC: 27kg/m2. Mamas: múltiples nódulos en mama izquierda, de diferentes diámetros, todos menores de 3cm, móviles, no dolorosos a la palpación, duros y de

bordes irregulares; en mama derecha 2 nódulos móviles no dolorosos en cuadrante superior e inferior externos de 3x4cm de diámetro. Adenopatías axilares bilaterales, izquierda de 4x3 cms de diámetro, móvil, no dolorosa a la palpación, derecha de 2x1 cm. de diámetro. Se evidenciaron petequias en miembros inferiores. Resto de la exploración física sin alteraciones.

Paraclínicos

Los exámenes paraclínicos revelaron: Hemoglobina: 9,7g/dl, Hcto: 29% Cuenta blanca: 2.800/mm3 con fórmula: Segmentados 31%, Linfocitos 54 %, Eosinófilos 15%, Plaquetas 13.000/mm3, LDH: 196mg/dl Ac. úrico 3,8 mg/dl, Serología para HIV y Hepatitis negativas. El ecosonograma mamario concluyó condición fibroquística bilateral severa. El estudio histopatológico de la biopsia de los nódulos de las glándulas mamarias derecha e izquierda fue informada como tumor maligno poco diferenciado infiltrante bilateral: linfoma vs. infiltración leucémica. La TC de abdomen y pelvis mostró esplenomegalia moderada y ovario derecho poliquístico. En la hematología especial no se evidenciaron blastos periféricos y en el aspirado de medula ósea se evidenció un 7,7% de células de aspecto inmaduro. El estudio inmunohistoquímico del tejido mamario mostró inmunomarcaje con CD43, CD99, y focalmente con Mieloperoxidasa, con CD68 en las células redondas neoplásicas con apariencia de blastos y EMA inmunomarcó los ductos glandulares, infiltrados por las células neoplásicas; concluyó: Infiltración por blastos de Leucemia Mieloide Aguda. La citometría de flujo de la biopsia de los nódulos mamarios evidenció un 4% de células mieloides inmaduras

Estudios Histológicos



Se inició quimioterapia a base de Citosina Arabinosa y Daunoblastina, el día 29/09/06, ciclo 7/3. La evolución clínica fue satisfactoria, con desaparición de blastos en médula ósea y control ecográfico mamario posterior a quimioterapia que mostró remisión de lesiones nodulares en ambas mamas. Mantiene seguimiento y control por la consulta externa de Hematología.

DISCUSIÓN

Las neoplasias hematopoyéticas caracterizadas por la proliferación de células inmaduras que surgen de los progenitores mieloides de la médula ósea constituyen las leucemias mieloides agudas. La proliferación neoplásica sustituye habitualmente a la celularidad propia de la médula provocando en el paciente un cuadro de fallo medular. Sin embargo, en raras ocasiones aparecen neoplasias de órganos ajenos a la médula ósea constituidas por blastos mieloides; estos tumores son los denominados Sarcomas Granulocíticos. Estos tumores tienen configuración nodular, consistencia maciza y habitualmente color verde pálido, por lo que también se les ha dado el nombre de Cloromas. La tonalidad verdosa se debe a la presencia de Mieloperoxidasa en estos elementos mieloides inmaduros⁵. Ellos ocurren en 3-9% de los pacientes con LMA y usualmente se presentan concurrentes con la presentación leucémica; en una revisión de 950 casos de LMA, sólo el 2,9% tenía SG y sólo el 0,6% precedió al desarrollo de la leucemia¹¹. Se presentó el caso de una adolescente con nódulos mamarios bilaterales, indoloros, de 9 meses de evolución, y la aparición reciente de alteraciones hematológicas más un síndrome gastroentérico intercurrente.

Esta forma de presentación + los hallazgos histológicos de la biopsia realizada dirigió el estudio diagnóstico hacia la confirmación de una enfermedad hematológica; sin embargo, el estudio de la médula ósea permitió descartar la infiltración leucémica dado que la presencia de blastos fue menor del 20%. La detección, por inmunohistoquímica y citometría de flujo, de células mieloides en el tejido mamario permitió confirmar la existencia de un SG primario, multifocal en ambas mamas. La presentación de SG en pacientes sin trastornos mieloides previos es rara; siendo todavía más infrecuente la afectación de la mama¹², con unos 67 casos descritos en la literatura hasta el 2005². La mayoría de los casos se han presentado como una masa única, indolora y sin síntomas locales asociados, en una de las mamas, en mujeres adultas con una edad promedio de 37 años⁴, aunque se han descrito casos en todos los grupos de edad con un rango que va de los 12 a 79 años². Este caso muestra una forma de presentación inusual de SG primario, tanto por su localización en mama, su naturaleza bilateral, multifocal, y la edad de la paciente afectada; y constituyó la primera manifestación de su trastorno mieloides.

El SG primario de mamas puede ser confundido con linfoma, y de hecho muchos de los casos han sido inicialmente mal diagnosticados, por lo que este tumor debe ser considerado en el diagnóstico diferencial de neoplasia de la mama; los estudios histológicos, con tinciones citoquímicas para la mieloperoxidasa específica para los tumores mieloides, y los estudios inmunohistoquímicos que permiten detectar el inmunofenotipo de las células mieloides inmaduras, son útiles para proveer el diagnóstico adecuado^{2,5,12}. CD43, marcador detectado en este caso, ha sido encontrado en la mayoría de los casos de SG¹⁰; CD68 también ha sido positivo en aproximadamente 2/3 de los casos². Un inicio temprano de la quimioterapia es beneficioso y puede demorar e impedir el desarrollo de LMA en la médula y en la sangre⁵. En conclusión, el SG puede afectar a la mama en forma multifocal y bilateral, en pacientes jóvenes sin historia de LMA. El estudio metódico de las muestras de tejidos mediante inmunohistoquímica y citometría de flujo es de gran utilidad en el diagnóstico.

REFERENCIAS

1. Rapaport H; Tumors of the Hematopoietic System; Atlas of Tumor Pathology, Washington DC; 1966: pp241-243.
2. Valbuena JR, Admirand JH, Gualco G, Medeiros LJ. Myeloid sarcoma involving the breast. Arch Pathol Lab Med 2005; 129 (1): 32-8.
3. Meis JM, Butler JJ, Osborne BM, Manning JT. Granulocytic sarcoma in nonleukemic patients. Cancer 1986; 58: 2697-2709.
4. Shea B, Reddy V, Abbitt P, Benda R, Douglas V, Wingard J. Breast J. Granulocytic sarcoma (chloroma) of the breast: a diagnostic dilemma and review of the literature. Breast J. 2004; 10 (1):48-53.
5. Joo M, Lee HK, Kang YK, Kim JH. Granulocytic sarcoma of the breast preceding acute myelogenous leukaemia: A case report. J Korean Med Sci 2000; 15: 457-9.
6. Poblete MT, Zolezzi P, Perez MA, Figueroa C, Zapata C. Sarcoma Granulocítico. Rev Chil Pediatr 1984; 55(3): 188-193.
7. Quintas-Cardama A, Fraga M, Antunez J, Forteza J. Primary extramedullary myeloid tumor of the breast: a case report and review of the literature. Ann Hematol 2003; 82(7): 431-4.
8. Georgiannos SN, Chin J, Goode AW, Sheaff M. Secondary neoplasms of the breast: a survey of the 20th century. Cancer 2001; 92: 2259-2266.
9. Ngu IW, Sinclair EC, Greenaway S, Greenberg ML. Unusual presentation of granulocytic sarcoma in the breast: a case report and review of the literature. Diagn Cytopathol 2001; 24 (1): 53-7.
10. Menasce LP, Banerjee SS, Beckett E, Harris M. Extra-medullary myeloid tumor (granulocytic sarcoma) is often misdiagnosed: a study of 26 cases. Histopathology. 1999; 34: 391-398.
11. Eshghabadi M, Shojania AM, Carr I. Isolated granulocytic sarcoma: report of a case and review of the literature. J Clin Oncol 1986; 4: 912-917.
12. Doval DC, Rao CR, Mista S, Devi L, Srinivas V, Chandrashekar M, Bapsy PP. Isolated granulocytic sarcoma of the breast. Ann Oncol 1996; 7: 424-425.

Índice acumulativo de tablas de contenido, materias y autores

Med Interna (Caracas) Volumen 23, 2007

Mario J. Patiño Torres.

TABLAS DE CONTENIDO

Med Interna (Caracas) 2007; 23(1):1-88

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES	II
EDITORIAL	
Síndrome metabólico	
Virginia Salazar Matos.....	1
In Memoriam. Dr. Antonio Sanabria	
Dr. Carlos Moros Ghersi.....	3
GALERÍA HISTÓRICA DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA	
Expresidentes.....	7
HISTÓRICA DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA	
Historia de la Medicina Interna en el Zulia	
Cesar A. Cuadra M., Orlando Arrieta, Ernesto	
García Mac Gregor.....	9
ARTÍCULO DE REVISIÓN	
Síndrome metabólico	
María del Pilar Mateo.....	15
MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD	
Enseñanza de la genética en medicina interna	
Aída Falcón de Vargas.....	25
TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN	
Calidad de vida en pacientes diabéticos con neuropatía periférica	
María Magdalena Briceño Rivero, Fabris Toldo, Adriana Genny, Luis Chacín.....	31
Efecto del alendronato sódico en la prevención primaria de la osteoporosis inducida por glucocorticoides	
Marcos Duarte, Sandra Pino, Virginia Salazar.....	50
Medición del complejo íntima media carotídea en pacientes con diabetes mellitus tipo I: Correlación micro y macrovascular.	
Saverio Santucci Lo Presti, Rosalin del Valle Vásquez Fermín, Luis F. Chacín Álvarez, Leandro Fernández, Rafael Muci-Mendoza, Consuelo Medina.....	65

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Arteritis de Takayasu	
María Fernanda Ollarves, Isaías Figueroa, Salvatore Verlezza, Trina Navas, Eva E. de Sekler.....	77
ÍNDICE ACUMULATIVO DE TABLAS DE CONTENIDOS, MATERIAS Y AUTORES, VOLUMEN 22, N° 1-4, AÑO 2006	
Rogelio Pérez D'Gregorio.....	82

Med Interna (Caracas) 2007; 23(2):89-150

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES	II
EDITORIAL	
Programa final del XIV Congreso Venezolano de Medicina Interna	
Ramón Castro A.....	89
ARTÍCULO DE REVISIÓN	
Avances en el tratamiento de los linfomas	
Mercedes Prieto.....	91
GALERÍA DE IMÁGENES CLÍNICAS	
1. Gonococemia	
2. Púrpura de Henoch-Schönlein	
Juan José Daza R.....	97
MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD	
Análisis diacrónico de la educación médica como disciplina: Desde el informe Flexner	
Mario Patiño Torres.....	98
TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN	
El péptido natriurético auricular y el Doppler braquial como marcadores de disfunción endotelial	
José Miguel Velasco, Víctor Balducci.....	108
Determinación de los niveles de adiponectina en pacientes con síndrome metabólico y su correlación con el HOMA	
Marcos M. Lima, Gabriel A. López, Abigail Marin, Francisco J. Rosa, Marcos Duarte, Sandra Pino, Virginia Salazar.....	117

Caídas en ancianos: nivel de su conocimiento y conducta preventiva

Ramez Constantino Ch., Adriana N. Meléndez M.... 124

Estudio clínico y análisis de supervivencia de pacientes con cirrosis hepática coinfectados VIH/VHC

Elizabeth Hernández M..... 134

PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

Asociación de las secuencias disruptivas de Klippel-Feil y Poland en el mismo paciente

Marcos Lima, Gabriel Maimone, Nathalie Balladares, Marcos Nazzoure, Dania Guerra..... 146

Med Interna (Caracas) 2007; 23(3):151-201

EDITORIAL

Espacios de participación en la Sociedad Venezolana de Medicina Interna

Mario Patiño Torres..... 151

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Ictus Hemorrágico

Marcos Troccoli, Carmen Zambrano, Joao de Freitas, Mercedes Trespalacios..... 153

MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD

Ponencia Central del XIV Congreso Venezolano de Medicina Interna:

I. Eficacia y eficiencia del Internista en el Sistema de Salud. La experiencia mundial

Marisol Sandoval de Mora..... 167

II. El Ejercicio del Médico Internista en nuestro país. Experiencia de Maracaibo, nuevo modelo de gestión en el Hospital General del Sur

Florencio Jiménez..... 174

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

1. La elaboración de una Norma de Práctica Clínica como estrategia de aprendizaje significativo en Medicina Interna. El caso del Decanato de la Universidad Centrooccidental "Lisandro Alvarado"

José Martínez Espinoza, Federico Arteta Bracamonte, Emma Armanie Cabral..... 177

2. Niveles de óxido nítrico y antecedente familiar de hipertensión arterial

Vanesa Talis, María Tucci, Dalila Villalobos, Deliana Zapata, Amilcar Tovar..... 183

3. Efectos de la Atorvastatina sobre la expresión de FasL (CD95L) en tejido cerebral isquémico de ratas

Andrés Álvarez, Adriana Arriaga, María Eugenia Barrios, Idana Chacón, José Corado, Carlota Oria... 190

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Enfermedad multisistémica tuberculosa

Francisco R. Castro R., Anna Farina, Federico Figueredo,

Milagros Arteaga, Joseida Mandasen, Yesaida Laya, Ángel Mora..... 197

Med Interna (Caracas) 2007; 23(4):202-250

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES..... II EDITORIAL

Posición de la SVMI: Informe sobre el estado actual del uso y los riesgos del grupo de medicamentos denominados COX-2

Luis López Gómez, Iván Martín, Oscar Urdaneta.... 202

ARTÍCULO DE REVISIÓN

La evaluación periódica de salud del adulto

Eva Essinfeld de Sekler..... 207

MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN

MÉDICA Y COMUNIDAD

Ponencia Central del XIV Congreso Venezolano de Medicina Interna:

III. La percepción de la Medicina Interna en Venezuela entre los Residentes de Postgrado de la especialidad y los estudiantes de la carrera de Medicina

Carlos A. Moros Ghersi..... 217

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

1. Alteraciones del fondo de ojo en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y su relación con el índice de severidad

Rosana Agüero Catalá..... 226

2. Efectividad de Nebivolol vs Enalapril en el tratamiento de la disfunción endotelial en pacientes diabéticos tipo 2

Andrés E. Mora Centeno,

Carlos E. Fernández R..... 234

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

DE LA MEDICINA INTERNA ENVENEZUELA

1. Tuberculosis y micosis endémicas en una población indígena del Edo. Bolívar: San José de Kayama

Julmery J. Cermeño V., Carmen López, Morabis Fajardo, Julman R. Cermeño..... 241

2. Prevalencia de maltrato en adultos mayores en una comunidad del Edo. Bolívar

Maritza Cifuentes, Wuency Landaeta, Rosa Rodríguez, Pedro Martínez, Marisol Sandoval, Belkys Salazar,

Alfredo Inatty..... 245

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Enfermedad de Behcet y Trombosis Venosa Profunda

Rutyhnorka González, V. Saravia, E. Ramos, Max Arroyo-Parejo, Carlos Bocardo, Carlos A. Moros G..... 250

ÍNDICE DE MATERIAS

A

- Alteraciones del fondo de ojo en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y su relación con el índice de severidad. 2007; 23 (4): 226-233
- Análisis diacrónico de la educación médica como disciplina: desde el informe Flexner. 2007; 23 (2): 98-107
- Arteritis de Tacayasu. 2007;23(1): 77-81
- Asociación de las secuencias disruptivas de Klippel-Feil y Poland en el mismo paciente. 2007; 23 (2): 146-150
- Avances en el tratamiento de los linfomas. 2007; 23(2): 91-96

B

- Behcet y Trombosis Venosa Profunda. 2007; 23(4): 250

C

- Calidad de vida en pacientes diabéticos con neuropatía periférica. 2007; 23 (1): 31-49
- Caidas en ancianos: nivel de su conocimiento y conducta preventiva. 2007; 23(2): 124-133

D

- Determinación de los niveles de adiponectina en pacientes con síndrome metabólico y su correlación con el HOMA. 2007; 23(2): 117-123

E

- Editoriales.
- Espacios de participación en la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. 2007; 23(3): 151-152

- Posición de la SVMI: Informe sobre el estado actual del uso y los riesgos del grupo de medicamentos denominados COX-2. 2007;23(4): 202-206
- Programa final del XIV Congreso Venezolano de Medicina Interna. 2007;23(2): 89-90
- Síndrome metabólico. 2007; 23(1): 1-2
- Efectividad de Nebivolol vs Enalapril en el tratamiento de la disfunción endotelial en pacientes diabéticos tipo 2. 2007;23(4): 234-240
- Efecto del alendronato sódico en la prevención primaria de la osteoporosis inducida por glucocorticoides. 2007;23(1): 50-64
- Efectos de la Atorvastatina sobre la expresión de FasL (CD95L) en tejido cerebral isquémico de ratas. 2007;23(3): 190-196
- El péptido natriurético auricular y el Doppler braquial como marcadores de disfunción endotelial. 2007;23(2): 108-116
- Enfermedad de Behcet y Trombosis Venosa Profunda. 2007; 23(4): 250
- Enfermedad multisistémica tuberculosa. 2007; 23(3): 197-201
- Enseñanza de la genética en medicina interna. 2007; 23(1): 25-30
- Estudio clínico y análisis de supervivencia de pacientes con cirrosis hepática coinfectados VIH/VHC. 2007;23(2): 134-145

G

- Galería de imágenes clínicas.
1. Gonococcemia
 2. Púrpura de Henoch-Schönlein. 2007;23(2): 97
- Galería histórica de la sociedad venezolana de medicina interna.
- Expresidentes. 2007; 23(1): 7 -8

H

- Historia de la Medicina Interna en el Zulia. 2007; 23(1): 9-14

I

- Ictus Hemorrágico.
2007;23(3): 153-166
- Índice acumulativo de tablas de contenidos, materias y autores, volumen 22, N° 1- 4, AÑO 2006.
2007;23(1): 82-88
- In Memoriam. Dr. Antonio Sanabria.
2007;23(1): 3-6

L

- La elaboración de una Norma de Práctica Clínica como estrategia de aprendizaje significativo en Medicina Interna. El caso del Decanato de la Universidad Centrooccidental "Lisandro Alvarado".
2007;23(3): 177-182
- La evaluación periódica de salud del adulto 2007;
23(4): 207-216

M

- Medición del complejo íntima media carotídea en pacientes con diabetes mellitus tipo I: correlación micro y macrovascular.
2007; 23(1): 65-76

N

- Niveles de óxido nítrico y antecedente familiar de hipertensión arterial. 2007; 23(3): 183-189

P

- Ponencia Central del XIV Congreso Venezolano de Medicina Interna:
- Eficacia y eficiencia del Internista en el Sistema de Salud. La experiencia mundial. 2007; 23(3): 167-173
 - El Ejercicio del Médico Internista en nuestro país. Experiencia de Maracaibo, nuevo modelo de gestión en el Hospital General del Sur. 2007; 23(3): 174-176
 - La percepción de la Medicina Interna en Venezuela entre los Residentes de Postgrado de la especialidad y los estudiantes de la carrera de Medicina. 2007; 23(4): 217-225
- Prevalencia de maltrato en adultos mayores en una comunidad del Edo. Bolívar.
2007; 23(4): 245-249

S

- Síndrome metabólico. 2007; 23(1): 15-24

T

- Tuberculosis y micosis endémicas en una población indígena del Edo. Bolívar: San José de Kayama.
2007;23(4): 241-244

V

- Vida en pacientes diabéticos con neuropatía periférica. 2007; 23 (1): 31-49

ÍNDICE DE AUTORES

A		F	
Agüero Catalá R.	2007;23(4):226-233	Fajardo M.	2007;23(4):241-244
Álvarez A.	2007;23(3):190-196	Falcón de Vargas A.	2007;23(1):25-30
Arriaga A.	2007;23(3):190-196	Farina A.	2007;23(3):197-201
Arrieta O.	2007;23(1):9-14	Fernández L.	2007;23(1):65-76
Arroyo-Parejo M.	2007;23(4):250.	Fernández R. CE.	2007;23(4):234-240
Arteaga M.	2007;23(3):197-201	Figueredo F.	2007;23(3):197-201
Arteta Bracamonte F.	2007;23(3):177-182	Figuroa I.....	77 2007;23(1):77-81
B		G	
Balducci V.	2007;23(2):108-116	García Mac Gregor E.	2007;23(1):9-14
Balladares N.	2007;23(2):146-150	Genny A.	2007;23(1):31-49
Barrios ME.	2007;23(3):190-196	González R.	2007;23(4):250.
Bocardo C.	2007;23(4):250.	Guerra D.	2007;23(2):146-150
Briceño Rivero MM.	2007;23(1):31-49		
C		H	
Cabral E.A.	2007;23(3):177-182	Hernández M. E.	2007;23(2):134-145
Castro A. R.	2007;23(2):89-90		
Castro R. FR.	2007;23(3):197-201		
Cermeño JR.	2007;23(4):241-244		
Cermeño V. JJ.	2007;23(4):241-244		
Chacín Álvarez LF.	2007;23(1):65-76		
Chacín L.	2007;23(1):31-49		
Chacón I.	2007;23(3):190-196		
Cifuentes M.	2007;23(4):245-249		
Constantino Ch. R.	2007;23(2):124-133		
Corado J.	2007;23(3):190-196		
Cuadra M. CA.	2007;23(1):9-14		
D		I	
Daza R. JJ.	2007;23(2):97	Inatty A.	2007;23(4):245-249
De Freitas J.	2007;23(3):153-166		
Duarte M.	2007;23(2):117-123		
Duarte M.	2007;23(1):50-64		
E		J	
Essenfeld de Sekler E.	2007;23(4):207-216	Jiménez F.....	174 2007;23(3):174-176
Essenfeld de Sekler E	2007;23(3):77-81		
F		L	
		Landaeta W.	2007;23(4):245-249
		Laya Y.	2007;23(3):197-201
		Lima M.	2007;23(2):146-150
		Lima MM.	2007;23(2):117-123
		López C.	2007;23(4):241-244
		López GA.	2007;23(2):117-123
		López Gómez L.	2007;23(4):202-206
E		M	
		Maimone G.	2007;23(2):146-150

Mandasen J.	2007;23(3):197-201		
Marin A.	2007;23(2):117-123		
Martín I.	2007;23(4):202-206		
Martínez Espinoza J.	2007;23(3):177-182		
Martínez P.	2007;23(4):245-249		
Mateo MP.	2007;23(1):15-24		
Medina C .	2007;23(1):65-76		
Meléndez M. NA.	2007;23(2):124-133		
Mora A.	2007;23(3):197-201		
Mora Centeno AE.	2007;23(4):234-240		
Moros G. CA.	2007;23(4):250.		
Moros Ghersi C.	2007;23(1):3-6		
Moros Ghersi CA.	2007;23(4):217-225		
Muci-Mendoza R	2007;23(1):65-76		
		N	
Navas T.	2007;23(1):77-81		
Nazzoure M.	2007;23(2):146-150		
		O	
Ollarves MF.	2007;23(1):77-81		
Oria C .	2007;23(3):190-196		
		P	
Patiño Torres M.	2007;23(3):151-152		
Patiño Torres M.	2007;23(2):98-107		
Pérez D'Gregorio R.	2007;23(1):82-88		
Pino S.	2007;23(1):50-64		
Pino S.	2007;23(2):117-123		
Prieto Mercedes.	2007;23(2):91-96		
		R	
Ramos E.	2007;23(4):250.		
Rodríguez R.	2007;23(4):245-249		
Rosa FJ.	2007;23(2):117-123		
		S	
Salazar B.	2007;23(4):245-249		
Salazar Matos V.	2007;23(1):1-2		
Salazar V.	2007;23(1):50-64		
Salazar V.	2007;23(2):117-123		
Sandoval de Mora M.	2007;23(4):245-249		
Sandoval M.	2007;23(2):117-123		
Santucci Lo Presti A.	2007;23(1):65-76		
Saravia V.	2007;23(4):250		
		T	
Talis V.	2007;23(3):183-189		
Toldo F.	2007;23(1):31-49		
Tovar A.	2007;23(3):183-189		
Trespalcios M.	2007;23(3):153-166		
Troccoli M.	2007;23(3):153-166		
Tucci M.	2007;23(3):183-189		
		U	
Urdaneta O ...	202		2007;23(4):202-206
		V	
Vásquez Fermín RV.	2007;23(1):65-76		
Velasco JM.	2007;23(2):108-116		
Verlezza S.	2007;23(1):77-81		
Villalobos D.	2007;23(3):183-189		
		Z	
Zambrano C.	2007;23(3):153-166		
Zapata D.	2007;23(3):183-189		