

# Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad  
Venezolana de Medicina Interna

Volumen 27

Nº 3

2011

## CONTENIDO

### EDITORIAL

Treinta años de la epidemia de VIH/SIDA

Mario Comegna ..... 153

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Síndrome metabólico

Juan P. González Rivas, Tivizay Molina de González ..... 156

### MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD

La medicina interna: una especialidad de todos los tiempos

Israel Montes de Oca ..... 164

### GALERÍA DE IMÁGENES

Amiloidosis

Héctor Marcano, Theodorakys Marin ..... 178

### TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

Estratificación de riesgo de morbimortalidad en pacientes neutropénicos  
febriles hematooncológicos utilizando dos escalas de predicción

María Cristina Arvelo, Ivan Martin ..... 179

Ácidos grasos omega 3 en la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial  
en individuos con disfunción endotelial\*

Claudio César Cárdenas Caballero, Mariana Villavicencio Piña, Carlos Fernández ..... 192

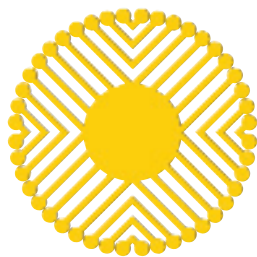
### PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Fístula carotídea cavernosa asociada a Síndrome de secreción inadecuada  
de hormona antidiurética

Franco Ippoliti, Adele Cascone, Alexis Chirinos ..... 205

FE DE ERRATA ..... 177

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES ..... II



# Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad  
Venezolana de Medicina Interna

Sociedad  
Venezolana de Medicina Interna

Junta Directiva Nacional  
2011 - 2013

**Presidente**  
JOSÉ A. PAREJO ADRIÁN

**Vicepresidente**  
MARÍA INÉS MARULANDA

**Secretaria General**  
MARITZA DURÁN

**Tesorera**  
VIRGINIA SALAZAR

**Secretaria de Actas**  
MARÍA EVELYN MONSALVE

**Bibliotecario**  
LUIS SOSA SÁNCHEZ.

**Vocales**  
JOSE AYALA HERNÁNDEZ  
ENRIQUE VERA LEÓN  
FELIX AMARISTA ALVAREZ  
LUIS A. AÑEZ GUTIERREZ

**REVISTA ÓRGANO OFICIAL**

**EDITORA**  
EVA ESSENFELD DE SEKLER

**Comité Editorial**  
TRINA NAVAS BLANCO  
VIRGINIA SALAZAR  
MARÍA EVELYN MONSALVE  
CARLOS A. MOROS GHERSI  
RAMÓN CASTRO  
HÉCTOR MARCANO  
JORGE ROCAFULL  
LUIS SOSA  
MARIO PATIÑO  
JOSÉ A. PAREJO A.

**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.web.ve

Administración y Edición  
FACUNDIA EDITORES C.A.  
Teléfonos: 0212-484.09.09 / 482-26.72  
Fax: 0212-987.41.21

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

Volumen 27

Nº 3

2011

## CONTENIDO

### EDITORIAL

**Treinta años de la epidemia de VIH/SIDA**  
Mario Comegna ..... 153

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

**Síndrome metabólico**  
Juan P. González Rivas, Tivizay Molina de González..... 156

### MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD

**La medicina interna: una especialidad de todos los tiempos**  
Israel Montes de Oca ..... 164

### GALERÍA DE IMÁGENES

**Amiloidosis**  
Héctor Marcano, Theodorakys Marin ..... 178

### TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

**Estratificación de riesgo de morbimortalidad en pacientes  
neutropénicos febriles hematooncológicos utilizando dos  
escalas de predicción**  
María Cristina Arvelo, Ivan Martin ..... 179

**Ácidos grasos omega 3 en la dilatación mediada por flujo de  
la arteria braquial en individuos con disfunción endotelial\***  
Claudio César Cárdenas Caballero, Mariana Villavicencio Piña,  
Carlos Fernández ..... 192

### PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

**Fístula carotídea cavernosa asociada a Síndrome de secreción  
inadecuada de hormona antidiurética**  
Franco Ippoliti, Adele Cascone, Alexis Chirinos..... 205

**FE DE ERRATA** ..... 177

**INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES** ..... II

---

# 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 edita cuatro números al año y publica manuscritos de gran interés en el área de la Medicina Interna.

El Comité Editorial 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 que son seleccionados por el Comité de Editorial.

Los trabajos 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 al Comité Editorial de la revista.

Deben ser trabajos inéditos; esto es que no han sido publicados, ni se encuentran en proceso de selección o publicación por otra revista médica, bien sea en forma parcial o total. Los autores solicitarán la publicación por medio de una carta dirigida al Comité Editorial de la revista Medicina Interna, firmada por el autor principal y el resto de los autores responsables de la investigación, acompañada del trabajo impreso. En dicha carta el solicitante ha entregado una carta-acuerdo donde reconoce el carácter inédito del manuscrito y acepta las condiciones de publicación de la revista Medicina Interna; y la misma debe ser firmada por un representante del Comité Editorial de la Revista Medicina Interna, donde este comité se compromete a responder en un plazo no mayor de 60 días hábiles a partir de esa fecha, sobre la aceptación o rechazo del documento 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 Editorial al aceptar el trabajo, no se hace responsable del contenido expresado en el mismo.

Aquellos manuscritos que no se acojan a las consideraciones indicadas y que sean rechazados por alguna de las siguientes instancias o razones: el Comité Editorial, dos árbitros que dictaminen sobre su calidad y/o contenido, no cumplimiento de los requisitos y/o las instrucciones que se mencionan a continuación, no se publicarán y en consecuencia serán devueltos a los autores en conjunto con una comunicación por escrito.

### 2. Manuscritos para la publicación

**2.1. Tipo de artículo:** La revista MEDICINA INTERNA publica editoriales, artículos de revisión, trabajos de investigación o experiencias personales, artículos sobre Medicina Interna, Salud Pública y Comunidad, reuniones anatomoclínicas, imágenes clínicas, reportes de casos clínicos, noticias de la sociedad, cartas al editor, etc.. Todo ello sin el compromiso de que en cada número han de cubrirse todas y cada una de las secciones rígidamente.

El Comité Editorial, una vez recibido el trabajo, tiene la potestad y la responsabilidad de editarlo para adecuarlo a aquellas normas de la Revista que no se hayan cumplido a cabalidad, sin cambiar el contenido esencial del mismo.

#### 2.2. Instrucciones a los autores

**2.2.1. Artículos originales o experiencias personales (5000 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 artículo debe tener el siguiente formato: en papel tipo bond 20, tamaño carta, a doble espacio y con márgenes de 25 m.m.. Debe enviarse por triplicado en impreso con un máximo de 15 páginas, en formato word acompañado de la versión electrónica del Artículo en un CD para todos los artículos. Todas las tablas y figuras deben ser reportadas en el texto y organizadas en números arábigos consecutivos.

#### Se aconseja el siguiente orden:

**Título:** Conciso pero informativo. Seguidamente los autores (aquéllos 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 250 palabras. Debe sintetizar el tipo y propósitos del estudio, métodos, resultados y conclusiones. Se deben incluir entre tres y diez palabras claves, utilizando para ello los términos de Medical Subject Headings (MeSH) o encabezamiento de materia médica del Index Medicus Internacional.

**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).

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

**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 y deben describirse los datos los más relevantes, detallados en las tablas o las ilustraciones. Las tablas deben ser impresas en el texto, y deben ir, siempre que sea posible, a continuación del texto al cual hacen referencia, identificadas con números arábigos. Esto es válido también para los Gráficos, los cuales no deben repetir resultados de las Tablas ni viceversa.

Las ilustraciones deben estar dibujadas o fotografiadas en forma profesional e identificadas con números arábigos, 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 fotografías deben ser enviadas en blanco y negro y en colores. La decisión de cuál versión se imprimirá queda a discreción del Comité Editorial.

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 mm Hg; los valores hematológicos y bioquímicos, según el sistema internacional de unidades (SI). No utilizar más de 8 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.

La cita del contenido original de otras investigaciones, artículos o autores, cuyo contenido exacto es importante para la investigación, debe ir estrictamente entre comillas (""), nunca deben copiarse total o parcialmente otros contenidos para ser incluidos en la investigación de forma diferente a la especificada.

**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, según las normas de Vancouver. Para estilo de la cita ver ms adelante.

#### 2.2.2. La presentación de casos clínicos (2000 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.

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

Los trabajos podrán ser sometidos a revisión de árbitros cuando el Comité Editorial lo estime pertinente. A petición del autor, éste podrá corregir las pruebas de pági-

nas. Las separatas deberán solicitarse previamente a la impresión y ser sufragadas por el (los) 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 y REQUISITOS DE UNIFORMIDAD PARA MANUSCRITOS PRESENTADOS A REVISTAS BIOMÉDICAS. Normas de Vancouver, en <http://www.terra.es/personal/duenas/vanco.htm>

#### 3.2. Patrias K. National Library of Medicine y

<http://www.terra.es/personal/duenas/vanco.htm>  
Recommended formats for bibliographic citation. Supplement: Internet Formats (2001 July). Bethesda (MD), The Library.

**3.3. Cómo citar recursos electrónicos:** (Consulta 30 de mayo de 1997). <http://www.ub.es/biblio/citae-ctm>  
A. Estival iEstivill(g).fbd.ub.es) y C. Urbano (urbano@fbd.ub.es) Ecola Universitaria Ajordi Rubio i Balaguer de biblioteconomia i documentació.

### 4. Ejemplos 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, Pefuzzi 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>.
- 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 artículos:

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](mailto:medicinainterna@cantv.net) - [socvmi@cantv.net](mailto:socvmi@cantv.net)



## Medicina Interna

# DECLARACIÓN DE PRINCIPIOS DE LA JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA, A LA COMUNIDAD NACIONAL, CON EL OBJETIVO DE DECLARAR EL DÍA 18 DE ABRIL, COMO DÍA NACIONAL DEL MÉDICO INTERNISTA

Los antecedentes y hechos históricos que precedieron a la fundación de la SVMI, se caracterizaron por difundir y hacer conocer la esencia holística de la especialidad y la inestimable importancia de su práctica para la solución de los problemas de salud del adulto. El análisis profundo de la integralidad, fue lo que llevó a una excepcional pléyade de médicos, a la necesidad de promover la doctrina de la Medicina Interna, para conocerla ampliamente y consolidarla tanto en el gremio médico como en la comunidad.

Las ideas se concretan el 18 de abril de 1956, efeméride trascendente en la historia de la Medicina Nacional, por ser la fecha y día de la fundación de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna (SVMI). Desde ese momento y hasta la actualidad, las diferentes Juntas Directivas de la Sociedad, han aportado contribuciones de alta significación, para su desarrollo convirtiéndola en lo que es hoy, en una de las Sociedades Científicas de más prestigio en el país, en su papel esencial de formación de su representante natural, el Médico Internista. Es justo en esta oportunidad reconocer la contribución que han hecho las diferentes Facultades de Medicina en esa formación y consolidar aun más los objetivos de la SVMI.

Una de las razones por las cuales dichas Juntas Directivas produjeron siempre gestiones fructíferas, lo constituyó el interés permanente de aceptar los cambios que ocurren en la Medicina actual y que se ha plasmado en las modificaciones Estatutarias para proyectar de esa forma la dimensión de la Medicina Interna y además definir el perfil de su ejecutor, el Médico Internista. No se puede separar la doctrina de la Medicina Interna de la definición de Internista: en efecto al hacer referencia a este, es hacerla con la especialidad y donde sus propiedades intrínsecas están plasmadas en el artículo 2 de los Estatutos, cuyo contenido expresa:

*“La Medicina Interna, es una especialidad dedicada con visión holística, al cuidado integral de la salud de adolescentes y adultos, fundamentada en una sólida formación científica y humanística. Su interés es la persona, como entidad psicosocial a través de una óptima relación médico-paciente, incrementar la calidad y efectividad del cuidado de salud, fomentando la excelencia y el profesionalismo en la práctica de la Medicina y contribuir a consolidar un Sistema Nacional de Salud, constituido sobre los principios fundamentales del profesionalismo y en democracia, el pluralismo y la justicia social que responde a las necesidades de nuestra población”.*

Con estas premisas, la presente Junta Directiva Nacional (2009-2011), considerando que nuestro representante genuino, el Médico Internista, por su inconmensurable labor doctrinaria y enaltecimiento en defensa de los principios y preceptos de la especialidad desde la fundación de la Sociedad, desea hacerle con inmenso orgullo un noble y permanente reconocimiento, declarando el 18 de Abril, como **“DÍA NACIONAL DEL MÉDICO INTERNISTA”**.

## 30 años de la epidemia de VIH/SIDA

Mario Comegna\*

Hace 30 años, el 05 de junio de 1981, se publica el reporte de 5 casos de neumonía por *Pneumocystis carinii*, en la ciudad de los Ángeles - USA, en varones homosexuales<sup>(1)</sup>. En la nota editorial que acompaña el informe, sugieren la presencia de un defecto de la inmunidad celular y que podría tratarse de una enfermedad de transmisión sexual. El Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC), crea un equipo de investigación para evaluar los factores de riesgo y la definición de casos. Para marzo de 1983, ya se habían reportado más de 1200 casos de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), con 450 muertes y una tasa de mortalidad superior al 60% en el primer año después del diagnóstico<sup>(2-3)</sup>. Aunque la causa del SIDA era desconocida, el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos y CDC, publican las primeras recomendaciones para prevenir la enfermedad<sup>(4)</sup>. En el mismo año en la revista Science se implica a un retrovirus como agente etiológico del SIDA, aislado de un ganglio linfático de un varón homosexual con linfadenopatía generalizada, que lo denominaron Virus Citopático Asociado a Linfadenopatía (LAV)<sup>(5)</sup>. En otra publicación, describen un retrovirus morfológicamente similar, T linfo trópico (HTLV III), aislado en 26 de 72 pacientes con SIDA<sup>(6)</sup>. Posteriormente se crean técnicas diagnósticas, entre éstas, tres tipos de serologías para detectar anticuerpos contra HTLV III/LA: un ensayo de inmuno absorción ligado a enzimas (ELISA)<sup>(7-8)</sup>, un ensayo de inmuno precipitación (RIPA) de LAV y la determinación de anticuerpos contra antígenos virales por la técnica de

Western Blot<sup>(9)</sup>. Como dato importante se logró aislar el HTLV III, de muestras de sangre, semen y saliva de individuos con presencia de anticuerpos<sup>(10-11)</sup>. En 1986 se afirma que el virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es el agente causal del SIDA, demostrándose que se transmite por contacto sexual, exposición parenteral a sangre y de la madre al feto o recién nacido<sup>(12)</sup>. Se estableció que las personas infectadas generaban anticuerpos entre la 6a y 12a semana posteriores a la exposición, y se recomendó la realización de las pruebas a las personas con sospecha de estar infectadas o en riesgo de adquirir la infección, siendo ésta una importante estrategia de prevención<sup>(13)</sup>; pero ya se expresaba la preocupación por la divulgación de información personal no autorizada y la posible discriminación de los pacientes, siendo éstos un obstáculo para la implementación de políticas de salud pública, que se basan en estimular a las personas a realizarse las pruebas diagnósticas. Para el año 1993 el CDC publica la clasificación de infección por VIH para adultos y adolescentes, que todavía hoy se mantiene vigente, donde se correlaciona el estado del sistema inmunológico con la progresión de enfermedad y ha sido una guía útil para diseñar estrategias de tratamientos<sup>(14)</sup>.

Uno de los logros más importantes en esa década, fueron los resultados del protocolo ACTG 076, el cual demostró la disminución del riesgo de transmisión vertical con el uso de zidovudina en mujeres embarazadas<sup>(15)</sup>.

En 1996 se publicaron las guías para el uso de antiretrovirales en adultos y adolescentes, las cuales se revisan y actualizan anualmente por diferentes grupos de expertos. En este mismo año, se describió el

---

\* Médico Internista – Infectólogo.  
Servicio de Infectología Hospital Vargas de Caracas

complejo mecanismo inmuno patogénico producido por el VIH y las diferentes fases de la infección, sin la intervención del tratamiento antirretroviral<sup>(16)</sup>. Posteriormente se describe como el virus esta integrado al ADN de los linfocitos CD4, se introduce el término de reservorios y se afirma que debe existir replicación celular para que las terapias sean efectivas<sup>(17)</sup>.

En cuanto a los tratamientos en 1987 comienzan las primeras experiencias con zidovudine (monoterapia), teniendo los pacientes una sobrevida entre 6 y 8 meses<sup>(18)</sup>. Luego se diseñaron diferentes estrategias, con el surgimiento de nuevas drogas antirretrovirales, utilizando bi terapia (1993) y a partir de 1996 las terapias triples. En la actualidad se cuenta con múltiples drogas antirretrovirales con diferentes mecanismos de acción, que han logrado mejorar la sobrevida y calidad de vida de los pacientes.

La mortalidad ha caído alrededor del 40%, la sobrevida ha aumentado, aunque no se ha igualado a la de la población general. Se calcula que un joven de 20 años infectado con VIH podría vivir aproximadamente hasta los 63 años<sup>(19)</sup>. Las causas de muerte de los pacientes infectados, también han cambiado, con una disminución importante de aquellas relacionadas al SIDA, que representa solo el 32%, mientras hay un incremento de la mortalidad por otras causas, como son hepatopatías, enfermedades cardiovasculares, y cáncer no relacionado al SIDA, que son las nuevas patologías emergentes<sup>(20)</sup>.

Después de 30 años de epidemia, ONUSIDA reporta para finales del año 2010, que en el mundo existen 33,3 millones de personas que viven con el VIH. Desde el inicio de la epidemia han muerto aproximadamente 30 millones de personas por causas relacionadas al SIDA; en el año 2009 se registraron 2,6 millones de nuevas infecciones, y para ese año fallecieron 1,8 millones, con 7000 nuevas infecciones por día. Aunque estas cifras no dejan de ser alarmantes, la tasa mundial de nuevas infecciones por el VIH se redujo en prácticamente un 25% entre los años 2001 al 2009<sup>(21)</sup>.

La desigualdad de género sigue siendo uno de los grandes problemas; esto se evidencia ya que la infección por VIH es una de las principales causas

de muerte en mujeres en edad reproductiva y representan el 26% de las nuevas infecciones entre jóvenes de 15 a 24 años<sup>(21)</sup>.

En los últimos años se han producido avances importantes en materia de prevención, más allá del uso de condones, educación y promoción de salud, por primera vez se reporta un régimen combinado de vacunas (ALVAC® y AIDSVAX®) que demostró ser seguro y con modesta efectividad, alrededor del 31,2 %<sup>(22)</sup>. La quimio profilaxis pre exposición, con la co-formulación de lamivudina y tenofovir, logró una reducción de la transmisión del 44%, en hombres que tienen sexo con hombres<sup>(23)</sup>. La utilización de microbicidas (gel vaginal con tenofovir al 1%), alcanzó una reducción que va desde el 39 hasta 59%<sup>(24)</sup>. Finalmente uno de los reportes mas relevantes fue el resultado del protocolo HPTN 052, de mayo de 2011, donde se demuestra que el uso de la terapia antirretroviral reduce en un 96% la transmisión del virus, demostrando que el tratamiento es uno de los instrumentos más importantes de prevención<sup>(25)</sup>.

A pesar de los esfuerzos para aumentar el acceso a la terapia antirretroviral, todavía existen grandes deficiencias. A finales de 2010, nueve millones de personas no disponían de tratamiento<sup>(21)</sup>.

Aun cuando se han logrado éxitos, todavía hay mucho por hacer, Los Estados Miembros de las Naciones Unidas a través de resoluciones y declaraciones, han establecido una serie de compromisos, acciones y objetivos para detener y hacer retroceder la propagación de la epidemia y ampliar de manera significativa el acceso universal a los servicios de prevención, tratamiento, atención y apoyo relacionados con el VIH.

### Referencias

1. Pneumocystis pneumonia - Los Angeles. Epidemiologic notes and reports MMWR June 1, 1981 / 30 (21);1-3
2. CDC, Update on adquired immune deficiency syndrome (AIDS)- United States. MMWR 1982;31:507-8, 513-4
3. CDC. Persistent, generalized lymphadenopathy among homosexual males. MMWR 1982;31:249-51
4. Currents trends Prevention of Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS): report of inter -Agency Recommendations MMWR March 04, 1983 /32(8);101-3
5. F barre - Sonoussi et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS) Science 20 de mayo de 1983 vol. 220 no. 4599 :868-871
6. Gallo R., Popovic et al Detection, Isolation, and continuous production of citopathic retroviruses( HTLV III from patients with AIDS and Pre AIDS M. Science 4 May 1984 Vol 224 No. 4648:500-3

7. Saxinger C, Gallo RC et al Application of the indirect enzyme-linked immunosorbent assay microtest to the detection and surveillance of human T cell leukemia lymphoma virus. *Lab invest* 1983;49:371-77
8. Brun-Vezinet F, Rouzioux C., Barré-Sinoussi F., et al. Detection of IgG antibodies to lymphadenopathy associated virus (LAV) by ELISA, in patients with acquired immunodeficiency syndrome of lymphadenopathy syndrome. *Lancet* 1984: 1253-1256.
9. MMWR Antibodies to a retrovirus etiologically associated with acquired immunodeficiency Syndrome ( AIDS ) in populations with increased incidences of the syndrome July 13, 1984/33:337-9
10. Redfield RR, Markham PD, Salahuddin SZ, et al. Frequent transmission of HTLV-III among spouses of patients with AIDS-related complex and AIDS. *JAMA* 1985;253:1571-3.
11. Harris CA, Cabradilla CD, Robert-Guroff M, et al. HTLV-III/LAV infection and AIDS in heterosexual partners of AIDS patients. Minneapolis, Minnesota: Twenty-fifth interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, September 29-October 2, 1985.
12. MMWR August 14, 1987 / 36(31);509-515
13. CDC. Additional recommendations to reduce sexual and drug abuse-related transmission of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus. *MMWR* 1986;35:152-5.
14. Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults Kenneth G. Castro et al *mmwr* Dec 18, 1992 / 41 ( RR 17 )
15. CDC. Zidovudine for the prevention of HIV transmission from mother to infant. *MMWR* 1994;43:285-7. / National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Clinical alert: important therapeutic information on the benefit of zidovudine for the prevention of the transmission of HIV from mother to infant. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, February 20, 1994.
16. Fauci A.S. *ET AL Ann Inter med* 124: 654, 1996
17. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection TW Chun, RF Siciliano et al *Nature* 8 May 1997
18. The efficacy of zidovudine ( AZT ) in the treatment of patients with AIDS and AIDS related complex; a double-blind placebo-controlled trial Margareth A. Fischl et al *The New England Journal of Medicine* Vol 317 No. 4 July 23, 1987
19. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies *The Lancet* 2008, Volume 372, Issue 9635, Pages 293 - 299
20. Smith C, D:A:D Study Group. Association between modifiable and non-modifiable risk factors and specific causes of death in the HAART era: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 8-11, 2009, Montreal. Abstract 145
21. UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010
22. Supachai Rerks-Ngarm, et al Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to Prevent HIV-1 Infection in Thailand *N Engl J Med* 2009; 361:2209-2220
23. RM Grant et al, Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men *New England Journal of Medicine* Dec 30 2010 Vol 363 No 27
24. QA Karim, SS Karim et al Effectiveness and safety of tenofovir gel, and antiretroviral microbicide for the prevention of HIV infection in women CAPRISA 004 Trial group *science* Sept 2010
25. Moeketsi Joseph Makhema Initiation of Antiretroviral Treatment Protects Uninfected Sexual Partners from HIV Infection (HPTN Study 052) 12 May 2011 [www.hptn.org](http://www.hptn.org)



## Síndrome metabólico

Juan P. González Rivas\*, Tivizay Molina de González\*\*

### Resumen

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) corresponde a la principal causa de muerte a nivel mundial. En Venezuela, junto con la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) son responsables de un tercio del total de las muertes del país. El síndrome metabólico (SMet) comprende un conglomerado de factores de riesgo que aumentan las posibilidades para el desarrollo de estas dos entidades, su aparición está asociada a la presencia de un exceso de grasa corporal y un estilo de vida sedentario. Se estima que un tercio de la población cursa con SMet. Las diferentes definiciones aplicadas dificultan la comparación entre regiones. El valor pronóstico del SMet varía acorde a la definición aplicada y los criterios que lo conformen, en general, su presencia duplica el riesgo de ECVA comparado con aquellos que no lo presentan, e incrementa hasta 5 veces el riesgo de aparición de DM2. La necesidad diagnóstica del SMet es controversial, debido a que su manejo se fundamenta en la resolución de cada uno de los elementos presentes de forma independiente.

**Palabras Clave:** Síndrome Metabólico, Obesidad, Resistencia a la Insulina, Riesgo Cardiometabólico.

### Abstract

Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) is a high worldwide mortality cause. In Venezuela, it is, with diabetes type 2, the third cause of deaths. The metabolic syndrome (MetS) is a cluster of metabolic abnormalities associated with an increased risk for these entities, excess body fat and sedentary life style. It is estimated that one third of the population has MetS. Comparison between regions is difficult because many different diagnosis criteria are applied. The prognostic value of metabolic syndrome varies according to the definition and criteria used. In general, the MetS confers an 2-fold increase in relative risk for ASCVD events, and in individuals without established DM2, an 5-fold increase in risk for developing DM2 as compared with people without the syndrome. The need for the diagnosis of MetS is controversial, because its management is based on the resolution of each of it's components independently.

**Key Words:** Metabolic Syndrome. Obesity. Insulin Resistance. Cardiometabolic Risk.

### Definición

El Síndrome Metabólico ( Smet ) es el conjunto de alteraciones metabólicas constituidas por obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica (lipoproteína de alta densidad [HDL] bajo y triglicéridos elevados), aumento de la presión arterial, hiperglucemia, estado proinflamatorio y estado protrombótico<sup>(1)</sup>.

\* Especialista en Medicina Interna. Centro de Asistencia Médica Timotes, Estado Mérida, Venezuela.

\*\* Profesor Agregado de la Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes. Doctorado en Medicina Interna. Adjunta al Servicio de Medicina Interna. IAHULA

El SMet aumenta 5 veces la incidencia de DM2 y 3 veces la incidencia de ECVA, igualmente, estos individuos son susceptibles a otras condiciones: síndrome de ovario poliquístico, hígado graso, asma, alteraciones del sueño y algunas formas de cáncer<sup>(2)</sup>.

### Historia del SMet

Desde la década de los treinta del siglo pasado se plantea la asociación de varios factores de riesgo cardiometabólico (Hipertensión arterial [HTA], hiperglucemia y gota). En 1947, Vague relacionó la obesidad con las alteraciones metabólicas de la DM2 y la ECVA. En 1988, Reaven<sup>(3)</sup> describe que la HTA, la dislipidemia aterogénica y las elevaciones de la glucemia, cursan como punto fisiopatológico central; resistencia a la insulina, denominando esta entidad: Síndrome X. En 1998, La Organización Mundial de la Salud (OMS) expone los primeros criterios diagnósticos, demandando la determinación de resistencia a la insulina<sup>(4)</sup>, mediante la prueba de pinzamiento euglucémico, lo que dificultó su aplicación. En 1999, El Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR)<sup>(5)</sup>, desarrolla una definición basada en la medición de la concentración de insulina, donde excluyen los pacientes con DM2 para este concepto. En el año 2003, La Asociación Americana de Endocrinología Clínica (AAEC)<sup>(6)</sup> reitera la resistencia a la insulina como el efecto central en el SMet, excluyendo la obesidad. Por otra parte, en el año 2001, el Programa de Educación Nacional de Colesterol, en su III Panel del Tratamiento del Adulto (NCEP/ATPIII)<sup>(1)</sup> señala no haber encontrado adecuada evidencia para medir de forma rutinaria la resistencia a la insulina, y propone, la medición de sólo cinco parámetros en la identificación del SMet, facilitando su diagnóstico y la elaboración de estudios epidemiológicos. En el año 2005, la Federación Internacional de Diabetes (IDF)<sup>(7)</sup> propone criterios diagnósticos similares a los del NCEP/ATPIII, considerando, el aumento de perímetro abdominal un requisito necesario. Ese mismo año, la Asociación Americana del Corazón (AHA) en conjunto con el Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre (NHLBI)<sup>(8)</sup>, actualizaron los criterios expuestos por la NCEP/ATPIII. Estas dos últimas guías reducen

la cifra de glucemia en ayunas normal a 100 mg/dl y reconocen el ajuste del perímetro abdominal según la raza.

En el año 2009, se determina una posición conjunta, que trata de estandarizar los criterios diagnósticos para esta patología<sup>(9)</sup> (véase criterios diagnósticos más adelante).

### Epidemiología del SMet

El primer estudio de prevalencia de SMet publicado corresponde al presentado por el Dr. Earl Ford en el año 2002<sup>(10)</sup>, utilizando los datos del Examen de Muestreo Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) de los años 1988 a 1994, y definiendo la presencia de SMet según las pautas del ATP III; reportó una prevalencia global de SMet de 23.7% en la población estadounidense. Posteriormente, el mismo autor analiza los datos obtenidos por el NHANES de los años 1999 a 2002<sup>(11)</sup>, evidenciando un aumento de la prevalencia de SMet a 35.5% en menos de diez años. Al aplicar los criterios de la IDF su prevalencia aumenta a 39%.

Posteriormente se han publicado múltiples estudios de prevalencia de SMet en diferentes partes del mundo. En Latinoamérica, el primer estudio fue presentado por el Dr. Hermez Flores y el Instituto de Investigaciones Clínicas de Maracaibo, Venezuela<sup>(12)</sup>, quienes evaluaron la prevalencia de SMet en el Estado Zulia en el año 2005, incluyendo una muestra de 3108 sujetos y reportaron una prevalencia de SMet de 31.2% utilizando la definición del ATP III.

### Fisiopatología del SMet

Se ha establecido gran controversia alrededor de la fisiopatología del SMet. Las interacciones entre el conjunto de factores de riesgo que conforman este síndrome no son completamente entendidas. Existen dos vertientes que tratan de explicar su mecanismo: la resistencia a la insulina<sup>(3)</sup> y el exceso de grasa corporal<sup>(13)</sup>.

Resistencia a la insulina: corresponde a la alteración de la sensibilidad al efecto de la insulina, para la captación, metabolismo y almacenamiento

---

## SÍNDROME METABÓLICO

de la glucosa<sup>(14)</sup>. Reaven en 1988<sup>(3)</sup>, describe que la resistencia a la insulina está presente en la mayoría de los pacientes con tolerancia alterada a la glucosa y DM2, así como, en un 25 % de los pacientes no obesos con tolerancia normal a la glucosa, agregando que, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensadora, condicionan el proceso fisiopatológico que asocia las alteraciones del metabolismo glucémico con la HTA, dislipidemia, y el desarrollo de ECVA.

El ATPIII<sup>(1)</sup> describe la resistencia a la insulina como un desorden metabólico asociado al SMet, mas que el elemento fisiopatológico que lo sustenta, y no recomienda su identificación rutinaria. Dicha omisión no fue sorprendente, debido a que las mediciones específicas de la resistencia a la insulina no tienen utilidad en la práctica clínica. La medición de la concentración de insulina plasmática es un sustituto para evaluar la resistencia a la insulina, pero su habilidad para predecir dicha condición es modesta, además, las técnicas utilizadas para el cálculo de insulina plasmática no se encuentran estandarizadas, y sus valores varían sustancialmente de un laboratorio a otro, finalmente, las concentraciones de insulina plasmática no han sido validadas como predictor de ECVA<sup>(15-16)</sup>.

No todos los pacientes con SMet diagnosticados con los criterios del ATPIII cursan con resistencia a la insulina (y viceversa), pero las posibilidades de presentar resistencia a la insulina se incrementan diez veces en aquellos pacientes con SMet diagnosticados con los criterios del ATPIII<sup>(16)</sup>.

Resistencia a la insulina e hipertensión arterial esencial (HTA esencial): múltiples estudios han señalado la relación entre la presencia de HTA esencial y resistencia a la insulina<sup>(17-20)</sup>. Considerándose que esta última precede el desarrollo de HTA<sup>(21)</sup>. A pesar de que la prevalencia de resistencia a la insulina se encuentra aumentada en pacientes con HTA, un gran número de pacientes hipertensos no la presentan e igualmente, estos cambios pueden ser observados en pacientes normotensos, sin que se logre establecer una relación causal entre ambos trastornos<sup>(22)</sup>.

Resistencia a la insulina y trastornos en el perfil lipídico: la resistencia al efecto de la insulina también compromete la acción de ésta sobre la supresión de la lipólisis, el metabolismo hepático lipídico, y la concentración de los ácidos grasos plasmáticos<sup>(3,23)</sup>. Uno de los cambios característicos en el perfil lipídico en pacientes con resistencia a la insulina es la elevación de los triglicéridos y la reducción del colesterol HDL (HDL-c)<sup>(24)</sup>. Los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pueden mantenerse similares a los individuos sin resistencia a la insulina, pero sus partículas son pequeñas y densas, convirtiéndolas en altamente aterogénicas<sup>(23)</sup>.

Resistencia a la insulina con peso normal: la presencia de las manifestaciones previamente descritas en sujetos con peso normal (definidos por la relación peso-talla), ha dado origen al concepto de obesidad metabólica. Hay evidencia que sugiere que estos individuos exhiben una prevalencia más alta de DM2, ECVA y otras alteraciones que en individuos con un peso similar. La grasa de distribución central, sedentarismo y bajo consumo de oxígeno tisular son elementos predisponentes para el desarrollo de obesidad metabólica<sup>(25)</sup>.

**Obesidad:** La obesidad visceral es el principal predictor para desarrollar SMet en pacientes previamente sanos<sup>(26)</sup>. El entendimiento del tejido adiposo como un órgano endocrino se ha fundamentado en el conocimiento de las interacciones originadas por moléculas sintetizadas en el adipocito. El exceso de tejido adiposo favorece la liberación de ácidos grasos no esterificados, predisponiendo a la acumulación de grasa ectópica en hígado, músculo y tejido adiposo visceral<sup>(13)</sup>. La presencia de grasa ectópica ha sido vinculada con la aparición de factores de riesgo cardiometabólico. Múltiples moléculas sintetizadas en el tejido adiposo afectan el metabolismo sistémico, entre ellos: la adiponectina, leptina, citoquinas inflamatorias, el inhibidor 1 del activador del plasminógeno tisular (PAI-1), la resistina y el angiotensinógeno<sup>(27)</sup>. La presencia de todos estos cambios metabólicos se ha relacionado con el desarrollo de DM2 y ECVA<sup>(13)</sup>.

Obesidad abdominal y resistencia a la insulina: El aumento de la cantidad de grasa abdominal no

ha demostrado ser elemento causal de resistencia a la insulina, o viceversa, pero se considera que su presencia induce el desarrollo de factores inherentes a la resistencia a la insulina<sup>(28)</sup>. La incapacidad del tejido adiposo de manejar el exceso de calorías se ve reflejado en un aumento del tamaño del adipocito, con una disminución en el almacenamiento de grasa del tejido adiposo, liberando una mayor cantidad de ácidos grasos libres a los tejidos periféricos (grasa ectópica)<sup>(23)</sup>, que se encuentran profundamente asociados con la resistencia a la insulina<sup>(29)</sup>. Se plantea que el exceso de ácidos grasos libres es capaz de inhibir el estímulo de la insulina para la utilización muscular de la glucosa, y la inhibición de la producción hepática de glucosa<sup>(28)</sup>. Algunos autores plantean que el exceso de grasa visceral es más peligroso que el exceso de grasa subcutánea, debido a que, la lipólisis del tejido adiposo visceral libera triglicéridos y ácidos grasos libres que van directamente al hígado<sup>(30)</sup>.

**Resumen de la interacciones moleculares en la fisiopatología del SMet:** Los ácidos grasos libres liberados en grandes cantidades desde el tejido adiposo, generan a nivel hepático un incremento en la producción de glucosa, triglicéridos y secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), asociado a anomalías de las lipoproteínas que incluyen la reducción de las HDL, con incremento de las LDL. Los ácidos grasos libres también reducen la sensibilidad de la insulina en el músculo, inhibiendo la captación de glucosa mediada por la insulina. Con un defecto en la reducción de la partición de glucosa a glicógeno, y un incremento de los triglicéridos y la consecuente elevación de la glucosa sanguínea circulante, que estimula la síntesis de insulina pancreática, dando origen a la hiperinsulinemia. Ésta última, generará un aumento en la reabsorción de sodio y la hiperactivación del sistema nervioso simpático, lo que favorece la HTA. Células del tejido adiposo, que incluyen adipocitos y monocitos, sintetizan interleuquina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, entre otros compuestos, resultando en mayor resistencia a la insulina y lipólisis, con un mayor incremento de los triglicéridos y ácidos grasos libres circulantes. Las citoquinas y los ácidos grasos libres incrementan la producción de fibrinó-

geno y PAI-1 en el hígado y en el tejido adiposo, condicionando un estado protrombótico<sup>(31)</sup>.

#### Diagnóstico de SMet

Los nuevos criterios diagnósticos comprenden la presencia de al menos tres de las siguientes alteraciones: Triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl o tratamiento para triglicéridos elevados, HDL-c  $< 40$  mg/dl en hombres y  $< 50$  mg/dl en mujeres o tratamiento para HDL-c bajo, presión arterial elevada  $\geq 130$  mmHg de presión sistólica o  $\geq 85$  mmHg de presión diastólica o tratamiento para presión arterial elevada, glucemia en ayunas  $\geq 100$  mg/dl o tratamiento para la elevación de la glucemia, elevación de perímetro abdominal específico para cada población<sup>(9)</sup>.

Diversos estudios han demostrado que el grado de obesidad abdominal en el cual se inicia el incremento de riesgo es distinto en diferentes grupos de población<sup>(32-36)</sup>. Para Latinoamérica, la IDF<sup>(7)</sup> recomendó utilizar las medidas de corte de los Sur Asiáticos ( $\geq 90$  cm para hombres y  $\geq 80$  cm para mujeres) hasta que existan datos disponibles. Esto dió origen a la formación del Grupo Latinoamericano para el Estudio del Síndrome Metabólico (GLESMO), que presentó las medidas de corte para Latinoamérica, fundamentadas en un estudio transversal, que relaciona el nivel de grasa intrabdominal con el perímetro abdominal, y recomienda que los valores de circunferencia abdominal para nuestra región sean de: 88 cm para mujeres y 94 cm para hombres<sup>(37)</sup>.

#### SMet como Factor Pronóstico

El riesgo de los pacientes que cursan con SMet para desarrollar enfermedad coronaria, enfermedad cardiovascular o mortalidad general, varía de acuerdo a sus componentes. Utilizando los datos de NHANES II, se desarrolló un estudio prospectivo, con un seguimiento de 13.4 años a 6255 sujetos Norteamericanos; el SMet fue asociado con un aumento en la mortalidad por enfermedad coronaria, enfermedad cardiovascular y mortalidad total<sup>(38)</sup>; hazard ratio (HR) 2.02, 1.82 y 1.40 respectivamente. El riesgo para presentar mortalidad por enfermedad coronaria varió si los criterios incluían o no pacientes con DM2. Aquellos pacientes con SMet pero sin DM2 tenían un HR para mortalidad por enfermedad

---

## SÍNDROME METABÓLICO

coronaria de 1.65 (95% intervalo de confianza [IC], 1.10 - 2.47), aquellos con DM2 tenían un HR de 2.87 (95% IC, 1.84 - 4.47). Se observaron incrementos similares para enfermedad cardiovascular.

El riesgo de mortalidad también varía de acuerdo al tipo de definición aplicada. En el Estudio del Corazón en San Antonio<sup>(39)</sup>, con un seguimiento de 12.7 años, se evaluaron 2815 sujetos para conocer la relación entre las definiciones del ATPIII y OMS, con la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas. La definición del SMet-ATPIII tuvo un HR de 2.53 (95% IC, 1.74–3.67) para mortalidad cardiovascular, y 1.47 (95% IC, 1.13–1.92) para mortalidad total. Mientras la definición de SMet-OMS mostró un HR 1.63 (95% IC, 1.13–2.36) para mortalidad cardiovascular y 1.27 (95% IC, 0.97–1.66) para mortalidad total, siendo este último no significativo.

Así mismo, la incidencia de eventos cardiovasculares y de DM2 varía acorde al número de elementos que componen el diagnóstico. En el Estudio de Prevención Coronaria en el Oeste de Escocia (WOSCOPS)<sup>(40)</sup>, participaron 6447 hombres para predecir eventos cardiovasculares, y 5974 de estos para predecir incidencia de DM2, en 4.9 años de seguimiento, se evidenció que la presencia de SMet incrementaba el riesgo de eventos cardiovasculares en 76 % (HR 1.76 [95% IC, 1.44 - 2.15]), y un riesgo para DM2 de 3.50 (95% IC 2.51 - 4.90). En hombres con más de 4 de los componentes del diagnóstico de SMet - definidos por el ATPIII- el riesgo para presentar eventos cardiovasculares aumentó a 3.7, y la incidencia de DM2 a 24.5 veces.

### Abordaje del SMet

El objetivo primario en estos pacientes con SMet es reducir el riesgo para desarrollar ECVA<sup>(41)</sup>. Esto requiere el tratamiento de sus principales causas (estilo de vida sedentario - dieta inapropiada), así como el tratamiento de cada uno de los elementos que lo compone<sup>(42)</sup>. Sin embargo, no existen algoritmos terapéuticos acorde a las combinaciones de los criterios resultantes<sup>(43)</sup>, por lo que su manejo se enfoca en la perspectiva individual de cada trastorno.

**Modificaciones Dietéticas:** La ingesta elevada de azúcares simples se asocia con resistencia a la insulina, DM2, hipertrigliceridemia y reducción del HDL-c<sup>(44)</sup>. La dieta recomendada debe ser individualmente planificada acorde al grado de sobrepeso, a fin de crear un déficit de 500 a 1000 kcal/día<sup>(45)</sup>. Se recomienda que la alimentación sea con baja ingesta de grasas saturadas, grasas trans y colesterol; reducir el consumo de azúcares simples e incrementar la ingesta de frutas, vegetales y grano entero<sup>(46)</sup>.

**Inactividad Física:** El realizar al menos 30 minutos de actividad física de moderada intensidad, preferiblemente de forma diaria, puede prevenir, y a su vez, favorecer el tratamiento de los factores de riesgo para ECVA, incluyendo HTA, resistencia a la insulina, triglicéridos elevados, HDL-c bajo y obesidad<sup>(47)</sup>.

**Sobrepeso y obesidad:** Existen una variedad de opciones efectivas para el manejo del paciente con sobrepeso y obesidad, las cuales incluyen: terapia dietética, actividad física, farmacoterapia, cirugía, y sus combinaciones<sup>(48)</sup>. La meta inicial recomendada implica la reducción del 7 -10 % de su peso base, el cual debe ser alcanzado en el lapso de 6 meses del inicio de la terapia<sup>(45)</sup>.

**Dislipidemia aterogénica:** Deben recomendarse los cambios en el estilo de vida a todo paciente que curse con dislipidemia. En pacientes con SMet la dislipidemia característica es la elevación de los triglicéridos y la reducción del HDL-c, por lo que se debe considerar el uso de fibratos o niacina<sup>(49)</sup>. Los fibratos mejoran todos los componentes de la dislipidemia aterogénica. Su combinación con estatinas es particularmente atractiva, sin embargo, ambos pueden producir miopatía, por lo que su efecto puede ser potenciado por el uso combinado<sup>(50)</sup>. La niacina ha demostrado efectos similares a los fibratos<sup>(51)</sup>, con mejor efectividad en el tratamiento del HDL-c bajo<sup>(52)</sup>.

**Presión Arterial Elevada:** Los pacientes hipertensos con SMet son considerados de alto riesgo cardiovascular, por lo que, a pesar de que no se ha investigado el valor óptimo de presión arterial en

estos pacientes, se recomienda establecer una meta por debajo de 130/85 mmHg<sup>(53)</sup>. Los betabloqueantes y los diuréticos tiazídicos a altas dosis han demostrado un aumento en la incidencia de DM2 y alteraciones en el perfil lipídico<sup>(54-57)</sup>, por lo que no son recomendables en pacientes con SMet, a menos que tengan indicaciones específicas. Se considera de primera elección el uso de los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI) y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)<sup>(57-58)</sup>. En caso de ser necesaria la combinación de terapia, los calcioantagonistas son metabólicamente neutros, o un diurético tiazídico a dosis bajas puede ser útil<sup>(53)</sup>.

#### **Hiper glucemia y Resistencia a la Insulina:**

Múltiples estudios señalan que los cambios en el estilo de vida en individuos con alto riesgo para el desarrollo de DM2, son altamente efectivos en la reducción de la aparición de esta enfermedad<sup>(59-61)</sup>. Algunas intervenciones farmacológicas reportan beneficio en la prevención o retraso de la incidencia de DM2. El estudio llevado a cabo por el Programa de Prevención de la Diabetes (DPP)<sup>(62)</sup> incluyó 3224 pacientes no diabéticos, con GAA ó ITG, los cuales fueron aleatorizados para recibir placebo, metformina ó intervención de estilo de vida. Con un promedio de seguimiento de 2.8 años, la incidencia cruda de DM2 fue de 11, 7.8 y 4.8 casos por cada cien personas/año para el grupo placebo, metformina e intervención de estilo de vida respectivamente. La incidencia de diabetes fue 58 % más baja en el grupo de intervención del estilo de vida, y 31 % más baja en el grupo de metformina contra placebo. La incidencia de DM2 fue 39 % más baja en el grupo de intervención de estilo de vida con respecto a metformina. Esto demuestra la hipótesis que el uso de una biguanida, como la metformina, es capaz de reducir o retrasar la incidencia de DM2, pero su efecto es menor al de los cambios de estilo de vida.

En el estudio STOP-NIDDM<sup>(63)</sup>, se evaluó el efecto de la acarboza para prevenir o retrasar la conversión de pacientes con ITG a DM2. Se aleatorizaron 1429 pacientes para recibir 100 mg de acarboza tres veces al día versus placebo. El uso de acarboza redujo en un 25% la incidencia de DM2.

**Estado protrombótico:** En pacientes con SMet se encuentran elevados los factores de coagulación (fibrinogeno, PAI-1, entre otros), los cuales favorecen la presencia de eventos trombóticos, pudiendo ser reducidos con el uso de la aspirina, por lo que se recomienda su utilización profiláctica en aquellos pacientes con un riesgo > 10% a desarrollar un evento coronario en 10 años<sup>(50)</sup>.

**Estado proinflamatorio:** Los cambios en el estilo de vida, especialmente reducción de peso, disminuyen la concentración de citoquinas y mitigan el estado inflamatorio. No hay drogas específicas disponibles para tratar esta condición. El uso de estatinas, fibratos y tiazoniledionas, reducen las concentraciones de proteína C reactiva; sin embargo, no son recomendadas para manejar el estado proinflamatorio de forma independiente a los otros factores de riesgo<sup>(31,50)</sup>.

#### **Controversias alrededor del SMet:**

El SMet es una entidad clínica que no ha sido aceptada de forma universal, poniéndose en tela de juicio su utilidad. Incluso, se ha señalado el término de “batalla”, para describir las posturas encontradas entre la ADA y la AHA, por lo que ambas asociaciones publicaron una posición conjunta, en la que se hace énfasis en la importancia del reconocimiento y tratamiento de los factores de riesgo cardiometabólico, en especial, en los cambios de estilo de vida<sup>(64)</sup>.

Uno de los puntos de mayor controversia ha sido los criterios diagnósticos, señalándose que, su establecimiento (definidos de ATP III) no son resultado de estudios prospectivos, o de procesos basados en la evidencia, sino en la reflexión de un panel de “expertos”<sup>(65)</sup>.

Una revisión crítica realizada por la ADA y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD)<sup>(43)</sup>, resaltó cada una de las características del SMet, haciendo especial ahínco en la no necesidad de incluir en este síndrome los pacientes con DM2 o enfermedad cardiovascular. Además señalaron que los clínicos deben evaluar y tratar todos los factores de riesgo cardiovascular sin etiquetar a los pacientes con el diagnóstico de SMet, hasta que mayor evidencia sea presentada.

## SÍNDROME METABÓLICO

A pesar de ello, queda claro para muchos autores e instituciones<sup>(9)</sup>, que el diagnóstico y manejo del SMet, es una herramienta útil en la detección de pacientes con riesgo a desarrollar ECVA y DM2. Así, su concepto, fundamentado en definiciones prácticas como la del ATPIII, ha motivado la elaboración de estudios epidemiológicos que ayudan a definir el impacto en la combinación de varios factores de riesgo metabólico en el desarrollo de ECVA y DM2<sup>(66)</sup>.

### Referencias

1. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-.
2. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(2):e13-8.
3. Reaven G. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
4. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine*. 1998;15(7):539-53.
5. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetic Medicine*. 1999;16(5):442-3.
6. American College of Endocrinology Task Force on the Insulin Resistance Syndrome: American College of Endocrinology Position Statement on the Insulin Resistance Syndrome. *Endocr Pract*. 2003;9(3):236-52.
7. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation. 2005. Available in [www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Metasyndrome\\_definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf).
8. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
9. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640 - 5.
10. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults: Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287(3):356-9.
11. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the US. *Diabetes Care* 2005;28(11):2745-9.
12. Florez H, Silva E, Fernández V, Ryder E, Sulbarán T, Campos G, et al. Prevalence and risk factors associated with the metabolic syndrome and dyslipidemia in White, Black, Amerindian and Mixed Hispanics in Zulia State, Venezuela. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2005;69(1):63-77.
13. Grundy SM. Metabolic Syndrome: A Multiplex Cardiovascular Risk Factor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):399-404.
14. Anderwald C. Novel Aspects on Insulin Resistance: A Quick Overview. *Endocrinologist* 2009;19(6):302-5.
15. Yeni-Komshian H, Carantoni M, Abbasi F, Reaven GM. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. *Diabetes Care*. 2000;23(2):171-5.
16. Cheal KL, Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, Ford ES. Relationship to insulin resistance of the adult treatment panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2004;53(5):1195-200.
17. Lucas C, Estigarribia J, Darga L, Reaven G. Insulin and blood pressure in obesity. *Hypertension*. 1985;7(5):702-6.
18. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkil A, Shefi M, et al. Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest*. 1985;75(3):809-17.
19. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico M, Oleggini M, Graziadei L, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med*. 1987;317(6):350-7.
20. Shen D-C, Shieh S-M, Fuh MM-T, Wu D-A, Chen Y-DI, Reaven GM. Resistance to Insulin-Stimulated-Glucose Uptake in Patients with Hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;66(3):580-3.
21. Skarfors ET, Lithell HO, Selinus I. Risk factors for the development of hypertension: a 10-year longitudinal study in middle-aged men. *J Hypertens*. 1991;9(3):217-23.
22. Reaven GM. Insulin Resistance/Compensatory Hyperinsulinemia, Essential Hypertension, and Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2399-403.
23. Cefalu W, Cannon C. Atlas of Cardiometabolic Risk: Informa healthcare; 2007.
24. Glueck CJ, Khan NA, Umar M, Uppal MS, Ahmed W, Morrison JA, et al. Insulin resistance and triglycerides. *J Investig Med*. 2009;57(8):874-81.
25. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes*. 1998;47(5):699-713.
26. Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y, Hanley AJ, Fortmann SP, Haffner SM, et al. Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*. 2004;27(3):788-93.
27. Scherer PE. Adipose Tissue. *Diabetes*. 2006;55(6):1537-45.
28. Klein S. The case of visceral fat: argument for the defense. *The Journal of Clinical Investigation*. 2004;113(11):1530-2.
29. Moller DE, Kaufman KE. Metabolic Syndrome: A Clinical and Molecular Perspective. *Annu. Rev. Med*. 2005;56:45-62.
30. Bjorntorp P. "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1990;10(4):493-6.
31. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365(9468):1415-28.
32. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: . Report on a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894). Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2000.
33. Health Canada. Canadian Guidelines for Body Weight Classification in Adults. Ottawa, Canada: Health Canada Publications Centre. 2003:Publication ID No. 4645. ISBN 0-662-33431-0.
34. Khan NA, McAlister FA, Rabkin SW, Padwal R, Feldman RD, Campbell NR, et al. Canadian Hypertension Education Program. The 2006 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension, part II: therapy. *Can J Cardiol*. 2006;22(7):583-93.
35. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice:

- executive summary. *Atherosclerosis*. 2007;194(1):1-45.
36. Examination Committee of Criteria for "Obesity Disease" in Japan; Japan Society for the Study of Obesity. New criteria for "obesity disease" in Japan. *Circ J*. 2002;66(11):987-92.
  37. Aschner P, Brajkovich I. Latin American Study Group of the Metabolic Syndrome (GLESMO). Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin-American men and women. Preliminary results. 2009.
  38. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, et al. Impact of the Metabolic Syndrome on Mortality From Coronary Heart Disease, Cardiovascular Disease, and All Causes in United States Adults. *Circulation*. 2004;110(10):1245-50.
  39. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP. National Cholesterol Education Program Versus World Health Organization Metabolic Syndrome in Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation*. 2004;110(10):1251-7.
  40. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DSJ, Haffner SM, et al. Metabolic Syndrome With and Without C-Reactive Protein as a Predictor of Coronary Heart Disease and Diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2003;108(4):414-9.
  41. Florez H, Goldberg R. Metabolic syndrome revisited. *International Diabetes Monitor*. 2006;18(5):1 - 8.
  42. Batsis JA, Nieto-Martinez RE, Lopez-Jimenez F. Metabolic Syndrome: From Global Epidemiology to Individualized Medicine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2007;82(5):1 - 16.
  43. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2289-304.
  44. Matía P, Lecumberri E, Calle A. Nutrición y Síndrome Metabólico. *Rev Esp Salud Pública*. 2007;81(5):489-505.
  45. The Practical Guide Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. North American Association for the Study of Obesity. 2000:advisable in [www.nhlbi.nih.gov](http://www.nhlbi.nih.gov)
  46. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, et al. AHA Dietary Guidelines : Revision 2000: A Statement for Healthcare Professionals From the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation*. 2000;102(18):2284-99.
  47. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, et al. Exercise and Physical Activity in the Prevention and Treatment of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Statement From the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*. 2003;107(24):3109-16.
  48. Snow V, Barry P, Fitterman N, Qaseem A, Weiss K. Pharmacologic and Surgical Management of Obesity in Primary Care: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2005;142(7):525-31.
  49. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. NCEP Report. *Circulation*. 2004;110(2):227-39.
  50. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Cleeman JI, Kahn RA. Clinical Management of Metabolic Syndrome. Report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management. *Circulation*. 2004;109(4):551-6.
  51. Capuzzi DM, Guyton JR, Morgan JM, Goldberg AC, Kreisberg RA, Brusco OA, et al. Efficacy and safety of an extended-release niacin (niaspan): a long-term study. *Am J Cardiol*. 1998;82(12):74-81.
  52. Guyton JR, Blazing MA, Hagar J, Kashyap ML, Knopp RH, McKenney JM, et al. Extended-Release Niacin vs Gemfibrozil for the Treatment of Low Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol. *Arch Intern Med*. 2000;160(8):1177-84.
  53. Mancia G, Backer GD, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. Guías de práctica clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial 2007. Grupo de Trabajo para el Tratamiento de la Hipertensión Arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(9):968.e1-e94.
  54. Pischon T, Sharma AM. Use of beta-blockers in obesity hypertension: potential role of weight gain. *Obes Rev*. 2001;2(4):275-80.
  55. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens*. 1998;11(10):1258-65.
  56. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9377):7-13.
  57. Mancia G, Grassia G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006;24(1):3-10.
  58. Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens*. 2004;22(8):1453-8.
  59. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle among Subjects with Impaired Glucose Tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1343-50.
  60. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997;20(4):537-44.
  61. Lindström J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). *Diabetes Care*. 2003;26(12):3230-6.
  62. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.
  63. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *The Lancet*. 2002;359(9323):2072 - 7.
  64. Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing Cardiovascular Disease and Diabetes: A Call to Action From the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Circulation*. 2006;113(25):2943-6.
  65. Reaven GM. The Metabolic Syndrome: Requiescat in Pace. *Clin Chem*. 2005;51(6):931-8.
  66. Grundy SM. The Metabolic Syndrome Still Lives. *Clinical Chemistry*. 2005;51(8):1352-7.



## La medicina interna: una especialidad de todos los tiempos

*Israel Montes de Oca\**

### **Introducción**

La Medicina Interna emerge como una especialidad, genuinamente orientada a estudiar la condición del hombre enfermo, quien por el acoso de los factores productores de la enfermedad requería de una visión más holística de sus condiciones y no sólo el análisis de la queja o de la enfermedad. Es lógico analizar que la Medicina Interna como todas las demás especialidades originadas para combatir la enfermedad por los daños de órganos y sistemas, tiene un origen y una historia muy particulares, que le proporciona desde el comienzo, el carácter de integralidad, considerada esta condición como el numen de la especialidad y que requiere el estudio profundo de su esencia, históricamente considerada, para proyectarla por definición como una especialidad de todos los tiempos. Históricamente nació para evolucionar y lograr que su quehacer sea aplicar un concepto profundo originado en los mismos pacientes.

El presente artículo tiene como objetivo reunir hechos históricos junto a una revisión actualizada de diferentes aspectos de la especialidad, como son definiciones, componentes doctrinarios, características de las competencias, progresos y nuevos campos de acción, abordaje de entrenamientos, razonamiento clínico y por supuesto, el concepto de la Medicina Interna como ejemplo de ciencia clínica.

También se enumeran los factores de vigencia de la especialidad, diferencias fundamentales con otras especialidades médicas, el perfil profesional actual del médico internista; el ideario y núcleo generador del perfil ideal, los cambios que debían ocurrir centrados en el paciente, la actualización y modernización de la relación médico-paciente, la proyección biopsicosocial de la especialidad y las reflexiones por las cuales se define a la Medicina Interna como una especialidad cuyos orígenes, evolución, naturaleza y presente, la ubican en la mejor vía de ofrecer un óptimo servicio permanente para el individuo y la colectividad y por antonomasia hacer valer su importancia en una concepción intemporal.

### **Rasgos históricos y raíces de la especialidad de medicina interna**

En un intento de investigación histórica y tratando de hurgar en los antiguos indicios de la medicina y detectar algunos conceptos que tuvieran alguna relación con la doctrina de la Medicina Interna, recordamos que Esculapio (Aesculapius), quien en la mitología griega fue el hijo de Apolo, Dios de la agricultura, la luz y la verdad, enseñaba a los humanos el arte de la curación. Esculapio representó un parecido mitológico al de IMHOTEP (3500 ac) del Egipto antiguo; aunque ambos fueron humanos más tarde se constituyeron en los dioses de la Medicina<sup>(1)</sup>; así Esculapio influenció la medicina en la antigüedad por más de 1000 años y su modelo originó los principios del médico ideal.

El interés esencial de conocer algunos rasgos de esta historia, es evidenciar los múltiples preceptos que pregonaba Esculapio y que prevalecieron posteriormente en el mundo occidental. Los puntos

---

\* Profesor Titular de Medicina UCV. Ex presidente de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna

que tienen alguna conexión con la Medicina Interna fueron aquellos que difundían y que tenían relación importante con la Salud y que se expresaban de la siguiente forma<sup>(2)</sup>:

- 1.- Haz un estudio atento de los enfermos, que te harán una reputación.
- 2.- Cree en el trabajo honrado.
- 3.- Este oficio tan duro, no te hará rico.

Las ideas médico-religiosas de los Esculapiades coexistieron con otros conceptos y conductas diferentes ante las enfermedades<sup>(3)</sup> y uno de ellos fue el sistema médico asociado con el nombre de Hipócrates de Cos, quien vivió entre 460-377 ac<sup>(4)</sup>. Cuando se hace mención de Hipócrates, es en relación a sus escritos y el de sus discípulos, contenido en forma completa en el “Corpus Hypocraticum” (Escuela Hipocrática Siglo V y IV a.C. de Cnido y Cos). Se considera a Hipócrates el seguidor de las ideas de Esculapio. La esencia de la actuación para los hipocráticos es la Salud, el más alto de los dones que pueda tener un humano y el concepto de enfermedad para su escuela, lleva implícita el concepto de totalidad. Ellos afirmaban: “*No es posible conocer la naturaleza de las enfermedades, si no se conoce la naturaleza en su indivisibilidad*”. Así intentan individualizar todos los problemas de los enfermos, afirmando que “*Hay enfermos, no enfermedades*”.

También ellos preconizan fundamentalmente la influencia psíquica, por lo que se debe seguir siempre 3 principios:

- 1.- “*Primum no nocere*”, - es preferible antes que nada no hacer daño- y la terapéutica iba dirigida a todo el cuerpo enfermo y no a sus partes.
- 2.- Investigar la causa de la dolencia e ir contra ella.
- 3.- Abstenerse de actuar aceptando la inevitabilidad de los procesos.

La edad de oro de Grecia era propicia para que el espíritu científico de Hipócrates hiciera que la práctica médica se desprendiera de sus conexiones míticas y supersticiosas. Hipócrates recibió de Demócrito, un excelente cimiento para su desarrollo como médico intelectual y de Platón<sup>(2-4)</sup> quien

aludía constantemente a Hipócrates para repetir sus palabras “*no puede uno entender la naturaleza de las partes del cuerpo sin entender la naturaleza del organismo entero*”. Hipócrates afirmaba la necesidad de buscar la causa de las enfermedades y establecía en esa forma el criterio de la evidencia. Para Hipócrates la medicina era “un arte a la vez que una ciencia”. Es arte, por la necesidad del médico de adquirir habilidad para aplicar lo que ha aprendido mediante la observación y la experiencia. El escribía “*la medicina es la más noble de todas las artes, pero debido a la ignorancia de quienes la practican, va muy a la zaga de las demás*”. Todas estas consideraciones sobre el pensamiento de Hipócrates dieron origen al Juramento Hipocrático<sup>(5)</sup>, que nació como un contrato privado obligado de sus discípulos con su maestro y se realizaba al recibir el título de médico, con el objeto de “*conservar la pureza y santidad de la vida como de su arte*”.

El arte y la ciencia están imbuidos y unidos en un precepto básico de la Medicina Interna como es que “*todas las quejas de los pacientes están relacionadas*” y que esa simbiosis constituye una concepción científica de la medicina universal, creciendo así la medicina clínica junto a la cama del enfermo y donde lo importante es escuchar al paciente. El comportamiento del médico debe ser concebido como un profesional honesto y ético, amable y tolerante, gran observador y detallista, “*hacer lo debido y hacerlo bellamente*” y como decía el mismo Hipócrates “*El médico al amor de su profesión, debe agregar el amor a la humanidad*”<sup>(4)</sup>.

En el siglo XIX se producen los más importantes aportes para el desarrollo de la medicina científica, que tienen que ver con la aparición de la Medicina Interna como especialidad. Entre ellos es obligatorio mencionar el intento, por primera vez, de explicar los mecanismos de las enfermedades, la introducción de la investigación clínica y la aparición de las especialidades clínicas y de la anatomía patológica. Grandes figuras son los representantes de dichas actividades como fueron: Louis Pasteur (1822-1895), Claude Bernard (1813-1893), Jean Martín Charcot (1825-1893) y Rudolf L.K. Virchow (1820-1920)<sup>(6)</sup>. Emergió así la importan-

---

## LA MEDICINA INTERNA: UNA ESPECIALIDAD DE TODOS LOS TIEMPOS

cia de la figura del médico, representando “*la esperanza del Hombre*”; no obstante, se provocó por dichos avances, una fragmentación de la medicina orientada a la especialización y donde lo esencial era el devenir científico de la misma, sin consideración hacia los aspectos humanísticos.

Al concebirse la medicina de acuerdo con los preceptos anteriores, ocurre el acontecimiento más importante para la Especialidad y es la celebración del 1er Congreso de Medicina Interna en Wiesbadem (Alemania) en 1882 y con ello la 1ª concepción doctrinaria y la aparición e introducción del nombre de Medicina Interna<sup>(7-8)</sup> con el término: “INNERE MEDIZINE” por Friedrich T Von Frerichs (1819-1883) y Ernst Víctor Leyden (1832-1910). Para algunos autores, el término se había usado antes, pero lo importante del evento estuvo en que se establecieron principios básicos y conceptos esenciales que determinaron la naturaleza y lo genuino de la Especialidad. Así, el contenido del Congreso contempló los siguientes aspectos:

- 1.- Integrar todos los fenómenos clínicos en una unidad del organismo y evitar así la división de los problemas médicos por órganos y sistemas y corregir la mala práctica que algunos médicos tenían en ejercer una medicina que se fundamentaba en aspectos puramente clínicos.
- 2.- Tratar de evitar la fragmentación de los hechos clínicos producidos por especialidades distintas a la unidad del organismo.
- 3.- Incorporar explicaciones fisiopatológicas, bioquímicas, bacteriológicas y anatomopatológicas de las manifestaciones clínicas
- 4.- Establecer la diferencia entre la Medicina Interna como especialidad del hombre adulto en su totalidad, de otras como sería la exclusión de las enfermedades quirúrgicas, de las manifestaciones externas como la dermatología.
- 5.- Incluir y unir el componente espiritual a lo orgánico y llegar a la conclusión expresada por Frerichs, Presidente de la 1era Sociedad Alemana de Medicina Interna, cuando dijo: “Se trata de establecer lazos espirituales a fin de mantener y cultivar concretamente el concepto de la Unidad del organismo humano propio de la Medicina Interna”.

El término Medicina Interna significó desde el comienzo, la necesidad de un entrenamiento especial para obtener los conocimientos, destrezas y formación con una actitud en la concepción holística de ella y que se fundamentaba en las nuevas concepciones que emergían de la fisiología, bacteriología, bioquímica y patología. Las conclusiones que pueden desprenderse de la introducción del nombre de Medicina Interna no fueron para considerarla como especialidad y categorizar un determinado espacio orgánico dañado, sino que la intención de los colegas alemanes fue conceptualizar lo unívoco que representa el hombre enfermo, incluyendo todos los factores producto del desequilibrio tanto orgánico como espiritual y su expresión a través de una enfermedad, padecida por el hombre en su totalidad y expresada por el sufrimiento.

Las dificultades para entender la especialidad no están en su doctrina y práctica, sino en su denominación de “Interna”, término tal vez no bien aceptado e interpretado a través del tiempo; pero que con el transcurso histórico y conocimiento de la especialidad ha podido aclarar su misión y preceptos así como sedimentar su significado y diferenciación con otras especialidades.

Castillo<sup>(9)</sup> definió la Medicina Interna como “*la confluencia y decantación científica de los conocimientos médicos, sus métodos y su desarrollo científico*”. Por algunas circunstancias, la especialidad estuvo acorde en su desarrollo, con todos los grandes descubrimientos ocurridos a finales del siglo XIX. A pesar de extenderse el conocimiento de la “nueva” especialidad por los países europeos, como Francia y España por las novedosas tendencias conceptuales de la Medicina Interna, se utilizaron en esos países otras denominaciones como fueron Patología Interna en Francia, para diferenciarlo de Patología Quirúrgica y Medicina Clínica en España pero que tenían la misma connotación de integralidad como sucedió en América del Norte y Latinoamérica.

En 1888 se inicia el conocimiento de la Medicina Interna en Norteamérica y Canadá. Emerge su gran paladín en Estados Unidos como lo fue William Osler (1849-1919)<sup>(10)</sup>, quien influencia

en forma definitiva el desarrollo de la Especialidad por ser el gran modelo del médico integral y cuyo ejercicio de la medicina dejó huellas importantes en toda la medicina norteamericana y en otros países como Canadá e Inglaterra, no sólo por ser el paradigma del médico ideal, sino que representaba la esperanza de una Nueva Medicina.

La publicación de su libro “The principles and practice of Medicine” en 1892 originó un inmenso avance para el conocimiento de la especialidad y junto a todos sus escritos, constituyeron un legado de doctrina y sabiduría de difícil superación; además en la práctica, fue ejemplo conspicuo y fundamental para ser el mejor médico. Su mensaje permanente era “*hacer buena medicina era estar a la cabecera del paciente, con una visión holística del mismo*”<sup>(11)</sup>.

En 1908 se hace la 1era publicación en la revista “Archives of Internal Medicine”, que se mantiene con calidad óptima hasta nuestros días. Los aspectos humanísticos pregonados por Osler no pueden ser obviados por su alto significado de integralidad como cuando expresaba “El médico debe adquirir el arte del desprendimiento, la virtud del método y la calidad del esmero; pero sobre todo, la gracia de la humildad”<sup>(12)</sup>. Osler, quien además era un magnífico estudioso de la anatomía patológica, influyó para que Richard Cabot en 1905 introdujera en el Massachusetts General Hospital de Boston, las reuniones anatomoclínicas que le dieron mayor fortaleza e identidad a la especialidad de Medicina Interna<sup>(13)</sup>.

En 1915 se funda el Colegio Americano de Médicos (American College of Physicians), institución cuya misión y objetivos fueron y han sido hasta el presente, promover la ciencia y práctica de la Medicina Interna y de las subespecialidades derivadas de ella, con el más alto criterio de ética y profesionalismo. Su publicación oficial, desde su fundación, *Annals of Internal Medicine*, es calificada como una de las más importantes junto *The New England Journal of Medicine*, *Lancet* y muchas otras revistas, todas ellas de alta calidad, que hacen posible la prominente vigencia de la Medicina Interna.

Además debemos agregar la importancia mundial que han tenido fundaciones como la Sociedad Mundial de Medicina Interna, la Sociedad latinoamericana de Medicina Interna (SOLAMI), así como las diferentes sociedades de Medicina Interna en la mayoría de los países tanto de Latinoamérica como de Europa.

### **Rasgos históricos de la Medicina Interna en Venezuela**

Desde finales del siglo XIX y primera mitad del siglo XX, la medicina venezolana tuvo avances importantes en la calidad de la misma. Se caracterizó y estuvo signada históricamente por dos acontecimientos sobresalientes:

1.- La inauguración del Hospital Vargas de Caracas (HVC), el 1 de Enero 1891<sup>(14)</sup>. El Presidente Pablo Rojas Paúl promulgó el decreto de construcción del HVC en 1888, la cual se realizó en 3 años, siendo inaugurado por el presidente de turno, Raimundo Andueza Palacios en la fecha citada, representando por más de un siglo, el simbolismo de una Nueva Medicina para el país. Una renovada generación de médicos que se formó a finales de las décadas del siglo XIX, llamadas para muchos la Época de Oro de la Medicina Nacional, donde figuras como Razetti, Rísquez, Dagnino, Santos, Dominici y otros constituyeron una pléyade de médicos vanguardistas y reformadores de una innovadora etapa en la Medicina Nacional.

La presencia de la Medicina Interna en dicha época fue la inauguración de las Cátedras de Medicina en Maracaibo, el 10 de Marzo de 1894 y cuyo primer director fue Manuel Dagnino<sup>(15)</sup> y en Caracas (HVC) con la dirección de Santos A. Dominici, el 6 de marzo de 1895. El mismo Dominici hace lectura de la clase inaugural de la Cátedra de Medicina. Al leer y analizar la transcripción de esa clase, se percibe el significado de ese documento histórico porque contiene el espíritu de la Medicina Interna para aquel momento y lo que Dominici denominó como la “ciencia de la observación clínica”<sup>(16)</sup>.

Francisco Rísquez en 1896 se refería a la Medicina Interna como una nueva especialidad para diferenciarla de la Cirugía, y expresaba “el

---

## LA MEDICINA INTERNA: UNA ESPECIALIDAD DE TODOS LOS TIEMPOS

médico internista en la defensa callada del organismo<sup>(17)</sup>. En 1928, Luís Razetti diferenciaba al médico internista con las siguientes palabras “Hay la gran división de médicos internistas y cirujanos ó externistas. Los primeros se dedican a aquellas enfermedades que son del resorte de la patología interna médica”. Como puede notarse, se confundía Medicina Interna con Patología Interna, por la gran influencia que tenía la escuela francesa en la mayoría de los médicos de esa generación.

En la primera mitad del siglo XX, se produce un movimiento académico en la especialidad de Clínica Médica, entre 1930 a 1956, siendo el HVC para dicho periodo, la más importante institución formadora de excelentes clínicos y donde estuvo indudablemente el germen y la semilla de la especialidad en Venezuela. Al reunirse los diferentes especialistas de Medicina en esa Institución, se inicia un pensamiento transformador y distinto que tenía como objetivo esencial considerar a la Medicina Interna como la mejor denominación para sustituir al de Clínica Médica, no sólo desde un punto de la semántica y de la terminología, sino porque llevaba un contenido conceptual y doctrinario mucho más profundo, al considerar los elementos clínicos integrales y de totalidad, al más completo concepto holístico de la Medicina. Coincidentalmente suceden 2 acontecimientos que influyen en las ideas y premisas de la perspectiva anterior y fueron:

- 1.- Dos grandes figuras de la Medicina Nacional: José Ignacio Baldó (1898-1976) y Leopoldo García Maldonado (1896-1983)<sup>(17)</sup>, habían planeado los nuevos campos de acción de la Medicina Nacional.
- 2.- El otro hecho histórico fue la inauguración del Hospital Universitario de Caracas (HUC), el 20 de Marzo de 1956<sup>(17)</sup>, lo que permitió extender un más amplio desarrollo de la Especialidad, por la creación en esa Institución de otras Cátedras en el campo de la Medicina y en forma definitiva con el nombre y sello de Medicina Interna.

Los acontecimientos anteriores permitieron la fundación de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna (SVMI) el 18 de Abril de 1956<sup>(17)</sup>, fecha

efeméride por ser el punto de despegue y de conocimiento de la Especialidad en el país.

La historia de la SVMI representa la historia de la Especialidad en el país y esta mejor descrita en el trabajo publicado en la Revista de la Sociedad en 1996<sup>(17)</sup>. Otra efeméride de la SVMI está representada por la posterior creación de los postgrados de la Especialidad en 1959, gracias a la labor de figuras médicas que desde la década de los 50, venían ventilando la necesidades de médicos internistas de Venezuela y así poder realizar la reforma de los Departamentos de Medicina de los hospitales del país, meta básica en los objetivos de la SVMI y de los Postgrados. Es necesario mencionar figuras egregias de Henrique Benaim Pinto (1922-1978), Augusto León (1921-2010) Otto Lima Gómez (1924) y muchos otros<sup>(18)</sup>, cuyas contribuciones hicieron posible que la Medicina Interna fuese cada vez más conocida como la Especialidad de la totalidad del hombre adulto enfermo. La Especialidad se hizo así cada vez más imprescindible para la atención médica en cualquier Sistema de Salud Nacional<sup>(19-20)</sup>.

Henrique Benaim Pinto, consideraba en sus reflexiones para crear el logotipo de la Sociedad: “a su carácter central o nuclear con respecto a otras especialidades que quedaría como lo están rayos de una rueda con respecto a su eje o centro”<sup>(17)</sup>. La Especialidad representa la excelencia para estudiar todos los males que sufren los pacientes adultos<sup>(20)</sup>.

El médico internista al conocer el origen de su Especialidad de ayer y de siempre, puede recordar las frases de Laín Entralgo<sup>(21)</sup> “el pasado es sólo prólogo, por que los médicos hoy y siempre serán los agentes de la esperanza terrenal del hombre”. El término de Medicina Interna no sólo es semántica, significa la necesidad de un entrenamiento especial de por vida y obtener así la formación de actitud y aptitud en la concepción holística de la Especialidad y como decía Keefer<sup>(22)</sup> “siempre es más fácil definir un especialista internista por lo que hace que por la denominación que recibe” y si recordamos el significado intemporal de lo diacrónico “como los fenómenos que ocurren a lo largo

del tiempo, así como de los estudios referente a ellos”, podemos expresar que la historia de la medicina interna, ha tenido como producto intelectual, científico, fenomenológico, humanístico y pragmático, ser una especialidad médica incólume con el núcleo de sus preceptos, pero que ha estado abierta siempre a los cambios constantes de la medicina y aquellos que tienen que ver con el alimento para su doctrina y que con el ejercicio de su ejecutor, el médico internista, hará permanente “la ayuda, compasión y curación” a los pacientes adultos en el inmenso espectro de sus quejas.

Con estas ideas se hace indispensable describir y definir la Especialidad en sus más intrínsecos detalles, pero antes debemos mencionar dos referencias importantes sobre la historia de la medicina interna en el interior del país. En el estado Zulia, recientemente publicada por los editores Arrieta, Cuadra y McGregor<sup>(15)</sup>, se describen las diferentes etapas de la medicina Interna en la región. La otra es la de los eventos históricos entre los años 1945-1948 en la ciudad de Mérida, cuando un grupo de médicos constituyeron un núcleo, progenitor de lo que fue la 1era etapa de la Medicina Interna con el Dr. Eloy Dávila Celis, como el principal protagonista al desarrollo de la Especialidad a nivel universitario. Con la celebración del Congreso del 2011, se publicó un libro que recoge en forma bibliográfica la historia de los Capítulos.

### **Definiciones de Medicina Interna y del médico internista**

Desde su fundación en 1956, las directivas de la SVMI han tenido el interés de revisar sus estatutos, los cuales han sufrido cambios propios de una Sociedad que ha crecido en el desarrollo de objetivos y misiones los cuales han permitido alimentar su doctrina holística y se han agregado nuevos modelos y modernos aspectos que tienen relación con el ejercicio de la Especialidad.

Definir la Medicina Interna es hacerlo también con el médico internista. La especialidad y su ejecutor, se confunden en el contexto de las definiciones. Las más recientes modificaciones de los estatutos que fueron aprobados por asambleas en los años 2008, 2009 y 2010 en las ciudades de Mérida,

Margarita y Caracas con motivo de las II Jornadas y de los Congresos Nacionales respectivamente, modifican el artículo 2<sup>(23)</sup> que lleva en su contenido el aspecto conceptual y la de promover y mejorar la Especialidad y sus relaciones con otras especialidades, Sociedades Científicas, Universidades, así como preservar los aspectos éticos y sus ofertas de servicio en el ámbito público y privado, se agrega el concepto de lo holístico, la atención médica desde el adolescente hasta el adulto, con base científica y humanística, lograr una óptima relación médico-paciente, fomentar la excelencia, el profesionalismo y que la democracia sea defensora del pluralismo y la justicia social, así como responder a las necesidades de la población a través de cualquier Sistema Nacional de Salud.

Las directivas de la SVMI, tanto pasadas como la presente, han sido protagonistas para que actualmente sea mayor el conocimiento y fortaleza de la Especialidad; así por ejemplo Alberto Leamus (1933-2011) en su gestión como Presidente de la SVMI creó y publicó tal vez los primeros documentos básicos que tenían que ver con la doctrina y así en 1981 cuando se dirigía a la comunidad médica del país conceptualizaba: “El médico internista asume un grado de responsabilidad ante la persona, que no es común conseguir en otras ramas de la Medicina y menos aún en otras profesiones”<sup>(17-24)</sup>.

En la medida en que se efectúan las reuniones científicas, Jornadas y Congresos, se han presentado múltiples definiciones de la Medicina interna que no hacen más que complementarse en forma progresiva para imprimirle cada vez más perfección a los objetivos y esencia de la Especialidad. Benaim Pinto<sup>(25)</sup> mencionaba: “El médico internista es un médico que se capacita para entender al paciente como un todo, pues sabe que la suma nunca es igual a la totalidad y el hombre y la enfermedad son indivisibles, por lo que es el cultivador de la integralidad y se impone ante la tecnología y sin desmedro de ella, obtiene sus beneficios y acompaña a lo humanístico para el bienestar de la colectividad”. Muchas definiciones son el producto intelectual y autoría de los propios internistas que han tenido la inquietud creativa a través de sus posiciones académicas,

---

## LA MEDICINA INTERNA: UNA ESPECIALIDAD DE TODOS LOS TIEMPOS

de emitir conceptos sobre el ejercicio de la Especialidad, desarrollando a su vez excelentes interpretaciones de la Medicina Interna<sup>(26-32)</sup>.

La Medicina Interna no desaparecerá como Especialidad porque representa la única que estudia la totalidad del enfermo y será el recurso médico más apreciado a través del tiempo. Es una ciencia médica con permanente inquietud para hacer preguntas y lograr contestaciones. Tiene alto contenido científico, alimentada permanentemente por la integridad y ser defensora de los intereses del paciente y cuya salud le ha sido confiada a ella y donde el conocimiento y humanismo del médico internista le permitirá aliviar, controlar y prevenir las enfermedades, a veces curar. Los internistas no buscan diagnóstico sólo de enfermedad de órganos o sistemas, sino que su vigencia será reconocida por recurrir al espectro completo de una patobiografía recogida a través de sus sentidos y por el análisis profundo y detenido de una relación médico-paciente nunca sustituida por la tecnología. Es responsabilidad del médico internista estar vinculado a mejorar, por propia iniciativa, la historia clínica y sus diferentes componentes.

La Medicina Interna es una especialidad que emergió por la genuina condición del hombre enfermo, acosado por los factores productores de la enfermedad; el internista en su visión holística tendrá siempre como visión aliviar el sufrimiento, dará y ofrecerá su eterno servicio sea cual sea la queja del enfermo adulto. La historia y el legado de su nombre tienen distintas connotaciones y resultados que van desde razones filosóficas, científicas, académicas, para sintetizarse en la más poderosa de todas como es la integralidad de la existencia del hombre tanto sano como enfermo<sup>(7,25,31)</sup>.

Los recursos a los que recurre el internista son todos aquellos que han sido desechados por los demás especialistas de acción limitada; la historia clínica, la relación médico-paciente, el análisis de los problemas, la evidencia clínica y científica, la interrelación empática, el simple instrumental de todo médico que empieza por uso de sus sentidos, el desarrollo de una perspicaz observación que indefectiblemente lleva el empleo inteligente y

consecuente del estetoscopio, el oftalmoscopio, el martillo de reflejos etc. y el instrumental adicional como es la experiencia que se adquiere sólo a través del tiempo por su formación permanente en todos los campos que tienen relación con la especialidad y transformándose así en el médico con un perfil profesional conspicuo. El internista entiende la integralidad como el componente total de los fenómenos y epifenómenos clínicos que ocurren con alteración de lo biológico, de lo psicosocial y ambiental<sup>(33)</sup>.

Al ser incorporada como Especialidad en los departamentos médicos, puede definirse en este contexto como la que tiene mayor responsabilidad en la organización de lo académico, asistencial y de la investigación clínica y por supuesto, tiene influencia en la transformación curricular con vinculación en la formación de los internistas<sup>(34,35)</sup>. Jores<sup>(36)</sup> y Lain Entralgo<sup>(21)</sup> se refieren al carácter de totalidad del organismo como una armonía representada por 3 funciones propias que deben ser analizadas por el médico internista: las funciones organizadoras (psicoorgánicas), configuradoras (situaciones vitales) y somáticas (formales del cuerpo). Cuando esta armonía sufre una ruptura, se produce el daño de la totalidad y así es interpretada por el médico internista.

Osler<sup>(12)</sup> al definir al internista lo concebía como el médico ideal para abordar los pacientes y observaba: “debe ser optimista, generoso, trabajador, decisivo, tolerante y defensor de los derechos del paciente, tener compasión y tener coraje para enfrentar los retos totales de la práctica de la medicina”.

La medicina interna no se define por semántica, sino por hechos directos que pueden ayudar al paciente poniendo a su disposición dos sentidos que caracterizan a la Especialidad y al internista: 1°.- el sentido mágico de lo humano en su empatía con el paciente y 2° el sentido mágico del conocimiento científico; ambos le dan características propias a la Especialidad porque capacita al internista en su labor resolutoria para aliviar el sufrimiento y definir así el carácter indefectible de su esencia como médico<sup>(32)</sup> y tener el recurso de la palabra como elemento terapéutico y de alivio<sup>(37)</sup>.

La escuela hipocrática decía que “la enfermedad es diferente en cada individuo”<sup>(4,5)</sup>. Víctor von Weizaker<sup>(38)</sup> muchos siglos después, nos confirma que el médico debía tener el intento de rehabilitar la indeclinable originalidad de cada vida humana frente a la tendencia uniformadora e igualadora de nuestro mundo mecanizado. El médico internista contemporáneo no deja de tener la visión del hombre enfermo como algo indivisible y propio de la unidad conceptual, aún en nuestra época donde la tecnología hace peligrar las intrínsecas razones para considerar al hombre como un “microcosmos”. Castillo<sup>(9)</sup> en un extraordinario análisis sobre las características de la Medicina Interna la define “como una especialidad científica altamente calificada, interdisciplinaria, con un recurso inmenso para el razonamiento clínico y tener la historia clínica como el elemento instrumental para expresar su calidad científica”.

Benaim Pinto<sup>(25)</sup>, padre de la Medicina Interna en Venezuela, definió al internista como “un médico capaz de hacer una historia clínica completa, que no tiene cabida para el examen limitado, que siente como necesidad interior la revisión global, sin descuidar lo particular, su culto no es la enfermedad sino el enfermo, es más bien una posición filosófica y toma una actitud práctica ante la enfermedad y el enfermo. Internista no es quien lo sabe todo sino quien se detiene ante lo que no conoce, después de haber estudiado integralmente a su enfermo. Sus elementos de trabajo son su capacidad intelectual, experiencia clínica, ojo, oídos, manos, y corazón”. Como se puede concluir de esta definición, la importancia no es el nombre de “interna” o de “internista” o su terminología, sino todo lo que conjuga el complejo componente de doctrinas, conceptos, actitudes y aptitudes en el desarrollo de la Especialidad.

Ron Pedrique<sup>(39)</sup> expresa que “el internista es el representante más genuino de esa larga cadena de profesionales que a través de los siglos, desde Esculapio hasta el presente, se han dedicado a la medicina y al cuidado de la salud de sus semejantes, que es el mejor tesoro, cualquiera que sea la condición económica que posea al hombre”. No es posible, por el profundo sentido holístico de diferenciar

lo interno de lo externo, toda alteración cualquiera que sea su ubicación, tiene sus expresiones clínicas recíprocas. La definición de lo holístico está inmersa en el propio de la medicina interna, que estudia la máxima expresión de un enfermo y no las cosas que produce el daño “en medicina interna no tiene cabida la cosificación del ser” (Benaim Pinto). Sin doctrina, la práctica es empirismo.

En el artículo 2 de los estatutos de la SVMI queda contemplada la doctrina total de especialidad y cuyo contenido es el siguiente: **“La Medicina Interna es una especialidad, dedicada con visión holística, al cuidado integral de la salud del adolescente y adulto, fundamentada en una sólida formación científica y humanística. Su interés es la persona, como entidad biopsicosocial a través de una óptima relación médico-paciente, incrementar la calidad y efectividad del cuidado de salud fomentando la excelencia y el profesionalismo en la práctica de la medicina y contribuir a consolidar un Sistema Nacional de Salud, constituido sobre los principios fundamentales del profesionalismo y en la democracia, el pluralismo y la justicia social que responde a las necesidades de nuestra población”**.

#### **Renovados componentes doctrinarios de la medicina interna**

Muchos internistas tienen conocimiento de los amplios componentes de la doctrina de la Especialidad, no obstante, como afirma el filósofo André Gide: “Todo ha sido dicho, pero hay que repetirlo porque algunos no han oído”. En las diferentes definiciones tanto de la Medicina interna como del Internista, expresadas tienen como bases los núcleos doctrinarios; pero también aquellos que han sido incorporados recientemente para constituirse en un más completo cuerpo de principios, propios de la medicina del adulto. Entre los cuales es indispensable recordar:

- 1.- Mantenerse actualizado en sus competencias y en su excelencia, con la educación continua durante toda la vida profesional y lograr en su oportunidad recertificación, ser capaz de solucionar, con gran capacidad resolutoria tantos problemas agudos, crónicos, simples o complejos.



---

## LA MEDICINA INTERNA: UNA ESPECIALIDAD DE TODOS LOS TIEMPOS

- 2.- Saber precisar diagnósticos, tratamientos, pronósticos y prevención en los diferentes componentes de cuidados primarios, secundarios y terciarios, pero manteniendo su identidad diferencial con otras especialidades.
- 3.- Preservar y defender los derechos de los pacientes a través de un mejor conocimiento de la bioética<sup>(41)</sup>.
- 4.- Organizar los departamentos médicos hospitalarios donde le toca actuar al internista y promover cambios curriculares a través de un modelo socio-cognitivo<sup>(34)</sup>.
- 5.- Poner en práctica la declaración de Maracaibo<sup>(42)</sup> presentada en el XVI Congreso Venezolano de Medicina Interna y hacer conocer y aplicar la Especialidad a través de sus servicios a la comunidades y reconociendo sus necesidades.
- 6.- Aprender y enseñar sobre la visión Holística: de integridad, totalidad y la Heurística definida como “el desarrollo de la estructura instrumental, operacional y metodológica para la búsqueda, la investigación y la creación”.
- 7.- Instrumentar talleres para mejorar y aprender sobre una mejor relación médico-paciente, a través de la elaboración de una mejor historia clínica, tener una actitud permanente hacia el conocimiento, hacer conocer las bases de la medicina basada en evidencia, los principios de la epidemiología clínica y de las discusiones anatomoclínicas así como la formación humanística y del razonamiento clínico<sup>(43)</sup>.

Doctrinariamente la actuación del internista debe estar centrada en el hombre-mujer enfermo(a), indivisible en sus partes humanas y científicas, la primera considerando la persona con todos sus derechos y comprendiendo todos sus sufrimientos y la segunda, por el conocimiento nosológico y científico de la medicina y que lleva a reunirlos en el apropiado y preciso razonamiento clínico. Refiriéndose a la entrevista Alberto Leamus<sup>(17)</sup> escribió “Toda entrevista sin diálogo es una encuesta”. La responsabilidad del internista es cuando recoge y analiza los datos de una historia clínica y piensa en un ajustado diagnóstico dife-

rencial o en el momento de hacer el diagnóstico y por experiencia, conocimiento científico o por el contenido preciso de la historia clínica, con el complemento de la MBE, muestra así ser un modelo de la Especialidad<sup>(44)</sup>. El razonamiento clínico forma parte de la totalidad de los análisis porque permite conocer las diferentes partes estructurales del organismo, los mecanismos de la enfermedad, la precisión de los datos clínicos, los posibles agentes de tratamiento y lo más importante, conocer la diferentes vías que posee el individuo para vivir, crear, trabajar y amar. El internista debe proporcionar servicios de salud de alta calidad, conocer las necesidades de los pacientes, defender su protección y sus intereses. El médico internista equilibra el saber científico con el saber biográfico.

La incorporación de estudiantes y residentes como miembros de la misma, determina una acción revitalizadora de la Especialidad, ya que podrá alimentarse en pre y postgrado de amplios criterios doctrinarios esencialmente de la integralidad y lo holístico, esencia y numen de la Especialidad<sup>(23)</sup>. Para hacer conocer en un departamento médico nuestra doctrina, se hace indispensable una serie de actividades a través de las unidades de Medicina Interna, centros de estudio de la especialidad, club de medicina interna y la creación como segmento y extensión de gestión de la directiva de la SVMII.

### Competencias y progresos de la medicina interna

La Especialidad siempre estará adaptada a los cambios y podrá proponer nuevos campos de competencia para el internista. Así se debe estudiar con profundidad e intensidad el sufrimiento humano como consecuencia y expresión del daño al ser, además debe impedir la enfermedad avanzada, para lo cual debe tener progresivos conocimientos de pezquisa y prevención. Escardo<sup>(46)</sup> decía “No es conveniente formarse mediante la suma de especialidades”. En Medicina Interna la competencia sabia y sana es lograda con el aprendizaje de la totalidad y no con la fragmentación. Otra manera de progreso en la Especialidad es una revisión periódica y permanente de los currícula y estar alerta “para educar para vivir y vivir para educarse” y de esa forma obtener las experiencias y nece-

sidades educativas y de entrenamientos necesarios logrados de por vida. Se hace indispensable incrementar la competencia en tres campos esenciales para el internista: en las técnicas de informática y comunicación, en las más factibles competencias en investigación clínica y en las bases estadísticas de sus investigaciones.

Una buena definición de competencia aplicada conceptualmente a la medicina interna y al internista, es la de Pérez González<sup>(34)</sup>: “la competencia es el producto del desarrollo de las capacidades, destrezas, valores-actitudes por medio de contenidos y métodos de aprendizaje, de una manera que permite desempeñar adecuadamente las labores profesionales de acuerdo a los patrones vigentes para los profesionales y la especialidad en un determinado momento”. Debe la medicina interna estimular por su esencia el progreso académico de sus docentes y así alcanzar los pináculos de la excelencia, objetivo primordial para la aparición proyectiva de modelos.

Los avances en la Especialidad no han quedado a la zaga, sino que desde hace varias décadas Feinstein<sup>(47)</sup> se adelantaba con sus reflexiones a la necesidad de que especialidades como la Medicina Interna deberían desarrollarse y progresar bajo los avances de dos vertientes, por una parte seguir paralelamente el acontecer de las ciencias médicas para contribuir y aplicar los conocimientos que surgen como consecuencia de los aportes de la investigación científica; pero la otra vertiente es la investigación de la parte del arte ( humanista) de la medicina, donde se toman en cuenta las lúcidas contribuciones del razonamiento clínico y que llevan al valor inmenso y no despreciable de la experiencia clínica, con los resortes humanísticos que acompañan al médico y también a la investigación clínica basada en el estudio de las sintomatología de las enfermedades; aplicando ese binomio de las vertientes y que puede llevar como ha sido demostrado a la concepción de la ciencia clínica, base fundamental del progreso de la medicina interna como ciencia y arte y recordar como afirmaba Osler “la medicina es la ciencia de la incertidumbre y el arte de las probabilidades” o como también Pellegrino recordaba al unir los aspectos humanos

y científicos: “La medicina es las más humanas de las ciencias. La más empírica de las artes y la más científica de las humanidades”. Ambos pensamientos pueden considerarse como la llama y fuego que alimentan el pensamiento de la Medicina Interna y la convierten en una ciencia clínica.

La Medicina Interna se asocia siempre a nuevas dimensiones del estudio del hombre y el internista se confunde con su doctrina<sup>(35)</sup> “progresar con la especialidad”. Los internistas lo hacen proyectando sus nuevas actividades hacia la medicina ambulatoria y por lo tanto, la convertirán en una especialidad de todos los tiempos. El médico internista percibe el espectro y efecto total de la enfermedad y por esa razón interpreta que “la parte no es el todo, no es la suma de las partes sino que es más que la suma de ellas”. Benaim Pinto<sup>(25)</sup> expresaba ante la complejidad de la especialidad y refiriéndose al internista “los médicos internistas más que cualquier otra cosa, deben tener una trasfondo filosófico”.

La Medicina Interna es una especialidad de alta precisión diagnóstica y por lo tanto de máxima calidad de servicio y su legado será mas vitalizante cuando la integralidad es aplicada tanto al hombre sano como al enfermo y pensar siempre que la angustia y el dolor es lo que hace buscar la ayuda del médico. Ron Pedrique<sup>(39)</sup> escribía: “el reto de la SVMI en la actualidad es colocar la Medicina Interna en el eje de la medicina actual como lo simboliza su logotipo”. Para lograr mejor competencia del internista, Moros Ghersi<sup>(30)</sup> propone: “una intensificación de los cambios en el entrenamiento del Internista” pero uno de los mayores retos de la medicina interna es reforzamiento del apoyo institucional. Backan<sup>(48)</sup> en su profundo estudio sobre el sufrimiento nos comunica “el sufrimiento humano tiene aspectos biológicos, psicológicos y existenciales que no pueden ser analizados en forma separada por los sub-especialistas”, es el internista el que los aglutina en una dimensión total de la patología humana.

La disciplina de la Medicina Interna nació para evolucionar hacia un concepto profundo de los pacientes y considerar que la enfermedad es un complejo problema humano. Moros Ghersi<sup>(33)</sup> nos

---

## LA MEDICINA INTERNA: UNA ESPECIALIDAD DE TODOS LOS TIEMPOS

dice “es necesario incrementar los esfuerzos para demostrar la vigencia de la Medicina Interna y llevarla a tener proyecciones en todos los tiempos”. El médico internista debe unir a su competencia los hechos interpretados por los estudiosos del problema de la enfermedad y como escribe Lain Entralgo<sup>(6)</sup> “testimonios recientes sugieren que la enfermedad puede concebirse como una manifestación de trastornos más profundos que incluyen la condición total del individuo y que la dolencia específica puede considerarse un mero síntoma”.

### Relaciones y diferencias con otras especialidades y especialistas

El internista enfrenta constantemente retos en su práctica a través de saber oír, contestar preguntas, reconocer, observar, acompañar y decidir y tener sabiduría para solucionar los problemas médicos. El mejor recurso del subespecialista es la tecnología pero para el internista, su endoscopio vital, es la historia clínica. El internista es un ser decisivo, tolerante, compasivo, ecuánime; el subespecialista tiene como línea de acción el pragmatismo. Las especialidades de acción limitada progresan por fragmentación de las mismas y la Medicina Interna por asimilación y por observación de la unidad humana. Las especialidades reduccionistas tienen la tendencia de conocer más y más de cada vez menos y menos. Al internista le interesa conocer más de más, cada vez más y más. Se ha de llegar a especialista por superación, nunca por limitación<sup>(46)</sup>, los subespecialistas prefieren reducir sus compromisos. Osler refiriéndose al internista expresaba “es por sus propios ojos, oídos y mente y puedo añadir por su propio corazón, que usted puede observar y aprender”.

La Medicina Interna será para siempre, en todas sus dimensiones y fronteras, una especialidad dirigida a la ayuda del hombre que necesita el soporte indeleble para vencer el sufrimiento total, difícilmente entendido por las especialidades de campo limitado dedicadas al diagnóstico y tratamiento de enfermedades de órganos y sistemas. El médico internista, a diferencia de los sub-especialistas, tiene un excelso criterio acerca de la relación médico-paciente, donde se ponen en evidencia las habilidades del internista para remover barreras, dejar

explicar, ser abierto al diálogo, tener tiempo para oír y compartir decisiones médicas en el diagnóstico y tratamiento de la afecciones y para ello debe constituirse en un diagnosticador e integrador por excelencia. El internista está en capacidad de realizar pesquisa, prevención y promoción de la salud de un mayor número de enfermedades por su condición de estar preparado por el conocimiento de esas condiciones. El internista tiene capacidad de recurrir a la tecnología siempre con el criterio de ayudar sólida y eficientemente a los pacientes, pero sin perder su identidad de integracionista. Para Osler<sup>(12)</sup> “prevenir la enfermedad, mitigar el sufrimiento y curar el enfermo, es nuestro trabajo” esta trilogía de acción es propia del internista. El internista ventila siempre la vertiente de interpretar el sufrimiento que producen esas enfermedades, por ello tiene actualmente una responsabilidad mayor, porque además de tener que conocer las enfermedades en su esencia por la historia natural de ellas, debe percibir todas las partes que no forman la totalidad de lo biológico y orgánico, sino también el espectro psicossomático.

León<sup>(49)</sup> refería en las I Jornadas de Medicina Interna, que la colaboración profesional era indispensable entre todas las especialidades siempre logrando el mayor beneficio de los pacientes. La medicina es creación continua en perpetua evolución, pero algunos factores son inmutables entre ellos la ética y la necesidad de ayuda mutua.

### Perfil académico profesional del internista y profesionalismo

Es de interés mencionar que existen lo que denominamos núcleos generadores del perfil ideal y que le pueden proporcionar al profesional una constante en sus actuaciones como médico internista; dichos núcleos pueden ser aquellos que lo hacen eficiente, heurístico simbólico, racional, crítico y ético. Indudablemente que existe en la práctica la antítesis de dichos núcleos y que hacen que su desarrollo no sea óptimo, como son: ser pragmático, dogmático, utópico y asceta. Estos núcleos de antítesis deforman la figura del profesional ideal.

Hemos concebido un ideario para el egresado de medicina interna que puede ser útil porque

conjuga las características que en su ejercicio lo puede ubicar como un buen profesional de por vida, considerando que la práctica de la medicina interna representa una manera de vivir de dicho profesional.

El ideario está concebido así:

- 1.- Idea de ser un modelo y líder en su trabajo.
- 2.- Idea del saber continuo, clínico y científico.
- 3.- Idea del autodesarrollo y de aprender-aprender.
- 4.- Idea del ente con valores humanos, éticos, sociales.
- 5.- Idea de un saber integral para beneficio de los pacientes.
- 6.- Idea de conocer las necesidades de la comunidad.
- 7.- Ideas de aplicar siempre el razonamiento clínico.

Como puede entenderse al describir un perfil profesional es que la formación de internista es intemporal, que lleva como sello inexorable el acervo maravilloso Holístico-Heurístico que lo acompañar-a para siempre en el noble papel que le toca llenar como profesional de la Medicina.

Para el internista, el profesionalismo definido como la cúspide de formación y acción de cualquier profesional en una determinada especialidad, se hace presente sólo si llena las siguientes características:

- a) tener conocimientos y habilidades profundas de su especialidad y capacitarse para su autoformación, autoanálisis, auto aprendizaje (aprender-aprender) y comportamiento bioético ideal.
- b) hacerse permanentemente preguntas sobre los problemas de salud y sus soluciones pues la incertidumbre es la madre de todas las ciencias y propias del pensamiento de internista.
- c) cualidades humanistas y de compasión que le permitan ayudar al individuo y poseer un amplio sentido del servicio y cooperación comunitario y social.
- d) luchar profesionalmente para lograr constituirse en modelo y obtener la excelencia profesional.

Cuando el internista se hace preguntas, investiga y hurga para contestarlas, nos hace recordar como decía Ortega y Gasset<sup>(51)</sup> “quien no duda, no moviliza su angustia y su actividad en conocimientos, hay que dudar de sus propias verdades”. Marañón<sup>(52)</sup> advertía “El profesionalismo debe liberarse de la influencia comercial y debe tener un contenido diferente”. Patiño<sup>(53)</sup> nos hace una extensa y útil información, acompañado de múltiples reflexiones sobre educación médica, donde los diversos aspectos de ella pueden ser de importancia para considerar en un futuro como la SVMI y las Universidades considerarían un proyecto de un perfil médico-profesional del médico internista, así como toda las ideas surgidas que pueden establecer no sólo la definición de profesionalismo sino su concepción aplicada al internista.

Tres publicaciones<sup>(54-56)</sup> deben ser consultadas por los estudiosos de la historia de la medicina en Venezuela, porque ellos contienen las bases fundamentales que fueron heredadas por todos los médicos que sedimentaron su pensamiento para la génesis de la medicina interna en Venezuela, sobre todo aquellas estelares figuras médica de finales de siglo XIX y primera mitad XX. Ellos dieron las pautas de un pensamiento transformador en una nueva medicina, en lo científico, docente y de investigación y la parte humanista impregnada por los fundadores de la SVMI. Recordar las palabras de un semiólogo e internista creador del positivismo, Augusto Comte, cuyo pensamiento era: “No se sabrá bien una ciencia sino cuando se conoce su historia” podemos agregar al recordar a todos los antecedentes y protagonistas de la especialidad que: “Lo trascendental se plasma con la historia pero la biografía de lo trascendental se plasma con la historia, pero la biografía descubre sus raíces”<sup>(17)</sup>. Hemos hecho con esta presentación solo algunos rasgos históricos, porque otros autores como Sekler<sup>(56)</sup> han escrito un completo editorial en el cual ventiló todo lo que precedió al siglo XX, en relación a la Medicina Interna, enumera y analiza exitosamente los grandes avances científicos y moleculares que tendrá la medicina para el presente milenio y con la advertencia de que la parte humanística (psicología humana, antropología y sociología) influenciará también sobre los retos que tendrá la medicina venezolana.

## LA MEDICINA INTERNA: UNA ESPECIALIDAD DE TODOS LOS TIEMPOS

### Conclusiones

- Los cambios inevitables de la ciencia y de lo humano reforzarán la misión holística de la medicina interna, ya que por sus vertientes de permanencia en el tiempo, permitirá a su ejecutor, el internista, ayudar con indivisible sabiduría, eficiencia y amor al individuo y a la colectividad.
- Los retos que se le presentan tendrán su aparición asociada al tiempo y podemos así recordar la frases de Marie Curie: “Uno nunca debe hacer notar lo que ha sido hecho, uno solo puede ver lo que queda por hacer”. En el futuro cercano y lejano recordaremos estas frases.

### Referencias

1. Hajar R Myth & Symbolism in Medicine ,A-Aesculapius .cod of Healing, htt: www.hmc. Org.ga. hcm heartview/H.V-3%20NI/8.htm-2008
2. Edelteins E.J. Aesculapius: a collection and interpretation of testimonia. New York. Arno Press INC,1975
3. Bailey J.E Aesculapius ancient hero of medical care. Ann Intern Med 1996;4:257-26
4. Hipocrates http : www esculapio.8 m. com / antigua 7. htm 2009
5. Thomas H. Hipocrates. Fuera de juego en Nueva Revista Nro. 117 (http, il www nueva revista. net 2008/ junio/nr artículos 117-2 html ) 2008
6. Lain Entralgo. P, Historia de la Medicina. Barcelona. Salvat Editores, 1981.-
7. Romer M. A. La medicina interna como rama de la medicina. Arch. Hosp. Vargas 1967; 9(12):11-19.
8. Moros Ghersi C.A. La concepción de la fenomenología en el origen del nombre Medicina Interna su progresión en el ejercicio actual de la especialidad. Med Intern 1987; 3 (1-2):3-11.
9. Castillo F.E. La Medicina Interna: Evolución y progreso en el contexto del pensamiento científico de la medicina. Medicina Interna, Salud pública y Universidad Caracas Ediciones del Rectorado UCV. 1984 p.11-36.-
10. Golden RL. Wililiam Osler at 150. An overview of a life. JAMA 1999; 282 (23):1-16
11. Bryan, CS, Osler, New York, Oxford University Press 1997.-
12. Silverman M.E,Murray T, Bryan CS. Philadelphia The Quotable Osler. ACP. 2003.-
13. Chacin A.L Perspectiva Histórica de la medicina Interna, en prevención y medicina Interna Caracas, SVMi 1998, p 241-256.
14. Chacin AL. 100 años del Hospital Vargas Historia cronológica y significación Nacional. Hospital Vargas, Editores Caracas 1992.
15. Arrieta O, Cuadra M.C, García Mc Gregor E. Historia de la Medicina Interna en el Zulia. Capitulo Zuliano. Maracaibo SVMi. 2007.-
16. Santos Dominici A.-Lección inaugural de la cátedra clínica Médica. Gaceta Médica de Caracas 1895; 2 (18): 161-165.-
17. Montes de Oca I, Leamus A, Kaswan E, Armas P. Historia y Biografía documentadas de la SVMi. Med. Intern 2006; 22 (2): 82-104
18. Armas, P N. Semblanzas, Valores de la Medicina Interna en Venezuela en Historia y Doctrina de la Medicina Interna en Venezuela SVMi 2003 p.9-14
19. Estado actual de la Medicina Interna en Venezuela. Revista Venezolana de Sanidad y Asistencia Social. Caracas 1976 Marzo Vol. N° 1.-
20. Chacin Alvarez R.F, Ogni Cechini M. El Médico internista es Médico del Adulto. SVMi. Caracas- Venezuela 2000.
21. Lain Entralgo. P. Antropología Médica. Barcelona Salvat Editores S.A 1985.-
22. Keefer Ch S. What’s ahead for Internal Medicine. New Engl J Med .1985;258:1081
23. Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Estatutos Mérida 28 de Octubre de 2008
24. Leamus A. Reflexiones del internista sobre el ambulatorio a través de la experiencia adquirida en la consulta privada. Med. Intern. 1988; 4 (1-2): 33-35.-
25. Benaim P.H.-Doctrina de la Medicina Interna, Arch. Hosp. Vargas 1967; 9(12): 155-170
26. Montes de Oca, Revisión del papel de la Medicina Interna como Especialidad. II Congreso Venezolano de Medicina Interna. Octubre 21 al 26 1979.- Revista José María Vargas 1981; (20): 15-31.-
27. Prado R. Wuani H Montes de Oca I, López J E, Rajoy A, Ogni M et al, Bases doctrinarias del Perfil del Médico Internista. Med. Intern. 1992; 8(1): 22-23.
28. López Gómez L.E. El internista del año 2000. Med. Intern. 1995; 11 (1): 11-16.-
29. Castro Álvarez R. El internista del siglo XXI. En memorias XI Congreso Venezolano de Medicina Interna SVMi 2000:235-237.
30. Moros Ghersi C.A, Montes de Oca I, Wuani H, Moros Guedez J, Castillo F.E. Medicina Interna, Salud Pública y Universidad. Ediciones del Rectorado. UCV 1984.-
31. Lima Gómez O, Mata de Gregorio J, Wuani H. La formación del Médico Internista. Arch. Hospital Vargas 1967; 9(12): 20-30.
32. Montes de Oca I. Nuevas tendencias en la práctica de la medicina interna. Su proyección en la enseñanza del Post-grado de la especialidad. Med. Intern. 1948; 4 (3-4); 118-126.
33. Moros Ghersi C.A. Perspectivas de la Medicina Interna. Más generalistas? Med. Intern. 1994; 10 (1); 12-14.
34. Patiño Torres M.J. Modelo Socio-cognitivo. Teoría Educativa y de diseño curricular. Med. Intern. 2006; 22(1): 17-40.
35. López J.E, Marcano M.-Formación doctrinaria y el perfil del Internista en el progreso de formación curricular. Med. Intern. 1993; 9(1): 7-11.
36. Jores A. El hombre y su enfermedad. Barcelona Editorial. Labor S.A.1961.-
37. Seguin C.A.-Bases de la Psicoterapia . Buenos Aires, El Ateneo 1954.
38. Von Weizsacker. V.- El hombre enfermo. Barcelona. Luís Miracle. Editor. 1956.-
39. Ron Pedrique M. De los Internistas. Med. Intern. 1997; 13 (2): 73-75.-
40. Jores. A. El individuo Enfermo. Barcelona, Scientra, 1961.-
41. León A, Rago V. Aspectos éticos de la responsabilidad profesional en medicina. Análisis de situaciones concretas. Cuadernos Federación Médica Venezolana. Caracas, N° 3 Julio 1990.-
42. Navas Blanco T.-Proposición de la SVMi para el ejercicio de la especialidad en Venezuela. Ponencia central del XIV Congreso Venezolano de Medicina Interna Maracaibo 22-26 mayo 2007.Conclusiones y Declaración de Maracaibo. Med. Intern. 2007; 23 (4): 8-10.-
43. Tulmuty P. The effective clinican , Philadelphia WB Saunders Company 1973.
44. Weinberger S.E. Smith LG Collier VU Redesigning Training for Internal Medicine Ann Int Med 2006; 144:927-932.
45. Patiño Torres M.J. Medicina Interna integral (medico de adulto) y la especialización. Med. Intern. 2003; 19 (1): 27-28.

46. Escardo F. El alma del Medico. Editorial Assandri Córdoba. Argentina 1956.
47. Feinstein AR Clinical Judgment Baltimore Williams & Wilkins 1967.
48. Bakan, D.-Enfermedad, dolor, sacrificio. México. Fondo de Cultura Económica. 1979.
49. León A.C. Colaboración Profesional: Una necesidad permanente Arch. Hosp. Vargas 1967;9(12): 223-229
50. Cruess R. L, CruessSR, Steinert I. Editores Medical Professionalism. Cambridge. Universsity Press 2009.-
51. Ortega y Gasset, J.-Ideas y Creencias. Madrid Colección Austral Espasa Calpe. 1959.
52. Marañón. G. La Medicina y Nuestro tiempo. Madrid Colección Austral. Espasa Calpe. S.A 1968.-
53. Patiño Torres M.J, Marcano H.A, Hernández E, Monsalve M.E Editores Medicina Interna: Reflexiones sobre Educación Médica. Caracas. SVMI 2005.
54. Sanabria A. Historia de la Medicina y la Semiotecnia en Venezuela y el Mundo Caracas, Disilimed CA 1986.
55. Facultad Médica de Caracas (1827-2007) Papa R, Godoy R.R. editores Caracas, Prevea C. A. 2007.
56. Sekler EE. Hacia el comienzo del Milenio. Med. Intern. 1999; 15 (4) :161-166.
57. Dávila Celis E, Novoa DM Origen de la Medicina Interna en Mérida .Revista Venezolana de Sanidad y Asistencia Social,1975; XL (1):35-44

**Fe de Erratas: Vol 27, N° 2, 2011**

Por error técnico incurrido en la revista de Medicina Interna 2011, vol. 27, N° 2  
- Se repitió el trabajo "Influencia de la Aterosclerosis carotidea en la variabilidad de la respuesta autonómica cardiovascular en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2".

- En el artículo de Epidemiología de VIH/SIDA en la portada aparece Yahana Reyes, el nombre correcto es Yajaira Reyes.

- En el artículo de VIH /SIDA aparece el nombre de la Dra. Débora Echerman sin H, lo correcto es Dhebora Echerman

## Amiloidosis Cutánea

*Héctor Marcano, Theodorakys Marin\**

### **Resumen clínico**

Paciente masculino de 54 años de edad, quien refiere inicio de enfermedad actual en junio de 2010 cuando evidencia aumento de volumen y dolor en ambos tobillos, astenia y pérdida de peso de 20 kilogramos y fiebre. Ingresó con epistaxis profusa, lesiones descamativas, dolorosas en miembros superiores, a predominio de regiones antebraquiales y manos. Inmunolectroforesis de Ig en suero: hipergammaglobulinemia 2494mg/100ml. Biopsia de grasa periumbilical: positiva para depósitos amiloides a tinción con rojo Congo.



---

\* Hospital Universitario de Caracas, Venezuela

## Estratificación de riesgo de morbimortalidad en pacientes neutropénicos febriles hematooncológicos utilizando dos escalas de predicción\*

María Cristina Arvelo, Ivan Martin\*\*

### Resumen

**Objetivo:** determinar el pronóstico de mortalidad en los pacientes hematooncológicos con neutropenia febril a través del score de MASCC y el de PARK. **Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo constituido por 34 pacientes hematooncológicos, neutropénicos febriles hospitalizados del Hospital Universitario de Caracas, a quienes se aplicaron ambos score. **Resultados:** no se halló correlación estadística. Sin embargo, se observó que en el grupo de bajo riesgo según el score de MASCC estuvieron todos los pacientes que fallecieron, mientras que según el score de PARK fallecieron principalmente los pacientes con valor de PCR mayor o igual a 20. **Conclusiones:** el score de MASCC pareciera no ser una herramienta útil para evaluar pronóstico en estos pacientes, siendo probablemente más útil el score de PARK en especial el valor de PCR en el ingreso.

**Palabras claves:** Neutropenia febril, MASCC, PARK, PCR.

### Abstract

**Objectives:** to determine the mortality prognosis in hematooncologic neutropenic febrile patients using MASCC and Park scores. **Methods:** Both scores were applied to 34 hospitalized patients of the Hospital Universitario de Caracas,

Venezuela, in a descriptive, prospective study. **Results:** no statistic correlation was found. However we found that that the patients who died were clasiffed as low risk by the Score of MASCC and had PCR values of 20 or more Parks score. **Conclusions:** MASCC's score seems not to be a useful tool to evaluate the prognosis of these patients versus the Park's, score wich was more useful especially taking in account the PCR value on the first day of admission.

**Key words:** Febrile neutropenia, scores, MASCC, PARK, PCR.

Antes del uso de la terapia antibiótica empírica, la mortalidad en los individuos con neutropenia, infectados y con fiebre correspondía a 75%, pero con la aplicación de lineamientos definidos de antibióticos profilácticos basados en estudios con evidencia médica que se ha acumulado desde la década de los sesenta, ha ido descendiendo progresivamente la cifra de complicaciones por infecciones en ellos<sup>(1,2)</sup>. Así, para el año 1978 en el estudio EORT-CIATG la mortalidad era de 21% descendiendo en la actualidad a 7%<sup>(3)</sup>. Los pacientes con neutropenia febril y patología hematooncológica deben ser definidos en grupos de alto y bajo riesgo en función de las complicaciones que pueden presentarse, para establecer cuáles pueden ser tratados de forma ambulatoria y cuáles deben ser hospitalizados.

A su vez, éstos últimos corresponden a los de peor pronóstico y por tanto, los que se deben abordar de forma más enfática. Es por tal motivo, que algunos autores se han dedicado a establecer los parámetros o características que definen a éstos

\* Trabajo Especial de Grado Ganador del Premio Carlos Moros Ghersi, Noviembre 2011.

\*\* Hospital Universitario de Caracas, Universidad Central de Venezuela, Caracas.



## ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO DE MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES NEUTROPÉNICOS FEBRILES HEMATOONCOLÓGICOS UTILIZANDO DOS ESCALAS DE PREDICCIÓN

pacientes, creándose así modelos de predicción para simplificar el trabajo del clínico al momento de plantearse los flujogramas de trabajo<sup>(1-7)</sup>.

Múltiples combinaciones de antibióticos han sido probadas en muchas oportunidades en este grupo de pacientes, los investigadores se fueron interesando en otros elementos que pudiesen estar implicados en el pronóstico de los pacientes con neutropenia febril, planteándose en el año 1992 el primer modelo predictivo desarrollado por Talcott y colaboradores<sup>(8)</sup>.

Posteriormente otros modelos de predicción de riesgo en pacientes con neutropenia febril se han establecido, siendo uno de los más aceptados el desarrollado por Klastersky y colaboradores en el año 2000 denominado MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index)<sup>(9)</sup> y otro recientemente creado, más simplificado, en el que se ha comprobado tanto su validez interna como externa, sólo en pacientes con enfermedad hemato-oncológica de base, como el desarrollado por Park y colaboradores en el año 2009<sup>(10)</sup>.

El síndrome febril en un paciente neutropénico debe ser considerado una emergencia médica. Usualmente la neutropenia es definida como el valor absoluto de neutrófilos por debajo de 1000 o de 1000 a 500 cel/microl, calculado en función del porcentaje de neutrófilos del total de células blancas presentes en sangre periférica. Así mismo, se define fiebre como episodio de 38,3°C o 38°C de temperatura durante un período igual o mayor de una hora<sup>(2)</sup>.

El riesgo de infección depende de múltiples factores entre los que se encuentra virulencia del patógeno, grado de inmunosupresión del huésped, disrupción de barreras inmunológicas primarias como piel y mucosa que puede estar asociado o no a las drogas de quimioterapia utilizadas, tiempo esperado de nadir basado en el protocolo de quimioterapia utilizado, etc. La incidencia de neutropenia febril en estos pacientes aumenta según la severidad de la neutropenia, en especial en aquellos con valores menores de 100cel/microl<sup>(3-7)</sup>. Otros factores que están relacionados a la incidencia y gravedad de la infección corresponden a: rápido descen-

so del conteo absoluto de neutrófilos (CAN), neutropenia prolongada definida como mayor a 7-10 días, ausencia de remisión, comorbilidades con criterios de hospitalización<sup>(6)</sup>, uso de vías centrales o periféricas<sup>(11)</sup>, uso de anticuerpos monoclonales contra receptores celulares<sup>(12)</sup>.

La fuente de infección sólo es identificada en aproximadamente 30% de los casos de neutropenia febril<sup>(2)</sup> y usualmente la única evidencia de infección corresponde al hallazgo de bacteriemia que sólo es documentado en el 25% de los casos. De hecho, aproximadamente 80% de los casos se debe a fiebre por patógenos endógenos y no a nosocomiales como en ocasiones se piensa<sup>(13)</sup>.

Hasta la década de los ochenta los patógenos más comúnmente asociados a neutropenia febril correspondían a bacilos gramnegativos, en especial *Pseudomona aeruginosa*. Sin embargo, en una encuesta llevada a cabo en 49 hospitales de los Estados Unidos, se comprobó que en 62 a 76% de los casos se aisló gérmenes grampositivos siendo los más comunes *S. aureus*, *S. epidermis* y *Streptococcus spp*<sup>(14)</sup>. A pesar de ello, sigue siendo de gran importancia utilizar antibióticos de amplio espectro que tengan actividad contra gramnegativos por su asociación a sepsis y por ser los más frecuentemente encontrados en infecciones fuera del torrente sanguíneo (sistema respiratorio, biliar, urinario y piel)<sup>(15)</sup>. Sólo debe hacerse especial énfasis en las infecciones por anaerobios en aquellas infecciones que tengan por foco mucositis necrotizante, sinusitis, abscesos periodontales, abscesos/celulitis perirrectal, colitis necrotizante, infección intraabdominal y pélvica, ya que salvo en estas excepciones, sólo corresponden al 3,4 % de las infecciones y tienden a formar parte de infecciones polimicrobianas<sup>(16,17)</sup>.

El riesgo de los pacientes con neutropenia febril para adquirir infecciones fúngicas depende usualmente del uso prolongado de antibióticos y ciclos numerosos de quimioterapia, aunque no es exclusivo de estas condiciones, ya que se han reportado infecciones fúngicas tempranas e incluso antes del inicio de quimioterapia<sup>(18,19)</sup>. Datos estadísticos en el Hospital Universitario de Caracas (HUC) del año 2003 reportan que en neutropénicos febriles predo-

minan las infecciones por gramnegativos (48%), 35,1% eran por grampositivos, 11,5% por hongos y 5,4% otros agentes<sup>(20)</sup>. Así mismo, se han reportado infecciones virales siendo de especial importancia aquellas por herpes virus (HSV 1/ HSV 2), que no sólo producen manifestaciones en piel sino en otros órganos ocasionando encefalitis, meningitis, mielitis, esofagitis, neumonía, hepatitis, eritema multiforme y lesiones oculares<sup>(21,22)</sup>. Por otra parte, la neutropenia inducida por quimioterapia corresponde a una de las mayores limitantes en cuanto a toxicidad del fármaco administrado para el tratamiento del proceso oncológico de base, ya que la complicación frecuente es la neutropenia febril.

En un estudio de la Universidad de Rochester se realizó una revisión sistemática de la literatura, evidenciándose que los factores de riesgo más comúnmente asociados al pronóstico de la neutropenia febril se podían clasificar en<sup>(23)</sup>:

**1) Factores de riesgo asociados a la enfermedad de base**

- **Tipo de tumor:** Un estudio norteamericano en 115 hospitales con 41.779 pacientes oncológicos, excluyendo aquellos sometidos a transplante de médula ósea, demostró que los pacientes con patologías hematooncológicas tenían mayor tiempo de hospitalización y riesgo de fallecer en comparación a los pacientes con tumores sólidos ( $p < 0,001$  para ambos)<sup>(24)</sup>.

- **Enfermedad avanzada y no controlada:** ambos son factores significativos en la predicción de la intensidad media de la dosis de quimioterapia administrada y complicaciones neutropénicas serias que incluyen muerte. Muchos de los estudios actuales demuestran que la mayoría de los pacientes que presentan neutropenia severa febril (CAN menor de 250 células), se presentan generalmente durante el primer ciclo de quimioterapia<sup>(25)</sup>.

**2) Factores de riesgo específicos del paciente:**

- **Edad y status:** 10 estudios demostraron que los pacientes con edad avanzada tenían mayor riesgo de desarrollar neutropenia severa y otras complicaciones neutropéni-

cas. La edad corresponde a un factor de riesgo independiente importante, ya que generalmente son tratados con dosis menores de quimioterapia que los pacientes más jóvenes, para evitar complicaciones neutropénicas. A su vez, tres estudios demostraron que el estado general del paciente puede influir en el riesgo de neutropenia febril.

- **Comorbilidades:** la presencia de enfermedades asociadas al cáncer muestra incremento del riesgo de neutropenia y sus complicaciones. La enfermedad renal y cardiovascular aumentan el riesgo de neutropenia febril y reduce la intensidad relativa de dosis en pacientes con Linfoma no Hodgkin. Igualmente, comorbilidades como hipertensión arterial (HTA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neumonía, infección micótica previa y sepsis, incrementan el riesgo de complicaciones severas de neutropenia y prolongan el período de hospitalización.

- **Valores de laboratorio:** El valor de la hemoglobina  $< 12$  g/dL es un predictor de neutropenia severa o neutropenia febril durante el primer ciclo de quimioterapia. Por otra parte, el tratamiento del linfoma no Hodgkin con el esquema quimioterápico usual CHOP (doxorubicina, vincristina, ciclofosfamida y dexametasona), tiene peor pronóstico en aquellos pacientes que tienen albúmina  $< 3,5$  g/dL, LDH elevado e infiltración a médula ósea<sup>(26)</sup>.

**3) Factores de riesgo específicos de tratamiento:**

- **Esquema de quimioterapia:** la intensidad del tratamiento con quimioterapia es uno de los determinantes primarios de riesgo más importante para el desarrollo de complicaciones neutropénicas, teniendo peor pronóstico aquellos pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin que son tratados con altas dosis de ciclofosfamida o con etopósido.

- **Uso de factores estimulantes de colonia (FSC):** Varios estudios han demostrado

## ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO DE MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES NEUTROPÉNICOS FEBRILES HEMATOONCOLÓGICOS UTILIZANDO DOS ESCALAS DE PREDICCIÓN

que su administración profiláctica se encuentra asociada a menor riesgo de neutropenia severa y neutropenia febril<sup>(27)</sup>.

El riesgo de neutropenia febril también ha sido evaluado para definir conductas quimioterapéuticas. Por ejemplo, en el estudio “Impacto de la neutropenia en quimioterapia en el grupo de estudio europeo” (INC-EU). Del total de 749 pacientes se analizó un subgrupo de 240 pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin para establecer, por análisis regresional, las características que pudiesen determinar riesgo de neutropenia febril. Ellos concluyeron que los factores que influyen en el riesgo de neutropenia durante el primer ciclo de quimioterapia eran: la edad, por cada aumento de 10 años (p 0,01); el peso corporal, por cada aumento en 10 kilos (p 0,01); la dosis planeada de ciclofosfamida, dosis en mg/m<sup>2</sup>, por cada adicional de 50mg/m<sup>2</sup> (p 0,023); dosis planeada de citarabina (p 0,051); dosis planeada de etopósido (p 0,001); uso de FSC previo a quimioterapia (p 0,042); niveles de albúmina < 3,5g/dL (p 0,015) e infecciones recientes (p 0,052). Estas variables clasificaron a los pacientes que hicieron neutropenia febril durante el primer ciclo de quimioterapia en 80% y en 76% en los siguientes ciclos. La limitante de este trabajo es que la neutropenia febril se presentó sólo en 9% de los casos que estuvieron en el primer ciclo y dado el gran número de covariables utilizadas, es posible que existan algunas limitaciones potenciales en su habilidad de abordar el impacto de factores de riesgo infrecuentes, permitiendo la posibilidad de artefactos<sup>(28)</sup>.

El estudio TALCOTT<sup>(7)</sup> buscó determinar si los pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre diferían entre sí y para ello revisaron 261 historias médicas de 184 pacientes que habían sido hospitalizados por neutropenia febril tratados con antibióticos convencionales. Evaluaron cuáles eran las características clínicas que influían en los eventos clínicos subsecuentes que requiriesen atención clínica especializada y las complicaciones médicas serias, incluyendo aquellas sin evidencia de relación obvia con el proceso infeccioso. De esta forma, se distinguieron 3 subgrupos clínicos en la población de estudio como significativamente en mayor ries-

go que el grupo restante. Las complicaciones mayores ocurrieron en 34 (34%) de 101 pacientes hospitalizados, 12 (55%) de pacientes ambulatorios con comorbilidad asociada que ameritara hospitalización y 8 (31%) de 26 pacientes sin comorbilidad asociada con criterios de hospitalización pero sin cáncer controlado. Sin embargo, los pacientes restantes, que se presentaron como ambulatorios sin comorbilidad significativa asociada, tuvieron complicaciones mayores sólo en 2% de los 112 hospitalizados. Estos resultados sugirieron que puede ser posible el abordaje según el riesgo del paciente neutropénico febril<sup>(25)</sup>.

En el estudio MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index)<sup>(9)</sup>, diferentes instituciones especializadas en cáncer estudiaron de forma prospectiva a pacientes que cumplían los siguientes criterios de inclusión: diagnóstico de malignidad tratada con quimioterapia que eran causa o contribuían a la neutropenia (CAN ≤ 500), episodio febril documentado de 38°C, edad > 16 años y ser tratado con el régimen de antibióticos empíricos basado en la distribución local de patógenos y susceptibilidades, incluyendo la combinación de beta lactámico antipseudomona con aminoglicósido, 2 beta lactámicos en combinación, monoterapia con cefalosporina de tercera generación o carbapenem.

El modelo MASCC tiene ciertas ventajas sobre otros modelos desarrollados para identificar paciente de bajo riesgo. Las ventajas del estudio realizado es que participaron pacientes de distintos países, otorgándole validez externa, ante una muestra numerosa por lo que tiene igualmente validez interna.

En función del análisis univariable del novedoso modelo PARK, se realizó un análisis multivariable con las distintas variables que tuvieron significancia estadística. Éstas incluyeron edad, enfermedad hematológica de base, comorbilidades, lugar donde inició la fiebre (ambulatorio u hospitalizado), tiempo de inicio de la fiebre según tiempo de hospitalización, recuperación de la neutropenia, tipo de infección, infección respiratoria, resultados de cultivos y valores de laboratorio relevantes

antes del inicio de la quimioterapia. El análisis multivariable mostró que factores pronósticos independientes eran de mayor importancia estadística, incluyendo: neutropenia, infección respiratoria, valores de ingreso de albúmina, valores de ingreso de bicarbonato, valor de ingreso de proteína C reactiva (PCR) y al 5to día de hospitalización.

Por tal motivo, se creó un modelo de predicción tomando en cuenta de este grupo de variables, aquellas que podían ser medidas al momento del ingreso, es decir, albúmina, bicarbonato y PCR, cuantificando cada una con 1 punto, de tal forma que 3 puntos corresponde al grupo de mayor riesgo. Este score fue aplicado al grupo que presentó mayores complicaciones siendo de 3 puntos el puntaje absoluto en el 100% de los pacientes mientras que los pacientes que tuvieron un score de 0 sólo presentaron complicaciones en un 6% (Tabla 2).

La creación de un modelo predictivo para establecer cuáles son los pacientes de alto riesgo de complicaciones al presentar neutropenia febril todavía amerita un extenso camino por recorrer. Si bien las patologías siguen siendo las mismas, existen una serie de factores que están en constante cambio y por tanto modifican el pronóstico al presentarse un episodio de neutropenia febril. Las características demográficas del paciente son influyentes así como otras comorbilidades asociadas que también tienen ciertas pautas de tratamiento que se actualizan en el día a día y por tanto mejoran el status del paciente. Así mismo, uno de los parámetros más importantes sigue siendo las pautas de quimioterapia que se modifican en pro de una evolución satisfactoria del paciente disminuyéndose al pasar de los años los efectos secundarios de las mismas. Finalmente, no hay que dejar a un lado los esquemas de tratamiento antibiótico empírico que desde su aplicación han conllevado a un descenso importantísimo de la morbilidad debido a neutropenia febril. Es así, que a pesar que se desarrollen estos modelos de predicción, de alta importancia clínica para tener una idea lo más cercana a la realidad de la evolución del paciente, deben ser evaluados y actualizados constantemente para mantener su aplicabilidad, ya que si bien la patología es constante el contexto en el que se desarrolla está sometido a un constante cambio.

### Hipótesis

El score de MASCC y PARK están relacionados con el pronóstico de complicación o muerte de los pacientes hemato-oncológicos con neutropenia febril.

### Métodos

#### Variables:

Las variables consideradas en el estudio corresponden a los parámetros correspondientes a cada modelo de riesgo: MASCC. Tabla 1

Tabla 1. Sistema de Puntuación del Modelo Predictivo de MASCC

Características	Puntaje
Grado de Enfermedad: Síntomas leves o ausencia	5
No hipotensión	5
No enfermedad pulmonar crónica obstructiva	4
Tumor sólido o ausencia de infección fúngica previa	4
No deshidratación	3
Grado de enfermedad: síntomas moderados	3
Paciente en condición ambulatoria	3
Edad < 60 años	2

Tabla 2. Modelo de Park

Parámetros	Puntaje
Albúmina menor de 3,3 g/dl	1
Bicarbonato menor de 21 mmol/l	1
PCR mayor o igual de 20 mg/dl	1

- Grado de enfermedad: se define según el score Easter Cooperative Oncology Group (ECOG). De esta manera, los pacientes con síntomas leve corresponden a aquellos que tengan un ECOG de máximo 2 puntos y de 2 a 4 aquellos con síntomas moderados. Tabla 3.

- **No deshidratación:** aquellos pacientes al momento del ingreso que, por clínica, no ameritaron hidratación parenteral para corrección de deshidratación.
- **Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica:** diagnosticada previamente por un médico.

## ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO DE MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES NEUTROPÉNICOS FEBRILES HEMATOONCOLÓGICOS UTILIZANDO DOS ESCALAS DE PREDICCIÓN

**Tabla 3 . Score Easter Cooperative Oncology Group (ECOG)**

GRADO	ECOG
0	Totalmente activo, capaz de realizar todas las actividades previas a la enfermedad, sin restricción.
1	Restricción física de actividades de alto esfuerzo pero ambulatorio y capaz de realizar actividades ligeras de origen sedentario.
2	Ambulatorio y capaz de autocuidado pero incapaz de llevar a cabo otras actividades. Activo más de 50% de horas vigil.
3	Capaz sólo de autocuidado limitado, confinado a la cama y/o silla más de 50% de horas vigil
4	Completamente incapacitado, no puede realizar su autocuidado. Totalmente confinado a la cama y/o silla.
5	Muerto

- Tumor sólido.
- Presencia o ausencia de enfermedad fúngica.
- Paciente ambulatorio o no.
- PCR del paciente al momento del ingreso y 5 días posterior al inicio de antibióticos.
- HCO3 al momento del ingreso.
- Albúmina sérica al momento del ingreso.

Otras variables tomadas en cuenta fueron:

- Tiempo estimado de neutropenia: <7 días, 7 -14 días, >14 días.
- Foco Infeccioso en el momento del ingreso.
- Tipo de neutropenia febril: con foco o sin foco aislado al resolver el evento.
- Resolución de neutropenia febril: resolución o muerte del paciente.
- Factores Estimulantes de Colonia: administración o no.
- Antibioticoterapia profiláctica: su uso o no antes de la neutropenia febril.

### Objetivo general

1) Determinar el pronóstico de complicación o muerte de los pacientes hematooncológicos con neutropenia febril a través del score de MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index) y el score PARK.

### Objetivos específicos

- 1) Comparar el pronóstico de complicación o muerte de los pacientes con neutropenia febril según el score de MASCC y la resolución del episodio febril.
- 2) Comparar el pronóstico de complicación o muerte de los pacientes con neutropenia febril según el score de PARK y la resolución del episodio febril.

### Pacientes

La muestra estuvo conformada por todos aquellos pacientes con neutropenia febril ingresados al área de hospitalización de los diferentes Servicios de Medicina Interna del Hospital Universitario de Caracas (HUC) en el período de abril a octubre 2010 y que cumplieron previamente con los criterios de inclusión y exclusión.

### Criterios de inclusión:

1. Pacientes mayores o iguales a 12 años de edad.
2. Pacientes con neutropenia febril y enfermedad hematooncológica.

### Criterios de exclusión:

1. Pacientes con neutropenia febril que tuviesen de patología de base tumor sólido diferente al linfoma.
2. Pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia adquirida humana ( HIV).

Se realizó la revisión de las historias médicas de los pacientes y estos datos se transcribieron a un instrumento previamente diseñado, con el consentimiento informado del paciente. En el Laboratorio Central del HUC se procesaron las muestras de PCR, albúmina y del laboratorio de gasometría se procesaron los gases arteriales para obtener los valores de bicarbonato.

La investigación fue diseñada como estudio descriptivo, de corte longitudinal, en el cual se observaron los fenómenos tal como se dieron en su contexto para después analizarlos.

### Análisis estadístico

Para la tabulación de datos se utilizó el programa de EXCEL con posterior análisis estadístico en el programa SPSS 15.0 para Microsoft Windows

XP. A las variables se les determinaron las frecuencias y los porcentajes. Para la comparación y el análisis de las variables, se utilizaron medidas de tendencia central (media), determinación de la razón y nivel de significancia p.

### Resultados

En el estudio se evaluaron 34 pacientes . 16 de sexo femenino y 18 hombres con los diagnósticos, en orden de frecuencia de: Leucemia linfocítica aguda (41,2%), Leucemia mieloide aguda (32,4%), Linfoma no Hodgkin (23,5%), Anemia aplásica (2,9%). De éstos pacientes, 61,8% estaban controlados y no estaban en quimioterapia actualmente. Sólo 35,3% (12 pacientes) recibieron FSC y ninguno recibió antibióticos profilácticos. La mayoría de los pacientes tenían un tiempo estimado de neutropenia febril mayor de 14 días (70,6%). Tabla 4.

Tabla 4. Estadísticas descriptivas de la edad según sexo

N	Mínimo	Máximo	Media	sv. típ.
16	17	87	49,1	19,7
18	13	74	33,4	21,4
34	13	87	40,8	21,8

De los pacientes evaluados 47,1% eran ECOG 0, 29,6% ECOG 1, 17,6% ECOG 2, ECOG 3 y 4 2,9%, por lo que 67,6% presentaron síntomas leves o ausentes y el resto síntomas moderados (tabla 5). No presentaron hipotensión 97,1% de los pacientes, ninguno presentó deshidratación en el momento del ingreso ni tampoco diagnóstico de EPOC. De éstos pacientes 97,1% no presentaba tumor sólido hematológico con infección fúngica previa, 85,3% eran ambulatorios y sólo 17,6% eran mayores de 60 años. Sólo se hizo aislamiento en hemocultivo en 14,7% de los casos (5 pacientes), siendo los agentes causales: *Staphylococcus coagulasa* positiva en 3 pacientes (60%), *Enterobacter* y *E. coli* (20% cada uno). Los coprocultivos resultaron positivos en 8,8% de los casos siendo los patógenos: *Blastocystis hominis*, *Giardia sp* y 100% de los urocultivos resultaron negativos a pesar que 5,9% de los pacientes presentó disuria al momento del ingreso. En 58,8% de los pacientes

había foco infeccioso en el momento del ingreso. 55,9% no presentaba síntomas en el ingreso y otros referían: tos 11,8%, diarrea 8,8%, disfagia 5,9% entre los síntomas más relevantes. Tabla 6.

Tabla 5. Distribución de la muestra según clasificación ECOG

Clasificación ECOG	N	%
Asintomático en actividad diaria	16	47,1
Asintomático pero ambulatorio	10	29,4
Guarda reposo > de 50% del estado de vigilia	6	17,6
Reposo más del 50% del estado vigilia	1	2,9
Permanece postrado	1	2,9
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100,0</b>

Tabla 6. Distribución Según MASCC

Variables	N	%
<b>Hipotensión</b>		
Si	1	2,9
No	33	97,1
<b>EPOC</b>		
Si	0	0,0
No	34	100,0
<b>TSH sin infección fúngica previa</b>		
Si	33	97,1
No	1	2,9
<b>Deshidratación</b>		
Si	0	0,0
No	34	100,0
<b>Paciente ambulatorio</b>		
Si	29	85,3
No	5	14,7
<b>Edad menor de 60 años</b>		
Si	28	82,4
No	6	17,6
<b>TSH: tumor sólido hemato-oncológico</b>		

## ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO DE MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES NEUTROPÉNICOS FEBRILES HEMATOONCOLÓGICOS UTILIZANDO DOS ESCALAS DE PREDICCIÓN

Al obtener el puntaje total del score de MASCC sólo 1 paciente tenía puntaje menor de 21 puntos, 70,6% obtuvo un score de más de 21 puntos y 26,5% 21 puntos. Al aplicar prueba Z, la concordancia entre los resultados obtenidos del score de MASCC con el seguimiento de los pacientes no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, se observa que aquellos con score mayor o igual a 21, cinco pacientes fallecieron, correspondiendo al 14,7% de la muestra total de pacientes ( tabla 7).

**Tabla 7. Relación del resultado del seguimiento y la escala MASCC**

MASCC	Seguimiento			
	Resolución sin secuelas		Muerte	
	N	%	N	%
< 21	1	3,4	0	0,0
≥ 21	28	96,6	5	100,0
<b>Total</b>	<b>29</b>	<b>100,0</b>	<b>5</b>	<b>100,0</b>
$\chi^2 = 0,178$ (p = 0,673)				

Tomando en cuenta el algoritmo de decisión de la escala de PARK, la cual fue aplicada sólo a 20 pacientes por falta de reactivo, se evidenció que no hubo muertes en los pacientes con score de 0, 25% con 1 punto, 75% con 2 y 0 % con 3. La diferencia tampoco puede ser considerada como significativa desde el punto de vista estadístico ya que la p fue de 0,292.

Es importante recalcar que de los pacientes que fallecieron, uno de ellos que tenía PARK de 0 y 64 años, presentaba infección respiratoria baja con infiltrado bilateral heterogéneo con presencia de cavernas. El resto de los pacientes que falleció tenía PARK de 2 puntos, una paciente de 59 años con candidiasis orofaríngea, otra paciente de 57 años, hipertensa e hipotiroidea en tratamiento sin control de hormonas tiroideas y una tercera paciente de 34 años con mastitis sobreinfectada por *Enterococcus cloacae*. De éstos pacientes, sólo 3 estaban controlados, 1 estaba en quimioterapia actual y ninguno había recibido antibioticoterapia profiláctica, todos con un tiempo estimado de neutropenia de más de 14 días (tabla 8).

**Tabla 8. Relación del resultado del seguimiento y la escala PARK**

PARK	Seguimiento			
	Resolución sin secuelas		Muerte	
	n	%	N	%
0	3	18,8	0	0,0
1	8	50,0	1	25,0
2	4	25,0	3	75,0
3	1	6,3	0	0,0
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>55,2</b>	<b>4</b>	<b>80,0</b>
$\chi^2 = 3,730$ (p = 0,292)				

Quando se analiza el porcentaje de pacientes que presentaron cada uno de los parámetros del modelo Park por separado, se observa que más de la mitad presentó bicarbonato disminuido no relacionado a infección respiratoria baja (ya que sólo 11,8% presentó tos sin disnea al ingreso y 92,2% tenía radiografía de tórax normal), 50% presentó albúmina baja y sólo 20% PCR mayor de 20. Pero cuando se analiza la mortalidad, el 75% de los pacientes fallecidos no sólo eran los que tenían score de 2 puntos sino que además eran los que particularmente presentaban PCR mayor de 20 (tabla 9).

**Tabla 9. Distribución de la muestra según parámetros del Modelo Park y Mortalidad**

Parámetro	%	Mortalidad
HCO <sub>3</sub> < 21	60%	1%
Alb < 3.3	50%	30%
PCR ≥ 20	20%	75%

### Discusión

Si bien no se evidencia una diferencia estadísticamente significativa al evaluar los resultados obtenidos de las escalas y la resolución de los pacientes al final del seguimiento, se podrían realizar varias consideraciones de valor clínico.

Si el tamaño de la muestra hubiese sido mayor probablemente se hubiese obtenido en forma proporcional, una muestra representativa de pacientes con score de MASCC menor de 21 puntos, tomando en cuenta que en este estudio sólo hubo un

paciente que sobrevivió, a pesar de ser un puntaje de mal pronóstico. Sin embargo, el hecho de que todos los pacientes que fallecieron pertenecieron a aquellos con un score de bajo riesgo, sugiere que la mayoría de los pacientes en el Servicio de Medicina Interna del HUC presentan un puntaje mayor o igual a 21 puntos, ya que la muestra fue tomada en un período correspondiente a 1/3 del año, es probable que este score no sea suficiente para estratificación de riesgo y en consecuencia se deberían tomar otros factores de predicción.

El modelo predictivo MASCC fue realizado inicialmente para determinar pacientes de bajo riesgo que fuesen clasificados erróneamente como de alto riesgo, según el modelo predictivo de TALCOTT, con el objetivo de determinar cuáles eran los pacientes que se podían tratar ambulatoriamente con antibióticos por vía oral.

En el set de validación de este estudio se evidenció que la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y clasificación inadecuada fueron de 71%, 68%, 36% y 30% respectivamente, a diferencia del TALCOTT que fue de 30%, 90%, 32% y 59%. Se aumenta el diagnóstico de los pacientes de bajo riesgo a 76% en comparación al TALCOTT que sólo reconoce 59%, pero la especificidad del modelo MASCC es mucho menor. Por otra parte, ninguno de estos modelos toma en cuenta comorbilidades diferentes a EPOC, como enfermedad cardiovascular o metabólica, Pareciera no ser frecuente el diagnóstico de EPOC en los pacientes neutropénicos hematooncológicos por lo que desestimaría el score en estos pacientes.

Resumiendo, impresiona que este modelo de predicción no refleja las características de los pacientes neutropénicos febriles, hematooncológicos que pudiesen clasificarlo como de alto o bajo riesgo.

Al evaluar los resultados del score de PARK, ninguno de los pacientes con score 0 y 3, falleció. Sin embargo, la mayor mortalidad se encontró en los pacientes con score de 2 puntos, recalando que ninguno de ellos tenía score de MASCC menor de 21 puntos, es decir, eran de buen pronóstico según este último modelo predictivo. Esto

puede deberse a que el modelo predictivo de MASCC se desarrolló en función de una muestra de pacientes neutropénicos febriles secundarios a tumores sólidos no hematooncológicos. Nuevamente, este dato podría hacer un poco contradictorio su uso en la evaluación de pacientes con patología hemato-oncológica, ya que per se el pronóstico de éstos pacientes es peor que el de otros tumores sólidos. En el estudio de validación de PARK, al evaluar el análisis univariable se evidencia que el tener patología hematooncológica tiene una *p* de 0,0001, es decir, de alto valor para mal pronóstico. Adicionalmente en el estudio de validación de PARK se observó que eran los pacientes con fiebre fuera del hospital, los que desarrollaban las complicaciones médicas más severas (OR: 2,74, *p*:0,008) considerado de bajo riesgo para el modelo TALCOTT y MASCC, recordando que la mayoría de los pacientes evaluados desarrolló fiebre de forma ambulatoria.

El modelo de PARK se derivó de una muestra de pacientes neutropénicos febriles de origen hematooncológico que además podían estar o no en quimioterapia durante la aplicación el score. La distribución de enfermedades hematooncológicas fue similar a la de éste, principalmente leucemias, seguido de pacientes con linfoma y menos frecuente otras patologías como AA. Por otra parte, la mayor mortalidad fue en aquellos con score más elevado, no pudiéndose considerar a los pacientes de score de 3 puntos en el presente estudio por corresponder a un sólo paciente.

En la muestra analizada se encontró foco infeccioso en el 58,8% de los pacientes, documentado microbiológicamente en 23,6% de los pacientes (14,8% hemocultivos y 8,8% coprocultivos) y de estos pacientes 53,3% clínicamente documentado. Estos resultados son similares a los obtenidos en el estudio de validación del PARK en el que se evidenció infección microbiológicamente documentada en 36,7%, clínicamente documentada sólo en 22% y de foco desconocido en 41,3%. En este estudio no se realizó aislamiento viral ni de hongos, habiéndose detectado en uno de los pacientes fallecidos candidiasis orofaríngea, sin conocer el tipo de *Cándida* ni su sensibilidad a antifúngicos. En el



---

## ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO DE MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES NEUTROPÉNICOS FEBRILES HEMATOONCOLÓGICOS UTILIZANDO DOS ESCALAS DE PREDICCIÓN

estudio PARK sólo se aislaron hongos en el 5,9% no especificándose en el estudio patógenos frecuentes ni sensibilidad a antibióticos. Si se hace más eficiente el aislamiento de los patógenos causales y se enfatiza la determinación de sensibilidad a antibioticoterapia, se podría estimar el riesgo de morbimortalidad según agresividad del mismo. En el score de PARK sólo se toman en cuenta valores de laboratorio y se excluyen otras variables como la presencia de infección fúngica, que en el análisis univariable resultó ser de alto valor pronóstico con una *p* de 0,022, siendo por el contrario considerada en el modelo de MASCC. De igual forma, el hecho de presentar infección respiratoria baja con *p* de 0,0001 fue de mal pronóstico en el análisis univariable del estudio PARK pero no con la suficiente importancia estadística para incluirlo en el puntaje del modelo, recordando que uno de los pacientes fallecidos presentó infección respiratoria baja con cavitación, pero que ninguno de los tres pacientes que presentó infiltrado difuso en la radiografía de ingreso falleció. A este paciente no se le realizó estudio anatomopatológico, pero pudo corresponder a una neumonía necrotizante bacteriana o una micosis profunda. De tal forma, este modelo aunque pareciera ser una herramienta más útil en la predicción de morbimortalidad en los pacientes neutropénicos febriles hematooncológicos, tiene en desventaja al compararlo con el MASCC, que deja a un lado variables importantes no pudiéndose establecer aún su superioridad porque requiere un estudio prospectivo multicéntrico para su validación final.

Cuando se analiza por separado cada uno de los parámetros evaluados en el modelo predictivo de PARK, se evidencia que 60% de los pacientes tenía en el momento del ingreso HCO<sub>3</sub> por debajo de 20 y que no estaba asociado a patología respiratoria. Adicionalmente, la mayor parte de los pacientes no estaba en tratamiento quimioterápico al tomar la muestra, por lo que tampoco puede considerarse secundaria a la misma en la mayoría de los casos. Se pudiese considerar que este parámetro podría estar alterado por la patología neoplásica per se, asociado quizás a producción paraneoplásica de ácido láctico o aumento en su producción secundaria a un proceso infeccioso de base.

Por otra parte, la mitad de los pacientes tenía hipoalbuminemia, estando mucho más relacionada a mortalidad que la disminución de bicarbonato. Numerosos estudios se han realizado para determinar los niveles de albúmina y su relación a mortalidad comparando a pacientes sanos con enfermedad aguda o crónicamente enfermos. Es así como se ha visto en otras series como por cada descenso de 2.5g/L de albúmina sérica se evidencia un aumento progresivo de mortalidad que va de 28 a 56% siendo un predictor preclínico de enfermedad y severidad de la misma altamente sensible. No sólo refleja el status nutricional del paciente, sino que de forma indirecta puede señalar daño endotelial con pérdida de albúmina secundario a inflamación bien sea por la misma patología, infección asociada o quimioterapia, recordando además que cuando esta última es nefrotóxica, al dañar al glomérulo, también condiciona a pérdida urinaria<sup>(29)</sup>.

De los tres parámetros del modelo predictivo de PARK, el que mayor asociación tuvo a mortalidad fue la presencia de PCR mayor o igual a 20. Fisiológicamente, la producción hepática de PCR por el hígado es secundaria a la estimulación de citocinas como Il-1, Il-6 (producida por macrófagos y adipocitos) y TNF-alfa. Cuando el proceso inflamatorio ocurre, se evidencia un aumento rápido de sus niveles (hasta más de 50.000 veces su valor de base) y un descenso igualmente abrupto cuando se resuelve la inflamación. De allí que represente a un buen marcador de enfermedad, formando un ciclo oscilatorio homeostático de inflamación<sup>(30,31)</sup>. Su utilidad pareciese de gran valor para medir la respuesta inmunológica en pacientes neutropénicos que no poseen una respuesta celular adecuada ante el proceso inflamatorio, siendo además fácil de cuantificar. Estas características, convierten al PCR en una herramienta de pesquisa de infección oculta de gran importancia en la neutropenia febril, debiéndose por tanto medir rutinariamente en estos pacientes.

Existen otros elementos que no son tomados en cuenta por ninguna de las dos escalas de puntuación y que podrían considerarse de igual manera como indicadores pronósticos. Por ejemplo, la predicción precisa del tiempo estimado de neutropenia

y su duración real, refractariedad a esquemas de quimioterapia previos, utilización de antibioticoterapia profiláctica y FSC. Ninguno de los pacientes evaluados tenía tratamiento de antibióticos profilácticos a pesar que la mayoría tenía tiempos estimados de neutropenia de más de 14 días.

En un estudio retrospectivo de 212 pacientes neutropénicos de los cuales 106 correspondían a pacientes hematooncológicos y el resto a pacientes VIH, al realizarse el análisis retrospectivo de las variables pronósticas en el desenlace del paciente, se evidenció que neutropenia mayor de 6 días estaba relacionada con un aumento de la mortalidad (p 0,06) en el grupo de pacientes hematooncológicos, así como el uso de catéteres de acceso central (p 0,03), y ausencia de utilización de antibióticos profilácticos (p 0,02). Los factores pronósticos indicadores de bacteremia correspondían a: persistencia de neutropenia (p 0.01), recaída de patología neoplásica (p 0.01). En este estudio se evidenció correlación entre la utilización de catéteres de vía central con el desarrollo de bacteriemia por *Staphylococcus epidermidis* y la ausencia de antibioticoterapia profiláctica con el desarrollo de infecciones por gramnegativos. Un valor absoluto de neutrófilos menos de 500 asociado a neutropenia de más de 6 días fue crítico en el desarrollo de bacteriemia. No se planteó un modelo predictivo de morbimortalidad, pero el hecho que los pacientes que se evaluaron en el presente estudio tuviesen tiempo de neutropenia estimados mayores de 7 días y que no recibieran terapia antibiótica profiláctica sugiere factores de riesgo que no se encuentran estimados en los dos score de riesgo evaluados, pero que tomando en cuenta estos hallazgos sugieren la necesidad de profilaxis de estos pacientes.

Por otra parte, sería conveniente revisar en aquellos que desarrollaron infecciones por grampositivos si tenían catéteres de acceso central, a pesar que todos los hallazgos reportados eran de hemocultivos de sangre periférica, ninguno transcater ni cultivo de punta del mismo. En el estudio, la mayoría de las infecciones correspondieron a grampositivos (62% grampositivos, 30 % gramnegativos, 8% polimicrobianos) siendo en frecuencia

los patógenos evidenciados: *S epidermidis* 36.8%, *E coli* 9.6%, *Pseudomona aeruginosa* 9.6%, *Staphylococcus aureus* 4%<sup>(32)</sup>.

En otro estudio retrospectivo del Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IAT CG) y el European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORT) se evaluó una muestra representativa de neutropénicos febriles, no solo de patología hematooncológica y se dividió la misma en un grupo de derivación en el que se realizó el análisis univariable para determinar los indicadores de mal pronóstico, para luego ser aplicado al grupo de validación. Los factores que resultaron con valor pronóstico fueron: ausencia de profilaxis fúngica, duración de la granulocitopenia antes de iniciado el proceso febril, contaje plaquetario, fiebre de 39-40°C, shock, presencia de foco infeccioso y su localización. Cuando fueron aplicados dichos hallazgos en el set de validación, hubo poco valor pronóstico, reconociéndose sólo 38% de los pacientes con bajo riesgo<sup>(33)</sup>.

Adicionalmente, un hallazgo importante es que más de la mitad de los pacientes no recibió FSC, bien fuese durante el episodio de neutropenia febril o previo o durante la quimioterapia. En un estudio retrospectivo de 13.213 pacientes de 65 o más años con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin en donde se analizaron las historias de Medicare, se designó como profilaxis primaria a aquellos pacientes quienes se le inició FSC al inicio de la quimioterapia antes de la neutropenia febril o infección y profilaxis secundaria luego de iniciada la neutropenia febril o infección. Se observó que los pacientes que habían recibido 9 o más administraciones de FSC tenían 42% menos riesgo de neutropenia (OR: 0,58, 95%IC= 0,41-0,83), 10 o más administraciones a 48% menos riesgo (OR=0,52, 95%IC= 0,36-0,76), luego de hacer ajuste estadístico por edad, estadio, histología y comorbilidades. No se evidenció asociación entre profilaxis primaria y sobrevida pero sí en relación a profilaxis secundaria. Cuando se evaluaba a los pacientes con neutropenia febril que habían recibido 4 a 10 administraciones de FSC, se asociaba a menor riesgo de mortalidad de 9%, (HR=0,91, 95% IC=0,84-0,99), 11 a 23 administraciones reducía la

## ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO DE MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES NEUTROPÉNICOS FEBRILES HEMATOONCOLÓGICOS UTILIZANDO DOS ESCALAS DE PREDICCIÓN

mortalidad a 23% (HR=0,77, 95%IC= 0,71-0,94), más de 24 producía un reducción de 13% (HR=0,87, 95% IC=0,79-0,95)<sup>(34)</sup>.

Por ello, existen factores pronósticos de morbimortalidad en neutropenia febril que están sujetos a la intervención del médico tratante y que no corresponden intrínsecamente al proceso febril del paciente, factores que no son evaluados en ninguno de los dos modelos predictivos. La utilización de FSC y antibioticoterapia profiláctica son elementos fundamentales en el desarrollo y desenlace de la neutropenia febril que deben ser considerados en el abordaje de este tipo de pacientes para realizar la estratificación de riesgo. La presencia de un modelo predictivo fiable a estos pacientes correspondería a una herramienta de gran utilidad siempre y cuando se tome en cuenta otros factores que se pudiesen ver involucrados en la evolución de la neutropenia febril.

### Conclusiones

La neutropenia febril en pacientes con enfermedad hematooncológica es una condición heterogénea y amplia en la que si existiese un modelo predictivo de estratificación de riesgo con características operativas apropiadas, sería una herramienta de gran utilidad en el abordaje de éstos pacientes. La mayoría de los pacientes neutropénicos febriles hematooncológicos evaluados tuvo un score de MASCC de más de 21 puntos, es decir, eran de bajo riesgo, sin embargo 15,5% de los pacientes fallecieron, representando 14,8% de la mortalidad de la muestra total. Por tanto, el score de MASCC no pareciera una herramienta útil de predicción de morbimortalidad en éstos pacientes. Existen hallazgos clínicos sugestivos de correlación pronóstica con respecto al score de PARK, debiéndose continuar el estudio para aumentar la muestra de pacientes y así determinar si existe correlación estadística. De los tres parámetros evaluados en el score de PARK, el valor de la PCR pareciera ser el más relacionado al desenlace de mortalidad en especial en los pacientes de alto riesgo, por lo que debería ser rutinariamente medida en estos pacientes.

Los modelos de predicción deben ser constantemente validados ya que las estrategias terapéuticas cambian constantemente pudiendo influir en la

resolución o no del proceso febril y por tanto en el pronóstico del evento febril. Las variables que se toman en cuenta en cada uno de estos modelos no deben ser consideradas como absolutas al determinar si el paciente es de bajo o alto riesgo. Por ello, aplicar un solo modelo predictivo probablemente no sea suficiente, ameritando quizás incluir tanto variables clínicas como paraclínicas.

Los modelos de predicción son establecidos en función de análisis multivariables, no en función de pacientes individualizados, por lo tanto, cada uno de los casos de neutropenia febril debe ser contextualizado pudiéndose evidenciar otras variables, que pueden influir en el desenlace del paciente, por lo que la toma de decisiones no solo debe basarse en el resultado de un puntaje preestablecido.

### Referencias

1. Hughes, WT, Armstrong D. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with Cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730
2. Hughes, WT, Armstrong, D, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis* 1990; 161:381.
3. Schimpff SC, Gayati, Klastersky J. Three antibiotic regimens in the treatment of infections in febrile granulocytopenia patients in the EORC International Antimicrobial Therapy project Group. *J Infect Dis*. 1998;157:141.
4. Hathorn, JW, Lyke, K. Empirical treatment of febrile neutropenia: evolution of current therapeutic approaches. *Clin Infect Dis* 1997; 24 Suppl 2: S256.
5. Armstrong, D. Empiric therapy for the immunocompromised host. *Rev Infect Dis* 1991; 13 Suppl 9: 2763.
6. Pizzo, PA. Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. *N Eng J Med*. 1993; 328: 1323.
7. Talcott. The Medical Course of Cancer Patients with Fever and Neutropenia. *Clinical Identification of Low Risk Subgroups at patient*. *Arch Intern Med*. 1988; 148: 2561-2568.
8. Talcott, JA, Siegel, RD, Finberg, R, Goldman, L. Risk Assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992; 10:316.
9. Klastersky J, Paesmand M, Rubenstein E, Boyer M. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low Risk Febrile Neutropenia Cancer Patients. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18: 3038-3051.
10. Park Y, Dae SK, Park J. The suggestion of a risk stratification system for febrile neutropenia in patients with hematologic disease. *Leukemia Research*.
11. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ. IDSA Guidelines for the management of intravascular catheter related infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1249.
12. Marty FM, Lee SJ, Fahey MM. Infliximab use in patients with severe graft versus host disease and other emerging risk factors of nonCandida invasive fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a cohort study. *Blood* 2003; 102: 2768.
13. Hubel K, Hegener K, Schnell R. Suppressed neutrophil function as a risk factor for severe infection after cytotoxic Chemotherapy in

- patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Ann Hematol* 1999; 78: 73.
14. Schimpff SC, Young VM, Greene WH, et al. Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia. Significance of hospital acquisition of potential pathogens. *Ann Intern Med* 1972; 77: 707.
  15. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current Trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1103.
  16. Rolston, KV. Challenges in the treatment of infections caused by gram positive and gramnegative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005; 40 suppl 4: S246.
  17. Brown EA, Talbot GH, Provencher M, Cassileth P. Anaerobic bacteremia in patients with acute leukemia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1989; 10:65.
  18. Sugar, AM. Empiric treatment of fungal infections in the neutropenic host; review of the literature and guidelines for the use. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2258.
  19. Cho SY, Choi HY. Opportunistic fungal infections among cancer patients. *Am J Clin Pathol* 1979;72: 617.
  20. Esparza M, Carballo M, Silva M, Figueredo A, Avilán J. Aislamientos Microbiológicos en pacientes con neutropenia febril y neoplasias hematológicas. *Rev Esp Quimiot* 2006; 19: 247-25.
  21. Richardson SE, Bannatyne RM, Summerbell RC, et al. Disseminated viral infection in the immunocompromised host. *Rev Infect Dis* 1998; 10: 1171.
  22. Robbins G, Marr K, Thorner A. Fever in the Neutropenic adult patient with cancer. Up to date 2009.
  23. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. ANC Study Group. Risk Models for Predicting Chemotherapy Induced Neutropenia 2005;10:427-437.
  24. Kuderer NM, CoslerL, Crawford J et al. Cost and Mortality associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 250a.
  25. Morrison VA, Caggiano V, Fridman M et al. A model to predict chemotherapy related severe or febrile neutropenia in cycle one among breast cancer and lymphoma patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23: 742.
  26. Intragumtornchai T, Sutthesophon J, Sutcharithchan P et al. A predictive model for life threatening neutropenia and febrile neutropenia after the first course of CHOP chemotherapy in patients with aggressive non Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2000; 37:351-360.
  27. Malik I, Hussain M, Yousuf F. Clinical Characteristics and Therapeutic Outcome of Patients with Febrile Neutropenia who Present in Shock: Need for Better Strategies. *The Journal of Infection* 2001;42.
  28. Pettengell R, Bosly A, Szucs T. Multivariate analysis of febrile neutropenia occurrence in patients with non-Hodgkin lymphoma: data from de INC-EU Prospective Observational European Neutropenia Study.
  29. Goldwasser P, Feldman J. Association of Serum Albumin and Mortality Risk. *Journal Clinical Epidemiol.* 1997;50: 663-673.
  30. Mahmoud F, Rivera N. The Role of C reactive Protein as a Prognostic Indicator in Advanced Cancer. *Current Oncologic Respiratory.* 2002;4: 250-255.
  31. Coventry B, Ashdown M, Quinn M. CRP Identifies Homeostatic Immune Oscillation in Cancer Patients: A Potential Treatment Target? *Journal of Translation Medicine.* 2009; 7: 102.
  32. Pagano L, Tacconelli E. Bacteremia in Patients with Hematological Malignancies, Analysis of Risk Factors, etiological agents and prognostic factors. *Haematol* 1997; 82: 415-419.
  33. Viscoti O, Buzzi P. Factors Associated with Bacteraemia in febrile, granulocytopenic cancer patients. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORT). 1994;4: 430-437.
  34. Gruschkus S, Leurson D. Comparative Effectiveness of White Blood Cell Growth Factors on Neutropenia, Infection and Survival in Older People with Non Hodgkin Lymphoma treated with Chemotherapy. *American Geriatrics Society.* 2010: 58:1885-1889

## Ácidos grasos omega 3 en la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial en individuos con disfunción endotelial\*

Claudio César Cárdenas Caballero, Mariana Villavicencio Piña, Carlos Fernández\*\*

### Resumen

**Introducción:** Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en Venezuela. La disfunción endotelial (DE) puede ser medida con la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial (DMFAB). Se ha afirmado que los ácidos grasos omega 3 ayudan a regular la disfunción endotelial. **Objetivos:** Establecer la relación existente entre los ácidos grasos omega 3 y la disfunción endotelial, al administrar 1 gramo al día por 2 semanas y evaluar la variación en la prueba de dilatación mediada por flujo de la arteria braquial. **Métodos:** 25 individuos con prueba positiva para disfunción endotelial al tener DMFAB menor al 10%. Los pacientes recibieron ácidos grasos omega 3 a dosis de 1000 mg diario por dos semanas y se repitió la prueba. Se midieron los niveles séricos de fibrinógeno, proteína C reactiva (PCR) y ácido úrico entre otros, antes y después del tratamiento. **Resultados.** El porcentaje de dilatación en la prueba de DMFAB, aumentó posterior al tratamiento con ácidos grasos omega 3. De igual forma los niveles séricos de PCR, fibrinógeno y ácido úrico disminuyeron posterior al tratamiento. **Conclusiones:** Los suplementos de ácidos grasos omega 3 a razón de 1000 mg diario por 2 semanas mejoran la disfunción endotelial en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

A su vez, los marcadores serológicos disminuyen con la administración de ácidos grasos omega 3.

**Palabras Clave:** Disfunción endotelial, arteria braquial, ácidos grasos omega 3.

### Abstract

**Introduction:** Cardiovascular diseases are the leading cause of death in Venezuela. When there is an Endothelial dysfunction (ED) can be measured with flow-mediated dilatation of the brachial artery (DMFAB). Omega 3 fatty acids have been associated with the regulation of this entity. **Methods:** 25 subjects with positive test for endothelial dysfunction measured by DMFAB of less than 10%. The patients were given omega-3 fatty acids 1000 mg daily for two weeks. Serum tests performed were fibrinogen, CRP and uric acid among others, before and after treatment. **Results:** The rate of expansion by DMFAB test increased after treatment with omega-3 fatty acids. Similarly serum levels of CRP, fibrinogen and uric acid decreased after treatment. **Conclusions:** Omega 3 fatty acids at a rate of 1000 mg daily for 2 weeks improved endothelial dysfunction in patients with CRF. Serological markers decrease with the administration of omega 3 fatty acids to the mentioned dose.

**Key words:** endothelial dysfunction, brachial artery, fatty acids omega 3.

### Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo. Cada año mueren más personas por enfermedades cardiovasculares que por cualquier otra causa.

\* Trabajo Especial de Grado, Curso de Especialización en Medicina Interna.  
\*\* Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo\*, Caracas, Venezuela.

Se calcula que en el 2005 murieron por esta causa 17,5 millones de personas, lo cual representa un 30% de todas las muertes registradas en el mundo; 7,6 millones de esas muertes se debieron a la cardiopatía coronaria, y 5,7 millones a los eventos vasculares cerebrales (EVC). Las muertes por enfermedades cardiovasculares afectan por igual a ambos sexos y más del 80% se producen en países de ingresos bajos y medios. Se calcula que en el año 2015 morirán cerca de 20 millones de personas por enfermedad cardiovascular, sobre todo por cardiopatías y enfermedad vascular cerebral, y se prevee que siga siendo la principal causa de muerte a nivel mundial<sup>(1)</sup>.

En Venezuela son la primera causa de muerte, por lo que representa un serio y creciente problema de Salud Pública, que genera elevados costos en el sistema de salud, mengua radicalmente la calidad de vida de los pacientes afectados y altera y compromete su estabilidad familiar. Para el año 2004 se reportaron 24.281 muertes por esta causa, lo cual representa un porcentaje de 21,9% y una tasa de mortalidad de 138,4 por 100.000 habitantes<sup>(2)</sup>.

Son múltiples las condiciones poblacionales que predisponen la aparición de enfermedades cardiovasculares a nivel global y Venezuela no escapa a ello. En 1992, Álvarez y col. realizan un estudio epidemiológico venezolano para conocer la prevalencia de los factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares, cuyos resultados fueron los siguientes: obesidad: 60,5%; hipertensión arterial: 33,7%; hábito tabáquico: 19,2 %; diabetes mellitus: 15,8 %; antecedentes de enfermedad cardiovascular: 7,6%<sup>(3)</sup>.

En un estudio regional, en el Estado Lara, a partir de 1997, las enfermedades cardiovasculares ocupan la primera entre las 10 causas principales de mortalidad, teniendo durante el quinquenio 1994-1998 que las cardiopatías y la hipertensión arterial se ubicaron en el primero y segundo lugar respectivamente como causa de morbilidad y mortalidad<sup>(4)</sup>.

El origen de toda esta casuística radica en el sistema cardiovascular, siendo desde el punto de vista fisiopatológico, múltiples los factores por medio de los cuales se altera de forma desfavorable la vascu-

latura, afectándose su equilibrio. El papel principal lo juega el recubrimiento de células planas de la cara interna de las arterias, el cual ha sido objeto de un amplio estudio en las últimas décadas: el endotelio.

El endotelio representa un órgano vital para el cuerpo humano, ya que entre sus múltiples funciones, se encuentra la de regular la respuesta vasodilatadora y vasoconstrictora arterial. Participa de forma importante en la conservación de la homeostasis vascular mediante la liberación y secreción de distintas sustancias vasoactivas, moléculas de adhesión y una serie de sustancias biológicamente activas<sup>(5)</sup>.

Una de las primeras sustancias endoteliales fue descrita en el año 1980, cuando Furchgott y Zawadski demostraron que la función del endotelio normal dependía de una sustancia que denominaron "Factor de relajación derivado del endotelio" (EDRF)<sup>(6)</sup>. Seis años después, en 1986, Moncada y col. determinaron que este EDRF era lo que hoy se conoce como el óxido nítrico (ON), molécula que valiera el premio Nobel de Medicina en 1998 a Furchgott, Ignaro y Murad, asentándose a través de ella, las bases para el desarrollo del conocimiento de las múltiples funciones biológicas de esta molécula<sup>(7)</sup>.

Así mismo, el endotelio cumple funciones endocrinas, paracrinas y autocrinas; produce sustancias vasodilatadoras como la prostaciclina, bradicinina; sustancias vasoconstrictoras como la endotelina la cual actúa modulando la actividad vasomotora mediante el sistema renina-angiotensina - aldosterona<sup>(8-11)</sup>.

Cuando existe una alteración en su estructura o función, el lecho vascular es incapaz de responder de forma fisiológica frente a los diferentes estímulos y condiciones que se producen en el organismo. Esta pérdida de la capacidad del endotelio para modular el comportamiento fisiológico del lecho vascular es lo que se conoce actualmente como disfunción endotelial (DE)<sup>(5)</sup>.

El establecimiento de la DE trae como resultado la adhesión de plaquetas y monocitos a la pared vascular y liberación de factores de crecimiento con tendencia a la proliferación de células musculares lisas,

---

## ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 EN LA DILATACIÓN MEDIADA POR FLUJO DE LA ARTERIA BRAQUIAL EN INDIVIDUOS CON DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

por lo que se produce la perturbación del equilibrio trombótico-trombolítico; dando cabida además, a una regulación anormal del tono vascular<sup>(12)</sup>.

Este fenómeno no sólo ocurre en los grandes vasos, sino además en la microcirculación y en la circulación periférica<sup>(13)</sup>. La DE precede a la formación de la placa de ateroma lo cual es una de las primeras etapas antes del desarrollo de la mayoría de las enfermedades cardiovasculares presente en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular<sup>(5)</sup>. En las dos últimas décadas se ha demostrado cómo los factores de riesgo coronarios clásicos (dislipidemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, etc.), son capaces de activar y/o lesionar las células endoteliales y alterar sus múltiples funciones<sup>(14)</sup>. Esto es predominantemente causado porque la presencia de factores de riesgo resulta en déficit en la disponibilidad de ON, aún en presencia de coronarias angiográficamente normales<sup>(13)</sup>.

Se ha determinado que la modificación de estos factores de riesgo cardiovasculares resulta en mejoría de la DE, la cual puede llegar a normalizarse aún en fases avanzadas de aterosclerosis<sup>(12,15,16)</sup>.

Estas observaciones han estimulado el interés por desarrollar métodos y técnicas que permitan identificar y cuantificar la DE, así como establecer su relación con la enfermedad cardiovascular y el valor pronóstico de la misma tanto en individuos aparentemente sanos como en aquellos con factores de riesgo y/o enfermedad cardiovascular establecida, todo esto con la finalidad de poder evaluar la eficacia de las distintas intervenciones terapéuticas sobre la salud de este importante órgano cardiovascular<sup>(5)</sup>.

De larga data se ha establecido la presencia de ciertos marcadores serológicos relacionados con la enfermedad cardiovascular y por consiguiente con la DE<sup>(17,18,19)</sup>.

Uno de los marcadores serológicos clásicamente estudiados es la proteína C reactiva (PCR). Existe gran evidencia que éste es un marcador sensible para el desarrollo de enfermedad cardiovascular en la población general, al asociarse inclusive con la presencia de calcificaciones en las arte-

rias coronarias<sup>(20)</sup>. Hay estudios que sugieren que la PCR no sólo es un marcador serológico, sino que además es un mediador activo en la patogénesis de la aterosclerosis<sup>(21)</sup>.

A los niveles séricos de ácido úrico se les responsabiliza de aumentar la expresión de citoquinas, la inducción del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y de aumentar la expresión vascular de PCR. La evidencia experimental sugiere un papel causal complejo pero directo del ácido úrico en la patogénesis de la hipertensión y la arterioesclerosis<sup>(22)</sup>.

Otros marcadores estudiados y aceptados involucran al factor von Willebrand, E-selectina y trombomodulina, siendo ellos objeto de estudio en múltiples ensayos<sup>(23)</sup>.

En 1992 Celermajer y col., desarrollaron un método no invasivo, basado en la observación, que permite determinar DE. Con el uso de ultrasonidos de alta resolución, se miden los cambios en el diámetro de la arteria braquial en su plano longitudinal como respuesta a un estímulo que en condiciones fisiológicas produzca un aumento en la liberación de ON<sup>(24)</sup>. Este método, denominado "Dilatación mediada por flujo de la arteria braquial" (Brachial artery flow-mediated dilatation), se ha estandarizado y se ha validado como se observa en el reporte del "International Brachial Artery Reactivity Task Force" (del cual Celermajer también forma parte) denominado "Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery". Esto ha permitido la medición de la DE con fines investigativos. Es un método diagnóstico directo, económico y no invasivo que permite de una manera fácil y reproducible medir la DE a la cabecera del paciente<sup>(25)</sup>.

Basado en esto, se han evaluado y desarrollado una serie de intervenciones terapéuticas sobre el endotelio para mejorar su disfunción y poderla medir objetivamente. Entre ellas:

- Modificación o supresión de los factores de riesgo cardiovasculares clásicos.
- Uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)<sup>(26,27)</sup>.

- Uso de hipolipemiantes (estatinas)<sup>(28)</sup>.
- Administración de sustancias antioxidantes<sup>(29,30)</sup>.
- Suplementación con estrógenos sintéticos.
- Consumo de ácido fólico<sup>(31)</sup>.
- La administración de ácidos grasos poliinsaturados, en especial los omega 3, han sido objetivo de amplios estudios y se le han atribuido un sin número de propiedades, predominantemente en el endotelio vascular.

Los principales ácidos grasos poliinsaturados se hallan en vegetales (omega 6 o serie n-6) y en los pescados (serie n-3). El ácido linoléico se metaboliza a ácido araquidónico y el  $\alpha$ -linoleico dá lugar al ácido eicosapentaenóico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA). Se incorporan a las membranas celulares, siendo precursores de los eicosanoides (prostaglandinas, prostaciclina, tromboxano y leucotrienos).

En los isómeros *trans*, los grupos semejantes o idénticos se encuentran en el lado opuesto del doble enlace y los isómeros *cis*, los grupos se encuentran orientados en la misma dirección<sup>(32)</sup>.

La asociación entre ácidos grasos omega 3 y enfermedad cardiovascular fue establecida posterior a la observación de que los esquimales de Groenlandia presentaban muy baja tasa de mortalidad por enfermedad coronaria isquémica, a pesar de consumir una dieta rica en grasas. Posteriormente, en el año 1970, los investigadores daneses, Bang y Dyerberg propusieron que esto podría ser debido a los altos contenidos de ácidos grasos omega 3 en la dieta de los esquimales, la cual consiste predominantemente de pescado, morsa, foca y ballena<sup>(33)</sup>.

La mayoría de los estudios han demostrado una asociación inversa entre el consumo de pescado y el riesgo de enfermedad coronaria<sup>(34-38)</sup>. Sin embargo, la misma asociación con enfermedad coronaria es controversial. Existen estudios que afirman que la ingesta regular de ácidos grasos omega 3 siempre es beneficiosa, llegándose a concluir que su consumo notablemente reduce la mortalidad debido a enfermedad coronaria en poblaciones con

riesgo aumentado<sup>(39-44)</sup>. Sin embargo, un estudio noruego no reportó beneficios en pacientes con infarto agudo del miocardio a quienes después del evento se les suministró cápsulas de aceite de pescado, comparado con placebo durante 1,5 años<sup>(45)</sup>.

Algunos estudios han determinado que no todos los ácidos grasos son beneficiosos, ya que dependen de su conformación molecular. En el año 2006 Lemaitre R. y colaboradores publicaron un trabajo donde se demuestra que altos niveles de ácidos grasos *trans* 18:2 están asociados con un mayor riesgo de infarto del miocardio agudo fatal, dándole de esta forma a estos lípidos características biológicas de ácidos grasos saturados, pese a ser poliinsaturados<sup>(46)</sup>.

Han sido múltiples las propiedades que a los ácidos grasos omega 3 se les confiere. Los analizaremos brevemente:

El primer efecto que se tomó en cuenta fue el antitrombótico; sin embargo, en estudios como el GISSI-prevenzione, la reducción de la mortalidad fue predominantemente establecida por la disminución en el riesgo de muerte súbita<sup>(43)</sup>, así como en el DART, donde no hubo reducción en la tasa de infarto del miocardio no fatal<sup>(42)</sup>. De esta forma también, el suplemento con aceite de pescado aumenta la tasa de variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes posterior al infarto del miocardio, lo que se correlaciona con un riesgo menor de mortalidad y arritmia maligna<sup>(47)</sup>.

En modelos animales, el aceite de pescado protege contra la fibrilación ventricular después de la oclusión quirúrgica de la arteria coronaria<sup>(48)</sup> y la infusión endovenosa de EPA, previene la fibrilación ventricular inducida por isquemia en modelos caninos experimentales de muerte súbita<sup>(49)</sup>. En humanos, la administración de 1,5 g diarios de ácidos grasos omega 3 no suprime de forma significativa los complejos ventriculares prematuros, pero si logra disminuir la frecuencia cardíaca en 2,1 latidos por minuto, lo que podría contribuir a disminuir el riesgo de muerte súbita<sup>(50)</sup>. Más recientemente O'Keefe y col. administraron a 18 hombres con historia de infarto del miocardio y fracción de eyección < 40%, 800 mg de ácidos grasos omega



## ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 EN LA DILATACIÓN MEDIADA POR FLUJO DE LA ARTERIA BRAQUIAL EN INDIVIDUOS CON DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

3, observando que la frecuencia cardíaca en reposo disminuyó de  $73 \pm 13$  a  $68 \pm 13$  latidos por minuto ( $p < 0,0001$ ) y mejoró la recuperación de la frecuencia cardíaca al minuto después del ejercicio ( $p < 0,01$ ), lo que es consistente con un aumento de la actividad vagal y que puede en parte explicar la disminución en la muerte súbita<sup>(51)</sup>.

Los efectos de los ácidos grasos omega 3 en la función plaquetaria y la trombosis son controversiales. Amplias dosis reducen la agregabilidad plaquetaria, pero cantidades menores tienen pocos efectos inhibidores en las plaquetas<sup>(52)</sup>, pero sus efectos son inconsistentes en fibrinólisis y en coagulación sanguínea<sup>(53)</sup>. A su vez, hay evidencia que el DHA (altamente purificado) es el tipo de ácido graso con mayor efecto antitrombótico<sup>(54)</sup>, mientras que estudios más recientes han demostrado como la intervención dietética con ácidos grasos omega 3 a razón de 500 mg diarios por 4 semanas es capaz de disminuir la agregación plaquetas-monocitos en hombres al medirse a través de citometría de flujo<sup>(55)</sup>.

En cuanto al efecto en el proceso aterosclerótico, estudios en animales experimentales que son alimentados con aceite de pescado, han determinado la existencia de efectos protectores contra la progresión de la placa de ateroma. Altos niveles de DHA en los fosfolípidos del plasma y en los triglicéridos están fuertemente asociados a reducción en la progresión de la aterosclerosis coronaria en tres años de seguimiento de mujeres postmenopáusicas con enfermedad coronaria<sup>(56)</sup>. En un estudio con 188 pacientes esperando endarterectomía carotídea, aquellos que recibieron 1,4 g de ácidos grasos omega 3, tenían mayores niveles de éstos incorporados en sus placas carotídeas y más cambios que favorecerían la estabilidad de la placa, como una cubierta fibrosa más gruesa, ausencia de inflamación y menor número de macrófagos<sup>(57)</sup>.

Por otra parte, se le han adjudicado a los ácidos grasos omega 3 propiedades antiinflamatorias y se sospecha que son mediadas al reducir la síntesis de moléculas derivadas de los ácidos grasos omega 6. Estos últimos son los ácidos grasos poliinsaturados predominantes en la dieta occidental. Ni el omega 3 ni el omega 6 son sintetizados por el organismo,

son obtenidos por la dieta o por suplementos<sup>(58)</sup>. En los Estados Unidos la relación Omega 6 / Omega 3 se estima es  $\geq 15:1$ , siendo una relación óptima 1:1<sup>(59)</sup>. El ácido graso omega 6 predominante es el ácido araquidónico (AA), y los productos de su metabolismo incluyen prostaglandinas, leucotrienos, lipoxinas y productos epoxigenasas, los cuales son importantes reguladores de funciones celulares, teniendo efectos aterogénicos y protrombóticos. El ácido graso EPA es un sustrato competitivo para las enzimas de la cascada del AA; al involucrarse da como resultados productos finales que se oponen a los productos resultantes del AA<sup>(60)</sup>. Cuando el EPA está disponible, se produce más tromboxano B3 que tromboxano A2, contrarrestando ampliamente los efectos de éste último, permitiendo de esta manera la reducción de la agregación plaquetaria y promoviendo la vasodilatación<sup>(61)</sup>. Se ha propuesto una vía alterna para los efectos antiinflamatorios de los omega 3 con la inclusión del Resolvin E1, el cual es un derivado oxidado del EPA que reduce la inflamación al suprimir la activación del factor nuclear  $\kappa$ B, y por consiguiente la síntesis de citoquinas inflamatorias<sup>(62)</sup>.

Los aceites de pescado pueden generar modestos descensos en la presión arterial. Un meta-análisis de 36 ensayos aleatorios, encontró una reducción en la presión sistólica de 2,1 mmHg y de 1,6 mmHg en la presión diastólica con dosis relativamente altas (3,6 g/día) de omega 3<sup>(63)</sup>.

Es conocido el efecto de los ácidos grasos omega 3 en el descenso de los triglicéridos, pero este efecto es dosis dependiente, por lo que se requiere una dosis de 4g/día para lograr disminuir los triglicéridos séricos en 25-30%. Su efecto sobre el colesterol es muy bajo y no tiene relevancia clínica<sup>(64,65,66)</sup>. Sólo se logra una reducción poco significativa con dosis pequeñas, como se demuestra en el ensayo del GISSI- Prevenzione (1g/día)<sup>(43)</sup>, haciendo difícil que este pequeño efecto sea capaz de generar todos los beneficios cardiovasculares ya discutidos.

### Ácidos Grasos Omega 3 y Disfunción Endotelial

Como se ha discutido previamente, el endotelio juega un papel principal en mantener el tono vas-

cular normal a través de la producción y liberación de ON<sup>(67,68,69,70)</sup>. Distintos estudios *in vitro* han establecido que los ácidos grasos omega 3 modifican positivamente los marcadores de DE e inclusive la actividad de la óxido nítrico sintetasa. Otros han demostrado como, particularmente el DHA, disminuye la expresión de V-CAM en el endotelio vascular y disminuye el rodamiento y la adhesión de leucocitos al endotelio<sup>(71)</sup>. Okuda y col. usando células endoteliales de venas de cordón umbilical humano, evaluaron la producción de ON al cultivar estas con EPA. Encontraron un aumento en la producción de ON a los 3, 10 y 30 minutos luego de la adición de 0,3 mmol EPA/L. El estudio a su vez ilustró que el aumento de la producción de óxido nítrico fue dependiente de la vía Ca<sup>2+</sup>/calmodulina<sup>(72)</sup>.

A pesar que estos estudios *in vitro* son bastante consistentes y apoyan el efecto favorable de los ácidos grasos omega 3 sobre la DE, los estudios *in vivo* son menos consistentes<sup>(73,74)</sup>.

El consumo dietario de ácidos grasos omega 3 durante un periodo prolongado ha demostrado mejorar la relajación dependiente del endotelio en los vasos sanguíneos de humanos y animales<sup>(75-80)</sup>.

### **Justificación del problema**

No cabe duda el efecto beneficioso de los ácidos grasos omega 3 sobre la génesis e instauración de las enfermedades cardiovasculares. Se conocen los efectos de los mismos sobre distintos factores generadores de patología cardiovascular, y existe evidencia *in vitro* de sus mecanismos farmacológicos que lleva a proyectar las bases de los resultados que se han obtenido en los estudios *in vivo*. Sin embargo, algunas interrogantes quedan sin contestar. Si dosis superiores a 3 g/día son las responsables de la disminución en los triglicéridos, en los mediadores de la inflamación, en la presión arterial y en los trastornos del ritmo cardiovascular, ¿Por qué el estudio más grande hasta la fecha realizado como es el GISSI-Prevenzione<sup>(43)</sup> logró efectos tan altos en la reducción de la mortalidad con tan sólo 850 mg de EPA y DHA? ¿Por qué el estudio JELIS demostró una reducción del punto final primario (evento cardiovascular) en un 19% asociando una estatina con 1,8 g de EPA+DHA, en 15000 pacientes durante 4 años?<sup>(81)</sup>

¿Será quizás que dosis inferiores, que no logran efecto hipolipemiente ni antihipertensivo, tienen la capacidad de mejorar el lecho vascular? ¿Será acaso que juegan un papel importante en otros mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad cardiovascular como lo puede ser la instauración de la DE? ¿Cuánto tiempo de tratamiento es necesario para obtener sus efectos beneficiosos?

Podemos ver que los estudios más citados como el GISSI-Prevenzione<sup>(43)</sup> y el DART<sup>(42)</sup> usaron el omega 3 por periodos de 3,5 años y 2 años respectivamente. Pero otros trabajos hablan de efectos beneficiosos en pacientes diabéticos e hipertensos con sólo 6 semanas de tratamiento<sup>(54)</sup> e inclusive con 4 semanas de tratamiento<sup>(55)</sup>. Trabajos más recientes han logrado determinar la incorporación de ácidos grasos omega 3 a las células miocárdicas con tan sólo una semana de suplementación dietética con ácidos grasos omega 3<sup>(83)</sup>. Por eso se sospecha que sus efectos se inician rápidamente posterior a la instauración del tratamiento, siendo suficiente inclusive 7 días.

Recientemente la American Heart Association (AHA) en su estatuto científico "Fish consumption, fish oil, omega 3 fatty acids and cardiovascular disease" concluyó que una suplementación dietética con 0,5 a 1,8 gramos/día de ácidos grasos EPA y DHA, reducía significativamente la muerte por causas cardiovasculares y las muertes por toda causa, recomendando de esta manera el incluir, por lo menos en dos comidas a la semana, pescado. Y aquellos pacientes con enfermedad arterial coronaria, deberían consumir adicionalmente a estos ajustes de la dieta, 1 gramo al día de aceite de pescado en preparados farmacológicos<sup>(82)</sup>.

Existen trabajos que demuestran la mejoría de la DE con estas dosis, pero sus resultados, como se describió previamente, son inconsistentes y la data es escasa. Estas razones motivaron la realización de esta investigación.

### **Hipótesis**

"Si los efectos vasculares de los ácidos grasos Omega 3 previenen de forma primaria y secundaria el desarrollo e instalación de patologías cardio-

---

## ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 EN LA DILATACIÓN MEDIADA POR FLUJO DE LA ARTERIA BRAQUIAL EN INDIVIDUOS CON DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

vasculares, y probablemente entre los mecanismos para lograrlo está su acción favorable sobre la disfunción endotelial, entonces su uso durante 2 semanas modificará de forma positiva la prueba de dilatación mediada por flujo de la arteria braquial en los individuos con disfunción endotelial detectada por este método”.

### Objetivo general

Establecer la relación existente entre la administración de ácidos grasos omega 3 y la disfunción endotelial.

### Objetivos específicos

1. Evaluar si el consumo de ácidos grasos omega 3 a razón de 1 gramo al día por 2 semanas, modifica la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial (DMFAB) en sujetos seleccionados.
2. Establecer el grado de modificación de los marcadores plasmáticos inflamatorios (PCR, fibrinógeno, ácido úrico) posterior al consumo de dosis previamente establecidas de ácidos grasos omega 3.
3. Conocer los efectos de la dosis de 1g/día de ácidos grasos omega 3 sobre la tensión arterial sistólica y diastólica, posterior a 3 semanas de tratamiento.
4. Evaluar la incidencia de efectos adversos con la administración de suplemento dietético de ácidos grasos omega 3.

### Métodos

Se realizó un estudio de cohorte, transversal, descriptivo, experimental no al azar, de una muestra seleccionada de casos.

La población incluyó individuos voluntarios, sanos o con uno o más factores de riesgo cardiovascular del área metropolitana de Caracas. Los mismos fueron reclutados tanto de la consulta externa de Medicina Interna del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”, como individuos ambulantes que decidieran voluntariamente participar (Médicos adjuntos, médicos residentes, enfermeras, enfermeros, camareras, camilleros y otro personal que labora en el Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”. Fueron evaluadas 60 personas en total.

Se incluyeron en el estudio 25 individuos con uno o más factores de riesgo cardiovascular, edades comprendidas entre 18 a 65 años, y en quienes se comprobó vasodilatación menor al 10% del diámetro inicial de la arteria braquial en la prueba de DMFAB, lo que establece que presentaban DE para el momento del estudio.

### Criterios de inclusión

- Pacientes de uno u otro sexo
- Mayores de 18 y menores de 65 años
- Individuos sanos o con uno o más factores de riesgo cardiovascular en quienes la prueba de DMFAB resultase positiva para disfunción endotelial.

Los factores de riesgo tomados en cuenta fueron los siguientes:

1. Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular: Enfermedad cerebrovascular ó coronaria, diabetes mellitus 1 ó 2, hipertensión arterial, dislipidemia familiar.
2. Hipertensión arterial esencial previamente diagnosticada, en tratamiento.
3. Diabetes mellitus 1 ó 2 previamente diagnosticada, en tratamiento, sin complicaciones cardiovasculares descritas.
4. Tabaquismo (Según definición de la OMS)
5. Sedentarismo (OMS) aquella que realiza menos de 30 minutos diarios 3 veces por semana de ejercicio
6. Obesidad ( $IMC \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) ó sobrepeso ( $IMC \geq 25$  kg/m<sup>2</sup>)
7. Hipercolesterolemia previamente diagnosticada, en tratamiento
8. Hipertrigliceridemia no en tratamiento con ácidos omega 3 en cualquiera de sus formas.

### Criterios de exclusión

1. Pacientes en tratamiento con ácidos grasos omega 3 en cualquiera de sus fuentes, animal o vegetal.
2. Embarazo o lactancia
3. Enfermedad cerebrovascular isquémica aguda o secuelar establecida
4. Enfermedad coronaria obstructiva establecida
5. Enfermedad ateromatosa o arteropatía periférica establecida

6. Hipersensibilidad a los ácidos grasos omega 3 o productos del mar
7. Enfermedades autoinmunes diagnosticadas
8. Trombosis venosa profunda antigua o reciente
9. Coagulopatía
10. Enfermedad renal u oncológica.

Luego de obtenido el consentimiento escrito de aprobación del protocolo de estudio, la población se sometió a la prueba DMFAB, realizada en el Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo” y una vez que fueron incluidos, por presentar la prueba positiva para DE, se les realizó:

- **Historia clínica:** Recopilación de antecedentes personales, familiares y hábitos psicobiológicos, examen físico, parámetros antropométricos (peso, talla e índice de masa corporal).
- **Laboratorio:** Hematología completa, glicemia, BUN, creatinina, PCR, ácido úrico, fibrinógeno, colesterol total, HDL colesterol, VLDL colesterol, LDL colesterol y triglicéridos.

A los sujetos se les entregaron 28 cápsulas de ácidos grasos Omega 3, marca Piscis 3 ©. Cada cápsula contiene ácido eicosapentaenoico (EPA), 300mg; ácido docosahexaenoico (DHA) 200mg, para administrar 2 cápsulas día (1000 mg diarios) de ácidos grasos omega 3 durante 14 días.

Posterior a cumplirse el periodo de tratamiento, cada paciente era sometido nuevamente a las pruebas de laboratorio, se les interrogaba sobre los efectos secundarios del medicamento y se les realiza nueva prueba de DMFAB para establecer el porcentaje de dilatación y compararlo con el valor obtenido previamente a la intervención farmacológica. De igual forma, los valores de laboratorio antes y después del tratamiento fueron comparados.

La prueba de DMFAB consiste en la medición del diámetro interno de la arteria braquial en un corte longitudinal, entre 2 y 15 cm del pliegue del codo. Luego se produce el colapso de la arteria

inflando el mango del esfigmomanómetro a una presión suprasistólica (50 mmHg por encima de la presión arterial sistólica del paciente), por un período de 4 minutos, posterior a los cuales se vacía súbitamente, y en los primeros 45 segundos y a los 2 min., se toma nuevamente la medida anterior, que en ésta oportunidad debe ser mayor al 10% de la medida inicial para ser considerada normal. Este procedimiento fue realizado por el mismo observador, quien no poseía información acerca del estudio. La preparación del paciente previo al estudio incluía ayuno de 8 a 12 horas, ambiente controlado, tranquilo y con temperatura adecuada, evitar la toma de medicamentos vasoactivos: nitratos, previo al estudio 24 horas previas al estudio; evitar el ejercicio, cafeína, comidas alta en grasas, vitamina C y tabaco por lo menos 4 a 6 horas previas al estudio; informar al examinador acerca del momento de su ciclo menstrual (8). Para el estudio se usó un equipo doppler vascular Siemens® Sonoline g50, transductor lineal 7,5 Mhz del departamento de Radiodiagnóstico del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”.

#### **Análisis estadístico**

Se realizó un estudio de cohorte, transversal, prospectivo, experimental, no al azar, de una muestra seleccionada de casos. Se calculó la media y la desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las variables nominales se calculó sus frecuencias y porcentajes. Los contrastes de los parámetros de grosor y de laboratorio, previo y posterior al tratamiento, se evaluaron mediante la prueba no paramétrica W de Wilcoxon. Los contrastes entre variables nominales se basaron en la prueba chi-cuadrado de Pearson. Los datos fueron analizados con JMP-SAS 9. Se consideró un contraste significativo si  $p < 0,05$ .

#### **Resultados**

Se evaluaron 25 individuos con factores de riesgo cardiovascular, cuyas características clínicas estudiadas se expresan en la tabla 1.

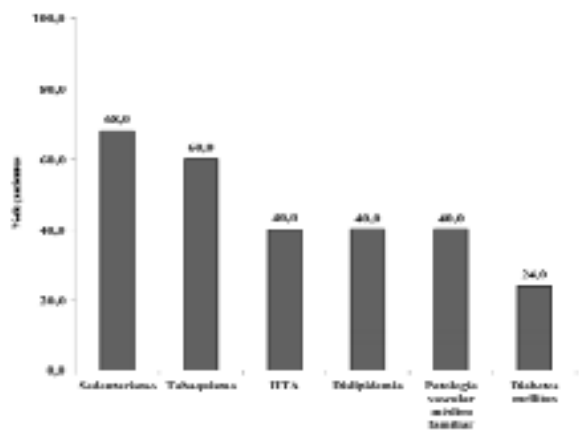
De los 25 individuos que cumplieron criterios de DE para ser incluidos en el estudio, la mayoría eran del sexo masculino y predominó una media de IMC en el rango de obesidad, según las pautas de la OMS. El 56 % tenían sobrepeso, 36 % obesidad y 8% IMC normal.

## ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 EN LA DILATACIÓN MEDIADA POR FLUJO DE LA ARTERIA BRAQUIAL EN INDIVIDUOS CON DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

Tabla 1. Características de la muestra

VARIABLES	PARÁMETROS
n	25
Edad	42,2 ± 11,9
IMC	31,1 ± 6,6
Sexo	
Masculino	10 (40,0%)
Femenino	15 (60,0%)
Factores de riesgo	
Sedentarismo	17 (68,0%)
Tabaquismo	15 (60,0%)
Diabetes mellitus	6 (24,0%)
HTA	10 (40,0%)
Dislipidemia	10 (40,0%)
Patología vascular médica familiar	10 (40,0%)

En el Gráfico 1 se representan los antecedentes personales y familiares del grupo de sujetos.



El grosor de la pared íntima antes del tratamiento fue de  $0,47 \pm 0,12$  y de  $0,48 \pm 0,12$  para una p de 0,514, no siendo esta modificación estadísticamente significativa. De igual forma, la presión sistólica compresiva (PSC) y el diámetro de la arteria braquial basal no se modificaron significativamente (ver tabla 2).

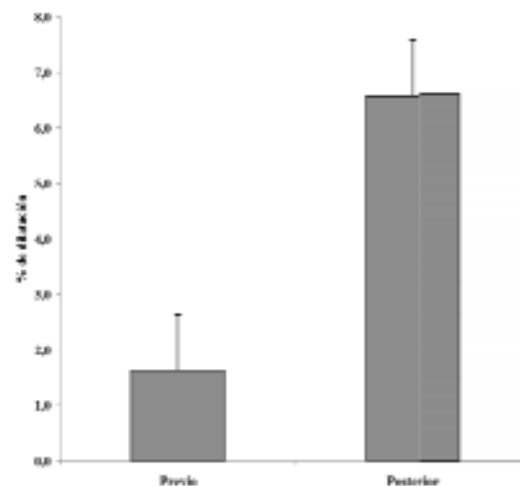
Tabla 2. Variación de los parámetros de grosor previo y posterior al tratamiento con ácidos grasos omega 3

VARIABLES	PREVIO	POSTERIOR	p
N	25	25	-
Grosor de la PIA	$0,47 \pm 0,12$	$0,48 \pm 0,12$	0,514
PSC	$179 \pm 14$	$179 \pm 15$	0,816
DAB basal	$4,51 \pm 0,92$	$4,49 \pm 0,90$	0,549
DAB 45 segundos	$4,59 \pm 1,00$	$4,77 \pm 0,86$	0,139
DAB 120 segundos	$4,55 \pm 1,10$	$4,92 \pm 0,92$	0,010
% de dilatación (45 seg)	$1,63 \pm 6,97$	$6,58 \pm 4,26$	0,001

PIA: Pared íntima de la arteria.  
DAB: Diámetro de la arteria braquial.

Cuando se analiza el porcentaje de dilatación de la arteria braquial antes del tratamiento ( $1,63 \pm 6,97$ ) y se compara con el porcentaje posterior a tratamiento de ( $6,58 \pm 4,26$ ), se observa que hubo una diferencia importante con dilatación de la arteria braquial posterior a la insuflación, siendo ésta estadísticamente significativa, al tener un valor de p de 0,001. Esto lo podemos ver mejor representado en el Gráfico 2.

Gráfico 2. Variación del porcentaje de dilatación previo y posterior al tratamiento



La media de la presión arterial sistólica (PAS) y de la presión arterial diastólica (PAD) fueron de  $128 \pm 14$  y  $79 \pm 9$  respectivamente previo al tratamiento y posterior a 2 semanas de uso de ácidos

grasos omega 3, fue de  $131 \pm 16$  para la sistólica y  $74 \pm 17$  para la diastólica, no siendo esta variación estadísticamente significativa.

Tabla 3. Variación de los parámetros de laboratorio previo y posterior al tratamiento

Variables	Previo	Posterior	p
N	25	25	-
Hemoglobina (g/dL)	$14,5 \pm 1,8$	$14,4 \pm 1,6$	0,332
Hematocrito (%)	$41,8 \pm 5,5$	$41,4 \pm 5,4$	0,248
Glóbulos blancos	$7736 \pm 1572$	$7168 \pm 1421$	0,018
Plaquetas	$283 \pm 64 (10^3)$	$283 \pm 56 (10^3)$	0,989
Glicemia (mg/dL)	$101 \pm 17$	$95 \pm 17$	0,025
Fibrinógeno (mg/dL)	$392 \pm 108$	$343 \pm 73$	0,003
PCR (mg/dL)	$1,98 \pm 1,10$	$0,83 \pm 0,36$	0,005
Ácido úrico (mg/dL)	$6,0 \pm 1,4$	$5,3 \pm 1,1$	0,008
BUN (mg/dL)	$16 \pm 4$	$17 \pm 5$	0,808
Creatinina (mg/dL)	$0,88 \pm 0,21$	$0,83 \pm 0,24$	0,324

De los análisis de laboratorio realizados a los individuos, previo y posterior al tratamiento, notamos que el conteo de glóbulos blancos tuvo una disminución de más de 500 unidades, para un valor de p de 0,018, lo que representa una modificación estadísticamente significativa. De igual forma, los marcadores agudos de inflamación, como PCR, ácido úrico y fibrinógeno, tuvieron una disminución posterior a dos semanas de tratamiento con ácidos grasos omega 3, con un valor de p inferior a 0,05 en las 3 variables (ver tabla 3).

En los análisis de sangre previo y posterior a tratamiento, los lípidos fueron de igual forma estudiados, debido a que su comportamiento normal a la dosis de 1000 mg al día de omega 3, no debería afectarlos. Esto se comprueba al ver la tabla 4 donde para los valores de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos, no hubo variación significativa. Sin embargo, el colesterol VLDL tuvo una disminución posterior al tratamiento, la cual mostró una significancia estadística con un valor de p menor a 0,05.

Tabla 4. Variación de las variables lipídicas previo y posterior al tratamiento

Variables	Previo	Posterior	p
n	25	25	-
Colesterol total	$173 \pm 41$	$173 \pm 32$	0,241
Colesterol HDL	$41 \pm 9$	$43 \pm 8$	0,168
Colesterol LDL	$99 \pm 29$	$97 \pm 27$	0,580
Colesterol VLDL	$28 \pm 14$	$25 \pm 13$	0,003
Triglicéridos	$142 \pm 82$	$129 \pm 61$	0,125

### Discusión

El comportamiento endotelial habitual en respuesta al estrés tangencial suministrado durante la práctica de la prueba de DMFAB, es la vasodilatación mediada por la acción del ON<sup>(24,25)</sup>, empleando el ultrasonido, como método accesible y no invasivo para la evaluación de tan importante función<sup>(25)</sup>. La DE precede a la formación de la placa de aterosclerosis, lo cual es una de las primeras etapas antes de desarrollarse la mayoría de las enfermedades cardiovasculares y, se haya presente en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular<sup>(5)</sup>. Es por esto que la prueba DMFAB permite objetivar el efecto del factor de riesgo existente, sobre el funcionamiento del endotelio.

Los ácidos grasos omega 3 han sido relacionados con disminución de las enfermedades cardiovasculares, como fue determinado por Rissanen y col<sup>(40)</sup>, y por Pischon y col<sup>(41)</sup>, y por Iso y col<sup>(85)</sup>.

En este estudio, en el cual se incluyeron pacientes con DE, se buscaba comprobar si 2 semanas de tratamiento, con dosis baja de ácidos grasos omega 3 (1000 mg), la cual no genera efecto ni hipolipemiante ni antihipertensivo<sup>(80)</sup>, tenía la capacidad por sí sola de mejorar el funcionamiento del endotelio, como lo mostrara el estudio GISSI<sup>(43)</sup>.

No se consideró la inclusión de pacientes con eventos cardiovasculares establecidos, ya que es conocido en trabajos como el de Poppitt y col., que el consumo de 1,2 gramos de ácidos grasos omega 3 por 12 semanas, en pacientes con evento cerebrovascular establecido, no generó ningún cambio en los biomarcadores cardiovasculares<sup>(86)</sup>.

## ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 EN LA DILATACIÓN MEDIADA POR FLUJO DE LA ARTERIA BRAQUIAL EN INDIVIDUOS CON DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

En nuestro estudio se logró obtener mejoría en el porcentaje de dilatación de la arteria, en algunos casos persistiendo con criterios para DE, al permanecer menor a 10%, pero en otros casos normalizándose, esto con un valor de significancia estadística con  $p < 0,05$ , hallazgo clave y demostrativo del importante efecto de los ácidos grasos omega 3 en las células endoteliales.

Aunque estudios como el GISSI usaron dosis de esta cuantía por 3,5 años<sup>(43)</sup>, en estudios como el de Metcalf y col se logra apreciar que la incorporación de los mismos es bastante rápida y efectiva<sup>(83)</sup>, elemento que sustentó la decisión del uso de la dosis administrada en los pacientes del presente estudio.

En este estudio, al determinar los niveles de fibrinógeno antes y después de la intervención con ácidos grasos omega 3, se observó que disminuyeron posterior al tratamiento y acompañaron además la variación positiva de la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial. Un comportamiento similar tuvieron los niveles de ácido úrico y PCR, los cuales también descendieron de forma estadísticamente válida como lo demostraron en una oportunidad Brevetti G y col<sup>(19)</sup>, y Kannelis J y col<sup>(22)</sup>, al relacionarlos directamente con DE.

El conteo de leucocitos demostró una disminución, la cual fue estadísticamente significativa. Al cotejar este hallazgo con la bibliografía, logramos notar que De Caterina y col<sup>(84)</sup>, demostraron desde el punto de vista experimental, que los ácidos grasos omega 3, particularmente el DHA, se incorporan a los lípidos celulares, disminuyendo la expresión mediada por citoquinas de las moléculas de adhesión de los leucocitos endoteliales. Queda por dilucidar, si el conteo de glóbulos blancos en individuos sanos con factores de riesgo cardiovascular es asociable a la expresión de proteínas de adhesión endotelial de los leucocitos y si tiene algún valor como marcador serológico inflamatorio, y si este resultado es producto realmente de los efectos de los ácidos omega 3 sobre el endotelio, o si es un hallazgo netamente derivado del azar. No sería la primera vez, ya que en estudios como el de Chen y col. con el ventrículo izquierdo de ratones preparados con constricción aórtica transversal, los áci-

dos grasos omega 3 previnieron la disfunción y fibrosis cardíaca, al bloquear el factor de crecimiento de transformación  $\beta 1$  inducido por la traslocación nuclear phospho-Smad2/3, a través de la activación de la vía de la proteína Kinasa G del GMP cíclico en los fibroblastos cardíacos<sup>(87)</sup>, asociándose incluso a la vida media de las células blancas, por medio de la medición de sus telómeros cromosómicos, en donde la relación del consumo de ácidos grasos omega 3 con la reducción del tamaño de los telómeros de los leucocitos es inversamente proporcional, en un seguimiento de 5 años, en pacientes con enfermedad coronaria<sup>(88)</sup>.

### Conclusiones

- La administración de ácidos grasos omega 3 del tipo EPA y DHA, a razón de 1000 mg diario por 2 semanas, mejoró la disfunción endotelial en pacientes con factores de riesgo cardiovascular establecidos.
- Los diámetros basales de la íntima de la arteria braquial, no se modificaron posterior al uso de ácidos grasos omega 3.
- La presión arterial sistólica y diastólica no presentó modificaciones importantes a una dosis de ácidos grasos omega 3 de 1000 mg diario por 2 semanas.
- Los marcadores inflamatorios PCR, ácido úrico y fibrinógeno, disminuyeron significativamente con el consumo de ácidos grasos omega 3, por un periodo de 2 semanas con la dosis de 1000 mg/día.
- La disminución de los marcadores inflamatorios PCR, ácido úrico y fibrinógeno se correspondió con mejoría de la disfunción endotelial medida por la prueba de DMFAB posterior a la administración de ácidos grasos omega.

### Referencias

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>
2. <http://www.msds.gov.ve/ms/modules.php?name=News&file=article&sid=786>
3. "Archivos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Lara". 1998.
4. Álvarez L. et al "Diabetes Mellitus y Factores de Riesgo Cardiovasculares: Encuesta epidemiológica Parque del Este". ene - jun 1992; Arch. Hosp. Vargas de Caracas; 34(1/2).
5. Simón A, Castro A, Kashi JC. Avances en el conocimiento de la disfunción endotelial y su aplicación en la práctica clínica. Rev Cub Med 2001; 40(3): 212-222
6. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial

- cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6
7. Moncada S, Radomski, MW, et al. Endothelium-derived relaxing factor. Identification as nitric oxide and role in the control of vascular tone and platelet function. *Biochem Pharmacol* 1988; 37(13): 2495-501.
  8. Cherry PD, Furchgott RF, et al. Role of endothelial cells in relaxation of isolated arteries by bradykinin. *Proc Natl Acad Sci* 1982; 79(6): 2106-10.
  9. Takeda R, Hatakeyama H, et al. Aldosterone biosynthesis and action in vascular cells. *Steroids*. 1995; 60(1): 120-4.
  10. Takeda Y, Miyamori I, et al. Regulation of aldosterone synthase in human vascular endothelial cells by angiotensin II and adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81(8): 2797-800.
  11. Natarajan R, Lanting L. et al. The role of nitric oxide in the regulation of aldosterone synthesis by adrenal glomerulosa cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1997; 61(1-2): 47-53.
  12. Egashira K, Inou T, et al. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med*. 1993; 328(23): 1659-64.
  13. Minor RL, Myers PR, et al. Diet-induced atherosclerosis increases the release of nitrogen oxides from rabbit aorta. *J Clin Invest*. 1990; 86(6): 2109-16.
  14. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis*. 1997; 39(4): 287-324.
  15. Vogel RA. Brachial artery ultrasound: a noninvasive tool in the assessment of triglyceride-rich lipoproteins. *Clin Cardiol*. 1999; 22(6 Suppl): II34-9.
  16. Treasure CB, Klein JL, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1995; 332(8): 481-7.
  17. Ernest E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Int Med*. 1993;118(12):956-963.
  18. Guerci B, Bohme P, Kearney-Schwartz A, et al. Endothelial dysfunction and type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2001;27:436-447.
  19. Brevetti G, Silvestro A, Di Giacomo S, Bucur R, et al. Endothelial dysfunction in peripheral arterial disease is related to increase in plasma markers of inflammation and severity of peripheral circulatory impairment but not classic risk factors and atherosclerotic burden. *J Vasc Surg*. 2003 Aug;38 (2):374-9.
  20. Newman AB, Naydeck BL, Sutton-Tyrrell K, et al. Coronary artery calcification in older adults to age 99: prevalence and risk factors. *Circulation* 2001;104:2679-2684.
  21. Labarere CA, Zaloga GP, et al. C-reactive protein: from innocent bystander to pivotal mediator of atherosclerosis. *Am J Med*. 2004 Oct 1; 117(7):499-507.
  22. Kannelis J, Kang DH, et al. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. *Semin Nephrol*. 2005 Jan; 25(1):39-42
  23. Nadar S, Blann AD, Lip GY. Endothelial dysfunction: methods of assessment and application to hypertension. *Curr Pharm Des*. 2004;10(29):3591-605.
  24. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1468-74.
  25. Correti, M.; y col. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery. A Report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 1999; 2002:257-65
  26. Mancini, G. B. "Long-term use of angiotensin-converting enzyme inhibitors to modify endothelial dysfunction: a review of clinical investigations." *Clin Invest Med* 2000; 23(2): 144-61.
  27. Mancini, G. B., G. C. Henry, et al. "Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study." *Circulation* 1996; 94(3): 258-65.
  28. Jarvisalo, M. J., J. O. Toikka, et al. "HMG CoA reductase inhibitors are related to improved systemic endothelial function in coronary artery disease." *Atherosclerosis* 1999;147(2): 237-42.
  29. Gokce, N., J. F. Keaney, Jr., et al. "Long-term ascorbic acid administration reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease." *Circulation* 1999; 99(25): 3234-40.
  30. Kugiyama, K., T. Motoyama, et al. "Improvement of endothelial vasomotor dysfunction by treatment with alpha-tocopherol in patients with high remnant lipoproteins levels." *J Am Coll Cardiol* 1999;33(6): 1512-8.
  31. Woo, K. S., P. Chook, et al. "Folic acid improves arterial endothelial function in adults with hyperhomocystinemia." *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(7): 2002-6.
  32. Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW. *Bioquímica de Harper*. 16ª Edición. Editorial Manual Moderno. 2005.
  33. Dyerberg J, Bang HO, Hjorne N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr* 1975;28: 958-66.
  34. Kromhout D, Bosschieter EB, de Lezenne Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985;312: 1205-9.
  35. Daviglius ML, Stamler J, Orenica AJ, Dyer AR, Liu K, Greenland P, et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336: 1046-53.
  36. Hu FB, Bronner L, Willett WC, Stampfer MJ, Rexrode KM, Albert CM, et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 2002;287: 1815-21.
  37. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Ajani UA, Carey VJ, Willett WC, et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998;279: 23-8
  38. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, Ridker PM, Manson JE, Willett WC, et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 2002;346: 1113-8.
  39. Marckmann P, Gronbaek M. Fish consumption and coronary heart disease mortality. A systematic review of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 1999;53: 585-90.
  40. Rissanen T, MSc, RD; Voutilainen S., PhD, RD. Fish Oil-Derived Fatty Acids, Docosahexaenoic Acid and Docosapentaenoic Acid, and the Risk of Acute Coronary Events. *Circulation*. 2000;102:2677
  41. Pischon T. , MD, MPH; Hankinson S., ScD. Habitual Dietary Intake of n-3 and n-6 Fatty Acids in Relation to Inflammatory Markers Among US Men and Women. *Circulation*. 2003;108:155
  42. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989;2: 757-61.
  43. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet* 1999;354: 447-55.
  44. Singh RB, Niaz MA, Sharma JP, Kumar R, Rastogi V, Moshiri M. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian experiment of infarct survival—4. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997;11: 485-91
  45. Nilsen DW, Albrektsen G, Landmark K, Moen S, Aarsland T, Woie L. Effects of a high-dose concentrate of n-3 fatty acids or corn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDL cholesterol. *Am J Clin Nutr* 2001;74: 50-6
  46. Lemaitre R, PhD, MPH; King I, PhD. Plasma Phospholipid Trans Fatty Acids, Fatal Ischemic Heart Disease, and Sudden Cardiac Death in Older Adults. *Circulation*. 2006;114:209-215
  47. Christensen JH, Gustenoff P, Korup E, Aaroe J, Toft E, Moller J, et al. Effect of fish oil on heart rate variability in survivors of myocardial infarction: a double blind randomised controlled trial. *BMJ* 1996;312: 677-8
  48. Leaf A, Kang JX, Xiao YF, Billman GE. Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation* 2003;107: 2646-52
  49. Billman G, PhD; Kang J, MD, PhD. Prevention of Sudden Cardiac Death by Dietary Pure omega-3 Polyunsaturated Fatty



## ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 EN LA DILATACIÓN MEDIADA POR FLUJO DE LA ARTERIA BRAQUIAL EN INDIVIDUOS CON DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

- Acids in Dogs. *Circulation*. 1999;99:2452-2457
50. Gellen A, Brouwer I, Shouten E, Zock P. Effects of n-3 fatty acids from fish on premature ventricular complexes and heart rate in humans. *Am J Clin Nutr* 2005;81:416-20.
  51. O'Keffe J, Abuissa H, Sastre A, Steinhaus D. Effects of omega-3 fatty acids on resting heart rate, heart rate recovery after exercise, and heart rate variability in men with healed myocardial infarctions and depressed ejection fractions. *Am J Cardiol* 2006;97:1127-1130
  52. Mori TA, Beilin LJ, Burke V, Morris J, Ritchie J. Interactions between dietary fat, fish, and fish oils and their effects on platelet function in men at risk of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17: 279-86.
  53. Kristensen SD, Iversen AM, Schmidt EB. n-3 polyunsaturated fatty acids and coronary thrombosis. *Lipids* 2001;36(suppl): S79-82
  54. Woodman R, Mori T, Burke V, Puddey I, Barden A, Watts G. Effects of purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on platelet, fibrinolytic and vascular function in hypertensive type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis*(2003) 166, 85-93.
  55. Din J, Harding SA, Valerio CJ, Sarma J, Lyall K. Dietary intervention with oil rich fish reduces platelet-monocyte aggregation in man. *Atherosclerosis* 2007.
  56. Erkkila A, Matthan N, Herrington D, Lichtenstein A. Higher plasma docosahexaenoic acid is associated with reduced progression of coronary atherosclerosis in women with CAD. *J Lipid Res*. 2006. 47: 2814-2819.
  57. Thies F, Garry JM, Yaquob P, Rerkasem K, Williams J, Shearman CP, et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361: 477-85.
  58. Robinson JH, Stone N. Antiatherosclerotic and Antithrombotic Effects of Omega-3 Fatty Acids. *Am J Cardiol* 2006;98[suppl]:39i- 49i
  59. Simopoulos A. Evolutionary aspects of diet and essential fatty acids. In: Hamazaki T, Okuyama H, eds. *Fatty Acids and Lipids: New Findings*. Basel, Switzerland: Karger; 2001:18-27
  60. Mori T, Beilin L. Omega-3 fatty acids and inflammation. *Curr Atheroscler Rep* 2004;6:461- 467.
  61. Weber P, Fischer S, von Shacky C, Lorenz R, Strasser T. The conversion of dietary eicosapentaenoic acid to prostanoids and leukotrienes in man. *Prog Lipid Res* 1986;25:273-276.
  62. Prescott S, Stenson W. Fish oil fix. *Nat Med* 2005;11:596-598.
  63. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002;20: 1493-9.
  64. Pownall HJ, Brauchi D, Kilinc C, Osmundsen K, Pao Q, Payton-Ross C, Gotto AM Jr, Ballantyne CM. Correlation of serum triglyceride and its reduction by omega-3 fatty acids with lipid transfer activity and the neutral lipid compositions of high-density and low-density lipoproteins. *Atherosclerosis* 1999;143:285-297.
  65. Weber P, Raederstorff D. Triglyceride-lowering effect of omega-3 LC-polyunsaturated fatty acids—a review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000;10:28-37.
  66. Harris WS. n-3 Fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65(suppl):1645S-1654S.
  67. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-9.
  68. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989;83:1774-7.
  69. Shimokawa H, Vanhoutte PM. Dietary w3 fatty acids and endothelium-dependent relaxations in porcine coronary arteries. *Am J Physiol*. 1989; 256: H968-H973
  70. Omura M, Kobayashi S, Mizukami Y, Mogami K, Todoroki-Ikeda N, Miyake T, Matsuzaki M. Eicosapentaenoic acid induces Ca<sup>2+</sup>-independent activation and translocation of endothelial nitric oxide synthase and endothelium-dependent vasorelaxation. *FEBS Letters* 2001;487: 361-366
  71. De Caterina R, Cybulsky MI, Clinton SK, Gimbrone MA, Libby P. The omega-3 fatty acid docosahexaenoate reduces cytokine-induced expression of proatherogenic and proinflammatory proteins in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1829-36.
  72. Okuda Y, Kawashima K, Sawada T, et al. Eicosapentaenoic acid enhances nitric oxide production by cultured human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;232:487-91.
  73. Abe Y, El-Masri B, Kimball KT, et al. Soluble cell adhesion molecules in hypertriglyceridemia and potential significance on monocyte adhesion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:723-31.
  74. Seljeflot I, Arnesen H, Brude IR, Nenseter MS, Drevon CA, Hjermann I. Effects of Omega-3 fatty acids and/or antioxidants on endothelial cell markers. *Eur J Clin Invest* 1998; 28(8)629-635.
  75. Chin JP. Marine oils and cardiovascular reactivity. *Prostaglandin Leuk Essent Fatty Acids* 1994;50:211-22.
  76. Yin K, Chu ZM, Beilin LJ. Blood pressure and vascular reactivity changes in spontaneously hypertensive rats fed fish oil. *Br J Pharmacol* 1991;102:991-7.
  77. Chin JP, Dart AM. How do fish oils affect vascular function? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995;22:71-81.
  78. Leeson CP, Mann A, Kattenhorn M, et al. Relationship between circulating n-3 fatty acid concentrations and endothelial function in early adulthood. *Eur Heart J* 2002;23:216-22.
  79. Fleischhauer FJ, Yan WD, Fischell TA. Fish oil improves endothelium-dependent coronary vasodilation in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:982-9.
  80. Goodfellow J, Bellamy MF, Ramsey MW, Jones CJ, Lewis MJ. Dietary supplementation with marine omega-3 fatty acids improve systemic large artery endothelial function in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:265-70.
  81. Yokoyama M, Origasa H. Effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: rationale, design, and baseline characteristics of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Am Heart J* 2003;146:613- 620.
  82. Kris-Etherton, P.; Harris, W.; Fish Consumption, Fish Oil, Omega-3 Fatty Acids, and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2002;106:2747-2757
  83. Metcalf RG, James MJ, et al. Effects of fish-oil supplementation on myocardial fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1222- 8
  84. De Caterina R, Cybulsky M. et al. The Omega-3 Fatty Acid Docosahexaenoate Reduces Cytokine-Induced Expression of Proatherogenic and Proinflammatory Proteins in Human Endothelial Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1994;14:1829-1836
  85. Iso H; Kobayashi M; Ishihara J, Intake of Fish and n3 Fatty Acids and Risk of Coronary Heart Disease Among Japanese The Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation*. 2006;113:195-202
  86. Poppitt S, Howe C, Lithander F, et al. Effects of Moderate-Dose Omega-3 Fish Oil on Cardiovascular Risk Factors and Mood After Ischemic Stroke : A Randomized, Controlled Trial. *Stroke* 2009, 40:3485-3492
  87. Chen J, Shearer G, Chen Q. Omega-3 Fatty Acids Prevent Pressure Overload-Induced Cardiac Fibrosis Through Activation of Cyclic GMP/Protein Kinase G Signaling in Cardiac Fibroblasts. *Circulation* 2011, 123:584-593
  88. Farzaneh-Far R, Lin J, Epel E. Association of Marine Omega-3 Fatty Acid Levels With Telomeric Aging in Patients With Coronary Heart Disease. *JAMA*. 2010;303(3):250-257

## Fístula carotídea cavernosa asociada a Síndrome de Secreción Inadecuada de Hormona Antidiurética

Franco Ippoliti \*, Adele Cascone\*\*, Alexis Chirinos \*\*\*

### Resumen

La fístula carótido-cavernosa (FCC) es una comunicación anómala que se establece entre la arteria carótida y el seno cavernoso y se produce un shunt arteriovenoso patológico. Actualmente la mayoría de estas lesiones son tratadas por técnicas endovasculares<sup>(1,2)</sup>. La hiponatremia es el trastorno hidroelectrolítico más frecuente y aproximadamente un tercio de las mismas se deben al síndrome de secreción inadecuada de hormona anti-diurética (SIADH). El SIADH se ha relacionado con alteraciones del SNC, entre los que destacan los traumatismos craneoencefálicos<sup>(3)</sup>. Presentamos el caso de una paciente de 43 años que consulta por presentar cuadro de agitación psicomotriz e insomnio asociado a cuadro de síncope y en los días posteriores presenta cefalea y disminución progresiva de la agudeza visual. Como antecedente de importancia tuvo traumatismo craneoencefálico un mes antes de su consulta. Al examen físico se observa edema periorbitario de ojo derecho con dilatación de los vasos de la conjuntiva, proptosis; a la auscultación del globo ocular se apreciaba un soplo y en el fondo del ojo se observa la presencia de edema de papila. En los exámenes de laboratorio Sodio: 118 meq/L; Osmolaridad Plasmática: 267 mOsm; Osmolaridad Urinaria: 1100 mosm; Sodio Urinario: 35 meq/L.

**Palabras clave:** Fístula carótida-cavernosa, hiponatremia, Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

### Abstract

The carotid cavernous fistula is an abnormal connectivity between the carotid artery and the cavernous sinus and produces a pathologic shunt between an artery and a vein. These lesions are usually treated with endovascular techniques. Hyponatremia is the most frequent electrolytic disorder found, and approximately one third is due to a syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). It has been related to SNC alterations; one of the causes can be craneoencephalic trauma. We present a 43 year-old patient who consulted with agitation and insomnia, later on she had an episode of syncope and in the following days headache and impaired vision. This patient had suffered a cranial trauma a month before consultation. At the physical examination a right periorbitary edema, proptosis and vessels dilatation were seen; a murmur could be heard on that eye and the fundus exploration showed papilledema. Laboratory showed: sodium: 118 meq/L; plasmatic osmolarity: 267 mOsm; urinary Osmolarity: 1100 mOsm; urinary sodium: 35 meq/L.

**Key words:** Arteriovenous Fistula, hyponatremia, Inappropriate secretion of antidiuretic hormone.

### Introducción

Las Fístulas Carótido-Cavernosas (FCC) son conexiones espontáneas o adquiridas entre la arteria carótida y el seno cavernoso, y se clasifican en directas o indirectas. En las de tipo directo, o también llamadas de alto flujo, ocurre una comunica-

\* Médico rural en el servicio de Cirugía, Hospital Joaquina de Rotondaro, Tinaquillo, Edo. Cojedes. Venezuela

\*\* Médico cirujano, rural en Ambulatorio de Los Guayos, Edo. Carabobo, Venezuela

\*\*\* Médico internista, Profesor Instructor de Clínica Médica en La Facultad de Medicina de La Universidad Central de Venezuela.

---

## FÍSTULA CAROTIDEA CAVERNOSA ASOCIADA A SÍNDROME DE SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA

ción directa entre el tronco principal de la arteria carótida interna y el seno cavernoso.

En un alto porcentaje se asocia a traumatismos severos con fractura de la base del cráneo, pero se han asociado también a traumas quirúrgicos directos, ruptura de aneurismas carotídeos intracavernosos, disecciones arteriales o síndromes de deficiencia del colágeno.

Entre los eventos traumáticos de mayor incidencia están los accidentes vehiculares, laborales, industriales, caídas, lesiones penetrantes, trauma cerrado de la base del cráneo con lesiones penetrantes a órbita, agresiones y eventos iatrogénicos durante los abordajes quirúrgicos trans-esfenoidales para hipofisectomías, también durante angioplastias carótidas, tromboendarterectomía, rizotomía percutánea y biopsias nasofaríngeas.

Las de tipo indirecto, o de bajo flujo, que también se conocen como fístulas durales las cuales no tienen un factor etiológico claro, se relacionan con ciertas malformaciones de la duramadre, donde se establecería una comunicación entre las arterias meníngeas (ramas de la arteria carótida externa e interna) y el seno cavernoso; aquí la porción intracavernosa de la arteria carótida interna permanece intacta. Lo más frecuente es que se produzcan de forma espontánea, sin embargo, se les asocia a factores predisponentes como hipertensión arterial, trauma, cirugía intracraneal, maniobras de Valsalva, sinusitis y el embarazo<sup>(1,2)</sup>.

Las lesiones bilaterales son poco frecuentes ya que suelen estar asociadas a traumas muy severos, comúnmente fatales por lo que se diagnostican menos. Hasta hace poco tiempo, se utilizaban de tratamiento la embolización selectiva con balones desprendibles de silicón con preservación de la ACI en su pars cavernosa, pero en vista de que se obtenía solo un 60-82% de eficacia, ya que el procedimiento no está exento de riesgos de morbilidad posterior a la terapia, debido a que se ha observado que con el tiempo el balón puede desinflarse produciendo la reapertura de la fístula, o la migración distal del balón por la ACI se empezaron a realizar nuevas terapias con otros materiales embolígenos,

tales como las espirales de platino desprendibles, que originalmente fueron diseñadas para el tratamiento de aneurismas intracraneales<sup>(2)</sup>.

El síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADHA) es un cuadro relativamente frecuente en nuestro medio ya que aproximadamente el 2,5% de todos los pacientes hospitalizados cursan con hiponatremia y entre un tercio y la mitad de ellos tienen como etiología la SIADH; además es de fácil diagnóstico, presentando en la mayoría de los casos buena respuesta al tratamiento médico. La gran variedad de patologías que pueden cursar con un SIADH hace en ocasiones complicado conocer su causa debiendo recurrir en ocasiones a exploraciones complejas para llegar al diagnóstico etiológico. El SIADH se ha relacionado fundamentalmente con infecciones, alteraciones del SNC, fármacos y neoplasias; dentro de estas últimas destacan: el carcinoma pulmonar de células pequeñas, el carcinoma de páncreas y de duodeno<sup>(3,4)</sup>.

En este síndrome se observa una secreción inadecuadamente elevada para la hipoosmolaridad, produce una hiponatremia hipoosmolar euvolémica, con una orina más concentrada que el plasma. El balance de sodio (escape parcial a la acción de hormona antidiurética (ADH)) es normal, por los mecanismos que la mantienen: leve hipervolemia con flujo urinario elevado, supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y aumenta el péptido natriurético atrial (PNA), por lo que no hay edema ni hipertensión arterial (HTA)<sup>(5)</sup>.

### Presentación del caso

Se trata de paciente femenina de 43 años quien consultó por presentar cuadro de agitación psicomotriz, insomnio posterior a síncope y en los días posteriores presenta cefalea de moderada intensidad con disminución progresiva de la agudeza visual, Como antecedente de importancia tuvo un traumatismo craneoencefálico un mes antes de su consulta.

Al examen físico se aprecia paciente en estables condiciones generales con una tensión arterial de 100/60. A la inspección se evidenció edema periorbitario en ojo derecho con proptosis y dilatación de los vasos de la conjuntiva; en el fondo de ojo se

observó presencia de edema de papila. A la palpación del globo ocular encontramos un frémito y a la auscultación del mismo se apreció un soplo ocular.

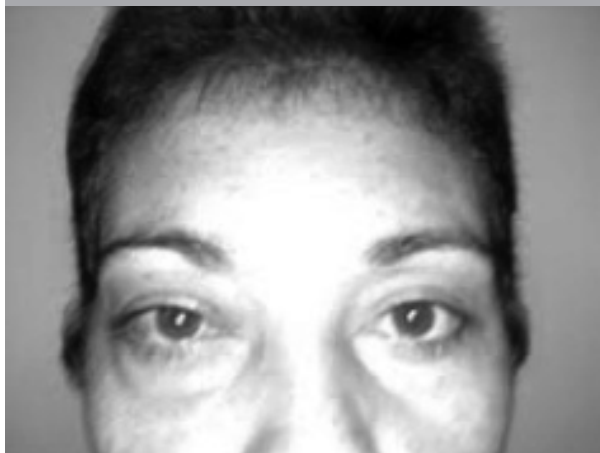
En los exámenes de laboratorio se encontró un sodio sérico de 118 meq/l, Osmolaridad Plasmática de 267mosm/l, Osmolaridad Urinaria de 1100 mosm y Sodio urinario de 35mEq/L.

Se planteó el diagnóstico de fístula Carótido-Cavernosa (FCC) y se confirmó el diagnóstico con la Angiografía. La hiponatremia se asoció a un Síndrome de Secreción Inadecuada de Hormona Antidiurética (SIADHA).

Figura 1.



Figura 2.

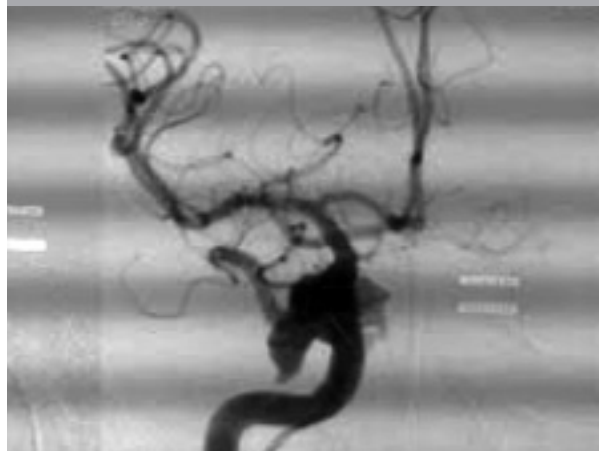


Figuras 1 y 2: Dilatación de los vasos de la conjuntiva escleral.

Figura 3A.

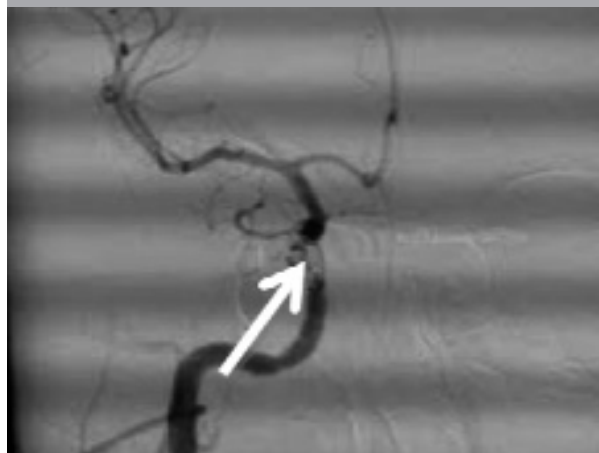


Figura 3B.



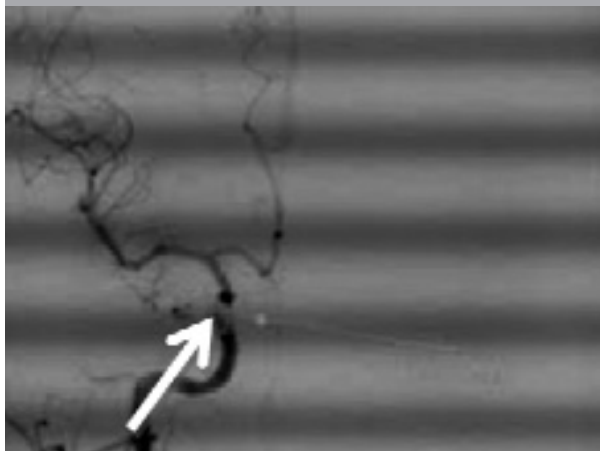
Figuras 3A y 3B: Angiografía Obsérvese en relación al sífon carotideo una imagen de dilatación vascular y una dilatación de los vasos venosos que provienen de la órbita.

Figura 4A.



## FÍSTULA CAROTIDEA CAVERNOSA ASOCIADA A SÍNDROME DE SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA

Figura 4B.



Figuras 4A y 4B: Angiografía practicada al cerrar la fístula por terapia endovascular. Se observa la angiografía ya normalizada pudiendo observarse el material empleado para tal fin.

### Discusión

La fístula carótido-cavernosa (FCC) es una comunicación anómala que se establece entre la arteria carótida y el seno cavernoso generando un shunt arteriovenoso patológico, capaz de manifestarse en forma anterógrada a la órbita, produciendo un compromiso ocular severo.

Los traumatismos craneoencefálicos han sido la causa más frecuente de esta patología, pero no necesariamente la sintomatología se presentará inmediatamente después del traumatismo pudiendo aparecer días, semanas o meses después. Sus características clínicas dependen de las alteraciones hemodinámicas, la reducción del riego arterial, la hipoxia ocular y la congestión venosa consiguiente<sup>(6)</sup>.

Las manifestaciones oculares de las fístulas carótido-cavernosas son múltiples y deben alertar sobre la presencia de un shunt patológico. Estas incluyen protopsis, congestión episcleral con vasos en tirabuzón, frémito orbitario, soplo orbitario, disminución de la agudeza visual y aumento de la presión intraocular. Se producen debido a la presión venosa elevada que se transmite desde el seno cavernoso hacia la órbita a través de la vena orbitaria superior y sus tributarias<sup>(1)</sup>.

En el caso de nuestro paciente nos encontramos con una fístula de alto flujo donde el mismo ocurrieron manifestaciones clínicas patognomónicas de la enfermedad y había el antecedente del traumatismo craneoencefálico, permitiendo el diagnóstico clínico y radiológico oportunos, tomando en cuenta los múltiples diagnósticos diferenciales que se pueden presentar.

La hiponatremia es una alteración hidroelectrolítica común en pacientes hospitalizados. La definimos como niveles de sodio por debajo de 135mEq/l, que aparece cuando la producción de agua y sodio esta aumenta a favor de la primera. Esto puede ocurrir con niveles de sodio corporal normales, bajos o altos y de forma similar el agua corporal puede estar normal, alta o baja<sup>(7)</sup>.

El 2,5% de los pacientes hospitalizados presentan síndrome de Secreción Inadecuada de hormona anti-diurética (SIADH) y entre los hiponatémicos Isovolemicos, la mitad lo son por causa de este mismo síndrome<sup>(8)</sup>.

Entre los síntomas neurológicos que presenta este trastorno se incluyen la anorexia, náuseas, vómitos, malestar general, letargia, confusión, agitación, cefalea, convulsión, disminución de los reflejos osteotendinosos hasta el coma<sup>(7)</sup>. El edema celular cerebral es el responsable de la mayoría de estos síntomas cuando la disminución del sodio plasmático es muy brusca o se produce por una depleción del agua corporal, es decir una hiponatremia hipovolemia o hipervolemia.

No podemos establecer la causa directa que asocie los dos cuadros en este caso clínico ya que no existen trabajos de investigación al respecto, sin embargo podemos considerar al traumatismo como la causa aparente de los dos síndromes, o plantear el SIHAD como un hallazgo secundario sin relación alguna al motivo e hospitalización, ya que los TCE no se encuentran entre las primeras causas de SIADH.

### Referencias

1. Raimundo Charlin E, Patricio Pacheco B, Francisco Villarroel W, Fernando Urbina A. Fístula carótido-cavernosa: importancia de su diagnóstico y tratamiento oportunos para prevenir la ceguera. Servicio de Oftalmología, Unidad Docente de Oftalmología,

- Hospital del Salvador, Universidad de Chile. Rev. méd. Chile 2004;132:10
2. Róger Torres Cordero. Tratamiento Endovascular de Fístulas Carotideo-Carvernosas Traumáticas, Experiencia Preliminar en Costa Rica. Imprenta Faroga, San José, 2005 revista Neuroeje, 2005, Vol. 19. Nº 1. Asociación costarricense de ciencias neurológicas.
  3. A. Antolín, R. Enríquez, J. B. Cabezuolo, M. Femenía, C. González, M. D. Arenas y A. Sirvent. Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y adenocarcinoma de próstata. Sociedad española de nefrología. revista NEFROLOGIA. 1996. Vol. XVI. Número 1. 1996.
  4. A. López Montes, I. Lorenzo y J. Pérez Martínez Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y porfiria. Sociedad española de nefrología. Revista NEFROLOGÍA. 2004. Vol. XXIV. Número Extraordinario (III).
  5. Maria Sanz. Trastornos de la hormona antidiurética (ADH). Apuntes de Endocrinología y Nutrición. Apuntes de medicina. Portalesmedicos.com
  6. Leyda Elena Galá Herrera, Alexander Pérez Llanes, Julio L. González García, Carlos Mendoza Santiestebán, Ileana Agramante Centelles. Fistula Carotideo Cavernosa, Un caso Interesante. Revista Cubana de Oftalmología Vol. 2 Numero 2. Abril 2008;2 (2)
  7. Behrman, Kliegman, Jenson. Tratado de Nelson de Pediatría. 17ª edición. Parte VII Fisiopatología de los líquidos corporales y tratamiento hidroelectrolítico. Capítulo 45 Trastornos electrolíticos y acido base. Pág. 196- 202.
  8. Ellison D., Berl T y cols. Práctica clínica: Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. Sociedad Chilena de endocrinología y Diabetes. 2007; 356:1064-2072.



Sociedad Venezolana de Medicina Interna

# *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 Venezolano 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 al logro del dere-

cho de 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.**
- 2. ESTIMULAR LA DEMOCRATIZACIÓN FORMAL DE LAS DECISIONES SANITARIAS.**
- 3. CONTRIBUIR A MEJORAR EL CONOCIMIENTO QUE TIENEN LOS PACIENTES SOBRE SUS DERECHOS BÁSICOS.**
- 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.**
- 5. PROPICIAR EL RECONOCIMIENTO DE LAS ORGANIZACIONES DE PACIENTES COMO AGENTES DE LA POLÍTICA SANITARIA.**
- 6. TOMAR NUESTRAS DECISIONES PROFESIONALES CENTRADAS EN EL PACIENTE.**
- 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.**
- 8. OFRECER EL RESPETO Y LA CONFIANZA MUTUA COMO PILARES DE LA RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE.**
- 9. ADQUIRIR LA FORMACIÓN Y ENTRENAMIENTO ESPECÍFICO EN HABILIDADES DE COMUNICACIÓN PARA PROFESIONALES Y OTRAS DESTREZAS QUE PERFECCIONEN NUESTRO DESEMPEÑO PROFESIONAL.**
- 10. A DECLARAR NUESTRA VOLUNTAD DE RESPETAR LOS VALORES, LA LIBERTAD Y LA AUTONOMÍA DE LAS PERSONAS Y COMUNIDADES CONSCIENTES E INFORMADAS.**

Hacia la integración nacional de la gestión de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna

