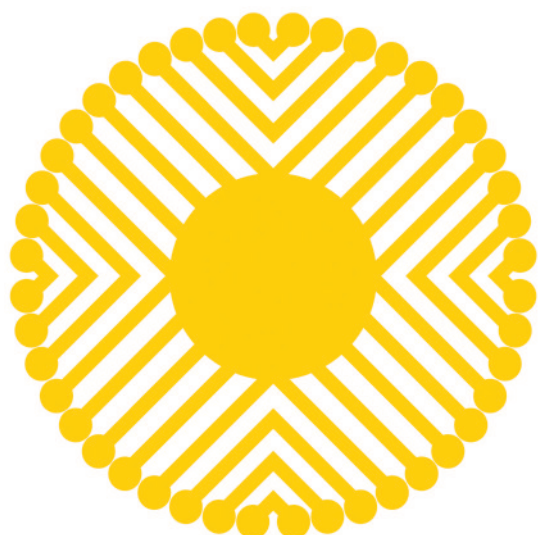




Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad
Venezolana de Medicina Interna

Volumen 30

Nº 3

2014

CONTENIDO

EDITORIAL

Las Jornadas de Egresandos de la SVMI ¿importan?

Trina Navas Blanco 155

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Enfermedades relacionadas con IgG4(ERIgG4)

Israel Montes de Oca 157

MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD

Los diseños de investigación clínica en áreas de la salud

Mariflor Vera, Mario J. Patiño Torres 162

La autonomía en el ejercicio clínico

Claudio Urosa 172

GALERÍA DE IMÁGENES

Sarcoma Histiocítico

Alida M. Navas C. Milagros García, Ana Ríos, Kassandra Leggio,
Heider Espinel, Marianella González 175

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

**Efectos de la prednisona sobre la función renal a corto plazo en pacientes
con Insuficiencia Cardíaca Descompensada**

Ricardo Alberto Strauss Landínez, María Fernanda López Romero,
Elizabeth Hernández Maurice 176

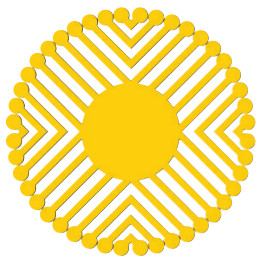
PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Síndrome de Dressler

Guillermo Borga H., Doris Rodríguez B., Edgar Hernández F.,
Víctor Albarrán A., Lina Almonte S. 193

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES II

Información Importante a los miembros de la SVMI V



**Sociedad
Venezolana de Medicina Interna**

Junta Directiva Nacional
2013 - 2015

Presidente
MARÍA INÉS MARULANDA

Vicepresidente
MARITZA DURÁN

Secretaria General
VIRGINIA SALAZAR

Tesorera
ADRIANA SALAZAR

Secretario de Actas
CARLOS MANUEL TARAZONA

Bibliotecario
EDGAR HERNÁNDEZ

Vocales
ENRIQUE VERA LEÓN
ADRIANA BETTIOL
ALBERTO CASTELLANOS
RAMEZ CONSTANTINO

REVISTA ÓRGANO OFICIAL

EDITORA
EVA ESSENFELD DE SEKLER

Comité Editorial
TRINA NAVAS BLANCO
VIRGINIA SALAZAR
MARÍA EVELYN MONSALVE
HÉCTOR MARCANO
MARIO PATIÑO
JOSÉ A. PAREJO A.
MARÍA INÉS MARULANDA
EDGAR HERNÁNDEZ

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
JAI 18 EDITORIAL, C.A.
Teléfonos: 0212-314.76.12 / 285.07.23
Fax: 0212-753.37.54

Revista indizada en la Base de Datos
LILACS
Miembro de ASEREME
Depósito legal: ppi201502DC4593
ISSN: 2443-4396

Medicina Interna

**Órgano Oficial de la Sociedad
Venezolana de Medicina Interna**

Volumen 30

Nº 3

2014

CONTENIDO

EDITORIAL

Las Jornadas de Egresandos de la SVMi ¿importan?
Trina Navas Blanco 155

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Enfermedades relacionadas con IgG4(ERIgG4)
Israel Montes de Oca 157

MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD

Los diseños de investigación clínica en áreas de la salud
Mariflor Vera, Mario J. Patiño Torres 162

La autonomía en el ejercicio clínico
Claudio Urosa 172

GALERÍA DE IMÁGENES

Sarcoma Histiocítico
Alida M. Navas C. Milagros García, Ana Ríos, Cassandra Leggio,
Heider Espinel, Marianella González..... 175

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

**Efectos de la prednisona sobre la función renal a corto plazo en
pacientes con Insuficiencia Cardíaca Descompensada**
Ricardo Alberto Strauss Landínez, María Fernanda López Romero,
Elizabeth Hernández Maurice..... 176

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Síndrome de Dressler
Guillermo Borga H., Doris Rodríguez B., Edgar Hernández F.,
Víctor Albarrán A., Lina Almonte S. 193

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES II

Información Importante a los miembros de la SVMi..... V

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

Resumen y palabras clave: El resumen no debe tener más de 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 (6000 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. Nacional 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 nefropatía y variables funcionales renales. Med Interna (Caracas) 2002; 18(1):23-34.
- Con más de seis autores: Coppo R, Poirellini 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: Wiley; 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 - 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”**.

Junta Directiva Nacional 2009/2011
HACIA LA INTEGRACIÓN NACIONAL DE LA GESTIÓN DE LA
SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA

Información Importante a los miembros de la SVMi

En nombre de la Junta Directiva Nacional y el comité Editorial de la Revista de Medicina Interna Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna las cuales se encuentran en circulación e impresas desde 1985, nos dirigimos a todos los miembros de la Sociedad de Medicina Interna para informarles que debido al cese temporal de las ediciones impresas representando la revista 29, No 2 del 2013 la última publicada en papel impreso manteniendo hasta ese momento el Depósito legal: pp198502DF405 y ISSN: 0798-0418, sin embargo dada la situación actual del País, de la cual no escapan las imprentas con las dificultades para la consecución del papel y del resto de los insumos necesarios para la impresión de los diferentes volumen de la revista, hemos decidido realizar solo publicaciones en línea de la revista en la página Web de la Sociedad Venezolana de

Medicina Interna www.svmi.web.ve que tiene una sesión dedicada solo a la revista de Medicina Interna. A partir de este momento disponemos de un depósito legal No ppi201502DC4593 y el ISSN: 2443-4396 ambos asignados a la revista de Medicina Interna para su publicación en Internet. Se ha publicado en internet todo el historial completo de la Revista, sin embargo desde que iniciaron los trámites para obtener el ISSN electrónico se ha publicado cuatro revistas. A partir de este volumen se usaran los dos ISSN; queremos ratificar el firme propósito que una vez solventada la situación de la disponibilidad de papel para la impresión de la revista, que ha representado nuestro orgullo en estos 30 años pasaremos al formato dual, bajo ninguna circunstancia disminuirémos las revistas publicadas al año continuando con los cuatro números por volumen anual.

Por la Junta Directiva Nacional

Dra. María Inés Marulanda

Dra. Virginia Salazar

Por el Comité Editorial

Dra. Eva Essensfeld de Sekler, Editora

Dr. José Antonio Parejo

Dra. Evelyn Monsalve

Dr. Mario Patiño

Dra. Trina Navas

Dr. Héctor Marcano

Dr. Edgar Hernández

Las Jornadas de Egresandos de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. ¿Son Importantes?

Trina Navas B.*

Hace un tiempo, me encontré con uno de mis residentes del pasado y dentro de una amena conversación de recuerdos, le pregunté ¿tu postgrado hubiera sido el mismo si no hubieras hecho el “TEI” (Trabajo Especial de investigación como se le llamaba entonces)?. Sin perder un segundo, el respondió “¡No!... No dejaría de hacerlo, la experiencia que me dejó que fue única”.

Es de señalar que esta respuesta corresponde a un muy buen residente y estudiante, quien siempre y aún ahora conoce la clara diferencia entre ir a un hospital y ejercer la medicina.

Uno de los recuerdos académicos más bipolares que existe es el de la realización del trabajo Especial de Investigación. Oscila por un lado entre la depresión, angustia y desesperación que están enmarcadas en el corto tiempo de realización, el cumplimiento de las pautas para su presentación -del proyecto y del trabajo-, las exigencias presentes o ausentes del tutor, la estadística, el costo, la redacción, la presentación y la personalidad de cada quien, y por el otro lado, está la euforia al final del camino, con la sensación única de demostrar algo que nació de una lectura, un pensamiento o una línea de investigación, y que ahora lo tiene en sus manos hecho en un documento que representa sus capacidades resumidas, su inteligencia, su osadía, su perseverancia, su postgrado, su especialidad su logro... Su futuro.

La investigación en cualquiera de sus áreas, es el pináculo de la belleza científica, es la libertad del pensamiento en su forma absoluta e inquebrantable, es el interpretar lo que está pasando o intentar predecir lo que podría pasar, bien sea a nivel molecular, funcional, orgánico, epidemiológico, terapéutico o tantas otras áreas, si a la medicina nos referimos. Es convertir un médico en un pensador crítico, que jamás leerá otro trabajo científico de la misma forma, luego de terminada su jornada académica. Probablemente no se dará cuenta de muchas de estas cosas; pero la sensación de logro, el aporte que realiza a su universidad y a su país, unido a su forma de ejercicio médico, definitivamente serán mucho mejores, en comparación con la misma persona, si no hubiese realizado su Trabajo Especial de Grado.

Cada investigación que sale de un postgrado, es el sinónimo del esfuerzo que su personal académico –residentes, profesores- y su hospital realizan. Cada hospital o sede de postgrado, es un nicho de verdades médicas esperando por ser investigado; solo hace falta hacer las preguntas y proceder según el método científico y el diseño adecuado, para buscar las respuestas. La instalación de líneas de investigación de cada curso no es una casualidad, es la conjugación de la realidad que lo circunda, enmarcada en la visión particular de la Medicina Interna que tiene cada docente investigador y que es irreplicable aunque sea la misma especialidad y la misma línea en otra sede. Por esa permutación continua, es que la investigación médica y especialmente la de la Medicina Interna es infinita y es dinámica.

* Internista, Ex-presidenta de la SVMi, Universidad Central de Venezuela, Hospital General del Oeste, Dr. José Gregorio Hernández, Los Magallanes, Caracas.

Dar espacio para la presentación de cada investigación, es un gran paso al futuro, tanto para aquel que logró su investigación, como para los que lo presencian (profesores, compañeros de residencia, estudiantes de medicina y familia). Enseñar a publicar en revistas médicas o libros, es el contenido oculto del pensum de estudio más difícil de llevar a cabo de todos los postgrados incluyéndonos. Nos falta: tiempo y recursos; y además, nos sobra trabajo y realidad. La conjugación de este párrafo se resume en nuestras Jornadas de Egresandos de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna “Dr. Carlos Moros Ghersi”. Éste es el evento anual donde se reúnen todos los posgrados de Medicina Interna del área metropolitana y se vibra con cada trabajo presentado y representa una línea de investigación, un pensamiento de un residente, una realidad que debía ser demostrada, una innovación para nuestros pacientes, un camino para todos, un aprendizaje continuo.

Estas jornadas se han realizado ininterrumpidamente desde 1983, y tenemos el orgullo de haber presentado en las últimas correspondientes al año 2014, quince trabajos de diferentes áreas de la Medicina Interna con diferentes visiones, luego de una merma intensa en los últimos años. Tuvimos la oportunidad de decirle a la Universidad y al País la vigencia de nuestra especialidad, que sus profesores seguimos allí con pensamiento crítico y una capacidad de esfuerzo que no tiene unidades para ser medida. Que además, está lista a través de su Sociedad y de su órgano oficial la Revista Medicina Interna, para publicar y dejar sentado el enorme esfuerzo que ese residente, su postgrado y su universidad realizaron para llegar al logro, con la fotografía de la realidad en salud vista desde un punto en particular: su investigación.

Si bien estas jornadas nacieron en el área metropolitana y en oportunidades se presentaron trabajos de otras áreas del país, actualmente se realizan también jornadas de Egresandos que se llevan a cabo en los capítulos, y en cada congreso se reúnen los mejores trabajos en una sesión especial. Esta sesión representa una de las más importantes de todo el congreso por que representa la unión de todo el país a través de la investigación aplicada a la Medicina Interna, representa el futuro.

Creo que nunca antes, las Jornadas de Egresandos habían estado tan vigentes e importaban tanto. En estos momentos difíciles del país y de nuestras universidades, la fuerza de las sociedades científicas en la proyección de la realidad nacional y del pensamiento crítico de sus miembros, es un pilar fundamental para la adecuada interpretación de la salud venezolana y poder planificar sus futuras soluciones. Es por eso que todos los que formamos parte de la organización de nuestros postgrados, debemos sumarnos y extremar esfuerzos para mantener más viva aún la investigación médica, debemos instar al cumplimiento del Trabajo Especial de Investigación aún en aquellos que se nos fueron sin terminarlo, para lo que existen medidas en cada universidad que pueden ser la vía del logro. Debemos además instar a nuestras sedes hospitalarias y sus regentes a facilitar la realización de las mismas en todo el país. La única intención la formación adecuada de sus futuros médicos y la intervención directa sobre la realidad de salud para su mejora progresiva; esta meta, no puede tener detractores, es segura la defensa que tendría por todos aquellos cuya meta es el ejercicio ético y eficiente de la Medicina Interna.

Concluimos así: las jornadas de Egresandos Metropolitanas, Regionales y el encuentro anual de cada congreso importan más que nunca.

Enfermedades relacionadas con IgG4 (ERIgG4)

Israel Montes de Oca*

La integración de fenómenos clínicos (síntomas, signos, síndromes o enfermedades + exámenes complementarios); ha dado lugar a nuevas orientaciones diagnósticas de enfermedades con características diferentes, pero con mecanismos de producción similares, lo que las lleva a una denominación común.

Así sucedió en 2001, con la agrupación de varias enfermedades, con apariencia y diagnósticos clínicos diferentes, pero con propiedades inmunológicas e histopatologías similares y descritas como Enfermedades relacionadas a IgG4, que se consideran más bien como síndromes, y que en la literatura se describen en ocasiones con otras denominaciones como han sido: enfermedades sistémicas por IgG4; enfermedades esclerosantes, enfermedades autoinmunes, linfoproliferativas, plasmocíticas, fibroesclerosis; pero la mayoría de los autores y las publicaciones prefieren la denominación de Enfermedades Relacionadas a IgG4 y así se designará en esta revisión⁽¹⁾. Son los investigadores japoneses quienes han estudiado y publicado más sobre el este tópico⁽²⁾.

En 1967, ya se publicaba la importancia clínica de estas asociaciones, incluyendo también el aspecto hereditario ; pero sin referirlas a los cambios de la IgG4⁽³⁾.

Definición

Éstos síndromes o enfermedades, deben tener las siguientes propiedades para poder ser reunidas como Enfermedades relacionadas a IgG4; (ERIgG4)^(1,4,5-8):

- 1- Alteraciones inmunológicas e histopatológicas comunes.
- 2- Evidencia de lesiones en varios órganos o tejidos.
- 3- Manifestaciones clínicas variables debidas al anticuerpo común IgG4.

Epidemiología

los estudios de esta condición demuestran un predominio de 83% en hombres, con promedio de edad de 65 años⁽¹⁾.

La pancreatitis autoinmune, esencialmente el tipo I, ha sido considerada como el ejemplo patológico más importante para sospechar su relación a ERIgG4; no obstante su prevalencia es de solo 11%; la otra asociación es con la presencia de sialoadenitis en ambos sexos o con alguna lesión en la cabeza y cuello, que ocurre generalmente en el 72% de los casos^(1,9).

Desde el punto de vista de la investigación clínica realizada en la población general, no se ha podido determinar un antígeno específico^(1,4).

Por otra parte hay pocos estudios de incidencia y prevalencia de esta asociación en la población general, y solo se conoce desde el año 2001, cuando los autores e investigadores de Japón dieron a conocer sus primeras experiencias en el estudio de las ERIgG4^(1,4).

* Médico Internista; profesor Titular Universidad Central de Venezuela, Caracas

Características generales de las ERlgG4⁽¹⁾

- 1- Características Clínicas
- 2- Cambios histopatológicos específicos y comunes.
- 3- Propiedades inmunológicas conocidas.

Características Clínicas

Son de carácter variable y se van a expresar de acuerdo a los órganos afectados, por ejemplo cuando está presente la clínica para precisar el diagnóstico de pancreatitis autoinmune, es obligante pensar en lesiones y clínica de otros órganos como son las vías biliares, especialmente la colangitis esclerosante, las glándulas salivares etc. Una lista más completa de otras condiciones asociadas se presenta en la **Tabla N° 1**. La combinación de alteraciones de órganos o tejidos puede ser de 2 como mínimo y múltiples en otras circunstancias.

Tabla 1. Enfermedades previamente conocidas, pero actualmente agrupadas por su relación con el espectro de las ElgG4⁽⁶⁾

1. De la glándula salival y lagrimal (Síndrome de Mikulicz) y las similares a Síndrome de Sjogren.
2. De glándulas submandibulares (Tumor de KUTTNER).
3. Tiroiditis de RIEDEL.
4. Fibrosis angiocentricoeosinofílicas (con lesiones en órbita y tracto respiratorio superior).
5. Fibroesclerosis multifocal, (con lesiones en órbita, tiroides, retroperitoneo, mediastino y otros órganos).
6. Pseudotumor inflamatorio. (con lesiones en órbitas, pulmón, riñón etc.).
7. Fibrosis mediastinal.
8. Fibrosis retroperitoneal (Enfermedad de ORMOND).
9. Periaortitis, periarteritis.
10. Aneurisma aórtico inflamatorio.
11. Nefritis intersticial idiopática, hipocomplementemia, con depósitos.

Características Histopatológicas

Los cambios tisulares van a ser comunes en el 100% de los casos. Cuando se realizan estudios de este tipo en los diferentes órganos estudiados, las alteraciones van a ser de idénticas características: presencia de tumefacción, linfoplasmocitosis, fibrosis estoriforme, obliteración venosa y fibrosis⁽⁴⁾.

Muchos autores han observado estos cambios que son repetidos en 2 o más órganos, y son interpretados igual a lo que ocurre en la Sarcoidosis generalizada, donde la histología es similar en todos los órganos donde existe la enfermedad⁽⁴⁾.

Características Inmunológicas

Igual que la parte histológica tienen una alta especificidad, (95-98%), y completan el diagnóstico de la entidad. Ellas son: incremento de IgG4 sérico, por encima de 135mgs/dl, aumento de eosinófilos, incremento de células plasmáticas y de células T, cuando se realiza inmunohistoquímica con IgG4, siendo positiva esta prueba por encima del 50%; no existe hasta el momento la detección de algún autoantígeno extraído de los órganos dañados o de tipo serológico⁽⁴⁾.

Descripción Biológica del Autoanticuerpo IgG4^(1,4,10-12)

Las inmunoglobinas IgG determinadas, son cuatro IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, las cuales se comportan como simples anticuerpos, (auto anticuerpos), que tienen una estructura común en forma de Y, con cadenas pesadas y livianas, regiones constantes y variables, estas últimas con sus sitios para unirse a los antígenos (específicos e inespecíficos) y con las bandas de unión disulfídicas que hacen la integración de la estructura de la molécula y en su función de flexibilidad por tener formas de un gorce o articular.

La IgG4 tiene una débil banda de unión muy similar a IgG1, apenas de 2 uniones disulfídicas, aunque tiene mayor número de uniones sulfídicas diferentes en la región constante y en las cadenas pesadas; por otra parte la IgG4 representa entre el 1 al 12% de todos los anticuerpos IgG. El contenido de aminoácidos es menor en la banda de unión y tiene gran variabilidad para la unión con los epítopes.

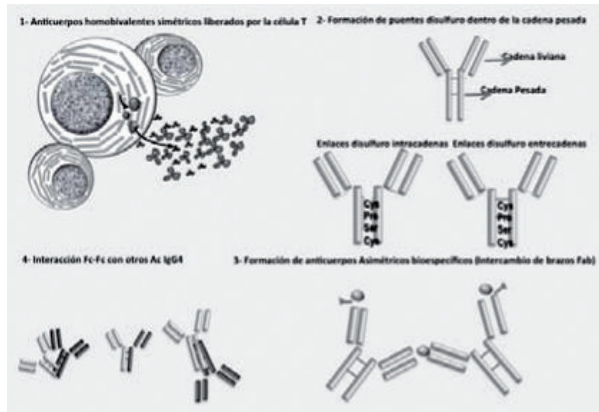
El promedio de su vida media es de 21 días, no activa el complemento. Responde bien en su producción a los antígenos alergénicos, poco a los proteicos y nada a los carbohidratos.

Estos autoanticuerpos tienen 2 brazos de unión para los antígenos no conocidos en el caso de la

ENFERMEDADES RELACIONADAS CON IGG4 (ERIGG4)

IgG4 y forman pocos complejos inmunes^(1,4). La fracción cristalizada les permite unirse entre ellas y puede intercambiar sus brazos de unión con el antígeno en forma asimétrica y como casi todos los anticuerpos homobivalentes se originan y se liberan de las células plasmáticas^(4,11,12).

Figura 1. Estructura molecular de las IgGs.
(Adaptado de la referencia 11)



Fisiopatología de las ERIGG4

Ocurren 2 mecanismos inmunológicos esenciales en la producción de los daños específicos y propios de estas condiciones⁽⁴⁾. El primero tiene su base en la autoinmunidad y ocurre una reacción con el autoantígeno cuya naturaleza está en discusión. El segundo mecanismo, se produce ante la presencia de agentes infecciosos, que ocasionan una reacción de la inmunidad innata.

Ambos mecanismos tienen como esencia, cambios moleculares repetidos y comunes que llevan a las siguientes consecuencias por efecto de sus interacciones inmunológicas: las células T (ayudadoras) Th1 y Th2, son capaces de producir las siguientes interleukinas: 4, 5 y 13, las cuales van a tener los siguientes efectos: la 4 y la 13 estimulan a las células plasmáticas para producir y liberar y IgE, y la 5, reproduciendo eosinófilos. Por otra vía las células ayudadoras, estimulan la reproducción de células T reguladoras (T reg), las cuales al liberar interleukina 10 y TGFβ (Factor de crecimiento transformador B para la producción de fibroblastos), hacen que ambas sustancias produzcan altas síntesis de IgG4 por las células plasmáticas y de fibro-

sis respectivamente. Por las altas y masivas cantidades e infiltración de células plasmáticas, eosinófilos, linfocitos y fibroblastos se produce la infiltración (tumefacción) en los tejidos de los órganos por una parte y la producción de fibrosis, respectivamente, por otra.

Todos estos fenómenos fisiopatológicos son los fundamentales que van a llevar a las lesiones propias de esta condición.

Pueden ocurrir, aunque en menor intensidad, depósitos de complejos inmunes, por el segundo mecanismo mencionado anteriormente, con daño epitelial por autoinmunidad y con disfunción del órgano. Otros factores como el HLA, han sido estudiados por los investigadores de Japón y Corea^(2,4).

La bacteria *H. Pylori* y la anhidrasa carbónica están siendo investigados como factores desencadenantes e igualmente la producción de otros anticuerpos cuyos mecanismos no están bien clasificados actualmente, como son: las fosfolipasas, metaloproteínas, adamts13, Lactoferrinas y anticuerpos antinucleares⁽¹⁾.

La tabla N° 1 enumera las principales enfermedades asociadas a IgG4; pero probablemente se agregarán muchas más en el futuro, como es el caso del Síndrome de Sjögren, que aunque clasificado como enfermedad inmuno-mediada, no siempre ha sido verdadero Sjögren, aunque tenga características clínicas similares; (Figura N° 2) probablemente muchos casos no han sido estudiados profunda y suficientemente como para ubicarlos o no como dentro de las ERIGG4⁽¹³⁾. El tejido de muchos otros órganos, como el páncreas, vías biliares, hígado, órganos respiratorios y riñón pueden estar lesionados en forma combinada y demuestran la similitud con el anterior criterio clínico pero se hace indispensable realizar las pruebas serológicas, inmunológicas (Inmunohistoquímica con IgG4) e histopatológicas, como se realizó en todos los casos aplicando dichos métodos diagnósticos.

Pueden existir patrones histológicos de estas enfermedades parecidos a los linfomas, hiperplasia folicular o inflamaciones nodulares; también hay

cambios de patología que ocurren fundamentalmente alrededor de los ductos glandulares o de excreción, los cuales son obstruidos, con lesión de los tejidos vecinos. Además de las características histológicas propias ya enumeradas, se requiere también de la realización de inmunohistoquímica aplicando IgG4 en células plasmáticas y células T.

Los cambios histopatológicos característicos son: infiltración inflamatoria con células plasmáticas y eosinófilos, asociado a fibrosis estoriformes (fibrosis inicial central y luego se extiende en diferentes direcciones), la inmunohistoquímica mencionada con IgG4 y la obliteración venosa; todas estas alteraciones son las más específicas de estas enfermedades. Se puede encontrar sialoadenitis crónica (tumor de Kuttner) con grandes centros germinales. En el riñón, además de la nefritis túbulo-intersticial⁽¹⁴⁾; pueden existir lesiones glomerulares llevando a glomerulonefritis^(14,15).

Pueden coexistir nódulos pulmonares, asma, pleuritis, fibrosis alvéolo-intersticial, hipofisitis, prostatitis, adenomegalias, linfomas tipo MALT, hepatitis autoinmune, mastitis, pericarditis constrictivas y en la piel, pénfigo vulgaris y foliáceo, atopia y eczemas.

El autor diagnosticó esta condición en una paciente con diagnóstico previo de histiocitosis. La paciente tuvo lesiones clínicas de crecimiento parotídeo, proptosis bilateral y nódulos en cuero cabelludo, y le había sido diagnosticada previamente una histiocitosis, **Figura 2**.

Figura 2. Foto de paciente diagnosticada de ElgG4



La pancreatitis autoinmune tipo 1, es la condición que podríamos denominar como el “Patrón Clínico de Oro”, en estas enfermedades en permanente estudio actual. Los criterios clínicos de su presentación realizados por la escuelas japonesas que desde el 2002 le han dado una verdadera importancia ya que han comprobado su asociación a los cambios producidos por las altas cifras de IgG4 y su asociación especialmente con la patología de las vías biliares, esencialmente colangitis esclerosante, estas alteraciones están presentes en conjunto en el 74%^(9,16). La clínica de la pancreatitis cuya clínica de dolor abdominal, presencia de masa epigástrica con ictericia obstructiva y emaciación debe hacer pensar en ERlgG4. Se encontrará ya sea en forma segmentaria, focal o difusa la estrechez, tumefacción de los conductos pancreáticos. Los otros hallazgos son la histología específica descrita para otros órganos y con inmunoserología caracterizada por altas cifras de IgG4 en el 97%. También se encontrarán depósitos de IgG4 en células plasmáticas y células T con alteraciones de amilasa, lipasa, antiplasminógenos, hipergammaglobulinemia y elastasas^(14,15,17).

Desde el punto de vista imagenológico, existe aumento del páncreas como alteraciones de las vías biliares (colangitis esclerosante), con segmentación y obstrucción⁽¹⁾.

La asociación de pancreatitis autoinmune, puede presentarse no solo con patología de las vías biliares, como fue mencionado; sino con cualquier alteración en los tejidos u órganos mencionados anteriormente pero también con colitis ulcerativas, adenomegalias, nefritis intersticial y tiroiditis auto-inmune.

Favorablemente, esta condición pancreática responde muy bien a los esteroides y puede ser controlada con esta medicación; hay que estar alerta para hacer el diagnóstico diferencial con tumor primario de páncreas, ya que la clínica puede ser bastante similar y se hace necesario realizar el diagnóstico preciso por los medios mencionados.

La existencia de pancreatitis autoinmune, debe hacer pensar en la clínica de ERlgG4 si existen otros órganos y tejidos alterados, lo esencial es la

ENFERMEDADES RELACIONADAS CON IGG4 (ERIGG4)

asociación de la clínica de dos o más órganos de la lista mencionada incrementar la posibilidad diagnóstica con clínica, serología e inmunohistoquímica, histopatología, imagenología, incluyendo la tomografía por emisión de positrones que puede ser útil de acuerdo a los estudios recientes⁽¹⁾.

Es necesario agregar a lo anterior el estudio auxiliar y complementario de cada órgano comprometido desde el punto de vista clínico. Con esta “nueva” patología, es indispensable realizar un amplio diagnóstico diferencial clínico con las siguientes enfermedades: Linfomas, cáncer de páncreas, Síndrome de Sjögren, miositis, tumores orbitarios, sarcoidosis, y enfermedades granulomatosas^(1,4,9).

El tratamiento que debe indicarse solo si se precisa el diagnóstico, y será: primera elección: esteroides (prednisona / prednisolona) oral 0,6 mgs/kilo/día por 2 a 4 semanas, luego reducir dosis, hasta mantenimiento con 5 mgs^(1,4).

Solo se indican Inmunosupresores tipo: Azatioprina, micofenolatomofetil, metotrexato, rituzimab⁽¹⁸⁾, o la combinación CyBOR-D (ciclofosfamida, Bortezomid, Dexametasona), en casos de recurrencia y aparición de severas lesiones histológicas como la fibrosis. Hay remisiones espontáneas que pueden ser de 10 o más años.

Referencias

1. Moutsopoulos H, Fragoulis GE, Stone JH, Overview of IgG4-related disease UpToDate ; 2012; Sept 27
2. The Reports of the grant from Intractable Diseases, Health and Labor Sciences. Research grants from the Ministry of Health, Labor and Welfare (H21-Nanchi Ippann 112, representative Umehara H) (In Japanese). 2012
3. Comings DE, Skubi KB; Van Eyes J, Motulsky AG: Familial multifocal fibrosclerosis: Findings suggesting that retroperitoneal fibrosis, mediastinal fibrosis, sclerosing cholangitis, Riedel's, thyroiditis and pseudotumor of the orbit maybe different manifestations of a single disease. *Ann Intern Med* 1967; 66: 884-92.
4. Stone JH; Yoh Z, and Deshpande V.- Mechanisms of Disease: IgG4- Related disease *N Engl J Med* 2012; 366, 6 :539-552.
5. Kamisawa T, Okamoto A. IgG4-related Sclerosing disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (25) : 3948-3955.
6. Beteman AC, Deheragoda MG. IgG4- related systemic sclerosing disease-an emerging and under-diagnosed condition *Histopathology* 2009; 55 (4) : 373-383
7. Cheuk W, Chan JK: IgG4- related sclerosing disease: a critical appraisal of an evolving clinic- pathologic entity. *Adv Anat Pathol* 2010; 17 (5) : 303-332
8. Khosroshahi A, Stone JH. Ig G4- related systemic disease: the age of discovery. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 72-3.
9. Rose NR, Mackay IR.- The autoimmune disease- Book. Elsevier. Amsterdam. Fourth edition 2006- pp 767-788.
10. Paul WE. Fundamental Immunology. Book. Sixth Edition. Walters Kluwer/Lippincott William & Wilkins Philadelphia 2008; pp 125-151
11. Parham P: The immune system. Text. 3a Edition Garland Science. New York 2009 pp 96-122.
12. Tao MH, Smith RI; Morrison SL. Structural features of Human Immunoglobulin that determine Isotype-specific differences in complement activation. *J Exp. Med.* 1993; 178:661-7
13. Akahane C, Takey Y, Horiuchi A, Kawa S, Nishimori I, Ikeda S. A primary Sjogrens Syndrome patient with marked swelling of multiple exocrine glands and sclerosing pancreatitis *Intern Med* 2002; 41: 749-53.
14. Takahashi N, Kawashima A, Fletcher JG, Chan ST. Renal involvement in patients with autoimmune pancreatitis. CT and MR imaging findings. *Radiology* 2007; 242: 791-801
15. Beck LH Jr, Salant DJ; Membranous nephropathy; recent travels and new roads ahead. *Kidney Int.* 2010;77:765-70
16. Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4 - sclerosing disease: *J. Gastroenterol* 2006; 41. 613-25
17. Sah RP, Chari ST. Serologic issues in IgG4- related Systemic disease and autoimmune pancreatitis. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23:108-13
18. Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, Stone JH. Rituximab therapy leads decline of serum IgG4 level and prompt clinical improvement in IgG4 related systemic disease, *Arthritis Rheum* 2010; 12. 1755-62

Los diseños de investigación clínica en áreas de la salud

Mariflor Vera, Mario J. Patiño Torres***

El quehacer médico diario impone la necesidad de reconocer o diagnosticar el padecimiento de cada paciente que es atendido, por lo que gran parte del esfuerzo de los médicos para comprender la etiología de las enfermedades y desarrollar tratamientos adecuados está dirigido a establecer una relación entre un tipo de hecho, característica, atributo o “variable” y otro.

Desde la antigüedad, algunas prácticas se han asociado ordinariamente a la teoría microbiana, por ejemplo, la costumbre de aislar a los individuos afectados por enfermedades contagiosas aparece en la Biblia; al igual que la descripción de un ensayo clínico realizado en los tiempos de Nabucodonosor en el Libro de Daniel.

Con los grandes avances de la ciencia en los últimos siglos, resulta casi imposible concebir a una amplia gama de trabajos sin la investigación y la ciencia médica no escapa de ello. Por lo que un profesional médico que no tenga conocimientos de investigación se encontraría en desventaja con respecto a un colega de su misma institución que sí los tenga.

La investigación en Salud

El objetivo de la investigación científica es obtener conocimiento, es decir obtener respuestas a interrogantes usando el método científico. La

investigación en salud es la generación de conocimiento nuevo, obtenido a través del método científico, para identificar y controlar problemas de salud. Se puede clasificar en Básica, Clínica, Epidemiológica y de Servicios de salud.

El Proceso de investigación en salud se puede desarrollar en varias etapas que van desde la concepción de la “idea inicial de lo que se pretende investigar” que suele ser vaga, pasando por la planificación con la selección del diseño del estudio, la definición de las variables, la selección de la muestra, los procedimientos; siguiendo con la ejecución, luego el análisis e interpretación de los datos obtenidos hasta terminar con la comunicación y divulgación de los hallazgos.

En este artículo se presentan de manera concreta las características de los diseños básicos de investigación clínica con o sin enfoque epidemiológico que se pueden emplear para realizar trabajos de investigación en áreas de la salud.

Para comenzar, debemos aclarar lo concerniente a la investigación clínica. Ésta se realiza en humanos, en función de que son pacientes de un médico o que asisten a un área o servicio de atención médica. Su realización está condicionada por consideraciones éticas que algunas veces resultan cruciales, especialmente cuando se desea llevar a cabo algún estudio experimental. Generalmente se realizan en centros dispensadores de salud (curativos y a veces preventivos). Pueden servir de estímulo para que se desarrollen estudios con modelos animales a través de investigaciones no-clínicas, y para buscar

* Profesor Agregado Facultad de Medicina, Universidad de los Andes.

** Profesor Asociado Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

LOS DISEÑOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN ÁREAS DE LA SALUD

nuevas explicaciones patogénicas de marcadores biológicos, de estructuras genéticas, bases biomoleculares, de una patología etc. No todas las enfermedades humanas se pueden reproducir en animales. Cuando no se logra, se dice que esas enfermedades no tienen modelo animal conocido que permita dilucidar alguna patogenia o etiología que se estudia. Cuando se realiza con enfoque epidemiológico, pueden ser descriptivos o analíticos, observacionales o experimentales. Cuando son clínicos per se, en general son descriptivos.

Los diseños Básicos

Toda vez que el investigador ha descrito de manera amplia el problema que desea estudiar, ya sea de forma indicativa o como pregunta, debe hacer la selección del diseño o tipo de estudio que mejor se adapte y le permita obtener mejores resultados. Esta selección depende de varios aspectos que se deben tener en cuenta:

- Del problema que se desea estudiar
- Si se desea probar una hipótesis o no.
- Aspectos prácticos:
 - Disponibilidad de información
 - Recursos humanos, financieros, organizacionales y otros
 - Tiempo disponible
- Aspectos éticos

Cuando nos proponemos estudiar un fenómeno, buscamos información sobre él y ésta información son los datos resultantes de la medición de sus características obtenidos por observación o experimentación. El diseño o tipo de estudio se refiere a la arquitectura o estructura de un estudio (**Tabla 1**). Los atributos más importantes de la estructura se enfocan en cuatro ejes principales como son: la finalidad del estudio (descriptivo o analítico), la secuencia temporal (transversal o longitudinal), la manipulación de la variable independiente (observacional o experimental) y, el inicio del estudio en relación con la cronología de los hechos (con la historia natural de la enfermedad). Sin embargo, no se debe dejar de lado la motivación del investigador para realizar el estudio y la disponibilidad de recursos; lo cual en algunos casos puede ser determinante al momento de escoger el diseño o tipo de estudio.

Tabla 1. Clasificación de los diseños de investigación

ESTUDIOS PRIMARIOS

ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Descriptivos

- Clínicos per se (sin finalidad epidemiológica)
- Poblacionales: de mortalidad y morbilidad (con finalidad Epidemiológica)

Analíticos (con finalidad epidemiológica)

- Transversales y Retrospectivos
 - Encuestas transversales analíticas
 - Estudios de Casos y Controles
 - Estudios de Evaluación de pruebas diagnósticas
- Prospectivos
 - Contemporáneos
 - No contemporáneos

ESTUDIOS EXPERIMENTALES

- Cuasi-experimentales
- Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado
 - Con Asignación por grupo
 - Secuencial
 - Factorial
 - Cruzado
- Ensayos en Comunidad

ESTUDIOS SECUNDARIOS

- Revisiones sistemáticas con o sin Metaanálisis
- De análisis económico
- Análisis de decisiones

La evaluación del impacto de la exposición a un agente, en la condición de funcionamiento de un órgano aparato o sistema y cuyo objeto de investigación son individuos, es lo que se llama investigación primaria. Por otra parte, aquellos diseños en los que se utilizan los resultados de otros estudios como sujetos de investigación, es lo que se denomina investigación secundaria. Estos serán objeto de una segunda entrega de este tema.

Los diseños observacionales

El investigador que los diseña no interviene (no manipula) la variable independiente de la historia natural (característica o factores 'de riesgo') que constituye el punto de partida del proyecto. Generalmente el grupo de estudio y el

de comparación que el investigador selecciona difieren en varias características o factores que considera ‘de riesgo’ en un proyecto. Permiten que la naturaleza siga su curso. La exposición puede ser una característica del sujeto (sexo, peso, grupo sanguíneo), puede ser “escogida” por los propios sujetos (consumo de alcohol, de tabaco, lo que tiene que ver con el estilo de vida), decidida por un profesional de salud (tratamientos médicos, quirúrgicos, de rehabilitación, nutricionales) dentro del quehacer habitual de la atención de salud de los pacientes, pero no a propósito de la investigación. Se clasifican como descriptivos o analíticos.

Estudios descriptivos

Los estudios descriptivos no buscan evaluar la presunta relación de causalidad entre factores o características y las enfermedades. En general, *no plantean hipótesis*; o se realizan basados en hipótesis establecidas con cierta ‘fuerza’ gracias a estudios previamente publicados. *Carecen de grupo de comparación*, y cuando los tienen, al ser bien examinados, el grupo que llaman control es espurio desde el punto de vista epidemiológico. El *protocolo* de investigación que emplean es poco exigente en cuanto a los principios de la metodología *inductiva* (concordancia, diferencias, variaciones concomitantes). Su análisis presenta *medidas de frecuencia simple*, de razones, proporciones, porcentajes, etc. Pocas veces la aplicación de medidas de asociación estadística tiene verdadera validez para las inferencias que se hagan. Por ello, las inferencias basadas en ellos son de ‘poco peso’ bioestadístico. El ejemplo típico es la *Serie de casos* en medios hospitalarios (clínicos, terapéuticos, microbiológicos) y los estudios de morbilidad y/o mortalidad en poblaciones.

1. Serie de casos (Serie clínica)

Los estudios de Serie de casos, también llamados ‘clínicos *per se*’, se limitan a describir los fenómenos observados en un grupo de individuos (pacientes) en quienes no ha habido intervención de parte del investigador. No son diseñados para relacionar variables entre sí. Simplemente observan la frecuencia de cada signo, síntoma o síndrome con respecto a la enfermedad que se estudia (univariados). Se pueden realizar de manera trans-

versal, por ejemplo, describir las cifras actuales de presión arterial, colesterol y otros factores de riesgo cardiovasculares en los diabéticos en un centro de salud; o de manera *longitudinal* cuando se describe la evolución temporal de determinadas características en un grupo de pacientes, o la evolución de pacientes que han sido o son tratados con determinado esquema terapéutico en un centro de atención de salud. A menos que ciertas exploraciones médicas sean muy onerosas, su costo es, en general, relativamente bajo, o constituyen un subproducto de ciertas rutinas clínicas en los centros de atención médica en los que se llevan a cabo. Por el hecho de realizarlos en centros hospitalarios, no es pertinente en cálculo de la *Incidencia* ni de la *prevalencia* como expresión de lo que ocurre en la población. Generalmente, en las investigaciones clínicas hay sesgos (‘bias’) de *selección* del grupo de individuos, y son muy frecuentes *los errores sistemáticos*. No son concluyentes en cuanto a los resultados que se observa, ni al ‘peso’ que la frecuencia observada de algún ‘factor de riesgo’ pueda tener en el problema patológico que se estudia. El análisis estadístico es meramente descriptivo; con frecuencias absolutas, algunas razones y proporciones cuando se trata de variables cualitativas, y medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas. Su importancia radica en que sus hallazgos pueden ser fuente de estímulo para proponer hipótesis que sean sometidas a prueba en estudios analíticos posteriores.

2. Estudios de Morbilidad y/o Mortalidad

La frecuencia de enfermedad puede medirse en términos de *Prevalencia* o de *Incidencia*. Los estudios de Morbilidad y/o Mortalidad tienen como finalidad principal la estimación de la *Prevalencia* de una enfermedad o característica en una *población*, o la cantidad de muertes ocurridas por todas las causas o por causa específica. Los estudios de Morbilidad se basan en una definición precisa de una población de estudio y la obtención de una muestra representativa de ella, en la que se determina la frecuencia de individuos que presentan la característica o enfermedad de estudio, en un punto en el tiempo, o en un período (*Prevalencia de punto o de período*). Si se realiza de manera longitudinal, siguiendo por un período de tiempo a

LOS DISEÑOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN ÁREAS DE LA SALUD

individuos libres de la enfermedad; para determinar los nuevos casos, permiten la estimación directa de tasas de incidencia de la enfermedad que se estudia en la población con denominador poblacional conocido (censo).

Estudios analíticos

Por otro lado, los diseños analíticos tienen como finalidad determinar la existencia de una presunta relación causal entre un factor o característica y una enfermedad, o entre un tratamiento y un resultado o respuesta a dicho tratamiento. Generalmente, las conclusiones que se obtienen son *válidas* o constituyen una firme base para estudios más avanzados y para formular inferencias sólidas en cuanto a la patología que se estudia. El protocolo debe ser diseñado con pulcritud. Emplean medidas de análisis estadístico (chi-cuadrado, test de Fisher, covarianza, regresión, correlación, etc.). Se estima también las medidas de asociación epidemiológica (*Odds Ratio*, *riesgo relativo*, *riesgo atribuible*, *'hazard ratio'*, *efectividad o eficacia relativa*, *número necesario a tratar*, *acuerdo entre lecturas y acuerdo entre lectores*, etc.). Según la dirección en el tiempo para la recolección de los datos, se describen los estudios transversales (de corte o de asociación), los retrospectivos, y los prospectivos o de cohortes.

Los Estudios Transversales y los Retrospectivos

1. Encuestas Transversales analíticas

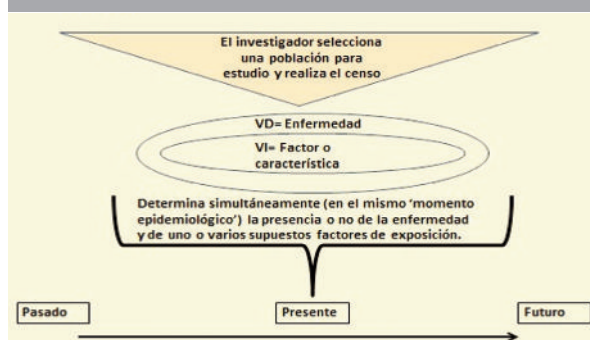
Las encuestas transversales (cuando se realizan como estudios descriptivos) se dirigen primordialmente al estudio de la frecuencia y distribución de eventos de salud y enfermedad en poblaciones y con denominador poblacional conocido, aunque también se pueden utilizar para explorar y generar hipótesis de investigación (en caso de estudios analíticos). Cuando el objetivo del estudio es explorar hipótesis de investigación, la característica distintiva de este tipo de estudio es que la variable enfermedad (o condición de salud) y las variables de exposición (característica de los sujetos) se determinan de manera simultánea en la unidad de observación (**Figura 1**). Los estudios transversales realizados en comunidades y con denominador poblacional conocido permiten el cálculo de la Prevalencia de la enfermedad que se estudia y la asociación con supuestos factores de riesgo.

Debido a la simultaneidad en la recolección de la información, no es posible determinar si el supuesto factor de exposición precedió al aparente efecto o si es producto del mismo evento. Ésta limitación, además de las propias de todos los estudios observacionales, impide establecer causalidad entre exposición y efecto, salvo en el caso de exposiciones que no cambian y de las que por lo tanto, sabemos que preceden al evento, por ejemplo el género, el grupo sanguíneo o el lugar de nacimiento.

El proceso de recolección de los datos es muy importante. La muestra seleccionada debe ser representativa de la población de la cual se extrajo. Por lo que la elaboración de un adecuado plan de muestreo es de capital importancia, al igual que la selección de una definición estandarizada de la enfermedad o condición, y del factor de exposición. Como ejemplo tenemos el análisis de la relación entre alcoholismo (exposición) y violencia familiar (evento); la relación entre la actividad física y la obesidad, y la relación entre el género y la presencia de diabetes.

Las limitaciones de los estudios transversales para establecer causalidad se compensan, por su flexibilidad, bajo costo y utilidad para generación de datos de alto valor administrativo en la gestión y planificación de salud.

Figura 1. Esquema de un estudio observacional transversal en comunidades



2. Estudios de casos y controles

Los estudios de casos y controles son herramientas que tienen una variedad de aplicaciones. Estas aplicaciones van más allá de la investigación etiológica y puede enfocarse en otras actividades

para resolver problemas prácticos médicos y de salud pública. Frecuentemente son el primer paso en la investigación para determinar asociaciones entre variables en estudios clínico-epidemiológicos. Los resultados pueden obtenerse con relativa facilidad, ya que el punto de partida (enfermedad/no enfermedad) es conocido desde el comienzo. Su planificación es relativamente sencilla. Son más apropiados para observar el comportamiento de enfermedades raras. Sólo dan índices de diferencias estadísticamente significativas entre proporciones, estimación de 'Odds ratio' y del riesgo atribuible aproximado (cuando es pertinente).

En los estudios retrospectivos y en los transversales un grupo de personas que tiene la enfermedad se compara con un grupo que no la tiene. De manera que, se llama "casos" a quienes tienen la enfermedad y "controles" a quienes no la tienen. Seguidamente el investigador, a través de la entrevista, de pruebas de laboratorio o de análisis de archivos, determina si la característica o factor de interés está (o estuvo) presente tanto en un grupo como en el otro (**Figura 2**).



Como la diferencia entre los estudios retrospectivos y los transversales depende del factor tiempo, hay una interrogante lógica en cuanto a cuál debe

ser la duración de ese tiempo que permita distinguir entre los dos tipos de estudios. Por ejemplo: ¿debe ser un mes, un año o cinco años, etc.? No existe una respuesta general para esta interrogante puesto que todo depende de la naturaleza y de la patogénesis de cada enfermedad que se investiga. En muchas circunstancias la distinción entre los estudios retrospectivos y los transversales es difícil y algunas veces imposible de establecer.

Para la selección de casos y de controles se han empleado varios métodos en los estudios retrospectivos (Tabla 2). A veces los investigadores escogen los casos de una fuente y los controles de diversas fuentes, lo que permite hacer comparaciones con diferentes grupos de control. Comúnmente, los datos de un estudio retrospectivo se presentan a través de la llamada tabla tetracórica (Tabla 3).

Tabla 2. Diversas fuentes de casos y de controles para los Estudios

Casos	Controles
Todos los casos diagnosticados en la comunidad (en hospitales, otros establecimientos médicos, inclusive los consultorios de médicos).	Muestra probabilística de la población general en esa misma comunidad.
Todos los casos diagnosticados en una muestra de la población general.	Los "no casos" en una muestra de la misma población general, o en un subgrupo de una muestra de la población general.
Todos los casos diagnosticados en todos los hospitales de la comunidad.	Muestra de pacientes de todos los hospitales de la comunidad que no tienen la enfermedad investigada, ni enfermedades relacionadas con la misma.
Todos los casos diagnosticados en un solo hospital.	Muestra de pacientes del mismo hospital de donde se tomaron los casos.
Todos los casos diagnosticados en uno o en varios hospitales.	Muestra de individuos que residen en la misma manzana, o en el mismo vecindario de los casos.
Casos seleccionados por cualquiera de los métodos señalados antes.	Cónyuges, hermanos o personas relacionados con los casos, víctimas de accidentes.

Fuente: Lilienfeld A, Lilienfeld D. 1983

LOS DISEÑOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN ÁREAS DE LA SALUD

Tabla 3. Tabla tetracórica para análisis : Estudios epidemiológicos observacionales de Caso-Control*

Factor (característica) (Con la enfermedad)	Enfermedad 'X'		Total
	Casos (Sin la enfermedad)	Controles (Sin la enfermedad)	
Presente	77 (a)	150 (b)	173 (a+b)
Ausente	23 (a)	150 (d)	227 (c+d)
Total	100 (a+c)	300 (b+d)	400 (n)
Total por ciento de fumadores (a/a+c) = 77/100 (77.0%) (b/b+d)- 150/300 (50.0%)			
OR= (axd/bxc) = (77x150) / (23x150)= 11550/3450=3,35			

*Ejemplo ficticio

Los principales sesgos que se pueden cometer en este tipo de estudio son: a) los de selección cuando se trabaja con pacientes de hospitalarios, debido a las diferentes probabilidades que tienen de ser admitidos a un hospital quienes presentan la enfermedad, quienes no la presentan y quienes poseen la característica; b) de memoria cuando se interroga sobre hechos pasados que los pacientes no tienen muy claros; y c) los debidos a la interacción investigador – entrevistado puesto que sin querer el investigador puede incitar al paciente a decir lo que él quiere escuchar sobre los eventos a cerca de los cuales le interroga.

1. Estudios de evaluación de pruebas diagnósticas

Existen una serie de estudios especiales que por la recolección de la información con respecto al tiempo preferimos incluirlos dentro de los tipos de estudios transversales. Entre estos tenemos los estudios de *concordancia*, los de características operativas y las curvas *COR*, sobre pruebas diagnósticas. Algunos autores se refieren a los estudios de concordancia y de evaluación de las características operativas como de ‘de prueba vs prueba’. Son aquellos en los cuales la finalidad es evaluar si un aparato de medida o un cuestionario, una maniobra clínica o semiológica, por ejemplo, son fiables, o si dos observadores concuerdan en la medición de una misma variable (para que las dos técnicas puedan ser intercambiadas). La interrogante que debe solucionarse es si una nueva técnica puede reemplazar a la anterior ofreciendo al

menos las mismas características operativas, de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

Los estudios de *concordancia* evalúan si las diferentes técnicas producen resultados similares cuando se aplica al mismo sujeto y en forma simultánea o con mínimas diferencias de tiempo que garanticen ausencia de variabilidad y condiciones muy similares. Se dice entonces que son estudios de prueba vs. prueba en paralelo. La concordancia también evalúa el acuerdo entre observadores, para conocer el grado en el que puede eventualmente reemplazarse uno de los conceptos por el otro, o si hay diferencias en sus conceptos que limiten la intercambiabilidad.

En la evaluación de una prueba diagnóstica se ‘califica’ a la prueba determinando la sensibilidad y la especificidad cuando los resultados se ofrecen en forma dicotómica, positivo o negativo, en comparación con otra prueba que se llama ‘patrón de oro’. Es vital que la selección del patrón de oro sea adecuada. El ‘patrón de oro’ se utiliza para diferenciar entre enfermos y no enfermos y, por tanto, corresponde a la “verdad” contra la que se va a comparar la nueva prueba diagnóstica. Sea el caso de un estudio en el que se desea conocer la utilidad del Índice proteinuria/creatinuria en una muestra simple orina comparada con el resultado de ese mismo parámetro en orina de 24h en embarazadas preeclámpicas.

Si no se dispone de un ‘patrón de oro’ adecuado, puede utilizarse un conjunto de pruebas para determinar la presencia o ausencia de la enfermedad. En esta circunstancia, debe evitarse que la nueva prueba que se evalúa sea una de las que forman parte de dicho criterio compuesto, ya que su validez podría aparecer artificialmente aumentada.

En los casos en los que la prueba ofrece resultados cuantitativos, debe establecerse un punto de corte que determina la presencia o ausencia de la enfermedad o un límite a partir del cual haya un aumento significativo del riesgo de sufrir un desenlace negativo. Para esta situación se recurre a la determinación de las curvas *COR* (Características

Operativas del Receptor). En estos casos la decisión no puede ser arbitraria, pues debe basarse en la selección del punto de corte con las mejores características de *sensibilidad y de especificidad*.

Estudios Prospectivos

Frecuentemente son utilizados para obtener evidencia adicional y firme de las asociaciones entre variables que se han observado en estudios previos. El investigador selecciona un grupo de individuos no enfermos y expuestos y otro de no enfermos y no expuestos a un factor determinado (Ésta es la variable independiente del proyecto) y los sigue en el tiempo para determinar la aparición o no del evento final (enfermedad) como se muestra en la **Figura 3**.



Cuando se realizan en comunidades, necesitan, en general, gran cantidad de sujetos (Particularmente si la enfermedad tiene baja incidencia). Requieren de un período de seguimiento que varía según la enfermedad que se estudie y exigen que ese seguimiento sea lo más estricto posible para cada participante. Necesitan una planificación cuidadosa para que el protocolo de trabajo no falle. Los resultados no se obtienen hasta que se manifieste la enfermedad o se observe el evento que se espera. Ello a veces, requiere de meses o de años. El criterio diagnóstico está sujeto a cambios, lo mismo que los métodos. Estos cambios se pueden producir durante el tiempo en que se realiza el estudio, ya que la definición de factor de exposición puede cambiar.

Son más apropiados para observar el comportamiento de enfermedades frecuentes, y preferible-

mente de aparición rápida. Dan índices de incidencia absoluta entre expuestos y entre no expuestos. Permiten el cálculo del riesgo relativo y del riesgo atribuible en forma directa. Este cálculo es bastante preciso. Permiten observar diferencias en supervivencia (curvas clínicas de supervivencia).

Los estudios prospectivos pueden clasificarse así:

1. Estudios prospectivos concurrentes o contemporáneos (se pueden realizar en comunidades o en grupos selectos de la población).

En este tipo de estudio el investigador, comienza en el 'presente', en individuos que no poseen la enfermedad, a un grupo que posee la característica o la exposición (grupo de expuestos) y a un grupo que no la posee (grupo de no expuestos); y a ambos grupos los sigue en el tiempo hacia el futuro para observar si aparece o no la enfermedad.

Algunas veces se catalogan a los grupos de acuerdo con diferentes grados de exposición o a varios niveles de una característica, como es la concentración de anticuerpos en el suero y luego se compara la incidencia o la mortalidad de tales grupos.

El ejemplo clásico de un estudio observacional prospectivo contemporáneo es la investigación sobre cardiopatías de Framingham que se inició en 1948. En ese momento los investigadores querían averiguar las relaciones de diversos factores con el desarrollo subsiguiente de la enfermedad cardíaca. Después del primer examen cada persona fue examinada cada 2 años a lo largo de un período de 20 años.

2. Estudios prospectivos no concurrentes o no contemporáneos (se pueden realizar con censos anteriores de población de carácter especial no oficial, o en grupos selectos de la población).

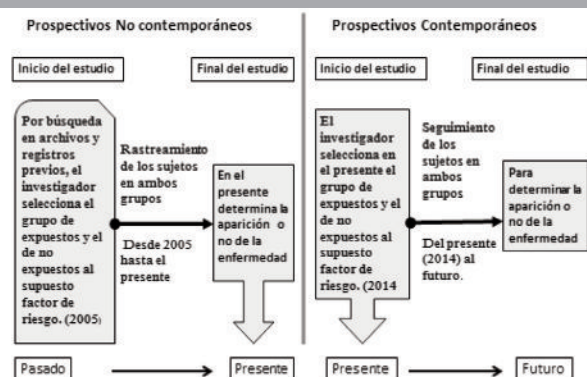
En un estudio no concurrente el investigador retrocede en el tiempo, selecciona sus grupos de expuestos y de no expuestos en el 'pasado' y les sigue la pista a lo largo del tiempo, por lo común hasta el presente, para determinar la condición que busca en la actualidad. Un ejemplo es un estudio llevado a cabo en los veteranos de "la Guerra del Golfo" comparando el grupo que permaneció en

LOS DISEÑOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN ÁREAS DE LA SALUD

los porta aviones con respecto al que estuvo en el frente de batalla y buscando actualmente problemas de infertilidad, o enfermedades oncológicas.

En la **figura 4** puede observarse el contraste entre estos tipos de estudio.

Figura 4. Comparación entre los tipos de estudios prospectivos



Los diseños experimentales

EL investigador que los diseña ‘*manipula*’ o ‘*interviene*’ la variable independiente (característica o factores ‘de riesgo’) en el proyecto que planea realizar. Generalmente, los grupos que el investigador estudia difieren ‘*sólo*’ fundamentalmente en la característica o factor que considera de riesgo en un proyecto. El investigador siempre debe formularse una *hipótesis* para realizar cualquier experimento. No se concibe realizar ningún experimento sin hipótesis previa.

En general, requieren de un *diseño y análisis* de datos muy rigurosos. La sujeción al protocolo original es básica para formular inferencias válidas en el experimento que se realiza. Pueden ser diseñados para dar respuesta a varias interrogantes o a preguntas específicas que el investigador haya planeado contestar en su proyecto. Los requisitos éticos son de capital importancia, muchas veces difíciles de cumplir y pueden impedir que el estudio se realice. Los estudios experimentales constituyen el diseño más completo de investigación epidemiológica y proporciona una firme evidencia de causalidad. La validez de sus resultados está determinada por: la asignación del ‘tratamiento en prueba’ por medio de sorteo (aleatorización), el seguimiento

completo de los individuos en estudio, uso de enmascaramiento para garantizar doble ciego y que el cuidado médico aparte de la terapia en estudio, sea igual para los grupos del ensayo. Los resultados serán aplicables a otros grupos de enfermos toda vez que, los individuos que se estudian se parezcan lo más posible a los individuos a quienes posteriormente se quiera extrapolar la experiencia obtenida en el ensayo, el desenlace que se haya elegido para valorar la eficacia de la ‘terapia’ experimental sea realmente importante para los individuos y para la sociedad, y la intervención que se evalúa sea única y precisa. Las medidas que se utilizan para evaluar el efecto de la intervención son, la diferencia absoluta (la reducción del riesgo absoluto- RRA), el riesgo relativo (RR), reducción del riesgo relativo (RRR) y medidas de utilidad clínica como el número necesario a tratar (NNT). Entre los estudios experimentales tenemos:

1. Cuasi-experimentales

No controlados: este tipo de estudio se caracteriza porque la intervención se le administra a todos los sujetos que componen la muestra sin que exista un grupo de comparación concurrente. Dado que comparan la respuesta al tratamiento con la situación basal al inicio del estudio, también se denominan estudios antes-después.

No asignados al azar: son aquellos en los cuales la asignación de los sujetos al grupo de estudio o al grupo de comparación se realiza por mecanismos no aleatorios. Por tanto existe mayor riesgo de que la distribución de los factores no sea equilibrada en ambos grupos, de manera que los grupos formados no sean totalmente comparables.

2. Ensayos Clínicos:

-Profilácticos de prevención primaria y los de prevención secundaria.

- Intervención de factores de riesgo.
- Ensayos clínicos/terapéuticos
- Evaluación experimental de Servicios y cuidados médicos.

3. Ensayos en la comunidad.

Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado

Un ensayo clínico controlado aleatorizado (ECCA) en su forma más sencilla es un estudio de

diseño paralelo con dos grupos, que consiste en la selección de una muestra de pacientes y su asignación de forma aleatoria a uno de los dos grupos. Uno de ellos recibe la intervención de estudio y el otro, la de control que se utiliza como referencia o comparación. Ambos grupos se siguen de forma concurrente durante un período determinado cuantificando y comparando las respuestas observadas en ambos. El ECCA se considera el mejor diseño disponible para evaluar la eficacia de una intervención sanitaria, ya que es el que proporciona la evidencia de mayor calidad acerca de la existencia de una relación entre dicha intervención y la respuesta observada. Uno de los aspectos clave del diseño de un ECCA es que debe respetarse el denominado principio de incertidumbre según el cual un ECCA solamente debe realizarse si existe una verdadera incertidumbre acerca de cuál de las intervenciones que se comparan beneficia más a los pacientes.

La intervención de referencia o contra la cual se comparará la de estudio puede ser placebo, tratamiento activo o ninguna intervención especial sino la habitual para el problema de salud. El consentimiento de participación voluntaria y sin coacción en el estudio, obtenido por escrito es un requisito ético ineludible. Debe informarse, de manera clara y precisa, al individuo en qué consiste el estudio, cuáles son los procedimientos, evaluaciones o intervenciones, los posibles riesgos, los beneficios esperados, las alternativas de tratamiento, su derecho a abandonar el estudio en cualquier momento sin que esto signifique retaliación por parte de los investigadores, a obtener información extra si así lo solicita y, que no recibirá remuneración por participar en el mismo. Entre los ECCA se pueden mencionar los siguientes subtipos:

- **Con asignación por grupos:** como su nombre lo indica lo que se asigna no son individuos para recibir una determinada intervención, sino grupos de individuos (cluster) como ocurre cuando se asignan zonas geográficas para desarrollar programas, o escuelas para programas educativos.
- **Secuencial:** en algunas circunstancias, por motivos éticos o económicos, es necesario realizar análisis de los datos intermedios antes de que concluya el período de obser-

vación, con la intención de finalizar el estudio tan pronto como exista la suficiente evidencia de que un tratamiento es superior al otro.

- **Factorial:** En su forma más sencilla para evaluar dos tratamientos (A y B), cada sujeto se asigna aleatoriamente a uno de cuatro grupos: un grupo recibe los dos tratamientos, dos grupos reciben un tratamiento cada uno, y un grupo no recibe ningún tratamiento.
- **Cruzado:** en estos estudios, para comparar dos tratamientos, cada sujeto es asignado aleatoriamente a un grupo, que recibe, en un primer período, una de las dos intervenciones, y en un segundo período la otra intervención. Ambos períodos suelen ser separados por una fase de lavado o blanqueo para permitir que el paciente vuelva a su estadio inicial.

Nota final

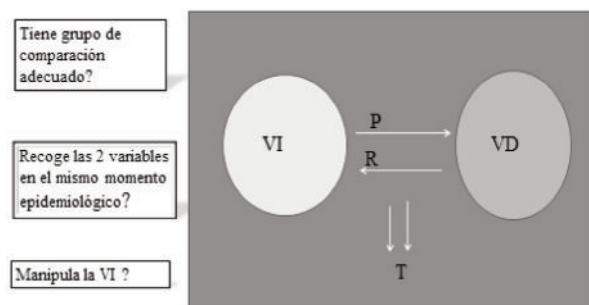
Este artículo constituye el extracto de lo que la epidemiología clínica aporta conceptualmente para que los profesionales que trabajan en las áreas de Ciencias de la salud puedan investigar empleando grupos humanos, ya sea en comunidades o en los centros de atención donde laboran. Por lo tanto, resaltamos que la terminología clasificatoria que empleamos en este texto, tiene propósitos docentes para que usted conforme pragmáticamente su propia disciplina científico-práctica per se, la que debe serle útil en cualquier proyecto ad hoc que resulte de su actividad de investigación en un área de ciencias de la salud en un futuro.

Es importante resaltar que no es infrecuente que al inicio de un proyecto de estudio, cuando exponga la idea del trabajo que piensa realizar no pueda encastrarlo en un grupo o subgrupo determinado de los diseños que se han descrito aquí. La **figura 5** presenta una forma sencilla para ubicar la idea de lo que se pretende investigar en alguno(s) de los diseños aquí presentados, donde al responder las preguntas ¿Tiene grupo de comparación adecuado? ¿Mide las dos variables en el mismo momento epidemiológico? ¿Manipula la Variable independiente? podrá inferir si se trata de un modelo descriptivo o

LOS DISEÑOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN ÁREAS DE LA SALUD

analítico, si es P= Prospectivos, T= Transversal, R= Retrospectivo, y si se trata de un estudio observacional o experimental respectivamente.

Figura 5. Esquema para la ubicación de la 'idea' en los diseños básicos presentados



Referencias

1. Argimon J, Jiménez J. Métodos de Investigación clínica y epidemiológica. 3° ed. Edit Elsevier 2006.
2. Armenian H, Lilienfeld D. Overview and Historical Perspective. En Armenian HK, editor. Applications of the Case-Control Method. Epidemiologic Reviews 1994, 16(1): 1-5.
3. Barker D. Practical Epidemiology. 2° ed. Edit Churchill Livingstone 1976.
4. Bradford A. Principles of Medical Statistics. 9° ed. Edit Oxford University Press 1971.
5. Ederer F, editor. The Randomized Controlled Clinical Trial. Am J of Oftalmology 1975, 79 (5).
6. Friedman G. Primer of Epidemiology. 4° ed. McGraw Hill 1994.
7. Friedman L, Furberg C, De Mets D. Fundamental of Clinical Trials. 3° ed. Edit Mosby-tear Book, INC. 1996.
8. Hernández Ávila M. Epidemiología: Diseño y análisis de estudios. 1° ed. Edit Panamericana 2007.
9. Kleinbaum D, Kupper L, Morgenstern H. Epidemiologic Research. 1° ed. Edit Lifetime Learning Publications 1982.
10. Last J, editor. A Dictionary of Epidemiology. 3° ed. Edit Oxford University Press 1995.
11. Gordis L. Epidemiology. 1° ed. Edit W.B. Saunders Company 1996.
12. Lilienfeld A, Lilienfeld D. Fundamentos de Epidemiología. Versión española. 2° ed. Fondo Educativo Interamericano 1983.
13. Mausner J, Bahn A. Epidemiología. Versión española. 1° ed. Edit Nueva Editotial Interamericana 1977.
14. MacMahon B, Pugh T. Epidemiology: Principles and Methods. 1° ed. Boston 1970.
15. Ruiz A, Morillo L. Epidemiología Clínica: Investigación clínica aplicada. 1° ed. Edit Panamericana 2006.
16. Vivas J. Epidemiología Clínica: Métodos y diseños utilizados por el internista. En Montesdeoca I, Durand M, Patiño M, Moros C, Castro R, Vargas M, editores. Investigación Clínica y Medicina Interna. Caracas 2009.
17. Westmeyer P. A guide for use in planning and conducting research projects. 1° ed. Edit Charles Thomas.Publisher 1981.

La autonomía en el ejercicio clínico

*Claudio Urosa**

Cuando el paciente acude al médico en busca de ayuda para la curación de su enfermedad, de su alivio o de prevenir la aparición de cualquier mal, pone su confianza en él y al seguir las indicaciones o recomendaciones que se le dan, actúa como un agente moral libre⁽¹⁾; por lo tanto debe tener la libertad personal para seguir o no las indicaciones; esto es el ejercicio de la autonomía del paciente bien entendida.

Desde la época hipocrática los médicos hemos procurado el bien del paciente y evitar todo aquello que pueda perjudicarlo con un profundo respeto a su persona; el juramento hipocrático no menciona el término autonomía como es referido en la actualidad.

En el presente trabajo sobre la autonomía analizaremos los siguientes aspectos:

- I- La autonomía, su historia
- II- Significado
- III- Autonomía en la visión principialista
- IV- La Autonomía en la perspectiva personalista
- V- El encuentro clínico
- VI- El consentimiento informado y la autonomía del paciente
- VII- Limitaciones y conflictos
- VIII- La autonomía del profesional
- IX- Conclusiones

Podemos definir autonomía de diversas maneras: "condición del individuo o entidad que de nadie depende bajo ciertas condiciones"⁽¹⁾, y la cual está íntimamente unida a la noción de la libertad de la persona.

Cuando hablamos de autonomía del paciente podemos definirla como "capacidad de decisión del paciente en el contexto de su relación con el médico. El enfermo no es un simple objeto de manipulación por parte del médico, sino parte constitutiva de una relación terapéutica (relación médico-enfermo) en la que debe participar como persona y como sujeto moral"⁽²⁾.

La Asociación Médica Mundial en su manual establece que el paciente tiene el derecho a la autodeterminación y a tomar decisiones libremente en relación con su persona.

El médico informará al paciente de las consecuencias de su decisión.

El paciente adulto mentalmente competente tiene el derecho de dar o negar su consentimiento para cualquier examen diagnóstico o terapia.

El paciente tiene el derecho a la información necesaria para tomar sus decisiones.

El paciente debe entender claramente cual es el propósito de todo examen o tratamiento y cuales son las consecuencias de su consentimiento⁽³⁾.

La noción de autonomía se ha difundido particularmente en las últimas décadas a partir de la

* Profesor de Clínica Médica, Hospital Universitario de Caracas, Universidad Central de Venezuela

bioética principialista desde los Estados Unidos, junto con los otros principios: beneficencia, no maleficencia y justicia⁽⁴⁾, planteándose como principios autónomos que puedan ayudar a la solución de conflictos o dilemas éticos. Tienen la ventaja de ser muy sencillos pero no tiene una referencia de valores objetivos trascendentes por lo cual hay el altísimo riesgo de recurrir al relativismo ético y por tanto tomar decisiones utilitarias y de haber conflictos entre los llamados deberes “prima facie” y los deberes actuales⁽⁵⁾.

En la aproximación personalista a la bioética, la vida y la dignidad de la persona, adquieren un valor particular sin suprimir las normas y la búsqueda de la felicidad a través de los “principios”: el valor de la vida humana, el principio de totalidad o principio terapéutico, el principio de responsabilidad, y el principio de socialización y solidaridad. Esta aproximación va más a la ‘primera persona’ en la decisión ética a diferencia de la bioética de los principios que va a la tercera persona (el eticista que ve el hecho desde afuera).

Entre los factores que han determinado esta exaltación de la autonomía están: el cambio radical de la conducta del médico hacia el enfermo y en la toma de decisiones condicionado por:

- 1- La noción de democracia participativa.
- 2- El pluralismo moral contemporáneo.
- 3- El aumento del poder de la tecnología en la medicina.
- 4- El cuestionamiento de la autoridad.
- 5- El papel de los medios de comunicación⁽⁶⁾.

Por lo tanto si a la autonomía del paciente se le otorga una preeminencia sobre otros principios se corre el riesgo de hacer de la relación médico-enfermo un intercambio en el cual el paciente es el consumidor y el médico es un “proveedor”, términos que encontramos con frecuencia en la literatura; por otro lado la acción del médico puede pasar a ser procedimental con un carácter “legalista”, en la cual la CONFIANZA mutua se ve menoscabada y se pasa a una relación en la cual el compromiso es mínimo.

Un aspecto determinante al considerar la autonomía del paciente es la condición de vulnerabili-

dad del paciente lo que lo coloca en una posición de ASIMETRÍA en relación con el médico. Así, un paciente con dolor abdominal agudo quien consulta al servicio de emergencias y al cual se le propone una cirugía de emergencia, no está en las mismas condiciones del médico para decidir con objetividad sobre el procedimiento; aquí juega un papel muy importante el carácter relacional del enfermo (apoyo y consejo familiar) y el papel del médico como consejero, de manera que no se tome las decisiones solo, arbitrariamente, lo que es llamada heteronomía. Si se le da una aproximación contractual a la relación, se menoscaba la confianza: “usted me garantiza el resultado de la operación para pagarle sus honorarios”. Estas limitaciones no invalidan el valor de la autonomía del paciente si las vinculamos con otros principios y si tenemos en cuenta a la PERSONA del paciente.

Limitaciones y conflictos de la autonomía

Entre los conflictos que pueden surgir están aquellos relacionados con la beneficencia del paciente (la cual no es igual al llamado ‘paternalismo’) o con la justicia (dar a cada uno lo que le corresponde), es el caso de una persona con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) quien en una interpretación errónea de su autonomía, se niega a notificarlo a su pareja o el piloto de aviación con diabetes mellitus tipo 1 quien tiene episodios frecuentes de hipoglucemia y no lo notifica a sus supervisores.

¿Cómo podemos superar estos conflictos?

Si aproximamos al paciente en el curso de la relación médico-enfermo, la cual tiene su moralidad interna⁽⁸⁾, tomando en cuenta a la persona del paciente, su dignidad, procurando el bien integral del paciente y aplicando los principios éticos, tendremos en la mayoría de los casos los recursos para solucionar problemas que parecerían insalvables. Es una condición irrenunciable para el éxito que exista una CONFIANZA mutua en el encuentro clínico, que el paciente tenga hasta cierto punto libertad para escoger el médico o la institución a la cual recurre y que se respete a las convicciones del paciente, se evite la manipulación ideológica por parte del médico y que se respete el rechazo por parte del paciente del tratamiento propuesto, así

como el rechazo por parte del médico cuando hay objeción de ciencia o de conciencia.

El consentimiento informado como expresión de la autonomía

Una consecuencia de la autonomía del paciente es la necesidad de darle la información necesaria sobre su condición y sobre los procedimientos propuestos para que pueda tomar una decisión razonable y de o no el consentimiento para realizar la intervención propuesta. Entre los aspectos a informar al paciente deben estar:

- 1- El diagnóstico del paciente.
- 2- La naturaleza y el propósito del procedimiento propuesto.
- 3- Los riesgos y beneficios del mismo.
- 4- Las alternativas incluyendo, costos, riesgos y beneficios.
- 5- Riesgos y beneficios de no recibir los procedimientos propuestos (AMA legal issues, informed consent; 1998).

El consentimiento informado, para que sea auténtico, requiere de los siguientes elementos:

- 1- Un proceso de encuentro médico.
- 2- Información suficiente.
- 3- Decisión libre.
- 4- Voluntariedad.
- 5- Comprensión de la información y capacidad para ello.
- 6- Las recomendaciones del médico⁽⁹⁾. Estos elementos presuponen que el paciente tenga un alfabetismo mínimo, competencia mental y un proceso de obtención apropiado⁽¹⁰⁾.

En nuestro código de deontología médica vigente se precisa este aspecto sobre el consentimiento informado: "El enfermo tiene derecho a ser informado de la naturaleza de su padecimiento oportunamente. De los riesgos inherentes de la aplicación de los procedimientos y a conocer las posibles opciones..."⁽¹¹⁾.

La autonomía del médico

La relación que surge del encuentro clínico es entre dos personas las cuales son agentes morales, uno de ellos: el médico también tiene su autonomía la cual debe ejercer siempre en función del bien total de su paciente a la vez que se respeta su criterio y valores.

Se puede definir autonomía médica como "capacidad de decisión del médico en el contexto de una relación terapéutica. La participación activa del paciente no convierte al médico en un servidor que obedece a lo que el enfermo le impone dictatorialmente: el médico conserva su capacidad de decisión y puede negarse a realizar acciones que considere inadecuadas por razones médicas (objeción de ciencia) sea por razones morales (objeción de conciencia)"⁽²⁾.

En ocasiones el paciente y/o sus familiares pueden pedir al médico realizar un acto o procedimiento con el cual este se encuentra en desacuerdo: .Ej realizar un estudio por resonancia magnética de cráneo (el cual no está indicada) a una persona con migrañas (objeción de ciencia) o pedir al médico que le prescriba una receta de anticonceptivos orales (objeción de conciencia)⁽¹²⁾.

En conclusión, la autonomía es un derecho y un deber del paciente y es un deber del médico el respetarla; su razón de ser es el permitir al paciente actuar como un agente moral libre para la consecución del bien del enfermo. La autonomía del paciente está limitada por la integridad de conciencia del médico o por considerar este que una determinada acción es perjudicial al enfermo o no está indicada médicamente-.

Autonomía y beneficencia pueden y deben estar presentes si procuramos el BIEN DEL PACIENTE.

Referencias

- 1- Enciclopedia Salvat; Salvat Editores S.A. 1972
- 2- Pardo A. Léxico de Bioética. www.unav.cdeb.es
- 3- Manual de Ética Médica de la Asociación Médica Mundial www.wma.net/es/30publications/30ethicsmanual.
- 4- Tomás y Garrido G: cuestiones actuales de bioética. Ed. EUNSA.2006
- 5- Sgreccia E. Manual de Bioética. Ed. Biblioteca de Autores Cristianos;2009
- 6- Urosa C. "La relación médico-paciente centro de la actitud ética del médico". Editorial Académica Española.2013
- 7- Pellegrino E. The Philosophy of Medicine Reborn; University of Notre Dame press.2008
- 8- Herranz, G. Comentarios al Código de Ética y Deontología Médica.EUNSA.1992
- 9- Prat E. El principio de autonomía, una nueva perspectiva, conferencia de clausura del Master en Bioética, Pamplona , 2009
- 10- Lidz Ch en Bioética para clínicos, Ed.Tricastella, Madrid 1999
- 11- Código de Deontología Médica; Federación Médica Venezolana; 2013
- 12- Pellegrino E. la conciencia del médico, cláusulas de conciencia y creencia religiosa: una perspectiva católica. Cuadernos de Bioética, 2014/1

Sarcoma Histiocítico*

Alida M. Navas C., Milagros García*, Ana Rios*, Kassandra Leggio*, Heider Espinel*,
Marianella González**

Paciente femenina de 86 años, procedente del estado Sucre. Su enfermedad actual es de un año de evolución. Se inició como una placa en cuero cabelludo, localizada en región parietal derecha, blanquecina, pruriginosa, indolora de 3 cm de diámetro y posteriormente se ulceró con salida de secreción hialina de moderada cantidad no fétida. La lesión progresó hasta extenderse a todo cuero cabelludo y ambas regiones preauriculares en un periodo aproximado de 4 meses. En nuestro hospital se tomó biopsia, se hizo estudio inmunohistoquímico y se diagnosticó Sarcoma Histiocítico.

Se aprecia: alopecia generalizada, extensa placa que ocupa todo el cuero cabelludo extendiéndose a ambas regiones preauriculares, región frontal y tabique nasal, blanquecina, con múltiples nódulos de bordes regulares, de blanda, de tamaño variable que oscilan entre 2- 3 cm de diámetro, dolorosos a la palpación, que coalescen formando trayecto fistulosos a predominio pre-auricular con salida de material purulento, de moderada cantidad, fétido. Además se evidencia múltiples áreas de necrosis en regiones temporal y parietal de 1,5 – 2 cm de diámetro aproximadamente, pabellones auriculares hiper Cromáticos y engrosados.



* Hospital Ruiz y Páez, Ciudad Bolívar, Estado Bolívar, Venezuela

Efectos de la prednisona sobre la función renal a corto plazo en pacientes con Insuficiencia Cardíaca Descompensada*

Ricardo Alberto Strauss Landínez*, María Fernanda López Romero*,
Elizabeth Hernández Maurice*

Resumen

Objetivo: Evaluar el efecto de la prednisona sobre la función renal de pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada. **Métodos:** Estudio tipo ensayo clínico controlado en el cual se incluyeron 18 pacientes, 9 asignados a recibir terapia estándar más prednisona y 9 asignados a recibir terapia estándar más placebo, y en quienes se hizo seguimiento de distintos marcadores de función renal durante 9 días. **Resultados:** la diuresis aumentó en el grupo que recibió prednisona con respecto al grupo placebo ($3241 \pm 1045 \text{ ml}$, $p < 0.05$ vs 1849 ± 927 , $p < 0.05$); asimismo se evidenció una mejoría de la tasa de filtración glomerular en el grupo con prednisona versus el grupo placebo ($103 \pm 42 \text{ ml/min/1.73m}^2$, $p < 0.05$ vs $62 \pm 27 \text{ ml/min/1.73m}^2$, $p < 0.05$). Se observó mejoría de los niveles séricos de ácido úrico y creatinina en el grupo que recibió prednisona no siendo estadísticamente significativo. Tanto el FENa como el BUN/Creatinina indicaron mayor tendencia a la enfermedad prerrenal en el grupo que recibió prednisona. Como efecto secundario en el grupo con prednisona sólo un paciente presentó hiperglicemia y otro, elevación de cifras tensionales. **Conclusiones:** Se demostró una tendencia a la mejoría de la función renal en los pacientes del grupo de prednisona.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca descompensada, función renal, prednisona, depuración de creatinina.

Abstract

Objective: To evaluate the effect of prednisone on the renal function in patients with decompensated heart failure. **Methods:** type of study controlled clinical trial; 18 patients were enrolled: 9 assigned to receive standard therapy plus prednisone and 9 assigned to receive standard therapy plus placebo. Parameters of renal function were monitored during 9 days. **Results:** there was an increased diuresis in the prednisone group compared to the placebo group ($3241 \pm 1045 \text{ ml}$, $p < 0.05$ vs 1849 ± 927 , $p < 0.05$), also an improvement in glomerular filtration rate was observed in the prednisone group versus the placebo group ($103 \pm 42 \text{ ml/min/1.73m}^2$, $p < 0.05$ vs $62 \pm 27 \text{ ml/min/1.73m}^2$, $p < 0.05$). Improvement of uric acid and serum creatinine was observed in the group receiving prednisone, but not statistically significant. Both FENa and BUN/creatinine indicated a tendency to prerenal disease in the group receiving prednisone. Only one patient presented hyperglycemia and one had elevation of blood pressure in the prednisone group. **Conclusions:** We detected a trend towards improvement in renal function of patients in the prednisone group.

Keywords: decompensated heart failure, renal function, prednisone, creatinine clearance.

* Trabajo presentado en las XXXII Jornadas de Egresandos de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna en Noviembre de 2014 y galardonado con el primer premio Dr. Carlos A. Moros Ghersi

EFFECTOS DE LA PREDNISONA SOBRE LA FUNCIÓN RENAL A CORTO PLAZO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA DESCOMPENSADA

Introducción

Durante la historia natural de la Insuficiencia Cardíaca (IC) existe un deterioro de la función renal que constituye un fuerte predictor independiente de morbilidad a nivel mundial, cuya causa predominante se había atribuido a disminución del gasto cardíaco e hipoperfusión tisular renal. Sin embargo, recientemente se han dilucidado otros mecanismos hemodinámicos, neurohumorales y tisulares⁽¹⁻⁴⁾. La administración de diuréticos de asa es la base fundamental del tratamiento de la sobrecarga hídrica de la IC, ocasionando como principal efecto secundario alteración de la función renal⁽⁵⁻⁷⁾. De lo anteriormente expuesto, las investigaciones actuales hacen referencia al uso de prednisona como protector de la función renal en la insuficiencia cardíaca descompensada, ya que presenta propiedades vasodilatadoras específicas renales, las cuales incrementan el flujo plasmático renal y la tasa de filtración glomerular. Igualmente, actúa en la síntesis del péptido natriurético atrial (PNA), el cual es un potente diurético endógeno⁽⁸⁻¹¹⁾.

Este trabajo tiene como objetivo correlacionar el uso de prednisona a corto plazo en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada y su efecto sobre los parámetros de la función renal.

Planeamiento y delimitación del problema

La IC es una de las causas más comunes de hospitalización en pacientes mayores de 40 años de edad⁽¹²⁾. Constituye una alteración hemodinámica, caracterizada por falla cardíaca progresiva y sobrecarga hídrica. Los síntomas predominantes son disnea, edema, congestión venosa pulmonar, fatiga e hipoperfusión tisular.

El tratamiento de la sobrecarga hídrica es el objetivo primario en la IC, que consiste básicamente en la administración de dosis altas de diuréticos de asa, los cuales disminuyen las presiones de llenado, aumentando el gasto cardíaco y, por ende, representan la principal arma terapéutica^(3,4). No obstante, sus principales efectos adversos se manifiestan a nivel de la esfera renal, originando alteraciones hidroelectrolíticas, incrementando los niveles de azoados y ácido úrico y conllevando a insuficiencia renal.

El empeoramiento de la función renal, representa un cuadro clínico complejo, siendo un fuerte predictor independiente de morbilidad. Tradicionalmente, la causa predominante de la alteración renal se había atribuido a disminución del gasto cardíaco y llenado insuficiente. Recientemente, la patogenia principal de la falla renal se atribuye a la congestión venosa y a la elevada presión intra-abdominal⁽¹³⁾.

Los resultados de estudios actuales evaluaron diversos tratamientos para superar la resistencia diurética, con la finalidad de disminuir los efectos adversos renales, los cuales han sido en su mayoría neutrales, por lo que el tratamiento depletor continúa siendo un problema importante en dichos pacientes.

La prednisona es un glucocorticoide (GC) utilizado generalmente en procesos inflamatorios sistémicos y locales. Sin embargo, recientemente se han demostrado propiedades vasodilatadoras específicas renales, las cuales incrementan el flujo plasmático renal y la tasa de filtración glomerular, sin cambios en la fracción glomerular⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Igualmente los GC pueden tener efectos importantes en la síntesis, liberación y estimulación de los receptores de las células endoteliales vasculares del PNA^(18,19).

Tomando en cuenta lo anteriormente mencionado, el tratamiento con prednisona en pacientes con IC descompensada ¿tendrá algún beneficio sobre la función renal? Este estudio se realizó en el Hospital Universitario de Caracas, en los servicios de Emergencia de adultos y Hospitalización de Medicina Interna, en un período de 10 meses entre enero y octubre del año 2014.

Justificación e importancia

Según estudios actuales, la prednisona es un potente vasodilatador renal que incrementa el flujo plasmático renal, sin modificación de la depuración de creatinina y los niveles plasmáticos de azoados, electrolitos séricos, fracción excretada de sodio (FENa), entre otros⁽¹⁵⁾.

Es por esto, que se pretende generar un aporte experimental en relación al uso de prednisona en pacientes con IC descompensada del Hospital

Universitario de Caracas, como adyuvante al tratamiento convencional, con el fin de evitar la progresión a insuficiencia renal; y en última instancia, a la terapia sustitutiva renal, que representa un problema de salud pública, de alto impacto económico y biopsicosocial. Por consiguiente, este trabajo representó el primer estudio de esta línea de investigación en nuestro país, lo cual abrirá paso a futuros estudios y serviría de referencia nacional e internacional.

Antecedentes

En la actualidad la prednisona no ha sido establecida aún como tratamiento de base en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada, sin embargo cabe destacar, que ya desde el año 1.957 se comienzan a realizar los primeros trabajos de investigación en relación a este escenario clínico⁽¹⁶⁾. Asimismo, en 1.958, es publicado en la Revista Americana de Semiología otro estudio titulado: Prednisona en la insuficiencia cardíaca⁽¹⁷⁾.

Posteriormente en Octubre del año 2.006, aparece el estudio llamado: Efecto potenciador diurético de la prednisona en insuficiencia cardíaca congestiva. Los estudios que se habían realizado previamente en animales mostraron que los glucocorticoides producían dilatación de la vasculatura renal, regulando la síntesis y liberación del PNA y de esta forma aumentaban la diuresis y natriuresis, tal hipótesis motivó a Liu C Y Chen H. a diseñar un estudio, doble ciego, en donde se estudiaron veinte pacientes clínicamente estables, a quienes se les administró de forma aleatoria prednisona a 1 mg/kg/día, por 7 días y el resto de la medicación del paciente se mantuvo sin cambios. Las variables estudiadas fueron el volumen urinario, electrolitos séricos y el cambio del valor inicial en la creatinina sérica. Los principales resultados obtenidos fueron un aumento importante de la diuresis y la natriuresis en comparación con el grupo placebo, concluyendo que la prednisona tiene un potente efecto diurético en pacientes con insuficiencia cardíaca y podría de esta manera mejorar la función renal simultáneamente⁽¹⁸⁾.

En el año 2.007 Liu C. y Zhou C. estudiaron trece pacientes con sobrecarga hídrica y resistencia a diuréticos de asa, tiazidas y ahorradores de pota-

sio, a los cuales se les administró prednisona a 1 mg/kg/día sin cambios en la medicación estándar y esto dió como resultados: aumento de la diuresis y de la tasa de filtración glomerular, así como la disminución del peso corporal y la creatinina sérica, siendo el principal efecto adverso descrito, la hiperglicemia en pacientes diabéticos⁽¹⁹⁾.

En el año 2.008, se publicó un artículo donde el principal objetivo de los autores fue determinar si la prednisona añadida al tratamiento convencional mejoraba los síntomas congestivos y el estado clínico de los pacientes. Se estudiaron 35 pacientes y los puntos finales evaluados fueron los efectos sobre el volumen urinario, el estado clínico global y los cambios en la función renal. Como resultados, al igual que en los estudios mencionados previamente, se evidenció mejoría de la congestión y aumento de la diuresis⁽²⁰⁾.

En el año 2.011, Han SW y Ryu KH. demostraron que la afección renal en los pacientes estudiados se debió principalmente a disminución del gasto cardíaco, que conlleva al aumento de la congestión venosa y de la presión intra-abdominal⁽²¹⁾.

Recientemente fueron publicados dos trabajos de investigación, en febrero y marzo de 2.013, en la Revista Canadiense de Cardiología, denominados: uso de la prednisona para disminuir el ácido úrico en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada e hiperuricemia⁽²²⁾ y uso de altas dosis de prednisona en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada e hiperuricemia⁽²³⁾. Para los autores en estas dos investigaciones, la hiperuricemia asociada al uso de altas dosis de diuréticos representó un gran problema clínico que motivó a la investigación, por lo que diseñaron un estudio aleatorizado para comparar el efecto de la prednisona con alopurinol en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva e hiperuricemia; tanto la prednisona como el alopurinol disminuyeron considerablemente los valores de ácido úrico, sin embargo hay que tomar en cuenta que la prednisona aumentó la tasa estimada de filtración glomerular y la diuresis diaria y a su vez disminuyó el peso corporal, por lo que los participantes tratados con prednisona a corto plazo tuvieron una mejoría en el estado clínico⁽²³⁾.

EFFECTOS DE LA PREDNISONA SOBRE LA FUNCIÓN RENAL A CORTO PLAZO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA DESCOMPENSADA

En la revisión de la literatura no se encontraron estudios de investigación similares realizados a nivel nacional y/o local.

Marco teórico

La IC constituye una de las mayores causas de hospitalización y de mortalidad a nivel mundial. Los pacientes usualmente se presentan con disnea severa debido a congestión pulmonar, es por ello, que la disminución de sobrecarga hídrica representa el objetivo primario del tratamiento^(3,4).

El riñón es el principal órgano encargado de la regulación hídrica, sin embargo, los pacientes con IC descompensada presenta usualmente disfunción renal y experimentan empeoramiento de la misma durante la hospitalización⁽²⁴⁻²⁷⁾.

El corazón y el riñón están íntimamente relacionados y el efecto de la alteración cardíaca sobre la función renal, ha sido referido como “síndrome cardiorenal” o “síndrome renocardiaco”⁽²⁸⁻³¹⁾. En el año 2.008, en un estudio publicado en la Revista Americana de Cardiología, clasificaron dicho síndrome basados en la afección primaria (corazón o riñón) y el curso de la enfermedad (aguda o crónica). En esta clasificación, el primer subtipo se refiere al desarrollo de enfermedad renal en la situación clínica de IC aguda, que se ha encontrado con elevada prevalencia en pacientes hospitalizados. La clasificación de la enfermedad renal en IC se detalla en la **tabla 1**⁽³²⁾.

• Prevalencia y Pronóstico

En Estados Unidos y Europa, el 20,4% de los pacientes con IC descompensada al momento de su ingreso presenta valores de creatinina sérica mayores a 2,0 mg/dl⁽³⁷⁾. En otra revisión europea (Euro Heart Failure Survey), dicha alteración renal se reflejaba en el 18% de los pacientes⁽²⁾; a diferencia de un estudio en Corea (Korean Heart Failure) que lo estima en 15,2%, igualmente, dicho estudio refleja que los pacientes con IC descompensada presentan alteración en la tasa de filtración glomerular menor a 60 ml/min en aproximadamente el 31,4% de los casos⁽³⁸⁾.

En pacientes con IC, establecer la relación entre la fracción de eyección ventricular, la clase funcional según NYHA y el valor basal de la tasa de fil-

Tabla 1. Clasificación de Enfermedad Renal en Insuficiencia Cardíaca⁽³²⁾.

Tipo	Características	Mecanismo Principal	Curso Clínico
Tipo 1	Aguda	Empeoramiento abrupto de la función cardíaca que ocasiona daño renal.	Shock Cardiogénico, Insuficiencia Cardíaca Descompensada.
Tipo 2	Crónica	Anormalidades cardíacas crónicas causando daño renal crónico.	Insuficiencia Cardíaca Crónica causando hipoperfusión renal.
Tipo 3	Síndrome Renal – Cardíaco Agudo	Empeoramiento abrupto de la función renal ocasionando alteración cardíaca aguda.	Insuficiencia Renal Aguda, Glomerulonefritis Aguda causando edema pulmonar y arritmias.
Tipo 4	Síndrome Renal – Cardíaco Crónico	Enfermedad Renal Crónica causando disminución del gasto cardíaco.	Enfermedad Renal Crónica causando hipertrofia cardíaca, disminución de la función cardíaca.
Tipo 5	Causas secundarias	Condición sistémica con disfunción cardíaca o renal.	Diabetes, sepsis.

tración glomerular, ha mostrado que constituye un factor predictor importante para la evolución de la enfermedad, principalmente la mortalidad⁽¹⁻⁵⁾. Asimismo, un decremento en la tasa de filtración glomerular está directamente asociado con la tasa de mortalidad intrahospitalaria. En efecto, un meta-análisis de la Revista Americana de Cardiología del año 2006, reportó que la tasa de mortalidad anual fue de 26% en pacientes con alteración renal de cualquier grado y de 51% en pacientes con deterioro moderado a severo⁽³⁹⁾.

Los pacientes hospitalizados con IC aguda desarrollarán empeoramiento de la función renal en 25-30% de los casos⁽⁴⁰⁾. Esto se observa más frecuentemente en aquellos que presentan alteración renal de ingreso, diabetes y antecedentes de disfunción cardíaca de larga data^(4,41).

En el año 2006 un meta-análisis de 16 estudios incluyendo 80.098 pacientes con insuficiencia cardíaca, demostró una prevalencia de un 63% de insuficiencia renal de cualquier grado. Lo anterior establece claramente que la disminución de la función renal se acompaña de mayor mortalidad cardiovascular y complica la evolución de los pacientes con insuficiencia cardíaca⁽⁴²⁾.

En otro estudio publicado en 2010, el empeoramiento de la función renal estuvo relacionado con aumento de 7,5 veces el riesgo relativo para mortalidad hospitalaria y 2,1 veces para complicación de cualquier índole⁽⁴³⁾.

• Fisiopatología

La IC aguda está caracterizada por una compleja afección multisistémica que incluye alteración cardíaca, renal e interacciones vasculares, mediadas a través de mecanismos hemodinámicos y neurohumorales^(5,32).

El aumento de la rigidez vascular limita la capacidad del espacio intravascular para regular la carga hídrica y salina. La disfunción endotelial contribuye a la vasoconstricción e incremento de la postcarga. La disfunción renal puede limitar la excreción de sodio y conducir a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Sin embargo, no se identifican claramente los mecanismos de progresión de disfunción renal en IC aguda⁽³⁵⁾.

• Bajo gasto cardíaco

Los pacientes con IC aguda pueden progresar tópidamente conduciendo a hipoperfusión renal y activación del sistema renina-angiotensina, ocasionando la retención de sodio, expansión de volumen y remodelación cardíaca. Teóricamente, la progresión de la disfunción renal puede resultar en una inadecuada perfusión renal secundaria al gasto cardíaco reducido. Sin embargo, varios estudios sugieren que la alteración hemodinámica no es el único mecanismo desencadenante de la reducción de la tasa de filtración glomerular, por lo que el manejo médico basado en el mejoramiento del flujo renal no determina un mejor pronóstico. Está hipótesis se sustenta en la observación que la disfunción renal ocurre en tasas similares en pacientes con disfunción cardíaca sistólica o diastólica^(44,45).

Básicamente, el gradiente de presión entre las arteriolas glomerulares aferentes y eferentes realiza la fuerza de accionamiento para la filtración glomerular. En los pacientes con IC, el aumento de la presión venosa central (PVC) se puede transmitir a la arteriola glomerular eferente ocasionando una reducción del gradiente de presión de filtración glomerular y causar una caída de la TFG. Además, en algunos estudios se postula que la presión transmitida a la vena renal causa aumento de la presión intersticial renal y esto puede conducir a un estado hipóxico del parénquima renal⁽⁴⁶⁾.

En términos prácticos, en una investigación publicada por la Revista del Colegio Americano de Cardiología en el año 2009, se observó que en 145 pacientes con IC aguda, únicamente la presión venosa central fue el determinante más importante del desarrollo de empeoramiento de la función renal⁽⁴⁷⁾. Posteriormente, en el mismo año es publicado otro estudio que determinó que la presión venosa central (PVC) es el determinante más importante de la disfunción renal y predictor independiente de mortalidad en 2.557 pacientes hospitalizados para cateterismo cardíaco⁽⁴⁸⁾. En particular, el aumento de la presión venosa yugular (PVY) al examen físico y de la presión auricular derecha por PVC, están altamente relacionadas con la elevación de la creatinina sérica basal⁽⁴⁹⁾.

Basado en lo anterior, se establece que los nuevos estudios han demostrado que la PVC tiene una estrecha relación con la disfunción renal en pacientes con IC⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾.

La adenosina es liberada en respuesta al aumento de sodio en el túbulo distal, a través de los receptores A1 en el túbulo proximal y las arteriolas aferentes, mediando la constricción de dichas arteriolas y la reducción del flujo sanguíneo renal y la TFG. Adicionalmente, la activación de los receptores A1 induce la liberación de renina y mejora la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, lo que conlleva a disminución de la diuresis^(50,51).

Por lo tanto, la adenosina puede ser un importante mediador de la disfunción renal después del tratamiento con altas dosis de diuréticos de asa en IC

EFFECTOS DE LA PREDNISONA SOBRE LA FUNCIÓN RENAL A CORTO PLAZO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA DESCOMPENSADA

descompensada, pero los estudios con agentes bloqueadores de los receptores de adenosina tipo A1, no han podido demostrar un efecto beneficioso significativo de la función renal en pacientes con IC^(51,52).

• Mecanismo neurohumoral

Cuando se desarrolla la IC, el sistema nervioso simpático se activa como un mecanismo de protección para evitar la hipoperfusión renal⁽⁵³⁾. En los casos de patologías crónicas que estimulan este mecanismo prolongadamente, se desencadenan consecuencias severas para el riñón y el corazón. El aumento de la secreción de renina se observa en los pacientes con IC; y la formación de angiotensina II a partir de angiotensina I se ve reforzada por la renina. La Angiotensina II es un potente constrictor arteriolar; y por lo tanto, aumenta la postcarga ocasionando una disminución del gasto cardíaco⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾.

La Vasopresina (AVP) es liberada por estímulos osmóticos, de presión arterial y factores cardíacos. En situaciones normales, la baja osmolaridad suprime la liberación de AVP; sin embargo, en el caso de la IC, existen mecanismos baroreceptores no osmóticos, que ocasionan incremento en la liberación de la vasopresina, incluso en casos de hiponatremia. La AVP activa el receptor V2 en el conducto colector, aumentando la permeabilidad de los canales de agua; y finalmente, ocasionando retención de agua. Asimismo, estimula los receptores V1a del músculo liso vascular que ocasiona la vasoconstricción del sistema venoso y arterial^(53,57).

• Pruebas de Función Renal: Marcadores convencionales

Por lo general, la evaluación de la disfunción renal se basa en la elevación de la creatinina sérica (CRS). Sin embargo, se ve influenciada en gran medida por la edad, el género y la masa muscular lo cual baja su sensibilidad. En estudios recientes, está demostrado que el daño renal puede ocurrir sin que se produzca un cambio en la TFG calculada en base a la CRS, lo cual depende principalmente de la función renal basal y las etapas avanzadas de la enfermedad; mientras que cuando la disfunción renal ya se encuentra presente, es difícil establecer una relación válida⁽⁵⁸⁾. Igualmente, también existe una relación exponencial entre la CRS y la TFG, ya

que el empeoramiento de la función renal puede ser definido por un incremento absoluto desde los valores basales expresados en porcentaje^(58,59).

Recientemente se ha establecido que existe alteración de la función renal cuando se evidencia un incremento de 0,3 mg/dl o mayor al 25% de los valores basales, lo cual, de manera independiente representa un valor pronóstico^(60,61).

El nitrógeno ureico sanguíneo (BUN), por su parte, ha sido considerado un predictor importante de la morbimortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca⁽⁶²⁾. La principal diferencia entre la CRS y el BUN está relacionada con la reabsorción de ácido úrico en los túbulos renales, lo cual se encuentra mediado por: AVP, SRAA, el sistema nervioso simpático y la reabsorción de sodio⁽⁶³⁾. Por lo tanto, el tratamiento diurético intensivo, incrementa la reabsorción de urea y el BUN. En una investigación se encontró que los niveles elevados del BUN en el contexto de la administración de altas dosis de diuréticos estaban asociados con mayor mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica⁽⁶⁴⁾.

La Gelatinasa de Neutrófilos asociada a lipocalina (NGAL), es el biomarcador más prometedor para la evaluación de la insuficiencia renal aguda⁽⁶⁵⁾. En los seres humanos, NGAL es una pequeña proteína de 25 kDa con 178 cadenas de aminoácidos, expresada por los neutrófilos y otras células epiteliales en los túbulos proximales. Su rol fisiopatológico se debe a que en situaciones de isquemia o daño renal agudo, puede ocurrir apoptosis e incremento de la proliferación normal de las células tubulares renales, siendo esta filtrada libremente por los glomérulos y completamente reabsorbida en los túbulos. Varios estudios realizados en diversos entornos clínicos han demostrado la capacidad de NGAL para permitir la identificación temprana de la insuficiencia renal aguda⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾. En un estudio, de 91 pacientes ingresados por IC aguda, el empeoramiento de la función renal se observó en el 38% durante 5 días de seguimiento y tratamiento diurético. Estos pacientes tenían niveles de NGAL en suero significativamente más altos (194 ng/ml frente a 128 ng/ml, $p = 0,001$) en la admisión, lo cual se

constituyó como factor de riesgo independiente de progresión de falla renal⁽⁶⁷⁾.

La Cistatina C (CysC) es una proteína de 13,3 kDa que consta de 122 aminoácidos, la cual es sintetizada por todas las células nucleadas a una tasa de producción constante. Se filtra libremente por los glomérulos, sin ser secretada, pero es metabolizada en una pequeña proporción por las células epiteliales tubulares. En comparación con la CRS, la CysC se ha demostrado que es independiente de la edad y el género. En los pacientes con IC aguda, la CysC también constituye un factor independiente para tiempo de hospitalización ($p=0,01$); así como también de morbilidad. Asimismo, un estudio venezolano de cohortes demostró en 96 pacientes una sensibilidad mayor por parte de la CysC (83.3% con IC entre 69,1% y 100%) comparado con creatinina (66.7% con IC entre 75.2% y 93.7%), siendo esta uno de los mejores indicadores de función renal después de la depuración de creatinina⁽⁶⁸⁻⁶⁹⁾.

La Molécula 1 de Lesión Renal (KIM-1) es una proteína transmembrana expresada en células del túbulo proximal durante enfermedades renales. Se expresa en los riñones post isquémicos, no se detecta en sujetos sanos^(70,71). En la IC Crónica, el KIM-1 muestra una correlación con los niveles plasmáticos de Pro-péptido natriurético cerebral (pro-PNA), lo cual es independiente de los valores de la tasa de filtrado glomerular, asociándose con un mayor riesgo de muerte o de hospitalizaciones recurrentes por IC; sin embargo permanece en estudio.

La N-acetil-beta-D-glucosaminidasa (NAG) se produce en el túbulo proximal y se libera en la orina después de alguna lesión tubular. En los pacientes con IC, los niveles de NAG urinario, como KIM-1, se asocian con los niveles plasmáticos de pro-BNP N-terminal y un mayor riesgo de muerte o de hospitalizaciones por IC, independientemente de TFG⁽⁷¹⁾.

Además, los niveles de NAG se correlacionaron con la TFG ($p=0,001$) y el flujo plasmático renal eficaz ($p=0,006$), lo que sugiere que con este mar-

cador se puede detectar la disminución de la perfusión renal en pacientes con bajo gasto cardíaco. La precisión de este marcador en la insuficiencia renal aguda sugiere su utilidad en la fase aguda, necesi-tándose otros estudios para definir su papel en la IC aguda⁽⁷⁰⁻⁷²⁾.

• Diuréticos

Las guías de práctica actuales recomiendan el uso de diuréticos de asa como el pilar fundamental de la terapia en pacientes con síntomas congestivos en el contexto de IC. En el registro ADHERE, 88% de los pacientes reciben diuréticos de asa, principalmente endovenosos⁽¹⁾. Sin embargo, no hay ensayos controlados aleatorizados para evaluar los efectos beneficiosos de los mismos, debido a que la congestión se correlaciona con la mortalidad. Recientemente, se reportó que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la manera de administración, en cuanto al alivio de los síntomas y la progresión a enfermedad renal durante 72 horas^(73,74).

Aunque los diuréticos de asa son muy eficaces para el alivio de la congestión y los otros síntomas, se debe considerar que hay serios efectos adversos asociados a ellos. Las alteraciones hidroelectrolíticas, principalmente: hiponatremia, hipokalemia e hipomagnesemia, se desarrollan con frecuencia; asimismo, pueden ocasionar aumento de la liberación de renina, una mayor estimulación de neuro-hormonas y vasoconstricción aguda, por lo que, a pesar de la estimulación de diuresis se presenta del mismo modo daño renal severo expresado en aumento de la CRS y deterioro la TFG^(74,75).

• Efectos de los Glucocorticoides

El efecto adverso más importante es la inhibición del eje Hipotalamo-Hipofisis-Suprarrenal con consecuente desarrollo de Síndrome de Cushing iatrogénico⁽⁷⁶⁾.

Los efectos de los GC están mediados por receptores citosólicos de GC y resultan de mecanismos genómicos y no genómicos que también tienen un papel en los efectos terapéuticos de estos agentes^(77,78).

La toxicidad de los CG generalmente se relaciona tanto con la dosis media y la duración del

EFFECTOS DE LA PREDNISONA SOBRE LA FUNCIÓN RENAL A CORTO PLAZO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA DESCOMPENSADA

tratamiento, aunque, para la mayoría de las manifestaciones de toxicidad, no se ha establecido una dosis o duración "umbral"⁽⁷⁹⁾. Existe controversia sobre la seguridad relativa del uso de GC a baja dosis (igual o menor a 10mg/día de prednisona o equivalente) en enfermedades crónicas. Estudios retrospectivos han demostrado que el uso de GC a largo plazo, incluso en dosis bajas, es un predictor independiente significativo de numerosos efectos secundarios graves que a la vez son dosis y tiempo dependiente^(79,81,82).

Los GC producen un aumento dosis dependiente, generalmente leve, en los niveles de glucosa en ayunas y un mayor aumento de los valores postprandiales en los pacientes sin diabetes mellitus preexistente, pero el desarrollo de diabetes de novo en pacientes con tolerancia normal a la glucosa, inicialmente es raro. Los pacientes con diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa presentan niveles de glucosa en la sangre más altos al tomar GC, lo que aumenta la dificultad con el control de la glucemia⁽⁸³⁾.

Los GC tienen una variedad de acciones que conducen a hiperglucemia o exacerbación de la diabetes preexistente. El mecanismo por el cual los GC causan hiperglucemia es multifactorial, incluyendo el aumento de la gluconeogénesis hepática, la inhibición de la captación de glucosa en el tejido adiposo, y la alteración de las funciones del receptor y post-receptor^(76,84-86). También es posible que algunos trastornos subyacentes para los que se utilizan los GC, tales como la artritis reumatoide (AR), puedan predisponer de manera independiente a una mayor tasa de intolerancia a la glucosa⁽⁸⁷⁾.

Además de la dosis de GC, los factores que influyen en el riesgo de infección incluyen el trastorno subyacente y la presencia de terapias inmunosupresoras concomitantes. Los pacientes mayores y aquellos con deterioro del estado funcional también están en mayor riesgo de infección. Además, en los pacientes tratados con GC los signos y síntomas de la infección no siempre se manifiestan tan claramente, debido a la inhibición de la liberación de citoquinas y la reducción asociada en las respuestas inflamatorias y febriles. Esto puede poner en peligro el reconocimiento precoz de la infección.

Los GC a dosis altas comúnmente promueven la retención de líquidos, una preocupación especial en los pacientes con enfermedad cardíaca o renal. Esto no es un problema en sujetos normales a causa del fenómeno de escape de mineralocorticoides que impide la sobrecarga de líquidos progresiva. El tratamiento con GC puede aumentar la presión arterial tanto en sujetos normotensos como en hipertensos⁽⁸⁸⁾.

El uso prolongado de prednisona puede estar asociado con un mayor riesgo de hipertensión⁽⁸⁹⁾. Sin embargo, pacientes que reciben dosis bajas de GC (por ejemplo, 10 mg/día de prednisona), la hipertensión significativa puede explicarse mejor por la edad y la presión arterial inicial que por los GC en sí⁽⁹⁰⁾.

La diuresis de potasio se produce temprano con la terapia de GC. La administración rápida de altas dosis puede resultar en el desarrollo de hipopotasemia y alcalosis metabólica. Sin embargo, la hipopotasemia clínicamente significativa es poco frecuente, con el uso de GC exógenos de manera rutinaria⁽⁹¹⁾.

Los pacientes con falla cardíaca tienen peor respuesta al PNA por un mecanismo que aún se desconoce; sin embargo se cree que disminuye la expresión de receptores de péptido natriurético atrial (r-PNA) en este contexto. Nuevas evidencias han demostrado que los GC pueden aumentar la diuresis y natriuresis en paciente con IC aunque el mecanismo preciso es desconocido. Estudios recientes demuestran que la Dexametasona parece aumentar la expresión de estos receptores de forma dosis dependiente después de 12 a 48 horas de inicio de tratamiento; así mismo parece incrementar la producción de segundos mensajeros de PNA (GMPc) con aumento de natriuresis. Estos efectos parecen ser mediados a través de receptores de citoplasmáticos de GC⁽⁹²⁻⁹⁴⁾.

Objetivos

Objetivo general

Determinar el efecto del uso de la prednisona a corto plazo sobre la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada que acuden a los Servicios de Medicina Interna y Emergencia de adultos del Hospital Universitario de Caracas, en el periodo Enero - Octubre de 2014.

Objetivos específicos

- 1- Determinar el efecto de la prednisona en el volumen urinario de pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada, en los días 1,3, 6 y 9 del estudio.
- 2- Evidenciar la relación entre el uso de prednisona y la depuración de creatinina, relación BUN/Creatinina, y fracción excretada de sodio (FENa) en los días 1, 3,6 y 9 del estudio.
- 3- Correlacionar el efecto de la prednisona sobre los niveles plasmáticos de creatinina, y ácido úrico en los días 1, 3, 6 y 9 del estudio.

Hipótesis

La prednisona puede indicarse a corto plazo como coadyuvante al tratamiento diurético convencional en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada con el objetivo de mejorar el volumen urinario y la función renal.

Aspectos éticos

La presente investigación se rige de acuerdo a las normas éticas creadas para proteger los derechos humanos, basadas en la declaración de Helsinki, adoptado en 1964 por la asamblea médica mundial. Igualmente, de diversos estatutos como la comisión nacional para la protección de sujetos humanos en investigación biomédica y de la conducta, de 1978.

Por último, se realizó y documentó un formulario de consentimiento informado donde se vigiló que los participantes contaran con la información adecuada, que eran capaces de comprenderla y de ejercer su libre albedrío, permitiéndoles aceptar o declinar voluntariamente la invitación a formar parte del proyecto. Dicho formato, fue evaluado y aprobado previamente por el Comité de Ética de nuestra institución hospitalaria.

Debido a que se estudiaron pacientes vulnerables que presentan síntomas agudos de descompensación de IC, se procedió a la explicación de la investigación al paciente primariamente; sin embargo, en caso de no poder efectuar la instrucción del sujeto, se dió la información completa a

los familiares para el consentimiento o negación de la participación en el proyecto; posteriormente, al mejorar la condiciones clínicas del paciente, se validó nuevamente la información y la aplicación del formulario del consentimiento informado.

Métodos

Tipo de Estudio

El presente estudio es un ensayo clínico controlado, simple ciego, aleatorizado y unicéntrico^(94,95).

Población y Muestra

La población estuvo constituida por todos los pacientes hospitalizados por IC descompensada en los servicios de Emergencia de adultos y Medicina Interna del Hospital Universitario de Caracas, durante el periodo Enero - Octubre de 2014, que cumplieron con los criterios de inclusión. Basado en estudios que anteceden al presente, la muestra mínima necesaria con un error tipo 1 de 0.05 fue de 17 pacientes entre ambos grupos. Las variables continuas fueron expresadas como la media $\pm$ la desviación estándar.

Criterios de Inclusión

- Pacientes con IC descompensada clase funcional III/IV y IV/IV según la New York Heart Association (NYHA), en base a: ortopnea, ingurgitación yugular, edema periférico, ascitis, derrame pleural y reflujo hepatoyugular presente y/o estadio C y D de Insuficiencia Cardíaca.
- Pacientes con diagnóstico establecido de IC en base a historia clínica, radiografía de tórax (índice cardiorádico mayor a 0,5) y ecocardiograma (fracción de eyección igual o menor a 50%).
- Pacientes que al momento del ingreso se les indique dosis altas de furosemida vía endovenosa (igual o mayor a 120 mg/día con una dosis máxima de 200 mg/día, si el potasio sérico es mayor a 2,5 mmol/L), y/o espironolactona (mayor o igual a 25 mg/día, si el potasio sérico es menor a 5 mmol/L), y/o digoxina, IECA, ARA II (cuando exista indicación).

EFFECTOS DE LA PREDNISONA SOBRE LA FUNCIÓN RENAL A CORTO PLAZO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA DESCOMPENSADA

Criterios de Exclusión

- Pacientes cuya etiología de la IC sea por: enfermedades pericárdicas, hipertensión arterial pulmonar, miocarditis activa e infarto agudo de miocardio.
- Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus.
- Pacientes en los cuales se evidencien signos de infección o cualquier condición clínica que contraindique el uso de GC.
- Pacientes con depuración de creatinina menor a 30 ml/min o requerimiento de terapia sustitutiva renal.
- Pacientes con shock cardiogénico que ameriten el uso de vasoactivos.
- Pacientes que ameriten o se encuentren en ventilación mecánica.
- Pacientes con presión arterial sistólica menor de 80 mmHg y mayor a 180 mmH

Procedimientos

Para establecer los parámetros de los criterios de inclusión, se siguieron los siguientes procedimientos:

• Clínicos

1-Disnea: Se utilizó la Clasificación Funcional de la New York Heart Association (NYHA), propuesta en 1928 y con última revisión en 1994^(5,96)

2-Edema periférico: clasificación del edema en grados según su magnitud⁽⁹⁷⁾.

a. Reflujo hepatoyugular:

3- Ascitis

Imagenológicos^(97,98)

1- Radiografía de tórax: Se garantizó una técnica radiológica adecuada (bien penetrada, colimada, centrada, inspirada).

2- Derrame Pleural: En la radiografía de tórax se visualizó si existía borramiento de los senos costo y cardiofrénico uni o bilateral, que representó el signo radiológico sugestivo de derrame pleural

3- Ecocardiograma: A todos los pacientes se les realizó ecocardiograma transtorácico a cargo del Servicio de Cardiología con el objetivo de visualizar si existía fracción de eyección disminuida (igual o menor al 50%). Igualmente, se precisó

si presentaban alteraciones anatómicas, hipocinesia, acinesia, hipertensión pulmonar, derrame pericárdico, para precisar si existen criterios de exclusión⁽⁶⁾. Ver **tabla 2**.

Tabla 2. Clasificación de IC según fracción de eyección⁽⁶⁾

Clasificación	FE (%)	Descripción
I. IC con disminución de la Fracción de Eyección (FE)	< o = 40	También se refiere a falla cardíaca sistólica. Los ensayos clínicos aleatorizados principalmente han incluido pacientes con esta característica, y es solo en este grupo de pacientes en quienes se ha demostrado eficacia del tratamiento.
II. IC con fracción de eyección (ICFE) conservada	>o = 50	También incluye IC diastólica. El diagnóstico de IC con FE conservada es complejo ya que es necesario excluir otras causas de síntomas sugestivos de IC.
IC con FE conservada, borderline	41 a 49	Estos pacientes entran en el grupo intermedio. Sus características, pronóstico y tratamiento son similares a las del grupo anterior.
IC con FE conservada, mejorada	>40	Se ha reconocido un subgrupo de pacientes con ICFE conservada que previamente tenían ICFE disminuida. Estos pacientes son clínicamente diferentes. Mayor investigación debe realizarse para caracterizar mejor estos pacientes.

Tabla 3. Comparación entre estadios de IC según ACCF/AHA y clasificación funcional según NYHA^(5, 6,98)

ACCF/AHA estadios de IC	Clase funcional NYHA
A Alto riesgo para IC pero sin enfermedad cardíaca estructural o síntomas de IC	Ausente
B Enfermedad cardíaca estructural pero sin signos ni síntomas de IC	I Sin limitación para actividad física. Actividad física ordinaria no causa síntomas de IC.
C Enfermedad cardíaca estructural con síntomas previos o actuales de IC	I Sin limitación para actividad física. Actividad física ordinaria no causa síntomas de IC.
	II Leve limitación para la actividad física. Cómodo en reposo pero actividad física ordinaria resulta en síntomas de IC
	III Marcada limitación para la actividad física. Cómodo en reposo, pero menos de actividad ordinaria causa síntomas de IC
D IC refractaria con requerimiento de intervención terapéutica especializada	IV Inhabilitado para realizar actividad sin tener síntomas o presencia síntomas en reposo.

• Tratamiento

Al momento del ingreso hospitalario, a los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión se les indicó el siguiente tratamiento médico:

- 1- dosis altas de furosemida vía endovenosa (igual o mayor a 120 mg/día con una dosis máxima de 200 mg/día, si el potasio sérico era mayor a 2,5 mmol/L).
- 2- mas espironolactona (mayor o igual a 25 mg/día, si el potasio sérico es menor a 5 mmol/L).
- 3- y/o IECA, ARA II, digitálicos, según condición clínica del paciente.

• Administración de Esteroide

Los pacientes fueron aleatorizados, asignándose en dos grupos (cada uno constituido por 9 pacientes). Al primer grupo se le indicó tratamiento estándar más prednisona 1 mg/kg/día por 9 días (con un máximo de 60 mg/día). Al segundo grupo se le indicó tratamiento estándar más placebo por 9 días. Los medicamentos fueron entregados diariamente por el personal de enfermería de los diversos servicios de Medicina Interna y Emergencia de adultos; y a su vez, fue verificado su cumplimiento por parte de los investigadores.

• Función Renal

1- Volumen urinario en 24 horas: Se les informó a los pacientes que debían recolectar los días 1, 3, 6, y 9, la orina excretada durante un período de 24 horas (desde las 7:00 am hasta las 7:00 am del siguiente día), descartando la primera orina matutina. Su cumplimiento fue verificado por los investigadores del proyecto.

2- Parámetros séricos: Se tomaron niveles plasmáticos de creatinina y ácido úrico los días 1, 3, 6 y 9 del estudio en horario matutino. Dichas muestras fueron tomadas por los investigadores y se procesaron en nuestro centro hospitalario.

3- Parámetros urinarios: Se recolectó orina parcial (para medir sodio urinario) y orina en 24 horas (para medir depuración de creatinina), los días 1, 3, 6 y 9 del estudio. Dichas muestras fueron procesadas en nuestro centro hospitalario.

4- Estimación de función renal: Con los valores plasmáticos y urinarios se calcularon las siguientes fórmulas de funcionalismo renal:

Creatinina sérica por método de Jaffe⁽⁹⁹⁾:

$$\text{Depuración} = \frac{\text{Creatinina en orina (mg/dl)} \times \text{Vol. Urinario 24h (ml)} \times 1.73\text{m}^2}{\text{Creatinina sérica (mg/dl)} \times 1440}$$

Relación BUN/Creatinina⁽¹⁰⁰⁾:

Urea/2,14/Creatinina Sérica

Fracción excretada de Sodio (FENa)⁽¹⁰⁰⁾:

$$\left[\frac{\text{Sodio Urinario}}{\text{Sodio Plasmático}} \right] \times \left[\frac{\text{Creatinina Plasmática}}{\text{Creatinina Urinaria}} \right] \times 100$$

Tratamiento estadístico

La recolección de datos se realizó a través de una ficha, donde se describieron los datos de identificación del paciente, antecedentes médicos, tratamiento actual y resultados de mediciones realizadas.

Los datos obtenidos fueron procesados según las variables a estudiar, representados en tablas y gráficos obtenidos a través de un software estadístico: SPSS (versión 22.0) y analizados a través de las pruebas estadísticas: desviación estándar, y prueba t, obteniéndose así las conclusiones de la investigación.

Aspectos administrativos

Recursos humanos y materiales

Los recursos humanos estuvieron conformados por los residentes del servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Caracas, quienes identificaron a los pacientes que cumplían los criterios de inclusión para la presente investigación al momento de su ingreso al Servicio de Emergencia de adultos. El consentimiento informado fue explicado y entregado a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión por parte de los investigadores del proyecto.

Posteriormente, durante la hospitalización fueron realizados los estudios inherentes, en conjunto con el médico tratante, personal de laboratorio y enfermería del servicio de Medicina Interna correspondiente (I, II, III). Igualmente, los técnicos y

EFFECTOS DE LA PREDNISONA SOBRE LA FUNCIÓN RENAL A CORTO PLAZO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA DESCOMPENSADA

adjuntos de ecocardiografía del servicio de Cardiología.

La recolección de datos también estuvo a cargo de los investigadores; así como también, el análisis estadístico y la redacción de las conclusiones finales, en conjunto con la colaboración del asesor estadístico y el tutor del estudio.

Todos los estudios incluidos en la investigación, fueron realizados en el Hospital Universitario de Caracas, con la colaboración del servicio de Laboratorio y de la unidad de Ecocardiografía de Cardiología de este centro y cabe destacar que no fue costado por ninguna institución privada y que todo lo que se llevó a cabo fue sin fines de lucro.

Resultados

En el período comprendido entre enero y octubre de 2014, 18 pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada en clase funcional III y IV fueron incluidos en un protocolo en el cual recibieron, durante 9 días, prednisona o placebo más terapia estándar que incluyó diuréticos de asa a altas dosis. Las características de los pacientes son incluidas en la **tabla 4**.

Luego del inicio de prednisona la diuresis aumentó con respecto al grupo placebo (**Figura 1**) (3241 ± 1045 ml, $p < 0.05$ vs 1849 ± 927 , $p < 0.05$).

Figura 1. Cambios en el volumen urinario (ml) en los días 1, 3, 6 y 9 y su diferencia entre los grupos. El día 1 se inició prednisona o placebo más tratamiento estándar. El volumen urinario fue expresado como la media $\pm$ la desviación estándar.

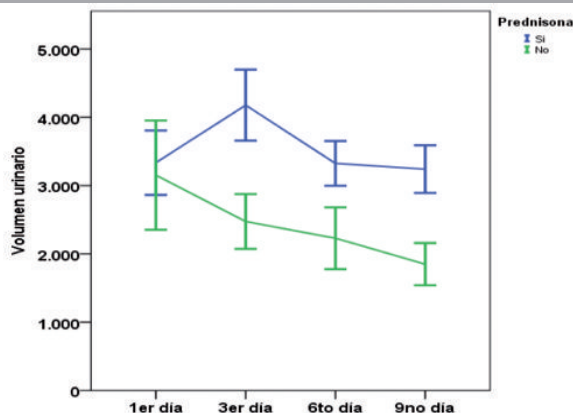


Tabla 4. Características de los pacientes

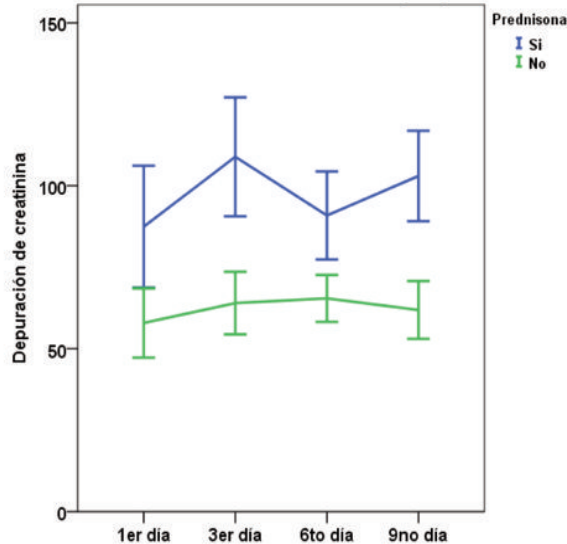
	Grupo Placebo n:9	Grupo Prednisona n:9
Número de pacientes	n:9	n:9
Edad	60 $\pm$ 12	61 $\pm$ 12
Sexo masculino	7 (78%)	4 (44%)
Etiología de IC		
Hipertensiva	3(33%)	1(11%)
Isquémica crónica	2(22%)	0
Mixta	4(44%)	3(33%)
Chagas no agudo	0	1(11%)
Valvular	1(11%)	0
HTP	1(11%)	0
Desconoce	1(11%)	1(11%)
Fracción de Eyección	29 $\pm$ 16	28 $\pm$ 10
Tratamiento previo		
BRA	2(22%)	1(11%)
IECA	2(22%)	2(22%)
Diuréticos de asa	5(56%)	6(67%)
Tiazidas	1(11%)	1(11%)
Ahorradores de K+	5(56%)	3(33%)
Beta Bloqueantes	2(22%)	4(44%)
Bloqueantes de Canales de Ca++	1(11%)	0
Nitratos	1(11%)	0
Digoxina	0	1(11%)

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; K: potasio; Ca: calcio IC: Insuficiencia Cardíaca; HTP: Hipertensión pulmonar; BRA: bloqueadores de los receptores de Angiotensina

Igualmente se evidenció una mejoría de la tasa de filtración glomerular en el grupo con prednisona versus el grupo placebo (**Figura 2**) (103 ± 42 ml/min/1.73m², $p < 0.05$ vs 62 ± 27 ml/min/1.73m², $p < 0.05$).

En cuanto a los niveles séricos de ácido úrico, en el grupo que recibió prednisona se evidenció disminución, siendo significativo dicho descenso, sin embargo, en su comparación al final del protocolo con el grupo placebo esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($8,3 \pm 2,2$ mg/dl, $p > 0.05$ vs $10,1 \pm 3,0$ mg/dl, $p > 0.05$). Igualmente hubo un ligero descenso de creatinina sérica en el grupo con prednisona sin llegar a ser significativo al compararlo con el grupo placebo ($1,03 \pm 0,29$ mg/dl, $p > 0.05$, vs $1,37 \pm 0,59$ mg/dl, $p > 0.05$).

Figura 2. Cambios en la depuración de creatinina en los días 1,3,6 y 9. Diferencia entre los grupos



El FENa de los pacientes que recibieron prednisona fue más alto manteniéndose en su mayoría en el rango hacia enfermedad prerrenal (**Figura 3**) ($1,50 \pm 0,82$, $p > 0,05$ vs $1,47 \pm 0,88$, $p > 0,05$). Además el índice BUN/Creatinina también indicó que los pacientes que recibieron prednisona terminaron el protocolo con tendencia hacia enfermedad prerrenal en contraste con el grupo placebo (34 ± 6 , $p < 0,05$ vs 26 ± 6 , $p < 0,05$) (**figura 4**).

Figura 3. Cambios en los valores de índice de fracción excretada de sodio en los días 1, 3, 6 y 9 y su diferencia entre los grupos

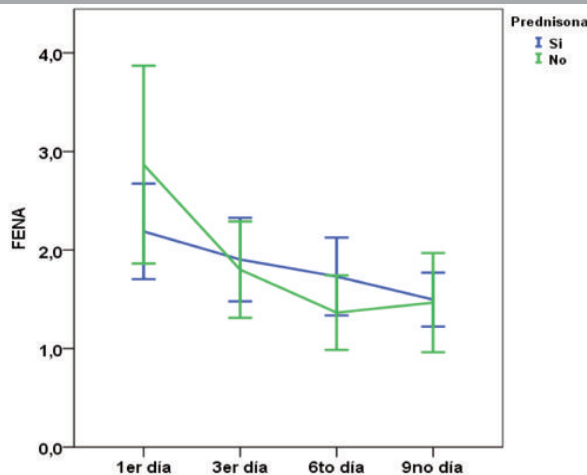
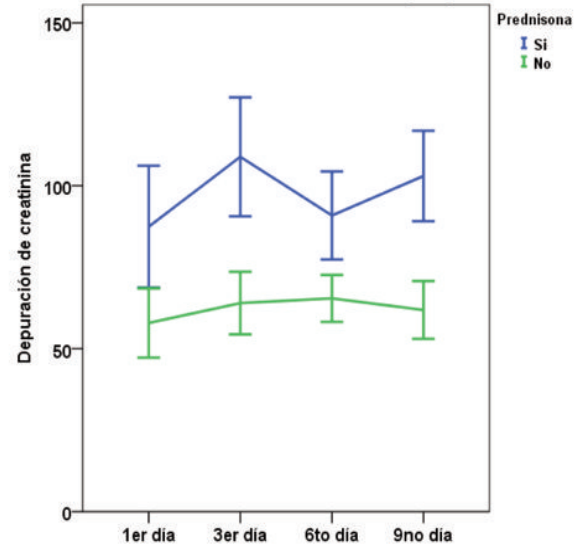


Figura 4. Cambios en los valores del índice BUN/creatinina en los días 1,3,6,y 9 y su diferencia entre los grupos



Discusión

Posterior a la revisión de literatura internacional, es de nuestro conocimiento, que el presente estudio es el primer ensayo clínico controlado, que evalúa los efectos de la prednisona en la función renal de pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) descompensada, al asociarla al tratamiento depleto estándar.

Habitualmente el uso de altas dosis de diuréticos de asa representa el pilar fundamental en el tratamiento estándar de la IC, generando esto cambios hemodinámicos entre los cuales se destacan la activación del sistema renina angiotensina, aumento de las resistencias periféricas, incremento de la frecuencia cardíaca y ligera disminución del volumen / minuto, así como un ligero incremento de los volúmenes y presiones de llenado auricular, lo que finalmente se traduce en deterioro de la función renal, y refractariedad o resistencia al tratamiento^(14,103).

El registro ADHERE ha demostrado que el uso de diuréticos en pacientes hospitalizados aumenta la estadía hospitalaria, tiempo de hospitalización en unidad de cuidados intensivos y mortalidad intrahospitalaria comparado con pacientes que no recibieron diuréticos luego de ajustar estos datos a factores pronósticos⁽¹⁾.

EFFECTOS DE LA PREDNISONA SOBRE LA FUNCIÓN RENAL A CORTO PLAZO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA DESCOMPENSADA

Las consecuencias de no conseguir efecto diurético potente con el tratamiento estándar en estos pacientes pueden ser, en primera instancia, la necesidad de hemofiltración, y, si se mantiene la retención hídrica aunada a un deterioro sostenido de la función renal, la necesidad de hemodiálisis lo que representa una situación de morbilidad importante con repercusiones económicas y en calidad de vida^(75,104).

Por otro lado, existen algunas moléculas endógenas ampliamente estudiadas con repercusión en la fisiopatología de la IC. En condiciones fisiológicas se ha demostrado que el péptido natriurético atrial (PNA) tiene un efecto natriurético y diurético potente acompañado de vasodilatación. Sin embargo, en condiciones de falla cardíaca congestiva, esta respuesta es bastante menos favorable; de hecho en la mayoría de los estudios no ha demostrado buen efecto diurético en este contexto. Este fenómeno se conoce como resistencia al PNA^(96,98).

De acuerdo a lo anterior se puede decir que los sistemas neurohumorales como el PNA y el uso de diuréticos no siempre juegan un papel favorable en este grupo de pacientes, por lo que nuevas terapias con protección renal y efecto diurético potente son necesarias.

De manera convencional se conoce que los esteroides aumentan la retención hídrica y la retención de sodio, sin embargo, estudios en modelos animales sugieren que la prednisona es capaz de mejorar la diuresis y la tasa de filtración glomerular, incrementar los receptores de PNA, así como moderar su síntesis⁽¹⁰⁵⁾, aumentar la producción de ON y potenciar la respuesta del GMP al PNA⁽¹⁰⁶⁾. Estudios en humanos revelan que los esteroides tienen efectos mediados por PNA en la diuresis y natriuresis, así mismo otro estudio evidenció mayores niveles de PNA en pacientes con síndrome de Cushing⁽¹⁰⁷⁾.

Estudios previos sugieren que en IC refractaria, la prednisona tiene un papel importante en la mejoría de función renal, diuresis y ácido úrico⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Sin embargo, en IC no refractaria no se conocían estudios que determinaran si los esteroides tipo prednisona tienen igual perfil de eficacia. Nuestros resul-

tados sugieren que incluso en pacientes que no han demostrado resistencia o refractariedad al tratamiento con altas dosis de furosemida, el uso de prednisona pudiera tener efectos favorables basados en los mecanismos anteriormente explicados, así, pudiéramos pensar que no es necesario el estado de “resistencia” a estos fármacos para poder ver efectos diuréticos y protectores renales en este tipo de pacientes.

Los índices utilizados en este estudio para estimar si el deterioro de la función renal corresponde a hipoperfusión o a daño parenquimatoso renal (FENa y BUN/creatinina) demostraron que los pacientes que recibieron prednisona mantuvieron tendencia a hipoperfusión renal (falla prerrenal) comparado con el grupo placebo. Esto parece obedecer a la disminución de la volemia por la potenciación del efecto diurético con la prednisona, el cual es uno de los mecanismos por los cuales la furosemida genera deterioro de la función renal, sin embargo, a corto plazo la prednisona demostró a través de otros parámetros más directos de función renal tener un efecto protector.

Los resultados del presente estudio nos permiten concluir:

1. El uso de prednisona aumentó la diuresis en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada.
2. El uso de prednisona aumentó la depuración de creatinina en pacientes con Insuficiencia cardíaca descompensada.
3. La relación BUN/Creatinina permanece con valores más elevados en los pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada que reciben prednisona.
4. El índice FENa tiende a mantenerse con valores más elevados en los pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada que reciben prednisona.
5. El uso de prednisona podría disminuir los valores de creatinina sérica en los pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada.
6. El uso de prednisona podría disminuir los valores de ácido úrico sérico en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada.

7. Los efectos de la prednisona sobre la función renal de pacientes en insuficiencia cardíaca descompensada no parecen depender de la presencia de refractariedad a tratamiento estándar.
8. La asociación de prednisona al tratamiento estándar de pacientes en insuficiencia cardíaca descompensada podría tener un efecto protector renal a corto plazo.

Este estudio tuvo varias limitaciones entre las cuales se encuentran el tamaño de la muestra, la realización del estudio en un solo centro y el corto período de observación. Por lo que se recomienda:

1. Continuar con este ensayo clínico, como línea de investigación con el objetivo de aumentar la muestra.
2. Realizar el estudio múltiples centros de salud.
3. Aumentar el período de observación para documentar efectos de la prednisona a largo plazo.

Referencias

1. Adams K, Fonarow G, Emerman C. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005; 149:209-16.
2. Cleland J, Swedberg K, Cohen A, Knowlin J, Huston M. The Euro Heart Failure Survey of the EUROHEART survey program: a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe: the Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology: the Medicines Evaluation Group Centre for Health Economics University of York. *Eu J Heart Fail* 2000; 2:123-32.
3. Zannad F, Mebazaa A, Juillière Y, Strauss N, Fredj M, et al. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: the EFICA Study. *Eur J Heart Fail* 2006; 8:697-705.
4. Fonarow G, Abraham W, Albert N. Influence of a performance improvement initiative on quality of care for patients hospitalized with heart failure: results of the organized program to initiate life-saving treatment in hospitalized patients with heart failure (OPTIMIZE-HF). *Arch Intern Med* 2007; 167:1493-502.
5. Hunt S, Abraham W, Chin M, Linn H. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53:90.
6. Dickstein K, Cohen A, Filippatos G. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology: developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ES-ICM). *Euro Heart J*. 2008; 29:2388-442.
7. Lindenfeld J, Albert N, Boehmer J, Collins S, Ezekowitz J, et al. Evaluation and management of patients with acute decompensated heart failure: HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail*. 2010 Jun; 16(6):e134-56.
8. Aguirre J, Ibarra F, Arrizurieta E, Armando I. Effect of glucocorticoids on renal dopamine production. *Eur J Pharmacol*. 1999; 370:271-8.
9. Baylis C, Brenner B. Mechanism of the glucocorticoid induced increased in glomerular filtration rate. *Am J Physiol*. 1978; 234: 234 F166-70.
10. Nevskiaia T, Shcherbinina A, Ivanov I. Effect of glucocorticoids on electrolyte excretion after expansion of the extracellular space. *Probl Endokrinol*. 1977; 23: 48-51.
11. Garcia R, Debinski W, Gutkowska J, Sam T, Hengel J, et al. Gluco and mineralocorticoids may regulate the natriuretic effect and the synthesis and release of atrial natriuretic factor by the rat atria in vivo. *Bioch Biophys Res Commun* 1985; 131: 806-14.
12. Lloren P, Martin F, González J, Herrero P, Jacob J, et al. Characteristics of acute heart failure in very elderly patients - EVE study (EAHFE very elderly). *Eur J Intern Med*. 2014 Jun; 25(5):463-70.
13. Dec G. Management of acute decompensated heart failure. *Curr Probl Cardiol*. 2007 Jun; 32(6):321-66.
14. Neuberg G, Miller A, O'Connor C. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2002; 144:31-38.
15. Smith K, Currie M. Effect of glucocorticoids on the binding of atrial natriuretic peptide to endothelial cells. *Eur J Pharmacol* 1990; 178:105-9.
16. Gutner L, Moses J. The use of prednisone in congestive heart failure. *American Journal Medicine Science*. 1.957 September; 234(3):281-6.
17. Martinez D. Prednisone in the treatment of heart failure. *Sem. Med*. 1.958 Mar 27; 112 (13): 471.
18. Liu C, Chen H. Potent Potentiating diuretic effects of prednisone in congestive heart failure. *J. Cardiovascular Pharmacology*. 2.006 October; 48 (4):173-6.
19. Liu C, Zhou C. Potent diuretic effects of prednisone in heart failure patients with refractory diuretic resistance. *Canadiense Journal of Cardiology*. 2.007 September; 23 (11): 865-8.
20. Liu Z, Zhang H. Prednisone adding to usual care treatment for refractory decompensated heart failure. *Int. Health J*. 2.008 Sep; 49(5):587-95.
21. Han S, Ryu K. Renal dysfunction in acute hearth failure. *Korean Circ J*. 2.011 Oct; 41 (10): 565-74.
22. Liu C. Prednisone in uric acid lowering in symptomatic hearth failure patients with hyperuricemia study. *Canadiense J. Cardiol*. 2.013, Feb 9.
23. Denus S, Rouleau J. High dose prednisone in patients with heart failure and hyperuricemia: friend and foe? *Canadiense Journal Cardiology*, 2.013 Mar 24.
24. Di Lullo L, House A, Gorini A, Santoboni A. Chronic kidney disease and cardiovascular complications. *Heart Fail Rev*. 2014 Oct 25.
25. Gottlieb S, Abraham W. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail* 2002; 8:136-41.
26. Schrier R. Role of diminished renal function in cardiovascular mortality: marker or pathogenetic factor? *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1-8.
27. Klein L, Massie B, Leimberger J, Qyuer M, Goder M, et al. Admission or changes in renal function during hospitalization for worsening heart failure predict postdischarge survival: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous

EFFECTOS DE LA PREDNISONA SOBRE LA FUNCIÓN RENAL A CORTO PLAZO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA DESCOMPENSADA

- Milrinone for exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF). *Circ Heart Fail* 2008; 1:25-33.
28. Schrier R. Cardiorenal versus renocardiac syndrome: is there a difference? *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3:637.
29. Gigante A, Liberatori M, Gasperini ML. Prevalence and clinical features of patients with the cardiorenal syndrome admitted to an internal medicine Ward. *Cardiorenal Med*. 2014 Aug; 4(2):88-94.
30. Di Lullo L, Floccari F, De Pascalis A, Marinelli A, Barbera V, et al. Pathophysiology and diagnosis of cardiorenal syndrome: actual picture and future prospectives. *G Ital Nefrol*. 2013 Sep-Oct; 30(5).
31. Berl T, Henrich W. Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:8-18.
32. Ronco C, Haapio M, House A, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1527-1539.
33. Chittineni H, Miyawaki N, Gulipelli S, Fishbane S. Risk for acute renal failure in patients hospitalized for decompensated congestive heart failure. *Am J Nephrol*. 2007; 27:55-62.
34. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1268-74.
35. Smith G, Lichtman J, Bracken M. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1987-96.
36. Forman D, Butler J, Wang Y, Ganter H, Ungel J, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:61-7.
37. Metra M, Nodari S, Parrinello G, Ander T, Luis F, Mind V. Worsening renal function in patients hospitalized for acute heart failure: clinical implications and prognostic significance. *Eur J Heart Fail* 2008; 10:188-95.
38. Dong-Ju C, Seongwoo K, Eun-Seok J, Myeong-Chan C, Jae-Joong K, et al. Characteristics, Outcomes and Predictors of Long-Term Mortality for Patients Hospitalized for Acute Heart Failure: A Report From the Korean Heart Failure Registry. *Korean Circ J*. 2011 Jul;41(7): 363-371.
39. Damman K, Navis G, Voors A. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2006; 144:31-59.
40. Mc Cullough P, Ahmad A. Cardiorenal syndromes. *World J Cardiol* 2011; 3:1-9.
41. McAlister A, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004; 109:1004-9.
42. Smith G, Lichtman J, Bracken M, Shlipak M, Phillips C, Dicapua P, et al. Renal Impairment and Outcomes in Heart Failure: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1987-96.
43. César A. Belziti, R, Bagnati, P, Ledesma N, Vulcano D. Empeoramiento de la función renal en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda descompensada: incidencia, predictores y valor pronóstico. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(03):294-302.
44. Blankstein R, Bakris G. Renal hemodynamic changes in heart failure. *Heart Fail Clin* 2008; 4:411-23.
45. Damman K, Voors A. Congestion in chronic systolic heart failure is related to renal dysfunction and increased mortality. *Eur J Heart Fail* 2010;12:974-82.
46. Uthoff H, Breidhardt T, Freedmen B. Central venous pressure and impaired renal function in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011; 13:432-9.
47. Wilfried M, Zuheir A, Gary S, Francis C, George S. Importance of Venous Congestion for Worsening of Renal Function in Advanced Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(7):589-596.
48. Damman K, van Deursen V, Navis G, Voors A, van Veldhuisen D, Hillege H. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:582-8.
49. Blankstein R, Bakris G. Renal hemodynamic changes in heart failure. *Heart Fail Clin* 2008; 4:411-23.
50. Chen H, Schrier R. Pathophysiology of volume overloads in acute heart failure syndromes. *Am Coll Cardiol* 2009; 119:12 (Suppl 1):S11-6.
51. Funaya H, Kitakaze M, Node K, Minamino T, Komamura K, et al. Plasma adenosine levels increase in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1997; 95:1363-5.
52. Givertz M, Massie M, Fields K, Pearson LL, Dittrich C; CKI-201 and CKI-202 Investigators. The effects of KW-3902, an adenosine A1-receptor antagonist, on diuresis and renal function in patients with acute decompensated heart failure and renal impairment or diuretic resistance. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1551-1560.
53. Schrier RW, Berl T, Anderson RJ. Osmotic and non-osmotic control of vasopressin release. *Am J Physiol* 1979; 236:F321-32.
54. Schrier RW, Berl T. Non-osmolar factors affecting renal water excretion (first of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292:81-8.
55. Schrier RW, Berl T. Non-osmolar factors affecting renal water excretion (second of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292: 141-5.
56. Masuo K, Lambert G, Esler M, Rakugi H, Ogihara T, Schlaich M. The role of sympathetic nervous activity in renal injury and end-stage renal disease. *Hypertens Res* 2010; 33:521-8.
57. Steven R. Goldsmith D, Gary S, Francis A. Increased plasma arginine vasopressin levels in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1983;1(6):1385-1390.
58. Waikar S, Bonventre J. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:672-9.
59. Bonventre J, Vaidya V, Schmolzer R, Feig P, Dieterle F. Next generation biomarkers for detecting kidney toxicity. *Nat Biotechnol* 2010; 28:436-40.
60. Casado J, Montero B, Formigac M., Camafortd, C. Sánchez, Renal function in patients with heart failure: prognostic value. *Revista Clínica*, March 2012; 212: 119-126.
61. Perrone D, Madias N, Levey A. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clinical Chemistry* October 2002; 38:1933-1953.
62. Cauthe C, Lipinski M. Relation of blood urea nitrogen to long-term mortality in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2008; 101:1643-7.
63. Schrier R. Blood urea nitrogen and serum creatinine: not married in heart failure. *Circ Heart Fail* 2008; 1:2-5.
64. Testani J, Cappola T, Brensinger C, Shannon R, Kimmel S. Interaction between loop diuretic associated mortality and blood urea nitrogen concentration in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:375-82.
65. Mishra J, Ma Q, Prada A, Demasy A, Nuol G, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2534-43.
66. Aghel A, Shrestha K, Mullens W, Borowski A, Tang H. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2010; 16:49-54.
67. Zappitelli M, Washburn K. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill patients: a prospective cohort study. *Crit Care* 2007; 11: R84.
68. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 1992; 38 (Suppl 1):S20-7.
69. Gori MA, Ollarves MF, Verlezza S, Essfeld de Sekler E. Utilidad clínica de la Cistatina C como marcador precoz de enfermedad

- renal crónica. *Med Interna* (Caracas) 2008; 25 (3): 191 - 202
70. Lassus J, Nieminen M, Peuhkurinen K. Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome. *Eur Heart J* 2010; 31:2791-8.
71. Ichimura T, Bonventre J, Bailly V. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem* 1998; 273:4135-42.
72. Damman K, van Veldhuisen D, Navis G. Tubular damage in chronic systolic heart failure is associated with reduced survival independent of glomerular filtration rate. *Heart* 2010; 96:1297-302.
73. Michael G, Kerry L, David A., Margaret M., Redfield M, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011; 364:797-805.
74. Srinivas I, William T, Abraham M. Diuretic resistance in heart failure. *Current Heart Failure Reports*. 2006; 3:41-45.
75. Costanzo M, Mitchell S, Jeanne O, Paul S. Early Ultrafiltration in patients with decompensated heart failure and diuretic resistance. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(11):2047-2051.
76. Schäcke H, Döcke W, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. Research Business Area Dermatology, Schering Ag, D-13342, Berlin, Germany. *Pharmacol Ther*. 2002; 96(1):23.
77. Buttgerit F, Burmester G, Straub R, Seibel M, Zhou H. Exogenous and Endogenous glucocorticoids in rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2011 Jan; 63(1):1-9.
78. Schäcke H, Berger M, Rehwinkel H, Asadullah K. Selective glucocorticoid receptor agonists (Segras): Novel ligands with an improved therapeutic index. *Mol Cell Endocrinol*. 2007; 275(1-2):109.
79. Da Silva J, Jacobs J, Kirwan J. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: Published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:285.
80. Saag K, Koehnke R, Caldwell J. Low dose long term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: An analysis of serious adverse events. *Am J Med* 1994; 96:115.
81. McDougall R, Sibley J, Haga M, Russell A. Outcome in patients with rheumatoid arthritis receiving prednisone compared to matched controls. *J Rheumatology* 1994; 21:1207.
82. Wei L, Macdonald T, Walker B. Taking Glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2004; 141:764.
83. Olefsky J, Kimmerling G. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Am J Med Sci* 1976; 271: 202 .
84. McMahon M, Gerich J, Rizza R. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Diabetes Metab Rev* 1988; 4:17.
85. Whitworth J. Adrenocorticotrophin and steroid induced hypertension in humans. *Kidney Int Suppl* 1992; 37:S34.
86. Simmons P, Miles J, Gerich J, Haymond M. Increased proteolysis and effect of increases in plasma cortisol within the physiologic range. *J Clin Invest* 1984; 73:412.
87. Saruta T, Suzuki H, Handa M. Multiple factors contributes to the pathogenesis of hypertension in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:275.
88. Panoulas V, Douglas K, Stavropoulos-Kalinoglou A. Long term exposure to medium dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2008; 47:72.
89. Jackson S, Beevers D, Myers K. Does long term low dose corticosteroid therapy cause hypertension? *Clin Sci (Lond)* 1981; 61 Suppl 7:381.
90. Nevskaya T, Shcherbinina A, Ivanov IuI. Effect of glucocorticoids on electrolyte excretion after expansion of the extracellular space. *Probl Endokrinol*. 1977; 23:48-51.
91. Chao L, Ying C, Yunxiao K, Zhihua N, Heming X, et al. Glucocorticoids improve renal responsiveness to atrial. Natriuretic peptide by up regulating natriuretic peptide receptor an expression in the renal inner medullary collecting duct in decompensated heart failure. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2011, Vol. 339, No. 1
92. Garcia R, Debinski W, Gutkowska J, et al. Gluco and mineralocorticoids may regulate the natriuretic effect and the synthesis and release of atrial natriuretic factor by the rat atria in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 131:806-14.
93. Kanda K, Ogawa K, Miyamoto N, Hatano T, Seo H, et al. Potentiation of atrial natriuretic peptide stimulated cyclicguanosine monophosphate formation by glucocorticoids in cultured rat renal cells. *Br J Pharmacology* 1989;96:795-800.
94. Hernández R. Metodología de la investigación. 3ra edición, México; Mc Graw Hill Interamericana; 2.003. 15:22.
95. Palella S., Martins F. Metodología de la Investigación Cuantitativa. 3ra edición, Caracas; Fedupel; 2012. 24:55.
96. Davis C, Marden S, Leidy. The New York Heart Association Classes and functional status: What are we really measuring? *Heart Lung* 2006; 35:217-24.
97. Lipton M, Bost L. How to approach cardiac diagnosis from the chest radiograph. *Radiol Clin N Am*, 2004; 42:487-95.
98. Broadus C, Light R. Pleural effusion. *Textbook of Respiratory Medicine*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2010: Chap 73.
99. Rodríguez N., Torres D., Carvajal M. Confiabilidad del método de Jaffé modificado por laboratorios Heiga para la determinación automatizada de la creatinina. *Rev. de la facultad de farmacia*. 2001; vol. 42.
100. Gracia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu R. Documento de consenso: Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) y Sociedad Española de Nefrología (SEN). *Nefrología* 2006; 6: 658-65.
101. Statistical Products and Service Solutions. SPSS (Version 22.0)
102. Francis G, Siegel R, Goldsmith S, Olivari M, Levine T, Cohn J. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis. *Ann Intern Med* 1985; 103: 1-6.
103. Iorio L, De Santo L, Violi F. Hemodialytic treatment of cardiac failure. *Semin Nephrol* 2001; 21:278-81.
104. Grapsa E, Alexopoulos G, Margari Z, Terrovitis J, Kontoyannis D, et al. ultrafiltration in the treatment of severe congestive heart failure. *Int Urol Nephrol* 2004; 36:269-72.
105. Baylis C, Brenner B. Mechanism of the glucocorticoid-induced increase in glomerular filtration rate. *Am J Physiol* 1978; 234:F166-70.
106. De Matteo R, May C. Glucocorticoid induced renal vasodilatation is mediated by a direct renal action involving nitric oxide. *Am J Physiol* 1997; 273:R1972-9.
107. Yamaji T, Ishibashi M, Yamada A. Plasma levels of atrial natriuretic hormone in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:348-52.

Síndrome de Dressler *

Guillermo Borga H.*, Doris Rodríguez B.*, Edgar Hernández F.*, Víctor Albarrán A.*,
Lina Almonte S.*

Resumen

En la actualidad, el síndrome de Dressler es una entidad poco frecuente, debido al aumento de la tasa de pacientes sometidos a reperfusión coronaria después de un evento isquémico agudo del miocardio. Se presenta un paciente masculino de 67 años de edad, quien sufre un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST) anterior extenso, acude a la emergencia en tiempo ventana para terapia trombolítica; sin embargo, la misma no es efectiva. Se realiza ecocardiograma sin evidencias de derrame pericárdico al momento del evento coronario. A los 16 días post-IM, se registra frote pericárdico, dolor torácico opresivo, derrame pericárdico en ecocardiograma transtorácico de 0,9cm y derrame pleural bilateral en la Rayos X PA de Tórax. Se concluye como síndrome de Dressler, se inicia tratamiento con Indometacina 100mg OD durante 10 días, con desaparición del derrame pleural, y disminución del derrame pericárdico a < 0,5cm.

Paciente egresa estable y asintomático. A pesar de las altas tasas de reperfusión coronaria durante un evento isquémico agudo de miocardio, el síndrome de Dressler es una entidad que se debe tener en cuenta en todo paciente con pericarditis posterior a un infarto.

Palabras Clave: Síndrome de Dressler, Pericarditis, Infarto de Miocardio.

Abstract

Actually, the Dressler Syndrome is a rare disease, because of higher rates of coronary reperfusion during an acute ischemic myocardial event. We present a male patient of 67 years old, who suffered an acute large anterior myocardial infarction with ST elevation (STEMI); he got to the emergency room in window time for thrombolytic therapy; but it was not effective. He underwent transthoracic echocardiogram, and there were no evidences of pericardial effusion. On day number 16 of the myocardial event pericardial rub was evidenced, as well as chest pain; pericardial effusion of 0,9cm was found in transthoracic echocardiogram and bilateral pleural effusion on the chest x-ray. The diagnosis of Dressler syndrome was made. The patient started treatment with indomethacin, 100mg one time daily during 10 days. After treatment, symptoms disappeared there was no evidence of pleural effusion, and the pericardial effusion measured in less than 0,5cm. The patient was discharged. The Dressler Syndrome is an entity that still can be seen, even with the actual high rates of coronary reperfusion after an acute ischemic myocardial event; therefore this is a pathology to be aware of in the presence of any grade of pericarditis after a myocardial infarction.

Key Words: Dressler Syndrome, Pericarditis, Myocardial Infarction.

* Hospital Miguel Pérez Carreño, Departamento de Medicina, Caracas, Venezuela.

Introducción

El síndrome de Dressler es una complicación que ocurre en un 5 a 6% de los pacientes post- infartos⁽¹⁾. La etiología es desconocida; sin embargo, se cree que se debe a una reacción de hipersensibilidad, en donde el antígeno es liberado desde el tejido miocárdico hacia el espacio pericárdico. Se generan entonces autoanticuerpos (antiactina y antimosina) capaces de generar una respuesta inmunológica, lo cual se traduce en compromiso pericárdico directo y en casos de reacciones inflamatorias severas, compromiso de pleura e incluso de peritoneo⁽²⁻⁴⁾.

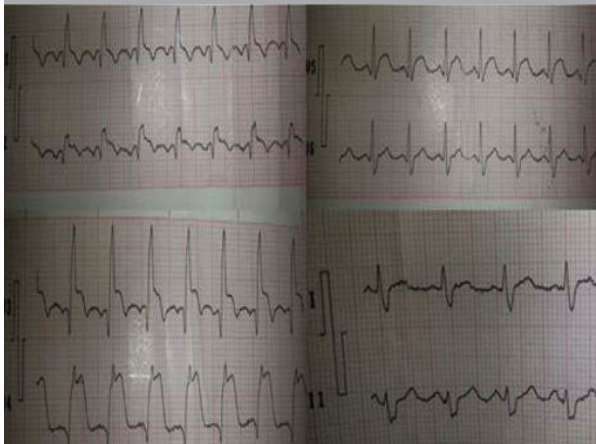
Su incidencia ha disminuido en la actualidad, debido a la reperusión efectiva tanto por trombolisis como por cateterismo cardíaco, posterior a un evento isquémico del miocardio⁽⁵⁾.

Caso clínico

Inicio de Enfermedad Actual: 22/02/2014.

Fecha de Ingreso: 23/02/2014.

Anexo 1. EKG realizado en Facultativo. Tiempo de Clínica, 6 horas



Se trata de paciente masculino 67 años de edad, quien refiere inicio de enfermedad actual 10 horas previas a su ingreso cuando presentó de forma súbita y en reposo dolor torácico de carácter opresivo, de fuerte intensidad, irradiado a miembro superior izquierdo y cara anterior del cuello; acude a facultativo donde realizan EKG (Anexo 1) y se evidencia lesión subepicárdica anterior extensa, motivo por el cual es referido a nuestro centro, donde posterior a valoración por medicina interna y cardiología, se

decide traslado a la Unidad de Cuidados Coronarios.

Antecedentes Personales

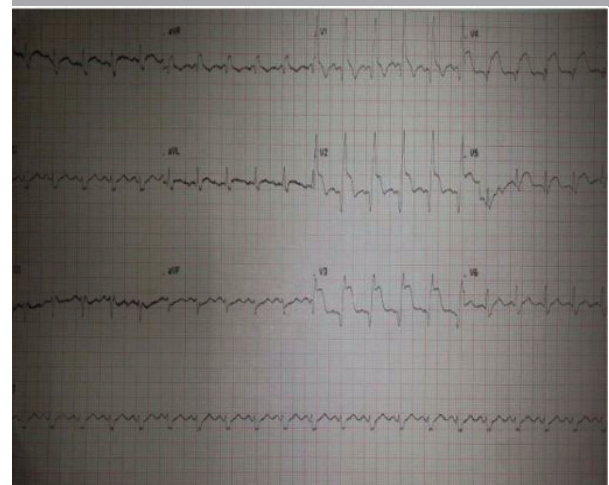
Factores de Riesgo para Enfermedad

Arterial Coronaria: sexo, edad, tabaquismo crónico inactivo, consumo de ilícitas inactivo, sedentarismo, obesidad, Hipertensión Arterial Sistémica de larga data sin tratamiento y DM tipo 2 no insulinoquiriente de larga data, sin tratamiento.

Examen Físico: Signos Vitales: Fc 108 lpm Fr 20 rpm TA: 166/105 mmHg TAM 125 mmHg. Paciente en regulares condiciones generales, afebril, hidratado, luce diaforético, facies álgida. Demás dentro de límites normales.

Paciente sintomático cardiovascular al momento de su llegada. Se realiza EKG (**Anexo 2**), confirmando lesión subepicárdica anterior extensa, se indica Clopidogrel 300mg, Ácido Acetil Salicílico 300mg, Atorvastatina 80mg y Enoxaparina 80mg VSC. Con un tiempo dolor puerta de 11 horas y dolor aguja de 15 minutos. Previa verificación y sin contraindicaciones, en tiempo ventana, se inicia terapia trombolítica con Estreptoquinasa 1.500.000 Uds. Se realiza EKG posterior a medidas farmacológicas, se concluye terapia trombolítica no efectiva. Se mantiene en el área de cuidados coronarios recibiendo tratamiento con insulina cristalina según glicemia capilar, nitroglicerina, ramipril 2,5mg OD y Carvedilol 25mg BID.

Anexo 2. EKG al llegar al área de Emergencia del HMPC

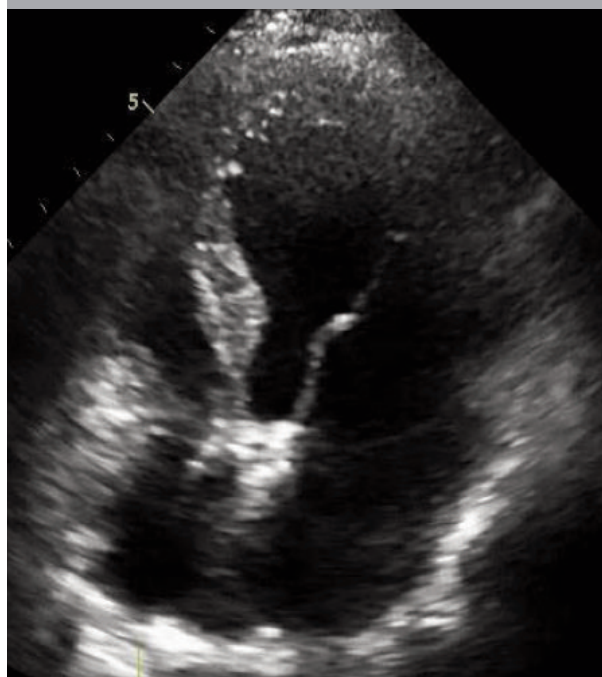


SÍNDROME DE DRESSLER

Diagnósticos: 1) IMCEST anterior extenso TIMI 8/14 GRACE 129 CRUSADE 22. KK I/IV en ventana para terapia trombolítica 1.1) Terapia trombolítica no exitosa. 1.2) Trastorno de Conducción Cardíaca: Bloqueo Bifascicular 1.2.1) Bloqueo de la subdivisión anterior de la rama izquierda del Haz de Hís 1.2.2) Bloqueo avanzado de rama derecha del Haz de Hís.

Se realiza Ecocardiograma Transtorácico 23/02/2014: Ventrículo Izquierdo: No dilatado no hipertrófico. Contractilidad global y segmentaria de todos los segmentos, acinesia del septum anterior, segmento apical de la lateral y del septum; hipocinesia de los segmentos mediobasales del septum y la lateral. FE 35% (Evaluado por Simpson biplano). Demás DLN (**Anexo 3**).

Anexo 3. Ecocardiograma del 23/02/2014



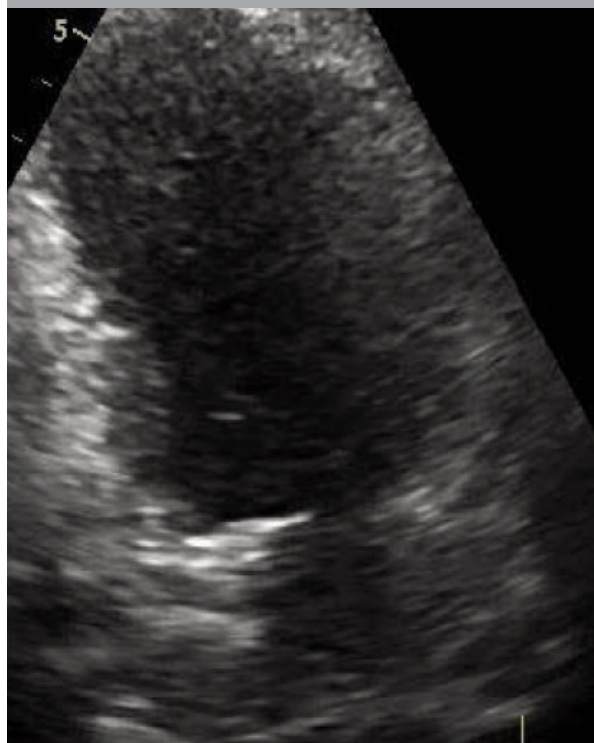
Se realiza arteriografía coronaria 24/02/2014: Conclusión: Enfermedad Arterial Coronaria Obstructiva Significativa de 3 vasos principales, arteria descendente anterior (ADA) 99%, arteria circunfleja (ACx) 70% y arteria coronaria derecha (ACD) 70%. Syntax score 18 puntos. Dominancia Derecha. **Sugerencias:** PTCA a ADA y ACx.

Cateterismo cardíaco terapéutico el 24/02/2014:

Se realiza implante de STENT medicado con Zotarolimus Endeavor Resolute 2.75x24mm a 16 atm por 10 segundos directo a ADA y STENT medicado con Paclitaxel 3.0 x 16mm a 16 atm en ACx. **Flujo TIMI coronario:** 3. Se mantiene con antiagregación dual: aspirina y prasugrel.

Presenta durante estancia hospitalaria dolor retroesternal opresivo, similar a evento previo el día 27/02/2014; se realiza nuevo EKG y en vista de pseudonormalización de la onda T, se decide realizar nuevo Ecocardiograma que reporta hallazgos nuevos: Hipocinesia de cara inferior y FE 25–30%, sin derrame pericárdico (**Anexo 4**). En vista de hechos descritos, se plantea Angina Post-IM.

Anexo 4. Ecocardiograma del 27/02/2014



Paciente asintomático respiratorio y cardiovascular; refiere artralgias de moderada intensidad de rodillas, codos, muñecas e interfalángicas proximales. Se evidencia al examen físico cardiovascular, frote pericárdico bitonal, sin alteraciones en el PVY ni presencia de pulso paradójico. Se realiza Ecocardiograma el día 12/03/2014, el cual reporta derrame pericárdico leve de 0,9 cm posterior, sin

derrame apical ni colapso de cavidades. Se realiza Rx PA de Tórax el 12/03/2014, donde se evidencia derrame pleural bilateral.

En vista de hallazgos clínicos y paraclínicos, se plantea Síndrome de Dressler, se inicia tratamiento con Indometacina 100mg VO OD durante 10 días, con resolución clínica del derrame pleural y derrame pericárdico; confirmado por Ecocardiograma transtorácico, reportándose presencia escasa de líquido, estimado en <0,5cm. En vista de evolución satisfactoria se decide egreso.

Discusión

El síndrome de Dressler, es una entidad poco frecuente en la actualidad. Fue descrita por primera vez en el año 1956, por el Dr. Dressler⁽⁶⁾. La presentación clásica incluye derrame pericárdico y pleural, dolor torácico, frote pericárdico, fiebre y elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG)⁽⁶⁾. Tiene una incidencia de 4% y entre 5 - 6 % según las referencias consultadas^(1,6). El elemento clave para el diagnóstico, es el momento en el cual aparecen el derrame pericárdico y el compromiso pleural. Algunas referencias señalan que, el momento de aparición de dichos hallazgos, compatible con síndrome de Dressler, es después de 7 días del evento isquémico⁽⁶⁾; otros autores señalan una aparición más tardía, y utilizan como punto de corte 15 días; sin embargo, existen casos reportados, donde hay evidencias de la clínica y autoanticuerpos a las 24 horas del evento⁽¹⁾. En nuestro caso, el Ecocardiograma y la clínica compatible con derrame pericárdico se evidenció el día 12/03/2014; exactamente 16 días después del infarto de miocardio, hecho que concuerda con lo establecido en la literatura consultada. Cuando la clínica aparece posterior a: cirugía cardíaca, traumatismo torácico, herida penetrante en tórax, perforación cardíaca, adquiere el nombre de Síndrome post-injuria Cardíaca.

El mecanismo patológico aún no ha sido identificado; sin embargo, la teoría de ser resultado de una reacción de Hipersensibilidad en donde el antígeno es liberado desde el tejido miocárdico lesionado hacia la cavidad pericárdica es la que tiene mayor peso actualmente⁽³⁾. Se generan autoanti-

cuerpos contra los antígenos liberados, con la consecuente reacción inflamatoria del pericardio, que puede afectar pulmones y pleura adyacente⁽³⁾. Otra hipótesis, es la participación de infecciones virales, debido a la elevación de anticuerpos antivirales que se encuentra en estos pacientes. La hipótesis autoinmune está soportada por hallazgos como: 1. Prolongado período de latencia entre la injuria miocárdica y las manifestaciones clínicas descritas. 2. Relación entre niveles de anticuerpos antiactina y antimiosina en pacientes pre y post injuria cardíaca. 3. Las manifestaciones clínicas mejoran con el uso de esteroides⁽³⁾.

El derrame pericárdico es la manifestación cardinal, reportándose su incidencia en 100% de los pacientes, siendo severo en 49% de los mismos. Mientras que, el 83% tienen derrame pleural en la Rx PA de tórax⁽⁶⁾. Niveles séricos de anticuerpos antimiosina y antiactina pueden estar presentes, en 54%. Puede haber elevación de la PCR y otros marcadores inflamatorios⁽⁶⁾.

En las pericarditis post-IM y en el caso específico del síndrome de Dressler, los hallazgos electrocardiográficos típicos de la pericarditis y/o derrame pericárdico, son poco frecuentes⁽⁸⁾. En cuanto al tratamiento, en la actualidad el uso de Ácido Acetil Salicílico 500mg VO c/6 horas hasta mejoría de los síntomas, es el tratamiento de elección; en caso de no haber respuesta favorable, el uso de otros AINES como Indometacina 25-50mg VO c/6 - 8 horas o Ibuprofeno 400 - 600mg VO c/8 horas pueden resultar de gran utilidad. En caso de no obtenerse respuesta con el uso de AINES, el uso de prednisona VO 40 - 60mg VO con disminución escalonada de la dosis, para un total de 4 - 6 semanas de tratamiento; se considera actualmente como fármacos de segunda línea después de los AINES⁽⁸⁾.

No sólo los avances en técnicas de perfusión coronaria son responsables de la disminución de la incidencia de esta patología; a esto hay que agregarle la influencia de fármacos antiinflamatorios e inmunomoduladores, como las estatinas, los beta-bloqueantes y los IECA⁽⁹⁾. Por su parte, los IECAS han demostrado disminución de niveles de citoquinas proinflamatorias en pacientes con Insuficiencia

SÍNDROME DE DRESSLER

Cardíaca, hecho donde los beta-bloqueantes también poseen evidencia. Además, los IECA han demostrado reducción de injuria miocárdica ‘in vitro’⁽⁹⁾. Por su parte, las estatinas, a pesar de no haber demostrado disminución de los niveles de citoquinas proinflamatorias en pacientes con IAM, hay evidencia de su acción sobre el remodelado del miocardio y en la disminución de los niveles séricos de PCR⁽⁹⁾.

Conclusiones

Teniendo en cuenta que nuestro paciente se encontraba en tratamiento con todos los fármacos previamente señalados y que; a pesar de una terapia trombolítica no exitosa, fue llevado a laboratorio de hemodinamia, donde se realiza reperfusión coronaria de 2 vasos exitosa; presentó un síndrome de Dressler en su forma más clásica. Esto nos obliga a no olvidar la existencia de esta patología y tenerla en cuenta ante todo paciente postinfartado.

Referencias

1. Indik JH, Alpert JS. Post-Myocardial Infarction pericarditis. Curr Treat Options Cardiovasc Med.2000;2(4):351-356.
2. Gregoratos G. Pericardial involvement in acute myocardial infarction. Cardiol Clin.1990;8(4):601-8.
3. Massimo Imazio, et al. Post-cardiac injury syndromes. An emerging cause of pericardial diseases International Journal of Cardiology 168 (2013) 648–652.
4. Hui Juan Lv and Myra A. Lipes. Role of Impaired Central Tolerance to α -Myosin in Inflammatory Heart Disease. Trends Cardiovasc Med. 2012 July; 22(5): 113–117. doi:10.1016/j.tcm.2012.07.005.
5. Shahar A, Hod H, Barabash GM, Kaplinsky E, Motro M. Disappearance of a syndrome: Dressler's syndrome in the era of thrombolysis. Cardiology. 1994;85(3-4):255-8.
6. Hendry C, Liew CK, Chauhan A, et al; A life-saving case of Dressler's syndrome. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2012 Sep;1(3):232-5. doi: 10.1177/2048872612452319.
7. Karim Bendjelid, MD, MS; and Jérôme Pugin, MD. Is Dressler Syndrome Dead?. DOI: 10.1378/chest.126.5.1680 Chest 2004;126;1680-1682.
8. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases; European Society of Cardiology (2004)
9. Bendjelid K, Pugin J. Is Dressler syndrome dead? Chest 2004; 126:1680–2.