

# Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad  
Venezolana de Medicina Interna

Fundada en Abril de 1985

Volumen 33

Nº 1

2017

## CONTENIDO

### EDITORIAL

- Estudio Venezolano de Salud Cardiometa bólica**  
**“Lo que parecía inalcanzable es una hermosa realidad: por amor a Venezuela”**  
María Inés Marulanda ..... 1

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- Metformina, el fármaco paradigma del siglo XXI**  
José Ildefonso Arocha Rodulfo, Trina Navas Blanco, Gestne Aure, Anselmo Palacios..... 4

### GALERÍA DE IMÁGENES

- Agnesia renal izquierda en paciente con quiste renal derecho gigante**  
Asanty Cabrera ..... 19
- Neumonía a focos múltiples**  
Careli Ascanio ..... 19

### MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD

- Cuidados del enfermo al final de la vida: actuación del médico internista**  
Luis Claudio Urosa Páez ..... 20

### TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

- Autocuidado y Adherencia al Tratamiento en pacientes con Diabetes Mellitus**  
V́ctor A. Oliveira M, Susan Trujillo..... 24
- Diagnóstico molecular de Fibrosis Quística en Venezuela**  
Karen Y. Sánchez L, Elizabeth de Mendonca..... 35

### ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MEDICINA INTERNA EN VENEZUELA

- La carga económica de las condiciones cardíacas en Venezuela**  
Bryce Stevens, Lynne Pezzullo, Lara Verdian, Josh Tomlinson,  
Alice George, José Antonio Parejo ..... 42

### PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

- Síndrome de Waterhouse Friderichsen secundario a meningococemia fulminante**  
Fernando J. Carrera Viñoles, Patricia R, Pérez Montaña, Luisa Malavé de Burgos..... 51
- Meningitis de etiología mixta: tuberculosa y bacteriana por germen no identificado**  
Maritza Segovia, Damara Prieto, Gabriela Páez, Bárbara D’Uva, Salvatore Verlezza, Trina Navas.... 54

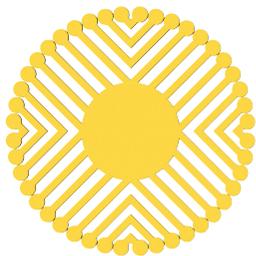
### ÍNDICE ACUMULATIVO. MATERIAS Y AUTORES

- Índice acumulativo de tablas de contenido, materias y autores. Volumen 32 # 1-4, año 2016**  
Mario J. Patiño Torres, Ronaima Blanco..... 62

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

Revista Indizada en LILACS.

Depósito legal: ppi201502DC4593; pp198502DF405. ISSN: 2443-4396; 0798-0418



**Sociedad  
Venezolana de Medicina Interna**

Junta Directiva Nacional  
2015 - 2017

**Presidente**  
MARITZA DURÁN CASTILLO

**Vicepresidente**  
VIRGINIA SALAZAR

**Secretaria General**  
YUBIZALY LÓPEZ

**Secretario de Actas**  
ERIK DÁVILA

**Tesorera**  
CRISTINA LÓPEZ DE AYALA

**Bibliotecario**  
EDGAR HERNÁNDEZ

**Vocales**  
YEMINA FIGUERA  
MARIFLOR VERA  
LOICEL AGÜERO  
RAMEZ CONSTANTINO  
ERNESTO RONDÓN

**REVISTA ÓRGANO OFICIAL**

**EDITORA**  
EVA ESSENFELD DE SEKLER

**Comité Editorial**  
TRINA NAVAS BLANCO  
MARIO PATIÑO TORRES  
JOSÉ A. PAREJO A  
MARÍA INÉS MARULANDA  
VIRGINIA SALAZAR  
MARÍA EVELYN MONSALVE  
EDGAR HERNÁNDEZ  
MARIFLOR VERA

**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;  
pp198502DF405  
ISSN: 0798-0418; 2443-4396

# Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad  
Venezolana de Medicina Interna

Fundada en Abril de 1985

Volumen 33

Nº 1

2017

## CONTENIDO

### EDITORIAL

**Estudio Venezolano de Salud Cardiometabólica "Lo que parecía inalcanzable es una hermosa realidad: por amor a Venezuela"**

María Inés Marulanda .....1

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

**Metformina, el fármaco paradigma del siglo XXI**

José Ildefonso Arocha Rodulfo, Trina Navas Blanco, Gestne Aure, Anselmo Palacios.....4

### GALERÍA DE IMÁGENES

**Agnesia renal izquierda en paciente con quiste renal derecho gigante**

Asanty Cabrera.....19

**Neumonía a focos múltiples**

Careli Ascanio.....19

### MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD

**Cuidados del enfermo al final de la vida: actuación del médico internista**

Luis Claudio Urosa Páez .....20

### TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

**Autocuidado y Adherencia al Tratamiento en pacientes con Diabetes Mellitus**

Víctor A. Oliveira M, Susan Trujillo.....24

**Diagnóstico molecular de Fibrosis Quística en Venezuela**

Karen Y. Sánchez L, Elizabeth de Mendonca.....35

### ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MEDICINA INTERNA EN VENEZUELA

**La carga económica de las condiciones cardíacas en Venezuela**

Bryce Stevens, Lynne Pezzullo, Lara Verdian, Josh Tomlinson, Alice George, José Antonio Parejo.....42

### PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

**Síndrome de Waterhouse Friderichsen secundario a meningococemia fulminante**

Fernando J. Carrera Viñoles, Patricia R, Pérez Montaña, Luisa Malavé de Burgos .....51

**Meningitis de etiología mixta: tuberculosa y bacteriana por germen no identificado**

Maritza Segovia, Damara Prieto, Gabriela Páez, Bárbara D`Uva, Salvatore Verlezza, Trina Navas.....54

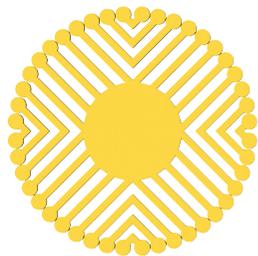
### ÍNDICE ACUMULATIVO. MATERIAS Y AUTORES

**Índice acumulativo de tablas de contenido, materias y autores.**

**Volumen 32 # 1-4, año 2016**

Mario Patiño T, Ronaima Blanco .....62

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



**Sociedad  
Venezolana de Medicina Interna**

Junta Directiva Nacional  
2015 - 2017

**Presidente**  
MARITZA DURÁN CASTILLO

**Vicepresidente**  
VIRGINIA SALAZAR

**Secretaria General**  
YUBIZALY LÓPEZ

**Secretario de Actas**  
ERIK DÁVILA

**Tesorera**  
CRISTINA LÓPEZ DE AYALA

**Bibliotecario**  
EDGAR HERNÁNDEZ

**Vocales**  
YEMINA FIGUERA  
MARIFLOR VERA  
LOICEL AGÜERO  
RAMEZ CONSTANTINO  
ERNESTO RONDÓN

**REVISTA ÓRGANO OFICIAL**

**EDITORIA**  
EVA ESSENFELD DE SEKLER

**Comité Editorial**  
TRINA NAVAS BLANCO  
MARIO PATIÑO TORRES  
JOSÉ A. PAREJO A  
MARÍA INÉS MARULANDA  
VIRGINIA SALAZAR  
MARÍA EVELYN MONSALVE  
EDGAR HERNÁNDEZ  
MARIFLOR VERA

**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;  
pp198502DF405  
ISSN: 0798-0418; 2443-4396

# Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad  
Venezolana de Medicina Interna

Established April 1985

**Volume 33**

**Number 1**

**2017**

## CONTENTS

### EDITORIAL

**Venezuelan Cardiometabolic Health Study "What appeared to be unattainable is a reality: for love of Venezuela"**

María Inés Marulanda ..... 1

### REVIEW ARTICLE

**Metformin, the paradigm medication of the XXIth Century**

José Idefonso Arocha Rodulfo, Trina Navas Blanco, Gestne Aure, Anselmo Palacios..... 4

### CLINICAL IMAGES

**Left renal agenesis in a patient with a giant right renal cyst**

Asanty Cabrera..... 19

**Multiple Foci Pneumonia**

Careli Ascanio..... 19

### INTERNAL MEDICINE, MEDICAL EDUCATION AND COMMUNITY

**Performance of the Internist in the case of the terminal patient**

Luis Claudio Urosa Páez ..... 20

### RESEARCH STUDIES

**Selfcare and adherence to treatment en diabetic patients**

Victor A. Oliveira M, Susan Trujillo..... 24

**Molecular diagnosis of Cystic Fibrosis in Venezuela**

Karen Y. Sánchez L, Elizabeth de Mendonca..... 35

### EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF INTERNAL MEDICINE IN VENEZUELA

**The economic burden of heart conditions in Venezuela**

Bryce Stevens, Lynne Pezzullo, Lara Verdian, Josh Tomlinson, Alice George, José Antonio Parejo..... 42

### CLINICAL CASE PRESENTATION

**Waterhouse- Friderichsen secondary to fulminant meningococemia**

Fernando J. Carrera Viñoles, Patricia R, Pérez Montaña, Luisa Malavé de Burgos ..... 51

**Meningitis of mixed etiology  
(tuberculous and unindented bacteria)**

Maritza Segovia, Damara Prieto, Gabriela Páez, Bárbara D'Uva, Salvatore Verlezza, Trina Navas..... 54

### CONTENTS, SUBJECTS AND AUTHORS

**Cumulative Index by contents, subjects and authors**

**Volume 32 # 1-4, 2016**  
Mario Patiño T, Ronaima Blanco ..... 62

**INFORMATION FOR AUTHORS** ..... II

---

# Medicina Interna

## INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

### 1. Política Editorial

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

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

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

Los trabajos que publica pueden ser de autores nacionales o extranjeros, residentes o no en Venezuela, escritos en castellano o en inglés, que pueden ser remitidos, pero de preferencia entregados al Comité Editorial de la revista.

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

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

### 2. Manuscritos para la publicación

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

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

#### 2.2. Instrucciones a los autores

**2.2.1. Artículos originales o experiencias personales (5000 palabras o menos):** Trabajos de investigación clínica o experimental donde se describe un aporte relevante que puede ser total o parcial, original en su concepción o contribuir con nuevas experiencias.

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

#### Se aconseja el siguiente orden:

**Título:** Conciso pero informativo. Seguidamente los autores (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.

## INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

**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. National Library of Medicine y

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

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

## 4. Ejemplos de citas usadas con mayor frecuencia:

### 4.1. Artículos de revistas periódicas:

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

### 4.2. Referencias de libros

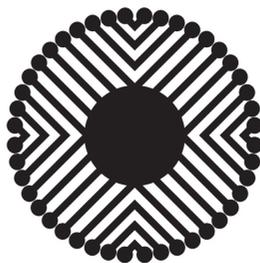
- Con autor (es) de libros: Wallace DJ, Dubois ELO. Dubois Lupus Erythematosus. Philadelphia: Lea & Febiger; 1987.
- Con editores recopiladores: Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.
- Autores de capítulos: Christian CL. Etiologic hypotheses for systemic lupus erythematosus. En: Lahita RG, editor. Systemic Lupus Erythematosus. New York: Willey; 1987. p.65-79.

### 4.3. Referencias electrónicas

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

### Dirección para recepción de los artículos:

Dra. Eva Essensfeld de Sekler (Editora). Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Avenida Francisco de Miranda. Edificio Mene Grande. Piso 6, Oficina 6. Teléfono: 2854026. email: [medicinainterna@cantv.net](mailto:medicinainterna@cantv.net) - [socvmi@cantv.net](mailto:socvmi@cantv.net)



**Medicina Interna**

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

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

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

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

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

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

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

## Estudio Venezolano de Salud Cardiometabólica “Lo que parecía inalcanzable es una hermosa realidad: por amor a Venezuela”

*María Inés Marulanda\**

EVESCAM surge como una necesidad. Cansados de escribir artículos y dictar conferencias citando data, en la mayoría adoptadas de otros países, en ausencia de una propia, decidimos hace 8 años asumir este reto, aunque la mayoría opinó que era un proyecto ambicioso e imposible por la difícil situación- país. Sin embargo, hubo personas incondicionales que poco a poco se fueron enamorando de EVESCAM, hasta lograr formar un equipo maravilloso, imbatible e incansable que rompió todos los mitos de lo que es posible lograr por amor a nuestra patria, con trabajo intenso, en tiempo record, rodeados de situaciones adversas y muy escasos recursos, pero con mucha fortaleza y ganas, de quienes lo conforman... nuestros Internistas!

Los líderes de EVESCAM, soñadores, expertos en las distintas áreas, científica, logística, estadística, luego de 3 años de exhaustiva preparación y planificación de manuales e instructivos revisados por expertos nacionales e internacionales, comenzamos nuestras primeras Jornadas el 28 de Julio del 2014 en la Región Occidental en el Roble Estado Lara, maravillosa experiencia de compartir y vivir de cerca las necesidades de nuestro pueblo y la felicidad que les aporta un poco de atención sin diferenciar razas ni colores. Luego siguió la Región Central, Capital, Nor-Oriental, Los Andes, Zulia, Los Llanos, Guayana, incluyendo la población de Maniapure, representante fiel de nuestras etnias autóctonas. Logramos llegar a todos los rincones de nuestra Venezuela recolectando una muestra estadís-

ticamente representativa de los estratos sociales de nuestra población, exploramos los pueblos más escondidos, los barrios más temidos. Sin embargo en todas partes conseguimos gran receptividad y apoyo por parte de los líderes de la comunidad que trabajaron en equipo por el logro de Jornadas las cuales siempre resultaron exitosas.

En cada Jornada, Internistas, residentes, estudiantes, familiares, amigos, todos juntos aportando un granito de arena, pero el ingrediente fundamental fue el entusiasmo y la pasión compartida que se fue viralizando hasta abarcar todo el país, un total de 8 regiones, muestra representativa de todo el territorio nacional. Hoy en toda Venezuela se habla de EVESCAM y se esperan sus resultados a presentarse en el XXIII Congreso Venezolano de Medicina Interna.

El Estudio Venezolano de Salud Cardio-Metabólica (EVESCAM) es el primer estudio diseñado para examinar la prevalencia de Diabetes y Factores de Riesgo Cardio-metabólico (FRCM), y su relación con el estilo de vida en Venezuela. El EVESCAM es un estudio poblacional, transversal, con muestreo por conglomerados, en el que se reclutaron 4454 sujetos, siendo de ellos evaluados 3445, mayores de 20 años, logrando una excelente participación: 77,35%.

Luego de la visita preliminar casa por casa, informando el proyecto se obtuvo el consentimiento informado; los sujetos a evaluar fueron convocados al día siguiente para la Jornada, en ocasiones realizadas en ambulatorios, otras en escuelas, en

---

\* Ex presidente de la SVMl.

cualquier sitio que pudiéramos acondicionar para la evaluación de los participantes. Las tardes previas eran de intensos preparativos, material a utilizar, preparación de encuestas, elaboración de meriendas, material de laboratorio, siempre hospedados en casas de internistas y amigos que nos acogían con generosidad, horas intensas de trabajo que terminaban en las madrugadas y Jornadas de domingos que comenzaban a las 6:00 am y duraban hasta el mediodía. El cansancio final indescribible, las fotos de grupo en cada región siempre despeinados pero muy felices. Un promedio de 50-60 sujetos evaluados en cada Jornada para un total de 61 Jornadas, que ahora suena fácil, pero cada una fue un reto logrado. En cada participante se realizaron: cuestionarios estructurados de datos clínicos, demográficos, de actividad física, nutricionales, psicológicos y estratos sociales; examen físico (peso, talla, grasa corporal por bioimpedancia, circunferencia de la cintura, fuerza de aprehensión de la mano, presión arterial y electrocardiograma) y pruebas bioquímicas (PTGO estándar 75 grs, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol y triglicéridos). En todas las evaluaciones se utilizaron los instrumentos recomendados y validados con los más elevados estándares científicos internacionales.

Con mucho orgullo y alegría puedo decir que este proyecto nacido en el seno de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna aportará por primera vez a Venezuela los datos de la prevalencia de sobrepeso, obesidad, prediabetes, diabetes, hipertensión, dislipidemias, sarcopenia, síndrome metabólico y su relación con los factores de estilo de vida (nutrición, actividad física, estrés psicosocial, uso de tabaco y alcohol) y el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (por puntaje de Framingham) y la regulación de la glucosa alterada (por puntaje FINDRISC modificado) con una metodología impecable. La información generada servirá de guía para las estrategias de prevención cardiovascular y diabetes, y estará disponible a las agencias de los gobiernos para ayudar en la implementación de políticas de salud pública. La Sociedad Venezolana de Medicina Interna con EVESCAM está haciendo historia de la Salud de nuestra sufrida Venezuela.

Hemos demostrado que, a pesar de las dificultades, la perseverancia y resiliencia pueden vencer la oscuridad. ¿Y qué viene ahora? Contamos con una data valiosísima e inagotable y estamos trabajando intensamente en las publicaciones de innumerables artículos, a presentar los primeros de ellos en nuestro Congreso Nacional y luego en otros Eventos Nacionales e internacionales además de publicar en revistas de reconocido valor científico. Nuestros talentosos Internistas, plasmarán en excelentes artículos todos nuestros resultados, ¡apenas es el comienzo...!

Además, estamos iniciando ELASCAM (Estudio Latinoamericano de Salud Cardiometabólica), con 8 países participantes, otro reto a cumplir. Adicionalmente la Sociedad Latinoamericana de Medicina Interna (SOLAMI) con nuestra conducción replicará EVESCAM en la mayoría de sus países miembros y luego uniremos toda la data latinoamericana, otro maravilloso aporte a nuestra región. Lo más importante de todo al final es caminar hacia la reconstrucción de la Salud de nuestra amada patria, EVESCAM ofrecerá las herramientas diagnósticas, una luz en el camino.

¡EVESCAM es una realidad... por amor a Venezuela!

### **¡Orgullosos de ser Internistas!**

#### **Agradecimientos especiales**

¡A Dios por darnos esta oportunidad de servicio en un momento histórico!

A Ramfis: por compartir la materialización de este sueño; A Maritza: Por su trabajo incansable e incondicional; A Eunice: mas allá de la estadística, su perseverancia! A Mario: por su apoyo incondicional; A Juan Pablo: por su ímpetu científico; A Héctor, Luis Enrique, Pedro, Juan, Alejandro, y a nuestros asesores internacionales Hermes Flores, Pablo Ashner, Noel Barengo por su orientación y guía. A Valentín Fuster: sus palabras de apoyo fueron decisivas. A Erick, Enrique, Carlos, Alberto, Ramez, Victoria, Yoleida, Luis, Yemina, Susmary, Elisanny, Mariflor, Luisa, Guillermo, Rodolfo,

---

**ESTUDIO VENEZOLANO DE SALUD CARDIOMETABÓLICA**

**“LO QUE PARECÍA INALCANZABLE ES UNA HERMOSA REALIDAD: POR AMOR A VENEZUELA”**

Gilberto, Yulmery, Alexandra, coordinadores de excelentes Internistas de cada región del país, a mis maravillosas Bioanalistas, auxiliares, enfermeras, líderes comunales y a los guerreros y valientes estudiantes, el futuro que Venezuela merece.

**¡Mil gracias a todos!**

## Metformina, el fármaco paradigma del siglo XXI

José Ildefonso Arocha Rodulfo\*, Trina Navas Blanco\*\*, Gestne Aure\*\*\*, Anselmo Palacios\*\*\*\*

### Resumen

Por muchos años, la metformina se ha consolidado como el principal pilar del tratamiento de la diabetes mellitus; sin embargo, los aspectos de su mecanismo de acción han permanecido mal definidos. Avances recientes han revelado que esta droga, además de su propiedad de reducir la glucemia, puede ser promisoria para identificar blancos metabólicos entre la señalización metabólica normal y anormal. El centro del mecanismo de acción de la metformina es la alteración del metabolismo energético de la célula, de tal forma que su efecto hipoglucemiante ocurre por inhibición de la gluconeogénesis hepática, opuesto a la acción del glucagón. La inhibición del complejo I mitocondrial resulta en defectos en AMPc y señalización de la proteína cinasa A en respuesta al glucagón. La estimulación de la proteína cinasa activada 5'AMP, aunque dispensable para el efecto hipoglucemiante de la metformina, confiere sensibilidad a la insulina, principalmente por modulación del metabolismo lipídico. Conjuntamente con su efecto hipoglucemiante se ha despertado interés en las potenciales acciones relevantes sobre las enfermedades cardiovasculares y cáncer. No obstante, tales mecanismos de acción permanecen esquivos. La data convincente coloca al metabolismo energético en el centro del mecanismo de acción de la metformina en la diabetes y también puede jugar un papel importante en las enfermedades cardiovasculares y cáncer. En esta revisión se discute el

conocimiento actualizados de la acción antigluconeogénica de la metformina y sus implicaciones en el descubrimiento de nuevos objetivos.

**Palabras clave:** Hipoglucemiante; diabetes; metformina; insulina.

### Metformin, the paradigm medication of the XX1th Century

#### Abstract

Metformin has been the mainstay of therapy for diabetes mellitus for many years; however, the aspects of its action remained ill defined. Recent advances revealed that this drug, in addition to its glucose-lowering action, might be promising for specifically targeting metabolic differences between normal and abnormal metabolic signaling. The knowledge gained from dissecting the principal mechanisms by which metformin works can help us develop novel treatments. The center of metformin's mechanism of action is the alteration of the energy metabolism of the cell. Metformin exerts its prevailing, glucose-lowering effect by inhibiting hepatic gluconeogenesis and opposing the action of glucagon. The inhibition of mitochondrial complex I results in defective cAMP and protein kinase A signalling in response to glucagon. Stimulation of 5'-AMP-activated protein kinase, although dispensable for the glucose-lowering effect of metformin, confers insulin sensitivity, mainly by modulating lipid metabolism. Besides its glucose-lowering effect, there is interest in actions of the drug of potential relevance to cardiovascular diseases and cancer. However, the underlying mechanisms of action remain elusive. Convincing data place energy metabolism at the center of metformin's

\* Cardiólogo, Capítulo de Hipertensión Arterial de la Sociedad Venezolana de Cardiología.

\*\* Internista, Hospital General del Oeste "Dr. José Gregorio Hernández", UCV.

\*\*\* Internista y Endocrinólogo, Asociación Venezolana para el Estudio de la Obesidad, Centro Médico Docente la Trinidad.

\*\*\*\* Internista y Endocrinólogo, Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo", UCV.

*mechanism of action in diabetes and may also be of importance in cardiovascular diseases and cancer. Here, we discuss the updated understanding of the antigliconeogenic action of metformin in the liver and the implications of the discoveries of metformin targets for the treatment of diabetes mellitus and cancer.*

**Key words:** *hypoglicemia; diabetes; metformin; insulin.*

### Introducción

La metformina forma parte de la familia de las biguanidas, un grupo de medicamentos que proceden de la guanidina, un derivado de la *Galega officinalis*, planta que se ha usado desde la época medieval para el tratamiento de la diabetes. La metformina se introdujo a finales de la década de 1950 prescribiéndose en grandes cantidades como tratamiento de elección de la diabetes mellitus. Sin embargo, las primeras biguanidas como la fenformina se retiraron de su uso clínico en muchos países debido a que se demostró su relación con la acidosis láctica y en 1977, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) ordenó el retiro de estos fármacos del mercado.

No obstante, la metformina se siguió prescribiendo en varios países del mundo para el tratamiento de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). A lo largo de más de 50 años de vida, este fármaco se ha convertido en el antidiabético oral prescrito con más frecuencia en la mayoría de los países y es el medicamento de primera elección y en la primera línea del esquema de tratamiento recomendado en las diversas pautas vigentes de tratamiento, tanto en el continente americano como en el europeo<sup>(1,2)</sup>.

Sin embargo, su utilidad como antidiabético no es la única demostrada. En 1998 el Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido demostró los efectos antiaterogénicos de este fármaco<sup>(3)</sup>; previamente ya se conocía que reducía significativamente ciertas condiciones clínicas asociadas con el síndrome de resistencia a la insulina o hiperinsulinemia<sup>(4)</sup>. Otro estudio de referencia, el Programa de Prevención de Diabetes de Estados Unidos, compro-

bó el potencial de la metformina en la prevención de diabetes<sup>(5)</sup>. Más sorprendente todavía es la capacidad que ha demostrado esta droga en retardar el crecimiento de ciertos tipos de cáncer, lo cual es motivo de una intensa investigación<sup>(6)</sup>. Todos estos efectos ocurren por un mecanismo de acción complejo que hasta el día de hoy no se conoce por completo.

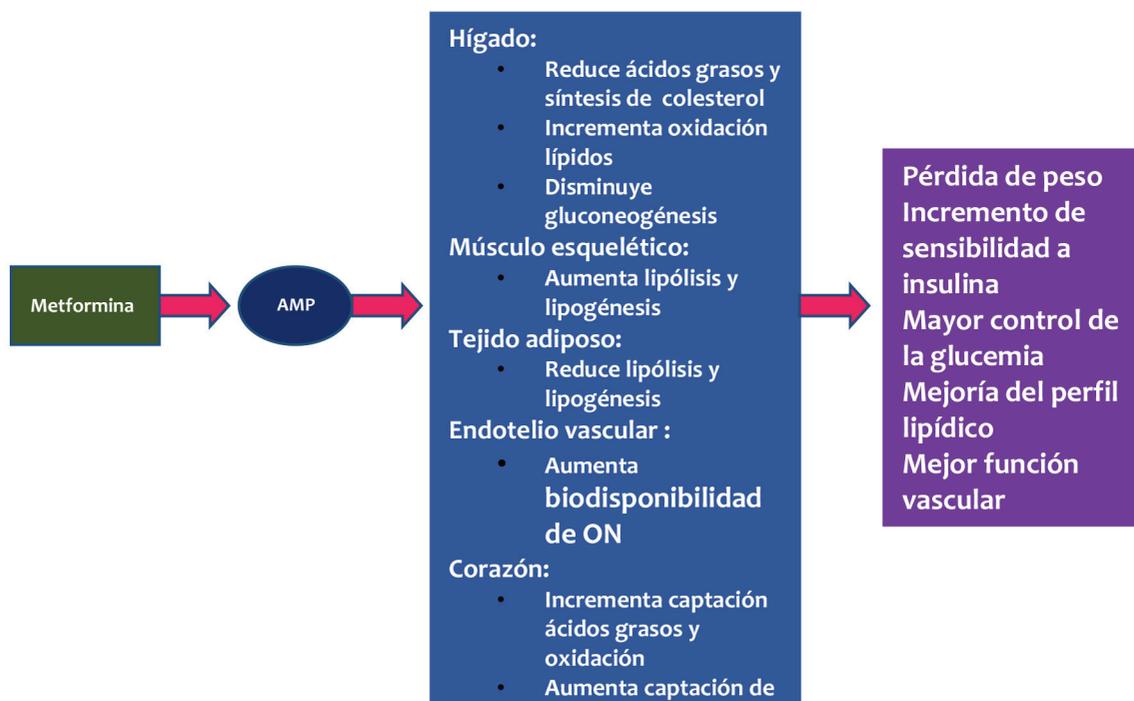
### Propiedades y acciones de la metformina

Como punto inicial, la metformina es una molécula hidrofílica básica, cuya difusión pasiva a través de la membrana celular es muy limitada<sup>(7)</sup>. Su absorción ocurre principalmente por el intestino delgado a través de los receptores de monoaminas de la membrana plasmática y se excreta sin cambios en la orina<sup>(7)</sup>.

Su paso al espacio intracelular se da en razón de los Receptores Orgánicos de Cationes (OCT -por sus siglas en inglés-) que están divididos en cinco subtipos; de éstos, el OCT1 y OCT3 son los principales implicados en su función antidiabética porque están localizados principalmente en los hepatocitos<sup>(7,8)</sup>.

Durante muchos años, el blanco molecular de la metformina había sido elusivo, en 2001 Zhou y colaboradores<sup>(9)</sup> reportaron que la activación de la proteincinasa activada por la Adenosin Monofosfato (AMPK) estaba asociada estrechamente con los efectos pleiotrópicos de la metformina (**Figura 1**). La AMPK es una proteína que actúa como medidor del estado de energía celular y sistémica y desempeña un papel decisivo en la protección de las funciones celulares en condiciones de bajo valor energético. Es activada por el incremento en la proporción AMP-ATP (Adenosin Monofosfato - Adenosin Trifosfato), que cambia cuando hay desequilibrio en la producción y el consumo de ATP<sup>(10)</sup>. Cuando el AMP se une a una de las subunidades de la AMPK se genera un cambio conformacional molecular que inhibe la desfosforilación en el sitio de activación de la subunidad alfa de esta molécula. En resumen, las vías catabólicas que aumentan la cantidad de ATP (ejemplo: consumo de glucosa y glucólisis) se activan por la enzima AMPK, mientras que las vías anabólicas consumidoras de ATP y otros procesos no esenciales (ejemplo: síntesis de proteínas, gluconeogénesis) se desactivan.

Figura 1. Efectos de la Activación de la AMPK por la metformina<sup>(8-12)</sup>



AMPK= proteincinasa activada por adenosin monofosfato; ON= óxido nítrico

Pero, por otro lado, existe evidencia de que la activación de la AMPK por la metformina es secundaria a su efecto en la mitocondria, que constituye el sitio donde se lleva a cabo predominantemente sus acciones<sup>(11)</sup>.

El mecanismo exacto por el que la metformina funciona aún no se ha documentado suficientemente; sin embargo, se conoce que su efecto ocurre por la inhibición en la cadena respiratoria de la mitocondria de manera específica en el complejo I, sin afectar a los demás complejos<sup>(11)</sup>. Esto induce la disminución en la Oxidación del Dinucleótido de Nicotinamida y Adenina (NADH), del paso de los protones a través de la membrana interna de la mitocondria y del índice de consumo de oxígeno, todo esto lleva a la reducción del gradiente de protones y, por último, a la regulación a la baja de la síntesis de ATP a partir de ADP, con lo cual se estimula la AMPK, ya definida como un sensor regulatorio del balance energético intracelular (**Figura 2**)<sup>(11,12)</sup>.

Los principales efectos metabólicos de la metformina (**Figura 3**), se resumen en<sup>(13,14,15)</sup>:

- a. Efectos anhipoglucemiantes**
  - Disminuye la absorción intestinal de carbohidratos (reduce la hiperglucemia posprandial).
  - Inhibición de la gluconeogénesis hepática.
  - Favorece el transporte de insulina dentro del músculo esquelético.
- b. Efecto protector antidiabético**

Protección de la célula beta pancreática de la glucolipototoxicidad.
- c. Efecto antiobesidad**
  - Disminución del apetito.
  - Incremento en secreción de GLP-1
- d. Efectos antilipidémicos**
  - Incremento en esterificación de ácidos grasos libres e inhibición de lipólisis en adipocitos.
- e. Efecto hepatoprotector**
  - Disminución de resistencia hepática a la insulina.
- f. Efectos cardioprotectores**
  - Mejoría del perfil lipídico.

## METFORMINA, EL FÁRMACO PARADIGMA DEL SIGLO XXI

Figura 2. Mecanismos moleculares potenciales de la acción de la metformina sobre la gluconeogénesis hepática<sup>(8)</sup>

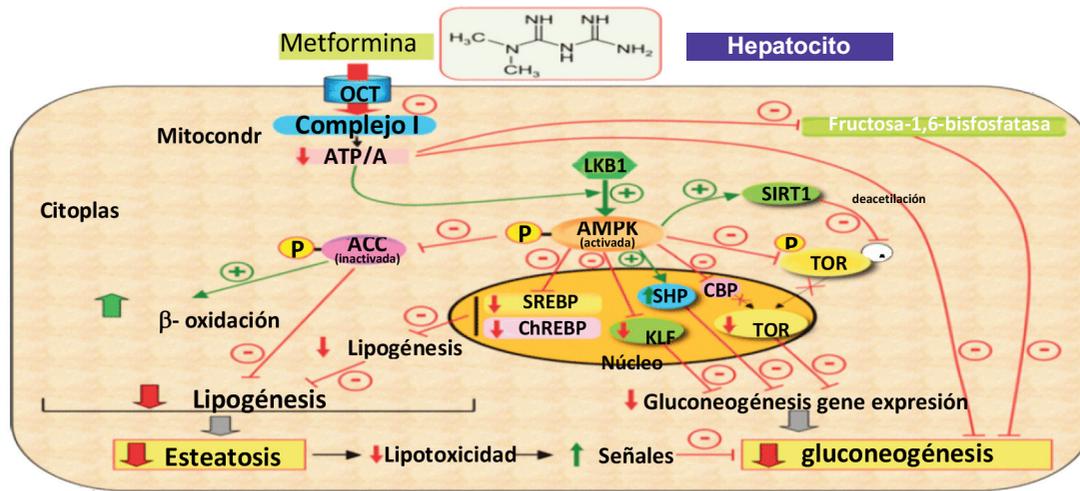
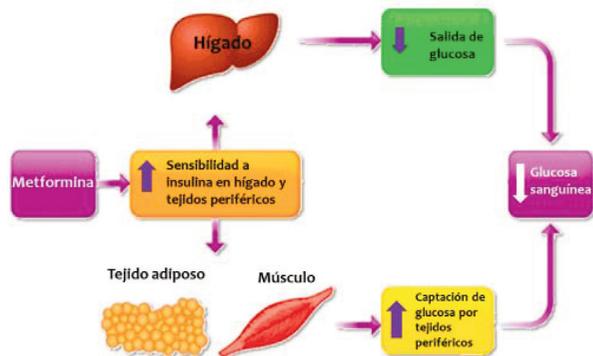


Figura 3. Efectos metabólicos de la metformina que resultan en descenso de la glucemia<sup>(13-15)</sup>



### Características farmacocinéticas de las formulaciones de metformina

Las características farmacocinéticas de la metformina de Liberación Inmediata (IR) se resumen en<sup>(16,17)</sup>:

- Absorción limitada gastrointestinal debido a permeabilidad; su absorción ocurre casi exclusivamente en el tubo gastrointestinal superior con pobre permeabilidad en el tubo gastrointestinal inferior.
- La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 500 mg de metformina IR varía de 50 a 60% y disminuye al incrementarse la dosis; esto sugiere alguna forma de absorción saturable o absorción limitada por tiempo o permeabilidad. La comida disminuye la biodisponibilidad de la metformina IR.

- La metformina es altamente soluble en agua, lo que resulta en rápida disolución de la dosis y ello significa que se requieren grandes cantidades de polímeros para controlar su liberación.
- Cuando se administra con la cena, el sistema de difusión de gel de la formulación de liberación prolongada o extendida (XR) trabaja en concierto con la fisiología normal del vaciamiento gastrointestinal lento nocturno y resulta en absorción prolongada de metformina que permite que sea una sola dosis al día. Con el tiempo, la desintegración de la masa de polímeros hidratada pasa por el píloro o se puede fracturar por la peristalsis normal en el tubo gastrointestinal. Los componentes inertes biológicamente de la metformina XR a veces permanecen intactos durante el tránsito intestinal y se eliminan en las heces como una masa suave hidratada.

La metformina XR muestra un pico en su concentración plasmática 2 a 3 horas más tarde que la metformina IR debido al sistema de liberación mencionado<sup>(16)</sup>.

En términos de eficacia, la metformina IR y la XR son similares siempre y cuando el paciente tenga un cumplimiento al 100%; la única diferencia es su farmacocinética.

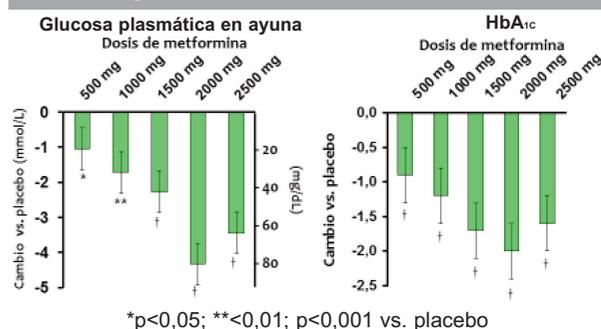
Sin embargo, la eliminación de metformina XR es más rápida que la de la formulación IR, condición a la que le han llamado fenómeno de flip-flop aplicado a medicamentos de lenta absorción y rápida eliminación. La concentración máxima de metformina XR es de 7 horas comparada con las 3 horas de la metformina IR<sup>(18)</sup>. La concentración máxima de la mayor dosis permitida por día de metformina XR (2000 mg) es 36% más alta que la dosis de 1000 mg de metformina IR, dos veces al día. La biodisponibilidad de metformina XR 2000 mg una vez al día es de 100%, la misma que con la metformina IR 1000 mg dos veces al día; sin embargo, los eventos adversos gastrointestinales son mayores con metformina IR.

En resumen, los estudios comparativos de farmacocinética han demostrado un incremento en la biodisponibilidad y retraso en el tiempo de alcanzar la Cmax en el estado posprandial en comparación con la obtenida en el estado de ayuno, sin diferencias significativas en los valores de la Cmax y vida media<sup>(16,17)</sup>. Por su parte, la formulación IR muestra diferencias significativas en todos los parámetros, aunque con vida media similar.

*Eficacia antihiper glucemiante* en función de la dosis. En un estudio controlado<sup>(19)</sup> con placebo, de varias semanas de seguimiento en sujetos con DM2 y glucemia superior a 180 mg/dL y utilizando esquemas diferentes de administración de la metformina (500, 1000, 1500, 2000 y 2500 mg diarios), la reducción en la Glucemia Plasmática en Ayunas (GPA) y HbA1c estuvo relacionada a la dosis (**Figura 4**). Los efectos fueron observados aún con la dosis más baja de 500 mg y la máxima disminución con la dosis más alta permitida. Todos los esquemas de dosificación fueron bien tolerados y los eventos adversos ocurrieron en 15% del grupo placebo y en 28% con metformina, siendo principalmente de trastornos digestivos como la diarrea.

Debido a que la metformina se elimina exclusivamente por vía renal, su empleo está contraindicado en los pacientes con falla renal, fundamentalmente por el mayor riesgo de acidosis láctica. Sin embargo, análisis reciente de publicaciones sobre el tema<sup>(20,21)</sup> no encuentran una relación tan estrecha

Figura 4. Relación con la dosis de eficacia antihiper glucemiante de la metformina<sup>(19)</sup>



entre acidosis láctica y metformina en pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC), por lo que actualmente se recomienda dosificar la metformina según la Tasa de Filtración Glomerular Estimada (TFGe)<sup>(20,21,22)</sup>:

TFGe (mL/min/1,73 m2)	Dosis máxima diaria permitida de metformina
> a 60	2.550 mg
45 a 59	No más de 2.000 mg
30 a 44	No más de 1.000
< 45	No iniciar terapia con metformina
<30	Uso contraindicado

Pero, por otro lado, hay una serie de condiciones que afectan la función y, en consecuencia, limitan el uso de metformina como es el caso de<sup>(22)</sup>:

- Estudios con contraste yodado y el riesgo de daño renal, se recomienda suspender metformina un día antes en pacientes con TFGe mayor de 90 mL/min/1,73 m2; con valores menores, sugieren suspender dos o tres días previos.
- Tratamiento concurrente con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, se sugiere el control eventual de la TFGe.
- En las demás situaciones, la TFGe debe ser evaluada cada 3 a 6 meses dependiendo de su valor basal, su estabilidad, otros medicamentos y condiciones crónicas comórbidas y más frecuentemente en el caso de eventos médicos agudos.

#### Apego y cumplimiento con metformina XR

En un estudio realizado para demostrar el apego

al tratamiento de los medicamentos antidiabéticos, la concentración de la HbA1c fue positivamente relacionada con la frecuencia de la toma de dichos medicamentos<sup>(23)</sup>. Sólo 46% de los pacientes reportó cumplimiento de las tomas y hubo una diferencia en la HbA1c de 1,4% entre el grupo con apego al tratamiento comparado con el grupo sin adherencia.

Los efectos adversos gastrointestinales relacionados con la metformina IR han mostrado un impacto negativo en la calidad de vida del paciente que repercuten en falta de apego y pobre control; sin embargo, con la formulación retardada la frecuencia de tales manifestaciones es mucho menor<sup>(24)</sup>.

Mientras que la metformina IR tiene una posología de 2 a 3 tomas al día, con la formulación XR se reduce a una sola toma lo cual simplifica el régimen y mejora el apego, resultando en un mejor control glucémico y disminuye el riesgo de complicaciones microvasculares.

Para sustentar lo anterior, en un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado se evaluó la eficacia y la seguridad de ambas formulaciones en pacientes con DM2 de diagnóstico reciente, en tratamiento con dieta, ejercicio y medicación oral antidiabética se asignaron aleatoriamente para recibir metformina XR o IR durante 24 semanas<sup>(25)</sup>. En los resultados hubo una gran reducción de la HbA1c con metformina XR 2000 mg al día (-1.06%) comparada con la obtenida con metformina IR que fue de sólo 0,36%.

En resumen:

- Los estudios farmacocinéticos han demostrado una biodisponibilidad similar de la metformina XR administrada una vez al día con la desplegada por la formulación de liberación inmediata (IR) suministrada dos veces al día.
- Adicionalmente, la formulación XR demostró una proporcionalidad casi lineal a la dosis con una biodisponibilidad relativa del 80% de la dosis más alta a la baja; mientras que con la formulación IR esta cifra es de apenas 58%.
- La formulación XR tiene una relación

positiva con los alimentos y debe ser administrada con una comida, preferiblemente la cena.

### Experiencia clínica

La metformina es el antihiper glucemiante más estudiado y ha servido como patrón de comparación para evaluar la eficacia de otros fármacos<sup>(1,2,12,14,26-28)</sup>.

Su más amplia difusión proviene del grupo de investigación del United Kingdom Prevention Diabetes Study (UKPDS) en cuyo seno se han realizado numerosos ensayos clínicos que han establecido pauta dentro del tratamiento antidiabético.

En una de sus publicaciones (UKPDS 33)<sup>(29)</sup> se demostró que el control intensivo de la glucemia, bien con sulfonilurea o insulina, en los pacientes con DM2 estaba asociado con una disminución sustancial en el riesgo de complicaciones microvasculares.

En el UKPDS 33 se investigó si el control intensivo de la glucemia con metformina tiene alguna ventaja o desventaja específica en sujetos con sobrepeso y DM2 de reciente aparición. Los participantes recibieron bien el tratamiento.

En resumen, los tratados con metformina convencional (principalmente con dieta sola), una sulfonilurea, insulina o metformina en comparación al grupo de tratamiento convencional, mostraron reducción del:

- 32% (IC 95% 13-47, p=0,002) en el riesgo de desarrollar cualquier punto final relacionado a la diabetes,
- 42% (9-63, p=0,017), en el riesgo de muerte relacionada a diabetes,
- 36% en la mortalidad global (9-55, p=0,011).

Entre los pacientes asignados al control intensivo, metformina mostró un mayor efecto que la clorpropamida, glibenclamida o insulina en:

- Cualquier evento final relacionado a la diabetes (p=0,0034).
- En cuanto a la mortalidad total (p=0,021).

- Ictus (p=0,032).

Hasta la reciente publicación del estudio EMPA-REG OUTCOME<sup>(30)</sup> con el uso de empaglifozina que demostró reducción en los puntos finales cardiovasculares, la metformina era la única medicación antihiper glucemiante oral que había demostrado un efecto significativo sobre los eventos y mortalidad cardiovascular, aunque es necesario mencionar que tal hallazgo resultó en un pequeño subgrupo de la cohorte del UKPDS3 y hasta el momento no hay estudios controlados que avalen el impacto relativo de la metformina, aunque diversos metaanálisis si lo respaldan<sup>(31,32)</sup>.

En un análisis de la Colaboración Cochrane<sup>(31)</sup> se incluyeron 29 ensayos con 37 brazos (5259 participantes) que compararon metformina (37 brazos y 2007 participantes) con sulfonilureas (13 y 1167), placebo (12 y 702), dieta (3 y 493), tiazolidinedionas (3 y 132), insulina (2 y 439), meglitinidas (2 y 208) e inhibidores de la glucosidasa (2 y 111). La metformina produjo cambios beneficiosos importantes en el control de la glucemia y moderados en el peso, los lípidos, la insulinemia y la presión arterial diastólica. Las sulfonilureas, los inhibidores de la alfa glucosidasa, las tiazolidinedionas, las meglitinidas, la insulina y la dieta no lograron mostrar más efectos beneficiosos para el control de la glucemia, el peso corporal o los lípidos que la metformina.

Un meta análisis de estudios aleatorios<sup>(32)</sup> que evaluaron el uso de metformina e incluyó a más de 18.000 pacientes de 32 estudios, encontró que la misma determinó un efecto beneficioso versus placebo en relación con eventos cardiovasculares: OR=0,79 IC 95% 0,64-0,91; p= 0,031. El mayor beneficio se obtuvo en personas jóvenes que mantuvieron el tratamiento por períodos prolongados. La metformina como monoterapia no determinó mayor sobrevida, (OR=0,80 IC 95% 0,625-1,024; p=0,076), mientras que el uso combinado con sulfonilureas se asoció a un aumento de la mortalidad.

### Metformina y prevención de la diabetes tipo 2

Es bien conocida que la DM2 está precedida por largo tiempo por una serie de alteraciones metabólicas, actualmente identificadas como pre-

diabetes caracterizada por la glucemia alterada en ayunas (100 a 125 mg/dL); intervenir en este periodo es una estrategia de gran importancia. Varios estudios demuestran que el mejor tratamiento preventivo de la evolución de esta entidad patológica es el cambio en el estilo de vida aunado a ciertas intervenciones farmacológicas, donde la metformina es la primera opción.

Varias experiencias clínicas con metformina (resumidas en la tabla 2) han confirmado la eficacia de este fármaco en la prevención de la diabetes<sup>(33)</sup>.

Tabla 2. Efectividad de la metformina en prevención de la diabetes en pacientes con deterioro a la tolerancia a la glucosa

Estudio	Aleatorio	País	n	Duración (años)	Media del cambio en el riesgo con MET (%)	Media del cambio en el riesgo con cambios en el estilo de vida(%)
<b>Diabetes Prevention Program<sup>(35)</sup></b>	Si	USA	3234	3	-31%	-58%
<b>Indian Diabetes Prevention Program<sup>(36)</sup></b>	Si	India	522	3	-26.4%	-28.2%
<b>Yang et al<sup>(37)</sup></b>	Si	China	321	2.5	-77%	-
<b>Diabetes Prevention Outcome Study<sup>(38)</sup></b>	Si	USA	2766	5.7	-18%	-34%

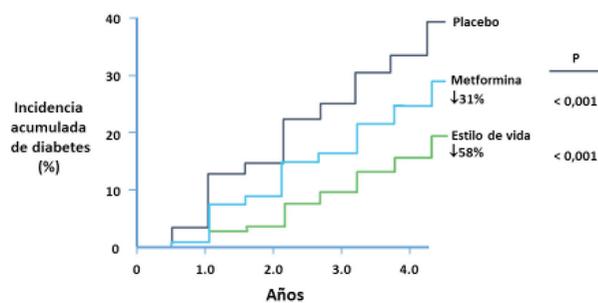
Quizás el estudio emblemático sea el Programa de Prevención de la Diabetes (DPP por - *Diabetic Prevention Program*-)<sup>(35)</sup>, donde se reclutaron 3000 participantes con riesgo de desarrollar DM2, y se les asignó al azar: intervención en el estilo de vida (asesoramiento intensivo tanto en la dieta como en el ejercicio; con la meta de reducir un 7% el peso corporal), metformina de 850 mg dos veces al día o placebo. Los pacientes que tomaron metformina o placebo recibieron información acerca de la dieta y el ejercicio, pero ningún asesoramiento intensivo de modificación de conducta fue previsto.

## METFORMINA, EL FÁRMACO PARADIGMA DEL SIGLO XXI

El riesgo de desarrollar DM2 se redujo un 58% en el grupo que modificó intensivamente el estilo de vida, mientras que la metformina lo redujo un 31%. La metformina fue menos efectiva en pacientes de mayor edad (mayores de 45 años) y más efectiva en pacientes jóvenes (25-44 años) y con mayor índice de masa corporal (IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>) (**Figura 5**).

**Figura 5. DPP: Beneficio de la dieta/ejercicio o metformina en la prevención de diabetes en sujetos de alto riesgo**

N = 3234 glucemia alterada en ayunas o intolerancia glucosada sin diabetes



El estudio de seguimiento luego de retirar la metformina confirmó que las acciones farmacológicas de esta droga al menos retrasan la progresión desde un estado de tolerancia alterada a la glucosa a DM2<sup>(36)</sup>.

Está bien documentado que el tratamiento precoz con metformina en la DM2 está asociado con mejor control glucémico, mayor reducción de peso y un menor riesgo de intensificación de la terapia, razones por demás que sustentan su lugar protagónico en las pautas internacionales vigentes.

### Efectos de la metformina no relacionados a la glucemia

Existe un rápido crecimiento de publicaciones en la literatura biomédica demostrando un papel efectivo de la metformina, bien como adyuvante en el tratamiento de condiciones distintas a la diabetes como la aterosclerosis, síndrome de ovario poliquístico y cáncer o resurgiendo con nuevos usos como es el caso de la enfermedad renal diabética. Adicionalmente, otras evidencias sugieren que este fármaco retarda el proceso de envejecimiento en animales de experimentación. Sin embargo, desconocemos casi por completo cómo la metformina

ejerce tales acciones pleiotrópicas. A continuación se hace una corta descripción de los efectos de la metformina no relacionados a la glucemia.

### a.- Sobre los mecanismos de la aterosclerosis y factores de riesgo

La aterosclerosis prematura es una característica prominente del exceso de morbilidad y mortalidad cardiovascular asociado con la diabetes tipo 2. El inicio temprano y una progresión más rápida del proceso aterogénico en la DM2 se correlaciona estrechamente con la alta ocurrencia de infarto del miocardio, así como de enfermedad arterial periférica e ictus.

La fisiopatología de la enfermedad vascular en la DM2 involucra anormalidades en la función endotelial, del músculo liso vascular y de las plaquetas<sup>(37)</sup>. Las alteraciones metabólicas que la caracterizan, tales como la hiperglucemia, el incremento en los ácidos grasos libres, y la resistencia a la insulina, individualmente provocan mecanismos moleculares que contribuyen a la disfunción vascular. Estos incluyen la disminución en la biodisponibilidad del óxido nítrico, el incremento del estrés oxidativo, los trastornos en la transducción de señales intracelulares y la activación de los receptores de los productos finales avanzados de glicación (AGE por las siglas en inglés). Además, la función plaquetaria es anormal, y existe un incremento en la producción de varios factores protrombóticos. Estas anormalidades contribuyen al desarrollo de eventos celulares que conducen a la aterosclerosis y subsecuentemente a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares.

Como fue mencionado, en el estudio UKPDS 33 y otros estudios<sup>(27)</sup>, la metformina fue capaz de reducir la incidencia de infarto del miocardio e incrementar la supervivencia en sujetos con DM2 y sobrepeso. Este aparente beneficio, por demás inverosímil, parece ser independiente de sus acciones sobre la reducción de glucosa en la sangre, dado que la terapia con sulfonilurea o insulina produjo un control glucémico similar pero con una incidencia de eventos coronarios significativamente superior.

La creciente evidencia actual sugiere que la metformina retarda la progresión de la aterogénesis en el hombre a través de diversos mecanismos poco

conocidos. Aunque individualmente modesta en magnitud, el impacto acumulativo de estos efectos es consistente con la reducción a largo plazo de la enfermedad coronaria observada después de la terapia con metformina en el UKPDS 34<sup>(3)</sup>.

Brevemente, las acciones de la metformina sobre los factores de riesgo cardiovascular y mecanismos de la aterosclerosis se resumen en<sup>(4,15,32,37-40)</sup>:

- Descenso modesto de la presión arterial.
- Reduce la agregación plaquetaria.
- Modula la migración y proliferación de células del músculo liso vascular.
- Disminución modesta de la concentración de triglicéridos y del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL).
- Retarda o inhibe la migración subendotelial de monocitos.
- Favorece la fibrinólisis.
- Incremento en la concentración de adiponectina.
- Elevación del HDL-C.

#### **b.- Metformina e insuficiencia cardíaca**

La insuficiencia cardíaca (IC) frecuentemente está asociada con la DM2, bien como causa o comorbilidad<sup>(41)</sup>. Se ha comprobado que la hiperglucemia incrementa el riesgo de hospitalización y mortalidad en los pacientes con IC, empeora su evolución a través, entre otras vías, por las proteínas de glicación, resistencia a la insulina, activación del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) y estrés oxidativo lo que se traduce en fibrosis miocárdica y deterioro en la relajación con la consecuente disfunción diastólica<sup>(42)</sup>. El estatus de la metformina en los pacientes con IC se mantiene como fármaco de primera línea<sup>(43)</sup>. Contrario a lo que antes se conceptualizaba y uso restringido en estos pacientes, los estudios de cohorte y meta análisis han demostrado que el uso de metformina en pacientes con IC es bien tolerado y acompañado de una reducción importante en el riesgo de desenlaces clínicos (mortalidad total, mortalidad cardiovascular e insuficiencia cardíaca)<sup>(44-46)</sup>.

#### **c.- Metformina y Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP)**

El aumento en la concentración de insulina,

como reflejo de la resistencia a la insulina, contribuye a la excesiva producción de testosterona por los ovarios y las glándulas adrenales, disminuyendo la producción de la globulina hepática transportadora de hormona sexual e incrementando las concentraciones de testosterona libre y total<sup>(47)</sup>. El exceso de andrógenos deteriora la acción de la insulina creándose un círculo vicioso cuyo inicio es difícil identificar. La metformina, al mejorar la sensibilidad a la insulina y disminuir sus concentraciones, reduce la producción de andrógenos y aumenta el estradiol en el SOP<sup>(48)</sup>.

Recientemente se realizó un meta análisis de 12 estudios controlados que compararon modificación del estilo de vida + metformina versus placebo, demostrando que el tratamiento con metformina se asociaba a una menor índice de masa corporal y de tejido adiposo e incremento en el número de ciclos menstruales con un menor nivel de testosterona y mayor probabilidad de embarazo<sup>(49)</sup>. Aparentemente, estos efectos benéficos se basan en la mejoría de las concentraciones de insulina en el ovario por una acción directa de la metformina en esa área<sup>(50)</sup>. Sin embargo, se requiere de estudios clínicos controlados dada la compleja naturaleza y los diversos fenotipos del SOP<sup>(51)</sup>.

#### **d.- Metformina, función y protección renal**

Nuevos hallazgos han sugerido mecanismos protectores de la metformina en la Enfermedad Renal Diabética (ERD). Se conoce que la hiperglucemia incrementa la producción de las especies reactivas del oxígeno en las células renales y hasta hace poco tiempo no se había demostrado que ningún fármaco tuviera la capacidad de evitar esta situación, hasta que en el año 2010 Piwkowska y colaboradores<sup>(52)</sup> demostraron que la activación de AMPK generada por la metformina disminuye la acción de oxidasa del NADPH, lo que lleva a la disminución de la producción de especies reactivas del oxígeno en podocitos renales humanos cultivados.

Diversos estudios realizados en animales de laboratorio han mostrado otros efectos favorables de la metformina sobre la protección renal, adicionalmente al control de la glucemia elevada, en situaciones como:

- a. Isquemia y reperfusión posiblemente por la activación de la AMPK y de la sintasa del óxido nítrico<sup>(53)</sup>.
- b. Restauración de los podocitos en ratas diabéticas tratadas con metformina quizás por amortiguación o represión de la agresión oxidativa<sup>(54)</sup>, lo cual explicaría la reducción de la albuminuria en los pacientes con DM2<sup>(55)</sup>.
- c. Reprogramación de la autofagia, un mecanismo esencial con el cual la célula degrada y recicla macromoléculas y organelos y sirve como un mecanismo esencial para mantener la homeostasis del glomérulo y del túbulo renal<sup>(56)</sup>, proceso que se altera por el estrés oxidativo y la carga hiperglucémica. La activación de la AMPK por la metformina o resveratrol restaura debidamente el proceso de autofagia<sup>(57)</sup>.

### e.- Metformina y microbiota intestinal

Las décadas pasadas han sido testigo de la inmensa cantidad de investigación y del avance en el campo de la obesidad, diabetes y síndrome metabólico, recibiendo la microbiota intestinal una especial atención en el triángulo de la nutrición, salud y enfermedad siendo motivo de numerosas publicaciones en este campo intrigante de la investigación; sin embargo, mucho permanece por ser aclarado, especialmente el papel preciso en el metabolismo y funciones inmunes así como sus implicaciones en el inicio, progresión y/o regresión de los trastornos metabólicos.

Se calcula que la microbiota intestinal está conformada por trillones de microorganismos que habitan en el intestino y que en conjunto pueden tener un peso de 1,5 kg. Está considerado como un órgano microbiano que lleva a cabo funciones claves que el ser humano es imposible de realizar por sí mismo y su flora está dominada por las bacterias anaerobias, representada por más de 1.000 especies y se ha sugerido la existencia de un matriz de genes microbianos necesaria para el funcionamiento correcto de este ecosistema<sup>(58)</sup>.

Entre sus múltiples funciones se cuenta la protección contra patógenos, su ayuda en la madura-

ción y “educación” constante del sistema inmune, regulación en la secreción de hormonas intestinales y de la actividad nerviosa gastrointestinal. Además, miembros de la microbiota sintetizan vitamina K y varios componentes del complejo B como folato y vitamina B12, así como producen ácidos grasos de cadena corta por la fermentación de carbohidratos no digeribles<sup>(58,59)</sup>.

En el transcurso de la presente década se ha logrado conocer mejor las relaciones de la metformina con la microbiota intestinal. Los estudios pioneros en animales mostraron que el tracto intestinal juega un rol significativo en el efecto hipoglucemiante de la metformina al facilitar la captación y utilización de glucosa<sup>(60)</sup>. La concentración de metformina alcanza los niveles más elevados en la mucosa intestinal en comparación con otros tejidos corporales, lo cual en parte puede estar en relación a los efectos adversos gastrointestinales de la droga.

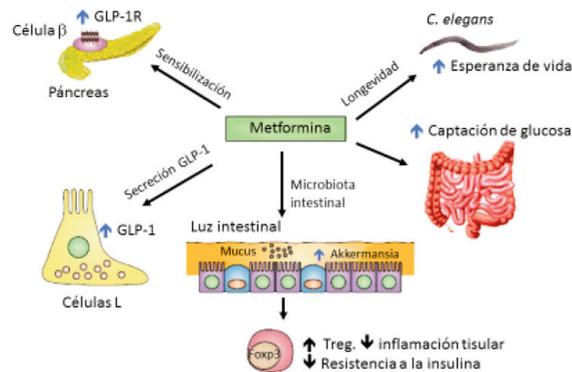
Entre las numerosas acciones de la metformina a nivel intestinal (**Figura 6**), destacan<sup>(60-63)</sup>:

- Inducción de la liberación del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) a partir de las células intestinales L y aumento en la expresión de receptores de GLP-1 en las células beta del páncreas.
- Incremento en la abundancia de *Akkermansia muciniphila*, una bacteria Gram-negativa degradadora de moco y asociada con la restauración de células regulatorias y alivio de la microinflamación tisular en el tejido adiposo de animales obesos.
- En modelos experimentales de ratas se ha comprobado que la administración de metformina modifica la estructura de la microbiota intestinal e incrementa la supervivencia de *Clostridium* spp, revirtiendo los efectos inducidos por dieta rica en grasas.

Al parecer, y así lo sugiere la creciente evidencia, la metformina “moldea” la plasticidad metabólica del tracto gastrointestinal al inducir alteración en la recirculación de ácidos biliares y de la composición de la microbiota intestinal, lo cual resulta en favorecer la secreción de GLP-1 en pacientes

con DM2<sup>(64)</sup>. Por consiguiente, los efectos hipoglucemiantes agudos y crónicos de la metformina, pueden estar modulados en gran parte por una combinación de sus efectos locales a nivel intestinal y hepático.

Figura 6. Acciones de la metformina a nivel intestinal<sup>(60)</sup>



Modificado de Hur KY, Lee MS. J. Diabetes investig 2015; 6: 600-609

#### f.- Diabetes, metformina y cáncer

El incremento de la prevalencia de varios tipos de cáncer en los pacientes con DM2 es un hecho ampliamente conocido y varias publicaciones han llamado la atención sobre una mayor frecuencia con el uso de ciertas drogas antidiabéticas como la pioglitazona<sup>(65)</sup>. En consecuencia, la DM2 y el cáncer tienen algo en común.

En el estudio de Iniciativa de Salud de la Mujer<sup>(66)</sup> se comprobó que la diabetes estaba asociada a una mayor incidencia de cáncer invasivo (HR 1,13;  $p < 0,001$ ) y de mortalidad por cáncer (HR 1,46;  $p < 0,001$ ). Aunque no hubo una diferencia global en la incidencia de cáncer por el tipo de terapia; sin embargo, se detectó un menor riesgo de muerte por cáncer en las usuarias de metformina en comparación a los otros antihiperoglucemiantes. Los resultados también sugirieron que el bajo riesgo de cáncer asociado a la terapia con metformina era evidente solamente en los casos con su uso prolongado. Entre los mecanismos que vinculan a la diabetes y cáncer se encuentran la hiperinsulinemia, hiperglucemia y las citoquinas inflamatorias como el factor alfa de necrosis tumoral, la proteína C reactiva y la interleuquina-6 y de estos la que

tiene una mayor implicación es la hiperglucemia, por ser la glucosa una molécula imprescindible para la generación de la energía celular a través de la glicólisis aeróbica, tanto en la DM2 como en el cáncer, aunque con mayor intensidad en estos últimos (efecto Warburg), apartando el posible papel protagónico de la disfunción mitocondrial común en ambas patologías. Razón por la cual ha emergido el bloqueo de las alteraciones metabólicas como un abordaje razonable al tratamiento antineoplásico y la privación de glucosa es una de tales estrategias<sup>(67)</sup>.

Adicionalmente a lo ya mencionado, se han identificado otros mecanismos por el cual la metformina restringe el crecimiento celular, donde destacan la inhibición de mTOR (*mammalian target of rapamycin*), cierto efecto inmunomodulador sobre la células cancerígenas, inhibición de la apoptosis de CD8+ linfocitos Inducidos por Tumor (TILs), adicionalmente incrementa el efecto memoria de la población de células T a través de cambios en el fenotipo de CD8+ TILs favoreciendo la respuesta inmune contra las células tumorales<sup>(67,68)</sup>.

#### Metformina y diabetes tipo 1

En la última década se ha renovado el interés en el papel de resistencia a la insulina (RI) en la diabetes tipo 1. La RI es a menudo observada en los pacientes con diabetes tipo 1 (DM1) durante la historia natural de la adolescencia, la pubertad y durante enfermedades intercurrentes; se conoce ahora que la disminución de la sensibilidad a la insulina puede ser una característica también en algunos pacientes con DM1 independientemente de la edad. En estos casos, la resistencia a la insulina puede empeorar con la ganancia de peso. Por desgracia, la obesidad está aumentando en estos pacientes; probablemente, al menos en cierto grado. En el estudio para el Control de la Diabetes tipo 1 y sus complicaciones y el seguimiento de estos pacientes en el estudio de Epidemiología de las Intervenciones para la Diabetes y Complicaciones (DCCT/EDIC), se demostró que el exceso de peso en el DCCT se asoció con aumentos sostenidos de obesidad central, resistencia a la insulina, dislipidemia, aumento presión arterial, y

más extensa aterosclerosis durante el EDICT<sup>(69)</sup>.

Esta modificación en el peso ha motivado la realización de varios estudios prospectivos para evaluar el uso de la metformina junto a la insulina en estos pacientes. Los resultados condensados en la revisión sistemática y meta análisis de Liu y Yang<sup>(70)</sup> sobre cinco estudios con un total de 301 participantes concluyó en que tal asociación tuvo como resultado disminución en:

- Cifra de HbA1c.
- Dosis diaria de insulina (lo cual sugiere mejoría en la sensibilidad a la insulina).
- Índice de masa corporal (IMC).
- Peso corporal.

Sin embargo, el análisis de subgrupo demostró que los valores de HbA1c no cambiaron significativamente en los adolescentes con sobrepeso/obesidad pero sí en los controles. Por el contrario, el IMC y el peso se redujeron significativamente en los primeros pero no en los controles. Por supuesto, ocurrió una mayor frecuencia de eventos adversos especialmente gastrointestinales y de crisis de hipoglucemia con la combinación. Otros factores que pueden influir en RI en los pacientes con DM1 incluyen historia familiar de diabetes tipo 2, hiperglucemia crónica (glucotoxicidad), edad, el origen étnico, actividad física, y uso drogas<sup>(71)</sup>. De esta manera podemos observar que la resistencia a la insulina puede estar presente en un subgrupo de pacientes con DM1, lo cual representa un mayor riesgo de complicaciones micro y macrovasculares<sup>(72)</sup>, de allí que en la actualidad se encuentren en desarrollo varios estudios clínicos<sup>(73-76)</sup> con lo cual se espera obtener alguna información útil adicional sobre el tema y corroborar hallazgos previos donde la metformina mejora la función endotelial en pacientes con DM1<sup>(77)</sup>.

### Perfil de seguridad y tolerabilidad

Uno de los efectos adversos más conocidos es la acidosis láctica<sup>(78)</sup>, aunque es raro y no ha podido verificarse claramente que la metformina sea responsable de la misma. Dos mecanismos pueden contribuir a la generación de acidosis láctica<sup>(79)</sup>: aumento de la producción de ácido láctico, y disminución de la eliminación de lactato como resul-

tado de la supresión de la gluconeogénesis. Sin embargo, como ya se explicó anteriormente, los datos actuales sugieren que el riesgo de tal evento adverso es mayor en los pacientes con deterioro importante de la función renal.

En cuanto a las manifestaciones gastrointestinales, como, dolor abdominal, náuseas, diarrea y sabor metálico, el riesgo se disminuye bajando la dosis con la cual se inicia el tratamiento, y comenzar con dosis baja es una buena manera de minimizar la severidad y frecuencia de los síntomas gastrointestinales. Sin embargo, con la metformina XR estas manifestaciones prácticamente están ausentes, son transitorias o de poca monta<sup>(24,25)</sup>.

Debido a que su acción final es incrementar la sensibilidad a la insulina y que no afecta en forma directa su secreción, la metformina no está asociada con eventos de hipoglucemia, a diferencia de secretagogos (sulfonilureas y en menor medida repaglinida y nateglinida) o insulina.

De las interacciones de la metformina con otros agentes, vale destacar aquellas con materiales de contraste o furosemida que dificultan la eliminación de la metformina por vía renal y tienden a aumentar los niveles en sangre de esta droga. La nifedipina, furosemida y cimetidina pueden incrementar la biodisponibilidad de la metformina, facilitando su absorción intestinal<sup>(80)</sup>.

### Déficit de vitamina B12 con metformina

El uso de metformina ha sido asociado con riesgo de anemia<sup>(81)</sup>, esto puede ser debido a una reducción relacionada con la vitamina B12. Un 30% de los pacientes que reciben tratamiento crónico con metformina pueden presentar mala absorción de la vitamina B12 y disminución de la concentración de esta vitamina en suero en un 14% a 30%<sup>(82)</sup>.

La metformina induce malabsorción de vitamina B12 quizás por cambios en la flora intestinal, lo cual puede alterar la concentración de factor intrínseco y/o estructura morfológica ileal, factores necesarios para la absorción de la vitamina de B12<sup>(83,84)</sup>. Una sistemática revisión realizada en 2014 de estudios publicados en PubMed, Medline, Embase, y el

Registro Cochrane<sup>(85)</sup>, identificó estudios controlados aleatorios y estudios de observación que exploraron la relación entre metformina y la concentración de vitamina B12 en pacientes con DM2 o SOP y determinó que la reducción de la vitamina B12 puede ser inducida por la metformina en una forma dependiente de la dosis. Sin embargo, no está claro si los pacientes que reciben metformina requieren suplementos de vitamina B12.

Datos similares de deficiencia bioquímica de B12 fueron publicados recientemente por Aroda y colaboradores<sup>(86)</sup> del control por 9 años del Seguimiento de Desenlaces del Programa de Prevención de Diabetes (DPP/DPPOS).

Para finalizar, es de hacer notar que la Asociación Americana de Diabetes (*American Diabetes Association -ADA-*) en su actualización de enero 2017 mantiene la orientación de la prescripción del medicamento como primera línea en la diabetes mellitus tipo 2<sup>(86)</sup>.

### Conclusión

Los datos disponibles sugieren que el empleo de la metformina contribuye a reducir la mortalidad y morbilidad cardiovascular en los pacientes portadores de DM2. Sus eventos adversos han sido ampliamente estudiados y son aceptables siempre y cuando se haga monitoreo de la función renal, especialmente en situaciones en las cuales exista riesgo de insuficiencia renal. El balance riesgo/beneficio de este fármaco es claramente favorable en la mayoría de los pacientes diabéticos, especialmente cuando adicionalmente se cumplen cabalmente con los cambios en el estilo de vida.

A diferencia de otros fármacos novedosos, la eficacia y seguridad de la metformina ha superado la prueba del tiempo asombrando a la comunidad científica con sus potenciales usos en investigación y ello es razón suficiente para utilizarla racional y apropiadamente en todo paciente que la amerite por sus beneficios adicionales potenciales.

En resumen, la metformina es una molécula que continuamente se reinventa por sí misma y, al igual que los mejores vinos, el paso de los años no ha

hecho otra cosa que fortalecer sus cualidades e introducir un posible efecto favorable sobre el envejecimiento, el tiempo lo dirá.

### Referencias

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M ET AL. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140-49.
2. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2016 executive summary. *Endocr Pract*. 2016;22(1):84-113.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
4. Landin K, Tengborn L, Smith U. Treating insulin resistance in hypertension with metformin reduces both blood pressure and metabolic risk factors. *J Intern Med*. 1991;229(2):181-87.
5. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of Type 2 Diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
6. Del Barco S, Vazquez-Martin A, Cufi S, Oliveras-Ferraro C, Bosch-Barrera J, Joven J, Martin-Castillo B, Menendez JA. Metformin: multi-faceted protection against cancer. *Oncotarget*. 2011;2(12):896-917.
7. Gong L, Goswami S, Giacomini KM, Altman RB, Klein TE. Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22(11):820-27.
8. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)*. 2012;122(6):253-70.
9. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001;108(8):1167-74.
10. Rena G, Pearson ER, Sakamoto K. Molecular mechanism of action of metformin: old or new insights? *Diabetologia*. 2013;56(9):1898-906.
11. Bridges Effects of metformin and other biguanides on oxidative phosphorylation in mitochondria. *Biochem J*. 2014;462:475-487.
12. Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Metformin: Current knowledge. *J Res Med Sci*. 2014 Jul; 19(7): 658-664.
13. Bromage DI, Yellon DM. The pleiotropic effects of metformin: time for prospective studies. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:109.
- 14.- Cicero AF, Tartagni E, Ertek S. Metformin and its clinical use: new insights for an old drug in clinical practice. *Arch Med Sci*. 2012;8(5):907-17.
15. Anabtawi A, Miles JM. Metformin: non-glycemic effects and potential novel indications. *Endocr Pract*. 2016;22(8):999-1007.
16. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med*. 1996;334(9):574-9.
17. Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet*. 1996;30(5):359-71.
- 18.- Schwartz SL, Gordi T, Hou E, Cramer M, Heritier M, Cowles VE. Clinical development of metformin extended-release tablets for type 2 diabetes: an overview. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4(9):1235-43.
19. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-

## METFORMINA, EL FÁRMACO PARADIGMA DEL SIGLO XXI

- blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med.* 1997;103(6):491-7.
20. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA.* 2014;312(24):2668-2675.
  21. Lalau JD, Arnouts P, Sharif A, De Broe ME. Metformin and other antidiabetic agents in renal failure patients. *Kidney Int.* 2015;87(2):308-322.
  22. Stanton RC. Metformin Use in Type 2 Diabetes Mellitus With CKD: Is it time to liberalize dosing recommendations? *Am J Kidney Dis.* 2015;66(2):193-95.
  23. Guillausseau PJ. Influence of oral antidiabetic drugs compliance on metabolic control in type 2 diabetes. A survey in general practice. *Diabetes Metab* 2003;29(1):79-81.
  24. Levy J, Cobas RA, Gomes MB. Assessment of efficacy and tolerability of once-daily extended release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2010;2:16.
  25. Florez H, Luo J, Castillo-Florez S, et al. Impact of metformin induced gastrointestinal symptoms on quality of life and adherence in patients with type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2010;122(2):112-20.
  26. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *J Clin Pharmacol* 199;48:643-648.
  27. Hong J, Zhang Y, Lai S, Lv A, Su Q, Dong Y et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1304-11.
  28. American Diabetic Association. Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 1):S52-S59
  29. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
  30. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPAREG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-28.
  31. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo Segura M, Roqué i Figuls M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD002966. DOI: 10.1002/14651858.CD002966.pub3.
  32. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011 ; 13: 221-8
  33. Rojas LB, Gomes MB. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2013 Feb 15;5(1):6.
  34. Ramachandran A, Snehalatha C, Mukesh M: Indian diabetes prevention programme (IDPP). the Indian diabetes prevention programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia.* 2006, 49: 289-297.
  35. Wenying Y, Lixiang L, Jinwu Q, Guangwei L, Zhiqing Y, Xiaoren P. The preventive effect of acarbose and metformin on the IGT population from becoming diabetes mellitus: a 3-year multicenter prospective study. *Chin J Endocrinol Metab* 2001;17:131-34.
  36. Diabetes Prevention Program Research Group: 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet.* 2009;374 (9702): 1677-86.
  37. de Aguiar LG, Bahia LR, Villela N, Laflor C, Sicuro F, Wiernsperger N, Bottino D, Bouskela E. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type 2 diabetic patients with metabolic syndrome and normal glucose tolerance. *Diabetes Care.* 2006;29:1083-1089.
  38. Kinaan M, Ding H, Triggle CR. Metformin: An Old Drug for the Treatment of Diabetes but a New Drug for the Protection of the Endothelium. *Med Princ Pract.* 2015;24(5):401-15.
  39. El Messaoudi S, Rongen GA, de Boer RA, Riksen NP. The cardioprotective effects of metformin. *Curr Opin Lipidol.* 2011;22(6):445-53.
  40. Forouzanmehr F, Salazar G, Patrushev N, Xiong S, Hilenski L, Fei B, Alexander RW. Metformin beyond diabetes: pleiotropic benefits of metformin in attenuation of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2014 Dec;3(6):e001202. doi: 10.1161/JAHA.114.001202.
  41. From AM, Leibson CL, Bursi F, Redfield MM, Weston SA, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Roger VL. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population. *Am J Med* 2006;119:591-599
  42. Lombardi C, Spigoni V, Gorga E, Dei Cas A. Novel insight into the dangerous connection between diabetes and heart failure. *Herz.* 2016;41(3):201-207.
  43. Kasznicki J, Drzewoski J. Heart failure in the diabetic population - pathophysiology, diagnosis and Management. *Arch Med Sci.* 2014;10(3):546-56.
  44. Ekeruo IA, Solhpour A, Taegtmeier H. Metformin in Diabetic Patients with Heart Failure: Safe and Effective? *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2013;7(6):417-422.
  45. Fácila L, Fabregat-Andrés Ó, Bertomeu V, Navarro JP, Miñana G, García-Blas S, Valero E, Morell S, Sanchis J, Núñez J. Metformin and risk of long-term mortality following and admission for acute heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2016 Jun 23. [Epub ahead of print].
  46. Hippisley-Cox J, Coupland C. Diabetes treatments and risk of heart failure, cardiovascular disease, and all cause mortality: cohort study in primary care. *BMJ.* 2016 Jul 12;354:i3477.
  47. Moghetti P. Insulin resistance: what is its role in the polycystic ovary syndrome? *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002;9:444-450.
  48. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2003;361:1894-1901.
  49. Naderpoor N, Shorakae S, de Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2015;21(5):560-74.
  50. Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio Jr F. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev* 2009;30:1-50.
  51. Tosca L, Solnais P, Ferre P, Fougelle F, Dupont J. Metformin induced stimulation of adenosine 5-monophosphate-activated protein kinase (PRKA) impairs progesterone secretion in rat granulosa cells. *Biol Reprod* 2006;75:342-351.
  52. Piwkowska A, Rogacka D, Jankowski M, Dominiczak MH, Stepniński JK, Angielski S. Metformin induces suppression of NADPH oxidase activity in podocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;393(2):268-73.
  53. Taheri N, Azarmi Y, Neshat M, Garjani A, Doustar Y. Study the effects of metformin on renal function and structure after unilateral ischemia-reperfusion in rat. *Res Pharm Sci.* 2012;7:274.
  54. Kim J, Shon E, Kim CS, Kim JS. Renal podocyte injury in a rat model of type 2 diabetes is prevented by metformin. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:210821.
  55. Amador-Licona N, Guizar-Mendoza J, Vargas E, Sanchez-Camargo G, Zamora-Mata L. The short-term effect of a switch from glibenclamide to metformin on blood pressure and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res.* 2000;31:571-75.
  56. Ding Y, Choi ME. Autophagy in diabetic nephropathy. *J Endocrinol.* 2015;224(1):R15-30.
  57. Kim J, Kundu M, Viollet B, Guan KL. AMPK and mTOR regula-

- te autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nature Cell Biology*. 2011; 13:132–141.
58. Allin KH, Nielsen T, Pedersen O. Mechanisms in endocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(4):R167-77.
  59. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90(3):859-904.
  60. Hur KY, Lee M-S. New mechanisms of metformin action: Focusing on mitochondria and the gut. *J Diabetes Investig* 2015;6:600–609.
  61. Mulherin AJ, Oh AH, Kim H, Grieco A, Lauffer LM, Brubaker PL. Mechanisms underlying metformin-induced secretion of glucagon-like peptide-1 from the intestinal L cell. *Endocrinology*. 2011;152(12):4610-19.
  62. Maida A, Lamont BJ, Cao X, Drucker DJ. Metformin regulates the incretin receptor axis via a pathway dependent on peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  in mice. *Diabetologia*. 2011;54:339–349.
  63. Lindsay JR, Duffy NA, McKillop AM, Ardill J, O'Harte FP, Flatt PR, Bell PM. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV activity by oral metformin in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2005;22(5):654-57.
  64. Napolitano A, Miller S, Nicholls AW, Baker D, Van Horn S, Thomas E, Rajpal D, Spivak A, Brown JR, Nunez DJ. Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2014;9(7):e100778.
  65. Azoulay L, Yin H, Filion KB, et al. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study. *BMJ* 2012; 344: e3645.
  66. Gong Z, Aragaki AK, Chlebowski RT, Manson JE, Rohan TE, Chen C et al. Diabetes, metformin and incidence of and death from invasive cancer in postmenopausal women: Results from the women's health initiative. *Int J Cancer*. 2016;138(8):1915-27.
  67. Song I-S, Hang J, Lee HK. Metformin as an anticancer drug: A Commentary on the metabolic determinants of cancer cell sensitivity to glucose limitation and biguanides. *J Diabetes Invest* 2015;6:516-18 [Comentarios].
  68. Chae YK, Arya A, Malecek MK, Shin DS, Carneiro B, Chandra S et al. Repurposing metformin for cancer treatment: current clinical studies. *Oncotarget*. 2016 Mar 19. doi: 10.18632/oncotarget.8194. [Epub ahead of print].
  69. Purnell JQ, Zinman B, Brunzell JD; DCCT/EDIC Research Group. The effect of excess weight gain with intensive diabetes mellitus treatment on cardiovascular disease risk factors and atherosclerosis in type 1 diabetes mellitus results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC) Study. *Circulation*. 2013; 127: 180-187.
  70. Liu W, Yang XJ. The Effect of Metformin on Adolescents with Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:3854071.
  71. Purnell JQ, Dev RK, Steffes MW, et al. Relationship of family history of type 2 diabetes, hypoglycemia and auto antibodies to weight gain and lipids with intensive and conventional therapy in DCCT. *Diabetes*. 2003; 52: 2623-2629.
  72. Bjornstad P, Snell-Bergeon JK, Nadeau KJ, Maahs DM. Insulin sensitivity and complications in type 1 diabetes: New insights. *World J Diabetes*. 2015;6(1):8-16.
  73. EMERALD: effects of Metformin on cardiovascular function in adolescents with Type 1 diabetes, <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01808690>
  74. Metformin Vascular Adverse Lesions in Type 1 Diabetes (REMOVAL) trial (NCT01483560)
  75. Metformin Therapy for Overweight Adolescents With Type 1 Diabetes (NCT01881828)
  76. Effect of Metformin on Vascular and Mitochondrial Function in Type 1 Diabetes (MeT1, NCT01813929).
  77. Pitocco D, Zaccardi F, Tarzia P, Milo M, Scavone G, Rizzo P et al. Metformin improves endothelial function in type 1 diabetic subjects: a pilot, placebo-controlled randomized study. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(5):427-31.
  78. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA*. 2014;312(24):2668-75.
  79. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism*. 2016;65(2):20-29.
  80. May M, Schindler C. Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2016;7(2):69-83.
  81. Filioussi K, Bonovas S, Katsaros T. Should we screen diabetic patients using biguanides for megaloblastic anaemia? *Aust Fam Physician* 2003;32: 383–384.
  82. Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med* 2006;166:1975–1979.
  83. Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, Spungen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care* 2000;23: 1227–1231.
  84. Buvat DR. Use of metformin is a cause of vitamin B deficiency. *Am Fam Physician* 2004;69:264–266.
  85. Liu Q, Li S, Quan H, Li J. Vitamin B 12 status in metformin treated patients: systematic review. *PLoS One* 2014;9(6), e100379.)
  86. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care* 2017;40 (Suppl. 1):S64–S7.

## Agnesia renal izquierda en paciente con quiste renal derecho gigante

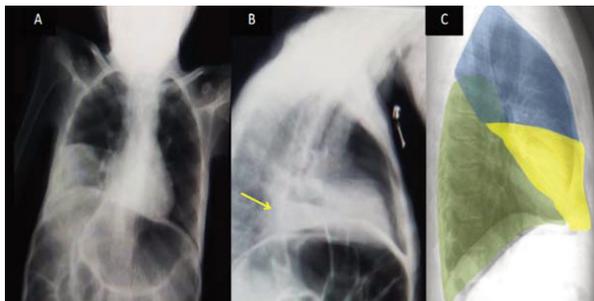
Asanty Cabrera\*



Paciente masculino de 15 años quien cursa asintomático y acude al centro por presentar traumatismo de abdomen leve. Los hallazgos al solicitar estudios de imágenes en vista del episodio traumático. **A:** Agnesia renal izquierda. **B:** Quiste renal derecho gigante (aumento terapia de soporte), actualmente se encuentra en plan quirúrgico.

## Neumonía a focos múltiples

Careli Ascanio\*



Paciente de 39 años de edad, con clínica de NAC que impresiona de lóbulo medio aunque no deja signo de la silueta, se comprueba por ECO que afecta lóbulo medio e inferior. **A:** RX PA donde se evidencia radiopacidad en base derecha. **B:** Rx lateral con radiopacidad que impresiona de lóbulo inferior. **C:** Representación gráfica de lóbulos de pulmón derecho.

\* Servicio de Medicina Interna - Hospital Domingo Luciani. Caracas, Venezuela.

## Cuidados del enfermo al final de la vida: actuación del médico internista

*Luis Claudio Urosa Páez\**

### **Resumen**

*La atención del enfermo terminal constituye un reto para el médico internista; a menudo se presentan síntomas como el dolor y otros que ocasionan sufrimiento al paciente. La medicina paliativa constituye una excelente opción para el alivio con un sentido de compasión. En ocasiones se puede requerir la sedación paliativa. La difusión de la eutanasia (suprimir la vida del enfermo) y del suicidio asistido como solución al sufrimiento, que ha sido propuesta en diversos países y en algunos se practica, atenta contra la dignidad del enfermo, va en contra de la esencia de la medicina al convertir al médico en un "matador." El papel de los familiares es fundamental en la atención del paciente sufriente.*

**Palabras clave:** *persona; compasión; medicina paliativa; sufrimiento; ética; eutanasia; suicidio asistido; dignidad; moralidad interna; respeto a la vida.*

### **The rol of the Internist in the care of the terminal patient**

#### **Abstract**

*This is a challenge for the specialist in internal medicine. The terminal patient has often symptoms like pain and others which cause suffering. Paliative medicine is an excellent option for alleviating these symptoms with a sense of compassion. Some times paliative sedation can be required. In some countries euthanasia and assisted suicide as a solution to suffering has been proposed and practiced this attempts against the dignity of the patient, goes against de essence of medicine by converting the physician in a "killer" . The rol of the family es fundamental in the care of these patients who suffer.*

**Key words:** *compassion; palliative medicine; suffering; ethics, euthanasia; assisted suicide; dignity; internal morality; respect to life.*

En el ejercicio del médico, cualquiera que sea su especialidad y del internista en particular, nos encontramos con pacientes cuya enfermedad ha progresado, no hay una curación definitiva, la muerte se vislumbra próxima y se acompaña de diversos sufrimientos tales como: dolor, disnea, vómitos, debilidad, trastornos neurocognitivos, etc.

La frecuencia de pacientes con cáncer, cardiopatías, trastornos neurológicos o enfermedad renal crónica entre otras, va en aumento; le corresponde al médico internista con una aproximación integral,

---

\* Médico Internista. Hospital Universitario de Caracas, Venezuela

---

## **CUIDADOS DEL ENFERMO AL FINAL DE LA VIDA: ACTUACIÓN DEL MÉDICO INTERNISTA**

atender a estos enfermos, en equipo con otros especialistas y profesionales de la salud.

Uno de los síntomas que ocasionan mas sufrimiento a nuestros enfermos es el dolor, el cual puede ser somático y/o visceral con sus componentes psíquicos, y cuya etiología y fisiopatología debemos conocer muy bien para un tratamiento adecuado y eficaz. En ocasiones no es fácil su terapia, pero hoy en día disponemos de fármacos (analgésicos, anestésicos), de sistemas de administración de los mismos y de especialistas que nos permiten aliviar o suprimir totalmente el dolor de estos enfermos. También disponemos de antieméticos, sistemas para administrar oxígeno, de alimentación, con los cuales aunque no logremos la curación, podemos ayudar a llevar la enfermedad en sus etapas avanzadas.

El surgimiento del “Hospice Movement” en Inglaterra promovido por la Dra. Cicely Saunders<sup>(1)</sup> hace pocas décadas, abrió una puerta para el cuidado de los pacientes con enfermedades avanzadas o terminales y ha sido el fundamento para el desarrollo de la medicina paliativa, la cual es una excelente opción de atención para estos enfermos. No hay duda de que los pacientes con enfermedades avanzadas, no curables, necesitan una actitud de COMPASIÓN, por parte del médico, que implica ser empáticos con ellos y también con los familiares y que nos mueve a poner todos nuestros conocimientos científicos y éticos así como de los recursos disponibles para aliviar el sufrimiento. Así en pacientes con cáncer avanzado con metástasis óseas podemos recurrir a los analgésicos tales como opiáceos, sedantes, bifosfonatos, antieméticos (ondasetrón) y a especialistas en medicina paliativa, de terapia del dolor o de la psiquiatría para dar el mayor apoyo a estos pacientes.

Un concepto importante es el de la “sedación paliativa/sedación terminal” entendiéndose esta como “la maniobra destinada al alivio de los síntomas refractarios que pueden aparecer en el contexto del enfermo que se halla al final de la vida”<sup>(2)</sup> y que puede estar indicada entre 20 al 25% de los pacientes en situación de agonía.

Entre las indicaciones más frecuentes se encuentran condiciones de: dolor, disnea, delirium, estrés emocional; debe constatarse en la historia clínica la necesidad del tratamiento, debe haber un consentimiento explícito (no necesariamente escrito) y debe quedar muy claro que no es una eutanasia encubierta ya que hay una diferencia en el objetivo, la indicación y el procedimiento con un profundo respeto ético<sup>(2,3)</sup>.

En las últimas décadas se ha levantado un movimiento en varios países promoviendo la práctica de la eutanasia y del suicidio asistido como una alternativa para el paciente que sufre y no desea vivir<sup>(4)</sup>. Se define a la eutanasia como “la conducta que busca terminar con la vida de una persona con alguna enfermedad grave para suprimir sus sufrimientos”. En un intento de manipulación del lenguaje algunos usan los términos eutanasia activa y pasiva confundiendo medidas como sedación paliativa o el no usar medios desproporcionados que no buscan matar al enfermo, aunque de ellos se derive que la existencia del paciente pueda acortarse. En la eutanasia activa el médico administra dosis letales de fármacos (barbitúricos, opiáceos, otros sedantes, cloruro de potasio) con la finalidad explícita de acabar con la existencia del paciente o de acelerar la muerte. En la eutanasia pasiva se omiten medidas necesarias para sobrevivir como la alimentación, hidratación o algunos medicamentos con la intencionalidad de acelerar la muerte del enfermo. El llamado suicidio asistido consiste en facilitar al paciente algún fármaco en cantidades suficientes para que este al tomarlo ponga fin a su existencia.

Aunque a lo largo de la historia de la humanidad han existido pueblos que han practicado el dar muerte a ancianos, recién nacidos deformes, heridos de guerra, así como la práctica del suicidio<sup>(4)</sup>, hubo personajes como Pitágoras, Hipócrates, Galeno quienes defendieron el valor de la vida humana de lo cual un ejemplo patente es el Juramento Hipocrático.

En nuestra cultura contemporánea conocemos la terrible experiencia durante el régimen nacional-socialista (nazi) el cual implantó un programa de exterminio de aquellos considerados como

“existencias carentes de valor” aunque la ideología era distinta de los que en la actualidad promueven esta práctica. Los médicos nazis quienes mataron a millones de personas, lo hicieron obedeciendo las leyes del estado que tomaron primacía sobre la ética médica en función de lo que consideraron el bien de la mayoría. Un aprendizaje del Juicio de Nuremberg es que hay cosas que no se deben hacer<sup>(6)</sup>.

Así como la eutanasia irrespeta a la persona y su dignidad, el llamado encarnizamiento u obstinación terapéutica, por la cual se toman acciones diagnósticas o terapéuticas fútiles, esto es, innecesarias, no conducentes a beneficiar al enfermo y que acarrear molestias y gastos innecesarios, es también un irrespeto al paciente y está reñida con la ética médica.

El propósito de la medicina es el de curar, aliviar o consolar que siempre debe cumplir y hay una línea que no podemos pasar, la de sanador a “matador”<sup>(7)</sup>. “Este asunto (la eutanasia) toca a la medicina en su propio centro moral; si este centro moral colapsa, si el médico se convierte en un matador, o sencillamente licenciado para matar, la profesión y por lo tanto cada médico nunca más volverán a tener la confianza y el respeto como sanador, confortador y protector de la vida en toda su fragilidad”<sup>(7)</sup>. La medicina tiene una moralidad interna que la define como un llamado (vocación) profesional de curar. Es cierto que en ocasiones los médicos no hacen todo lo suficiente para calmar el sufrimiento del paciente con enfermedad terminal, pero la eutanasia y el suicidio asistido piden demasiado a un ser cuya vocación es sanar. A esto se unen las limitaciones que tenemos los médicos en nuestra falibilidad, la posibilidad de equivocarnos y tomar decisiones como la de aniquilar una vida humana que pensamos está en situación irreversible y terminal y no lo es.

Aunque hay que comprender las circunstancias que condicionan la solicitud por parte del paciente de que se acelere su muerte, la respuesta no está en el recurso al suicidio asistido o la eutanasia. “El recurso moral es el de la afirmación inequívoca de las obligaciones del médico de practicar una analgesia competente, comprender porque el paciente

pide la muerte y quitar esas razones en un programa de cuidado paliativo”<sup>(8)</sup>.

No hay duda de que vivimos en la llamada “cultura de la muerte” la cual tiene diversas manifestaciones y una de ellas es la promoción de la eutanasia y del suicidio asistido en ocasiones pensando que ese ser es menos humano o menos digno de vivir; debemos considerar que “destruir una vida es destruir al ser humano que la vive”<sup>(8)</sup>.

En nuestro Código de Deontología Médica vigente, en los artículos 74 a 84 se explica claramente el deber del médico de atender al enfermo en situación terminal, de respetar su dignidad de persona, su voluntad de no aceptar tratamientos innecesarios, de utilizar los medios necesarios para calmar el dolor y cualquier sufrimiento y de respetar la vida”... No puede en ninguna circunstancia, provocar deliberadamente la muerte del enfermo aún cuando este o sus familiares lo soliciten, como tampoco puede colaborar o asistir al suicidio del paciente instruyéndolo y/o procurándole un medicamento en una dosis letal”<sup>(9)</sup>.

La Asociación Médica Mundial en su declaración sobre la eutanasia en 1988 y 2002<sup>(10)</sup> establece que “El acto deliberado de poner fin a la vida de un paciente, aunque sea por voluntad propia o a petición de sus familiares es contraria a la ética. Ello no impide al médico respetar el deseo del paciente de dejar que el proceso natural de la muerte siga su curso...”

El *American College of Physicians* en su manual de ética está en contra de la eutanasia y del suicidio asistido, ya que esto traería graves consecuencias en la confianza del paciente, puede usarse en pacientes vulnerables, incluyendo los pobres, los discapacitados o los que no pueden hablar por si mismos<sup>(11)</sup>.

En naciones en las cuales se ha legalizado la eutanasia, como Holanda y Bélgica, se comenzó practicándola para aliviar el dolor o sufrimiento del enfermo (“casos clásicos”) y hoy se ha extendido a personas como niños con malformaciones, personas con crisis existencial, entre otras situaciones.

---

## **CUIDADOS DEL ENFERMO AL FINAL DE LA VIDA: ACTUACIÓN DEL MÉDICO INTERNISTA**

Un aspecto fundamental en la atención del paciente en las circunstancias mencionadas es la participación de la familia en los cuidados, en el acompañamiento con una auténtica manifestación de afecto que tiene un valor y una acción terapéutica real, minimizando los sentimientos de depresión, de rabia o de pérdida de la esperanza.

Por otra parte, tanto el paciente como sus familiares necesitan ese acompañamiento por parte del médico y de los otros profesionales sanitarios (enfermería, terapia respiratoria, psicólogos, etc) en el sentido de ir más allá de un papel exclusivamente “técnico”, con visitas relámpago, a veces solo hasta la puerta de la habitación, evadiendo el encuentro con el enfermo y su sufrimiento.

Finalmente con una aproximación integral, holística, a la persona con enfermedad avanzada hemos de tomar en cuenta su dimensión espiritual, su sentido de trascendencia, su vivencia religiosa, siempre con un profundo respeto a sus convicciones y a su libertad, facilitándole la atención espiritual-religiosa de acuerdo a sus creencias<sup>(12)</sup>.

En conclusión la dignidad de la persona humana que se mantiene aún en las condiciones de salud más adversas, debe ser respetada por el médico a través de una actitud de compasión procurando el bien y aliviando el sufrimiento; producir la muerte del enfermo nos convierte en matadores de nuestros pacientes y del corazón mismo de nuestra profesión<sup>(13)</sup>.

### **Referencias**

1. Du Boulay S. Cicely Saunders, Fundadora del movimiento Hospice de Cuidados paliativos. Ed. Palabra., S.A. 2011 Madrid
2. Aspectos éticos de la sedación en cuidados paliativos. Sociedad Española de Cuidados paliativos. 2002. [www.unav.cdeb.es](http://www.unav.cdeb.es)
3. Sulmasy D et al Paliative therapy of last resort and assisted suicide. *Ann Int. Med* 2000; 133(7): 562-563; 564-565
4. Emmanuel E et al :Attitudes and practices of Euthanasia and Physician assisted Suicide in the U S , Canada and Europe. *JAMA* 2016; 316(1).doi10.11001/JAMA2016 .8499
5. Sgreccia E; manual de bioética I. 4ª Edición; 2007 BAC.
6. Pellegrino E D the nazi doctors and Nuremberg: some Moral Lessons revisited. *Ann Int. Med.* editorial .1997(127):307-308
7. Thomasma D.C., Kissell J.L., editors. The health care Professional as friend and healer. Building on the work of E D Pellegrino. Georgetown University press.2000
8. Stith R. la vida considerada como cosa: un error norteamericano fundamental. en Cuadernos de bioética 2005;XVI
9. Código de Deontología Médica; Federación Médica Venezolana, 2005
10. Declaración de la AMM sobre la eutanasia 2002. [www.AMM.org](http://www.AMM.org)
11. Ethics manual, sixth edition, American College of Physicians. *Ann Int. Med;* 2012; 156; 73-104
12. Urosa C. La relación médico-paciente: centro de la actitud ética del médico. *Bioética del encuentro clínico.* Editorial Académica Española; 2013
13. Gaylin W, Kass L.R., Pellegrino E.D. and Seigler M. “doctors must not kill”*JAMA*,259; (1988) 2139-2140.

# Autocuidado y Adherencia al Tratamiento en pacientes con Diabetes Mellitus del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Dr. Ángel Larralde

Victor A. Oliveira M.\*, Susan Trujillo\*

## Resumen

**Introducción:** La diabetes mellitus afecta a gran parte de la población mundial, por lo que educar al paciente con medidas de autocuidado y manejo de la enfermedad es hoy en día la primera opción en los pasos de la terapéutica. **Objetivo:** Determinar la relación entre el autocuidado y la adherencia al tratamiento en pacientes con diabetes, que acuden al servicio de medicina interna, del Hospital Universitario Dr. Ángel Larralde.

**Materiales y Métodos:** investigación no experimental, descriptiva, muestra no probabilística. Se empleó el instrumento "Summary of Diabetes Self-Care Activities measure (SDSCA)", en pacientes que cumplían criterios de inclusión. Se realizó análisis estadístico empleando el programa estadístico SPSS versión 20. **Resultados:** se aplicó el instrumento a 100 pacientes, durante el periodo de enero a julio del año 2016, con una edad promedio de  $55,35 \pm 12,52$  años y distribución según el sexo de 57% sexo masculino y 43% femenino, con una tasa de adherencia a la medicación de  $76,86\% \pm 32,1$  en la población de estudio. Un 63,33% de los pacientes refiere no conocer qué representa la hemoglobina glicada (HbA1c), así como la frecuencia de su determinación (96,67%).

**Conclusión:** En el grupo de estudio de pacientes con diabetes se determinó buena relación entre el autocuidado y la tasa de adherencia al tratamien-

to, así como el buen cumplimiento de la alimentación y medidas de automonitoreo de glicemia. Se evidenció tener un nivel de conocimiento bajo respecto al test de HbA1c y las metas de buen control glicémico.

**Palabras clave:** diabetes; autocuidado; adherencia; tratamiento.

**Self-care and adherence to treatment in patients with Diabetes Mellitus of Internal Medicine, University Hospital Dr. Angel Larralde**

## Abstract

**Introduction:** Diabetes mellitus affects a broad part of the worldwide population, which is why to educate and inform the patient ways of self-care and self-management is nowadays the first option in the therapeutic approach. **Objective:** to determine the relation between self-care and treatment adherence in patients with diabetes in the Internal Medicine Service of the University Hospital Dr. Ángel Larralde. **Methods and Materials:** non experimental, descriptive investigation with non probabilistic sample. The "Summary of Diabetes Self-Care Activities measure (SDSCA)" was used as instrument, applied to patients who met the inclusion criteria. The statistic analysis was made using SPSS statistics software, version 20. **Results:** the instrument was applied to 100 patients, in the period of January to July of 2016, with an average age of  $55,35 \pm 12,52$  years and sex distribution of 57% men and 43% female, with an adherence to treatment rate of  $76,86\% \pm 32,1$  in the study population. A

\* Servicio Medicina Interna. Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde". Instituto Venezolano de los Seguros Sociales. Universidad de Carabobo. Valencia - Venezuela

---

## AUTOCUIDADO Y ADHERENCIA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. ÁNGEL LARRALDE

*76% of patients referred not to know what glycosylated hemoglobin represents, neither frequency of its determination (96%). **Conclusions:** The studied population had a good relation between self-care and adherence to treatment, as with the implementation of a good diet regimen, and realization of self-monitoring of capillary glucose, with a low level of knowledge about Hb A1c test and treatment goals in the population of patients with diabetes.*

**Key words:** diabetes; self-care; adherence; treatment.

### Introducción

La diabetes mellitus, se define como un desorden metabólico, caracterizado por hiperglicemia crónica, disturbios en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, que resulta de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina<sup>(1,2)</sup>, siendo una enfermedad crónica compleja que requiere cuidado médico continuo, junto a estrategias de reducción de riesgos de tipo multifactorial, más allá de sólo el control glucémico<sup>(2,3,4)</sup>.

En vista de ser una enfermedad con gran impacto en salud pública, se ha propuesto educar e informar al individuo que la padezca, medidas de autocuidado y manejo de la enfermedad<sup>(2,5)</sup> como abordaje eficaz para lograr adecuada adherencia al tratamiento, con el propósito de controlar valores de glicemia y disminuir la posibilidad de presentar comorbilidades y complicaciones tanto agudas como crónicas. El concepto básico desarrollado por Orem<sup>(6)</sup> es que el autocuidado se define como el conjunto de acciones intencionadas que realiza la persona para controlar los factores internos o externos, que pueden comprometer su vida y desarrollo posterior. El autocuidado por tanto, es una conducta que realiza o debería realizar la persona para sí misma. En Estados Unidos de América, la Asociación Americana de Diabetes lo ha planteado como parte del manejo inicial y seguimiento en pacientes con diabetes, y ha sido incorporado en las guías de práctica clínica, debido que ha demostrado eficacia, mejoría de sobrevida, disminución de complicaciones como lo son la enfermedad

renal del diabético, retinopatía del diabético, podopatía diabética; y cumplimiento de las metas terapéuticas<sup>(2,5)</sup>.

Como lo establece Fernández y colaboradores<sup>(7)</sup> la educación participativa logra un efecto positivo en la toma de decisiones sobre hábitos y estilo de vida saludables, y en consecuencia en el control de la enfermedad. La capacidad de autocuidado está vinculada a múltiples variables que merecen atención de los profesionales de salud como lo propone Baquedano<sup>(8)</sup>, quien a su vez establece que a mayor nivel de conocimiento y educación mayor nivel de autocuidado. Marín y col<sup>(16)</sup> plantean en su trabajo de investigación que otras variables como la edad y tiempo con el diagnóstico de la enfermedad influyen en mayores conductas de autocuidado, así como el nivel de apoyo social y estatus socioeconómico. Respecto al nivel de conocimiento y autocuidado, el estudio de Alinest y col<sup>(17)</sup> reveló que la población de pacientes con diabetes tenía bajo nivel de conocimiento respecto a la hemoglobina glicada, y valores meta de glicemia propuestos por entes internacionales y también tenían insuficientes conductas de autocuidado, además llamó la atención la baja tasa de automonitoreo de la glicemia capilar en la población estudiada.

Las medidas de manejo y autocuidado incluyen la educación respecto a la patología, orientación terapéutica, información y grupos de apoyo, asesoramiento sobre cesación tabáquica, asesoramiento nutricional y sobre planes de actividad física, así como la enseñanza de la automedición de glicemia para mejor control metabólico y el alcance de las metas glicémicas propuestas<sup>(1,5)</sup>. El asesoramiento nutricional incluye desde cuáles alimentos puede consumir, como realizar una adecuada distribución de carbohidratos, abstención al consumo de azúcares refinadas, disminución en el consumo de grasas saturadas, entre otros. Así mismo, la medición de la glicemia capilar forma parte del autocontrol en el paciente con diabetes basado en el cumplimiento de metas propuestas por las guías internacionales, por lo cual se define el auto monitoreo de glicemia como aquellas mediciones de glicemia capilar realizadas por el paciente de acuerdo a lo indicado por su médico, y es un elemento esencial para el alcance de

metas terapéuticas así como evaluar riesgos de hipoglicemia, y debe ser realizado de acuerdo a las necesidades de cada paciente<sup>(1)</sup>. Igualmente el autocuidado en el paciente contempla la incorporación a una rutina de ejercicios, de acuerdo a las posibilidades del mismo e incluso previo a la valoración de un equipo multidisciplinario, de ameritarlo<sup>(2,5)</sup>.

En el servicio de medicina interna del Hospital Universitario Dr. Ángel Larralde, se evidencia gran afluencia de pacientes con complicaciones agudas y crónicas de la diabetes, ocasionadas por mal control metabólico, por lo que surge el presente trabajo de investigación, con el propósito de determinar la relación entre autocuidado y adherencia al tratamiento en pacientes con diabetes, obtener datos e información en nuestra población, en el periodo comprendido desde enero de 2016 a julio de 2016.

#### Objetivo General

Determinar la relación entre autocuidado y adherencia al tratamiento en pacientes con diabetes mellitus del servicio de medicina interna del Hospital Universitario Dr. Ángel Larralde, en el período comprendido desde enero a julio de 2016.

#### Objetivos específicos

- Determinar la tasa de adherencia al tratamiento en paciente que padecen diabetes mellitus del servicio de medicina interna, con distribución por edad, sexo y tiempo con diagnóstico de enfermedad, del Hospital Universitario Dr. Ángel Larralde.
- Conocer el nivel de autocuidado: cumplimiento del plan nutricional, realización de ejercicio, medición de glicemia, cuidado de los pies y hábito tabáquico en la población en estudio.
- Identificar el nivel de recomendaciones brindadas por el equipo de salud a la población de estudio.
- Establecer el grado de conocimiento respecto a metas de control metabólico, glicemia en ayunas, preprandial, postprandial y hemoglobina glicada A1c en la población estudiada.

#### Materiales y métodos

El presente trabajo de investigación parte del diseño de investigación no experimental, con principio descriptivo, y consta de una muestra no probabilística<sup>(9)</sup>, partiendo con el propósito de valoración de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus, del servicio de medicina interna, del Hospital Universitario Dr. Ángel Larralde, ubicado en la ciudad de Valencia, municipio Naguanagua, Estado Carabobo, Venezuela.

**Criterios de inclusión:** Se incluyen dentro de la presente investigación a todos aquellos pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 1 o tipo 2, con tratamiento farmacológico indicado al menos 3 meses previos al trabajo investigativo, que deseen y lleven consentimiento a participar en dicha investigación, con capacidad para responder al cuestionario realizado por el investigador.

**Criterios de exclusión:** Quedan excluidos de la investigación pacientes diabéticos con deterioro cognitivo que le impidiese responder a las preguntas realizadas por el investigador y aquellos con diabetes de reciente diagnóstico sin terapia farmacológica indicada.

#### Técnicas e instrumentos de recolección de la información: *Diabetes Self-Care Activities Measure (SDSCA)*, Instrumento. Modificado.

Los estudios demuestran que la SDSCA es una medida multidimensional del autocuidado de la diabetes, con una adecuada fiabilidad interna y test-retest, y las pruebas de validez y sensibilidad al cambio. El instrumento toma en cuenta múltiples aspectos del autocuidado en el paciente con diabetes, como alimentación, realización de ejercicio, medición de glicemia, cuidado de los pies, hábito tabáquico<sup>(10)</sup>.

El *Diabetes Self-Care Activities Measure (SDSCA)* consta de 18 preguntas divididas por secciones: dieta (alimentación), ejercicio, medición de glicemia, cuidado de los pies, cumplimiento de la medicación, hábito tabáquico, y preguntas relacionadas al nivel de recomendaciones provistas al paciente por parte de su equipo de salud. Las respuestas se expresan en número de días por semanas.

---

**AUTOCUIDADO Y ADHERENCIA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. ÁNGEL LARRALDE**

Para el análisis de los resultados se reporta en promedio de días por semana con desviaciones estándar, o igualmente expresado en proporción, tomando en cuenta 0 días =0% y 7 días =100%, donde a mayor número de días por semana o a mayor proporción, mayor nivel de autocuidado para cada una de las secciones, a excepción de la pregunta 4, correspondiente a la alimentación, donde a menor proporción mayor nivel de autocuidado<sup>(10)</sup>. A continuación se describe exactamente el *Diabetes Self-Care Activities Measure* - SDSCA (SUMARIO DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO DE TOOBERT Y COL, 2000).

EDAD: \_\_\_\_\_ GÉNERO: Masculino \_\_\_\_\_  
Femenino \_\_\_\_\_ DIAGNÓSTICO MÉDICO: \_\_\_\_\_  
TIEMPO CON EL DIAGNÓSTICO: \_\_\_\_\_  
OCUPACIÓN: \_\_\_\_\_

Marque con una "X" la opción que más se adapte a su situación en los últimos 7 días

**1-DIETA**

- 1) ¿En cuántos de los últimos SIETE DÍAS ha seguido un plan saludable de comida? 0 1 2 3 4 5 6 7
- 2) ¿En promedio, en el último mes, cuantos DIAS POR SEMANA ha seguido su dieta? 0 1 2 3 4 5 6 7
- 3) ¿En cuántos de los últimos SIETE DIAS ha comido 5 ó más raciones de frutas y vegetales? 0 1 2 3 4 5 6 7
- 4) ¿En cuántos de los últimos SIETE DIAS ha comido comidas altas en grasas tales como carnes rojas o productos lácteos sin desnatar? 0 1 2 3 4 5 6 7

**2-EJERCICIO**

- 5) ¿En cuántos de los últimos SIETE DIAS ha practicado al menos 30 minutos de actividad Física? (total de minutos de actividad continua incluido caminar) 0 1 2 3 4 5 6 7
- 6) ¿En cuántos de los últimos SIETE DÍAS ha participado en una sesión específica de ejercicio (como nadar, caminar, bicicleta) aparte de las que haga de su casa o como parte de su trabajo? 0 1 2 3 4 5 6 7

**3-TEST DE AZUCAR EN SANGRE**

- 7) ¿En cuántos de los últimos SIETE DIAS

hizo su control de glucosa? 0 1 2 3 4 5 6 7

- 8) ¿En cuántos de los últimos SIETE DIAS hizo el test de glucosa el número de veces recomendado por su centro de salud o médico tratante? 0 1 2 3 4 5 6 7

**4-CUIDADO DE LOS PIES**

- 9) ¿En cuántos de los últimos SIETE DIAS revisó sus pies? 0 1 2 3 4 5 6 7
- 10) ¿En cuántos de los últimos SIETE DIAS inspeccionó la parte interna de sus zapatos? 0 1 2 3 4 5 6 7

**5-TABACO**

- 11) ¿Ha fumado algún cigarrillo (incluso una bocanada) durante los últimos SIETE DIAS?  
0- NO  
1- SI .Si es que sí, cuantos cigarrillos fuma de promedio al día número. \_\_\_\_\_.

**6- MEDICACIONES**

- 12) ¿En cuántos de los últimos SIETE DIAS ha cumplido con la medicación recomendada? 0 1 2 3 4 5 6 7
- 13) ¿En cuántos de los últimos SIETE DIAS se ha puesto las inyecciones de insulina recomendadas? 0 1 2 3 4 5 6 7
- 14) ¿En cuántos de los últimos SIETE DIAS ha tomado el número de pastillas prescritas? 0 1 2 3 4 5 6 7

**Recomendaciones de autocuidado (Self-Care Recommendations)**

**1A. ¿Cuál de los siguientes te ha recomendado tu equipo de salud (doctor, enfermera, dietista o educador de la diabetes)? Marque las que correspondan:**

- a. Seguir un plan de dieta bajo en grasas.
- b. Seguir una dieta rica en carbohidratos complejos.
- c. Reducir el número de calorías que consume para perder peso.
- d. Comer mucha comida rica en fibra dietética.
- e. Comer mucho (al menos 5 raciones al día) de frutas y vegetales.
- f. Comer muy pocos dulces (por ejemplo: postre, sodas NO dietéticas, caramelos).
- h. No he recibido ningún consejo acerca de mi dieta por parte de mi equipo de salud.

**2A. ¿Cuál de los siguientes te ha recomendado tu equipo de salud (doctor, enfermera, dietista o educador de la diabetes)? Marque las que correspondan:**

- a. Realizar ejercicio de bajo nivel (como caminar) diariamente.
- b. Ejercicio continuo por al menos 20 minutos 3 veces a la semana.
- c. Incorporar ejercicios a mi rutina diaria (por ejemplo, subir escaleras en vez de usar el elevador, estacionar el vehículo a una cuadra de distancia, caminar).
- d. Incorporarme a alguna rutina de ejercicio específica.
- f. No he recibido ningún consejo acerca de ejercicio por parte de mi equipo de salud.

**3A. ¿Cuál de los siguientes te ha recomendado tu equipo de salud (doctor, enfermera, dietista o educador de la diabetes)? Marque las que correspondan:**

- a. Medir la azúcar en sangre empleando una gota de sangre de mi dedo.
- b. Medir la azúcar en sangre empleando una máquina que lea resultados.
- c. Medir la cantidad de azúcar en sangre.
- e. No he recibido ningún consejo acerca de medición de azúcar en sangre u orina por parte de mi equipo de salud.

**4A. ¿Cuál de los siguientes tratamientos para la diabetes le ha prescrito su doctor? Por favor, marque las que correspondan.**

- a. Una inyección de insulina 1 o 2 veces al día.
- b. Una inyección de insulina 3 o más veces al día.
- c. Pastillas para la diabetes y control de mis niveles sanguíneos de azúcar.
- d. No me ha sido indicado ni pastillas ni insulina para mi diabetes.

#### **Autoconocimiento**

15. ¿Conoce que representa la hemoglobina glicada A1c? a. Sí b. No
16. ¿Sabe usted cuales son las metas para alcanzar control metabólico en pacientes diabéticos? a. Sí b. No

17. ¿Sabe usted cada cuanto tiempo se debe realizar la HbA1c? a. Sí b. No

Análisis y presentación de los resultados: Para llevar a cabo el presente trabajo investigativo, bajo los principios de ética y bioética, se inició la recolección de información según un tema de interés en fuentes a disposición general; como libros, revistas, guías internacionales, tesis entre otros, para la realización de los primeros capítulos del estudio. Sistemáticamente se realizó la revisión y selección del instrumento para la medición de las variables tratando que su validación y confiabilidad sean altas teniendo en cuenta que la mayoría estén adaptadas a la población venezolana. De igual forma fue necesaria la modificación del mismo, previo conocimiento del comité de bioética e investigación, a fin de incorporar preguntas acerca de los niveles de conocimientos sobre control glicémico (metas de glicemia en ayunas, pre-postprandial y hemoglobina glicada A1c) y se tomó como respuesta correcta aquellas que concordaran con lo planteado en las guías de práctica clínica, tanto de la Asociación Americana de Diabetes como de la Asociación Latinoamericana de Diabetes.

Para la recolección de información se solicitó la aprobación por parte del Comité de Bioética y del Servicio de Medicina interna del Hospital Universitario Dr. Ángel Larralde para la aplicación de los diferentes instrumentos antes planteados. Se explicó previo llenado del consentimiento informado a los participantes que el presente es un trabajo de investigación y que los resultados servirán para proponer estrategias con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes con diagnóstico de diabetes. Se trabajó de la siguiente manera:

- 1) Aplicación del consentimiento informado.
- 2) Hoja de registro: donde los participantes ingresaron datos generales: edad, sexo, lugar de residencia, tiempo de diagnóstico, tratamiento, ocupación.
- 3) Aplicación de instrumento de “*Diabetes Self-Care Activities Measure*” (SDSCA) modificado.
- 4) Aplicación de cuestionario anexo de niveles de conocimiento respecto a la Hemoglobina glicada A1c y metas de valores de glicemia.

## AUTOCUIDADO Y ADHERENCIA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. ÁNGEL LARRALDE

Una vez aplicado el instrumento, se realizó introducción de los datos en una hoja de Excel. Se calcularon estadísticos descriptivos de tendencia central y de dispersión, frecuencias absolutas y relativas. Para el análisis estadístico se emplearon tablas de contingencia. Se hizo la prueba de Kolmogorov Smirnov para confirmar la distribución normal de las variables. Se aplicó la prueba de correlación de Spearman con las variables no paramétricas. El paquete estadístico utilizado fue IBM SPSS Statistic versión 20. El nivel de significancia estadística empleado fue  $P < 0,05$ .

### Resultados

La muestra estudiada estuvo constituida por 100 pacientes del servicio de medicina interna del Hospital Universitario Dr. Ángel Larralde en el periodo de enero a julio de 2016, con una distribución de 30% de pacientes de la emergencia ( $n=30$ ), 53% , pacientes de la consulta externa ( $n=53$ ) y 17% de hospitalización ( $n=17$ ), con edad promedio de  $55,35 \pm 12,52$  años y un tiempo de diagnóstico promedio de  $12,48 \pm 5,99$  años. La distribución según el género fue de 57% sexo masculino y 43% sexo femenino. Según el Diagnóstico Médico el 7% de los pacientes encuestados fue diagnosticado con Diabetes tipo 1 mientras que el 93% fue diagnosticado con Diabetes tipo 2.

Al analizar la adherencia al tratamiento en el total de pacientes encuestados se obtuvo que el promedio de días que cumplieron con la medicación prescrita fue de  $5,38 \pm 2,25$  días de la semana (proporcionalmente  $76,86\% \pm 32,1$ ). Así mismo, al

observar la distribución del cumplimiento de la medicación prescrita según la edad, resalta que el porcentaje de adherencia a la medicación más alto se encontró en el grupo entre 40 y 51 años con un promedio de adherencia de  $84,74\% \pm 27,78$ , se observó el menor promedio de adherencia en aquellos entre los 28 y 39 años con un  $64,71\% \pm 40,52$  de adherencia a la medicación prescrita. Con respecto a la aplicación de insulina en los últimos siete días, el promedio más alto de cumplimiento se vió entre los 40 y 51 años ( $84,82\% \pm 25,27$ ), siendo los pacientes con el promedio más bajo de adherencia a este tratamiento aquellos en edades entre los 76 y 88 años con una media de  $47,62\% \pm 41,24$ . Cuando se les preguntó sobre haber tomado el número de tabletas prescritas en los últimos siete días las personas consultadas, entre los 28 y 39 años de edad refirieron haber tomado las tabletas según lo indicado con un promedio de cumplimiento de  $88,57\% \pm 11,95$ ; siendo los pacientes entre 64 y 75 años quienes tuvieron el promedio más bajo de cumplimiento a este tratamiento ( $53,84\% \pm 44,85$ ) (Ver Tabla Nro. 1).

Se evidencia que las medias más altas de cumplimiento a cada tratamiento las presentan pacientes de sexo femenino y se observó en este grupo un cumplimiento promedio con la medicación recomendada de  $77,41\% \pm 34,32$ , en lo referente a la aplicación de insulina la media de cumplimiento fue de  $78,57\% \pm 33,45$ ; así mismo, en las mujeres se encontró el promedio más alto en lo referente a tomar todas las tabletas prescritas en los últimos 7 días ( $73,21\% \pm 35,32$ ) (Ver Tabla 2).

Tabla 1. Distribución de los pacientes según la medicación prescrita y la edad

Edad años	Pacientes n	Medicación 1		Medicación 2 *		Medicación 3 H	
		Días/Semana $\bar{X} \pm DE$	Proporción% $\bar{X} \pm DE$	Días/Semana $\bar{X} \pm DE$	Proporción% $\bar{X} \pm DE$	Días/Semana $\bar{X} \pm DE$	Proporción% $\bar{X} \pm DE$
28 a 39	10	4,60 $\pm$ 2,84	64,71 $\pm$ 40,52	4,71 $\pm$ 2,63	67,34 $\pm$ 37,54	6,20 $\pm$ 0,84	88,57 $\pm$ 11,95
40 a 51	23	5,65 $\pm$ 1,95	80,74 $\pm$ 27,78	5,94 $\pm$ 1,77	84,82 $\pm$ 25,27	6,11 $\pm$ 0,78	87,30 $\pm$ 11,17
52 a 63	45	5,42 $\pm$ 2,27	77,46 $\pm$ 32,45	5,32 $\pm$ 2,24	76,06 $\pm$ 31,95	4,56 $\pm$ 2,79	65,14 $\pm$ 39,79
64 a 75	17	5,59 $\pm$ 2,81	79,83 $\pm$ 31,16	5,80 $\pm$ 2,1	82,86 $\pm$ 29,97	3,77 $\pm$ 3,14	53,84 $\pm$ 44,85
76 a 88	5	4,80 $\pm$ 2,86	68,57 $\pm$ 40,91	3,33 $\pm$ 2,89	47,62 $\pm$ 41,24	5,75 $\pm$ 1,50	82,14 $\pm$ 21,43

\* 28% de los encuestados no aplicaba para esta pregunta  
H 33% de los encuestados no aplicaba para esta pregunta

Tabla 2. Distribución de los pacientes según la medicación prescrita y sexo

Edad años	Pacientes n	Medicación 1		Medicación 2 *		Medicación 3 H	
		Días/Semana X̄ ± DE	Proporción% X̄ ± DE	Días/Semana X̄ ± DE	Proporción% X̄ ± DE	Días/Semana X̄ ± DE	Proporción% X̄ ± DE
FEMENINO	43	5,42 ± 2,40	77,41 ± 34,32	5,50 ± 2,34	78,57 ± 33,45	5,13 ± 2,47	73,21 ± 35,32
MASCULINO	57	5,35 ± 2,14	76,44 ± 30,60	5,25 ± 2,11	75 ± 30,13	4,70 ± 2,63	67,10 ± 37,54

\* 28% de los encuestados no aplicaba para esta pregunta  
H 33% de los encuestados no aplicaba para esta pregunta

Con respecto a la medicación y al tiempo de diagnóstico de la enfermedad, al preguntarle a los encuestados en cuantos de los últimos siete días ha tomado la medicación recomendada se observó que la media más alta en el cumplimiento de la medicación estaba en aquellas personas entre 20 y 25 años (91,27% ± 14,81), siendo los pacientes entre 14 y 19 años de haber sido diagnosticados quienes presentaron el promedio más bajo de adherencia (66,39% ± 43,43). En lo referente a la aplicación de la inyección de insulina en los últimos siete días la media más alta de cumplimiento se observó en quienes tenían entre 20 y 25 años diagnosticados 88,31% ± 17,86), y aquellos que tenían entre 8 y 13 años los que presentaron el promedio de adherencia más bajo con respecto a la inyección de insulina con un 71,43% ± 33,88. En lo pertinente al cumplimiento del número de tabletas prescritas en los últimos siete días, el valor más significativo se encontró en el grupo de 20 a 25 años de diagnóstico con una media de 82,38% ± 38,74 (Ver Tabla Nro. 3).

En referencia al nivel de autocuidado de los pacientes con diabetes del servicio de medicina interna, del Hospital Universitario Dr. Ángel Larralde, según se indica en la tabla Nro 4, se observa que en los últimos 7 días la media de cum-

plimiento del régimen general de alimentación (preguntas 1 y 2) en el grupo de pacientes encuestados fue de 5,69 ± 1,50 días (81,29% ± 21,43); con respecto al régimen específico de alimentación (preguntas 3 y 4), los pacientes estudiados manifestaron haberlo cumplido en promedio 3,77 ± 1,46 días de la última semana (53,86% ± 20,86). En lo relativo al ejercicio se notó que solo lo realizaron en un promedio de 0,98 ± 0,75 días de la última semana (14 ± 10,71). Por otra parte lo que concierne al control de glicemia en sangre los pacientes manifestaron realizarlo en los últimos 7 días, en una media de 2,73 ± 1,87 días (39 ± 26,71). Al preguntar sobre el cuidado de los pies, los encuestados manifestaron hacerlo en un promedio de 4,95 ± 1,72 días a la semana (70,71 ± 24,57) (Ver tabla 4). Del total de la población solo 13% de los pacientes refirió tener hábito tabáquico, con un promedio de 11,53 ± 6,25 cigarrillos/día.

En lo concerniente a la actitud hacia las recomendaciones de autocuidado dadas por el equipo de salud se observó que el 100% de los encuestados del equipo de salud le había indicado medir la glicemia empleando una gota de sangre del dedo; el 82% manifestó haber recibido recomendación de seguir un plan de alimentación bajo en grasas y

Tabla 3. Distribución de los pacientes según la medicación prescrita y el tiempo de diagnóstico de la enfermedad

tx con el dx	Pacientes n	Medicación 1		Medicación 2 *		Medicación 3 H	
		Días/Semana X̄ ± DE	Proporción% X̄ ± DE	Días/Semana X̄ ± DE	Proporción% X̄ ± DE	Días/Semana X̄ ± DE	Proporción% X̄ ± DE
2 a 7	22	5,55 ± 1,95	79,22 ± 27,79	5,80 ± 1,7	82,85 ± 24,27	5,36 ± 2,01	76,62 ± 28,77
8 a 13	42	5,14 ± 2,33	73,47 ± 33,33	5 ± 2,37	71,43 ± 33,88	4,48 ± 2,73	63,94 ± 39,02
14 a 19	17	4,65 ± 3,04	66,39 ± 43,43	5,08 ± 2,78	72,53 ± 39,75	4,78 ± 2,82	68,25 ± 40,27
20 a 25	18	6,39 ± 1,04	91,27 ± 14,81	6,18 ± 1,25	88,31 ± 17,86	5,07 ± 2,71	82,38 ± 38,74
26 a 32	1	6	85,714	NA	NA	6	85,71

\* 28% de los encuestados no aplicaba para esta pregunta  
H 33% de los encuestados no aplicaba para esta pregunta

**AUTOCUIDADO Y ADHERENCIA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. ÁNGEL LARRALDE**

**Tabla 4. Nivel de autocuidado de Los pacientes con diabetes del servicio de medicina interna, del Hospital Universitario Dr. Ángel Larralde**

VARIABLES	Días/Semana X̄ ± DE	Proporción % X̄ ± DE
DIETA REGIMEN GENERAL (1Y2)	5,69 ± 1,50	81,29 ± 21,43
DIETA REGIMEN ESPECÍFICO (3 Y 4)	3,77 ± 1,46	53,86 ± 20,86
EJERCICIO (5 Y 6)	0,98 ± 0,75	14 ± 10,71
AZUCAR EN SANGRE (7 Y 8)	2,73 ± 1,87	39 ± 26,71
CUIDADO DE LOS PIES (9 Y 10)	4,95 ± 1,72	70,71 ± 24,57

realizar una sesión de ejercicio de bajo nivel (como caminar) diariamente; así mismo, el 72% de los pacientes indicó que le fue recomendado seguir un plan de alimentación rico en carbohidratos complejos, mientras que el 49% manifestó que su médico le prescribió insulina 1 o 2 veces al día. Solo el 9% indicó no haber recibido ningún consejo acerca de su nutrición por parte de su equipo de salud y un 6% dijo no haber recibido ningún consejo acerca de ejercicio por parte de su equipo de salud.

Al preguntarle a los encuestados sobre el conocimiento de algunos aspectos relevantes para personas con diabetes se percibió que el 76% no conoce qué representa la hemoglobina glicada A1c. El 86% no sabe cuáles son las metas para alcanzar el control metabólico mientras que el 96% no sabe cada cuanto tiempo se debe realizar la hemoglobina glicada A1c (Ver Tabla Nro 5).

**Tabla 5. Autoconocimiento sobre aspectos relevantes en pacientes con DM**

AUTOCONOCIMIENTO	SI		NO	
	f	%	f	%
Conoce que representa la hemoglobina glicada a1c?	24	24	76	76
Sabe usted cuales son las metas para alcanzar control metabólico en pacientes diabéticos?	14	14	86	86
Sabe usted cada cuanto tiempo se debe realizar la Hba1c?	4	4	96	96

Al analizar la correlación entre el cumplimiento de la medicación recomendada y las actividades de autocuidado en los pacientes investigados, se una correlación positiva muy baja con respecto a cumplimiento del régimen general de la dieta ( $\rho=0,078$ ) y el cuidado de los pies ( $\rho=0,118$ ); en lo referente al régimen específico de dieta ( $\rho=-0,017$ ), la actividad física o ejercicio ( $\rho=-0,016$ ) y control de glicemia en sangre ( $\rho=-0,092$ ) en una semana, la correlación fue negativa o inversa muy baja con respecto al cumplimiento de la medicación recomendada. En ninguno de los casos el valor de p fue menor que 0,05 por lo cual las relaciones estudiadas no fueron estadísticamente significativa (Ver Tabla Nro. 6).

**Tabla 6. Correlación entre el cumplimiento de la medicación recomendada y el seguimiento de las recomendaciones dadas por el equipo de salud**

VARIABLES	MEDICACIÓN 1 (medicación recomendada)		MEDICACIÓN 2 (inyección de insulina)		MEDICACIÓN 3 (tabletas prescritas)	
	$\rho$	P	$\rho$	P	$\rho$	P
DIETA REGIMEN GENERAL (1Y2)	0,078	0,441	0,097	0,417	0,046	0,736
DIETA REGIMEN ESPECÍFICO (3 Y 4)	-0,017	0,865	0,124	0,299	-0,107	0,428
EJERCICIO (5 Y 6)	-0,016	0,875	-0,086	0,472	-0,041	0,764
AZUCAR EN SANGRE (7 Y 8)	-0,092	0,364	-0,006	0,963	-0,082	0,543
CUIDADO DE LOS PIES (9 Y 10)	0,118	0,243	0,104	0,386	0,054	0,692

\* Correlación estadísticamente significativa ( $P < 0,05$ ) mediante la prueba de correlación de Spearman

**Discusión**

La diabetes es una enfermedad crónica, modificable, que afecta a gran parte de la población mundial y en vista de ser una enfermedad con gran impacto en salud pública, se ha propuesto educar e informar al individuo que la padezca, medidas de autocuidado y manejo de la enfermedad, con el propósito de garantizar la adherencia al tratamiento<sup>(1,5)</sup>.

En la población estudiada se evidenció una buena adherencia al tratamiento farmacológico, con un  $76,86 \pm 32,1\%$ , siendo similar a hallazgos de otros estudios como el de Beena<sup>(11)</sup>, Kirkman<sup>(12)</sup>, Kalyango<sup>(13)</sup> y Caro-Bautista<sup>(14)</sup>, demostrando que a

pesar de una buena adherencia a la medicación existe un porcentaje no despreciable, que no la cumple de forma adecuada, lo cual acarrea un riesgo mayor al paciente de presentar complicaciones agudas y/o crónicas de la diabetes.

El enfoque terapéutico de la diabetes se ha modificado a lo largo del tiempo y como lo proponen las guías clínicas internacionales<sup>(1,2,5)</sup> y no se centra únicamente en la terapia farmacológica sino en modificaciones del estilo de vida, igualmente haciendo partícipe al paciente en la toma de decisiones, fomentando conductas saludables que le permitan intervenir en el control de la diabetes, lo que aminora costos en salud pública. En la población estudiada el nivel de cumplimiento y seguimiento de un plan nutricional fue alto, con bajo consumo de grasas saturadas, y buena distribución de frutas y vegetales, con poco cumplimiento de una adecuada rutina de ejercicios, lo cual coincide con los hallazgos de Marín<sup>(15)</sup> y Caro-Bautista<sup>(14)</sup>, destacando como se menciona en las guías de la Asociación Americana de la Diabetes<sup>(2)</sup> que el cumplimiento de un adecuado régimen dietético y realización de sesiones de ejercicio físico es capaz de disminuir los valores de glicemia, de hemoglobina glicada A1c e incluso minimizar la dosificación de la terapia farmacológica.

De igual manera respecto a los controles de glicemia capilar la población estudiada refiere realizarlos, sin embargo, no cumplen con el número de los controles recomendados, lo cual resulta similar a los hallazgos de Marín<sup>(15)</sup> y Caro-Bautista<sup>(14)</sup> donde no hubo una adecuada adherencia a la realización de las inspecciones de glicemia capilar, lo que limita al momento de evaluar el cumplimiento de las metas terapéuticas, la eficacia de las recomendaciones del profesional de salud e incluso es un obstáculo para el ajuste de la dosis de los fármacos.

En cuanto al cuidado de los pies, se evidenció buena adherencia al cuidado de los mismos en la población estudiada al igual que lo demostrado por Marín<sup>(15)</sup>, y se concluye que es la principal medida preventiva de la podopatía diabética. Así mismo, se evidenció baja prevalencia de hábito tabáquico en la población, consecuente con hallazgos de Caro-

Bautista<sup>(14)</sup> y Marín<sup>(15)</sup> en consideración con la relación demostrada en guías internacionales entre el tabaquismo y su rol en el desarrollo de complicaciones, como el aumento del riesgo cardiovascular<sup>(1,2)</sup>.

De lo anteriormente expuesto se plantea la necesidad de informar al paciente con diabetes la importancia y beneficios que acarrearán el cumplimiento de conductas saludables como el seguimiento de un plan de dieta así como la incorporación a su rutina de unas sesiones de actividad física de acuerdo a sus posibilidades, como la caminata, inscribirse en gimnasia dirigida con el consentimiento de su médico tratante, e insistir en adecuado cuidado de los pies y en una adecuada realización del automonitoreo de los valores de glicemia lo que ha demostrado su impacto en la disminución del número de consultas, gastos en salud pública y mejor control de la enfermedad, evitando la aparición de comorbilidades y el desarrollo de complicaciones.

En el proceso de educación sobre la enfermedad y medidas de autocuidado juega un papel importante el profesional de salud, es por ello que se interrogó a la población estudiada respecto al grado de recomendaciones brindadas por su equipo de salud en cada una de las visitas, evidenciando a grandes rasgos buen nivel de información brindada al paciente, relacionada a fomentar actividades de autocuidado, como la medición de glicemia capilar, seguimiento de planes nutricionales. Se encontró baja tasa de pacientes sin recibir recomendaciones de autocuidado, y bajo nivel de educación respecto a la realización de actividad física. La evaluación del grado de información y consejos brindados al paciente con diabetes permite al profesional de salud valorar la eficacia de su función preventiva y educativa, como lo pone en evidencia Fernández y colaboradores<sup>(7)</sup>, donde una buena intervención docente e instructiva está relacionada con mejoría en el control metabólico y calidad de vida.

El conocimiento en el paciente con diabetes garantiza buen cumplimiento de conductas saludables, mejoría en la calidad de vida y adherencia terapéutica. Es por ello, que Alinest y col<sup>(16)</sup>, en una población venezolana valoraron los niveles de conocimiento respecto al test de hemoglobina glicada y

---

## **AUTOCUIDADO Y ADHERENCIA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. ÁNGEL LARRALDE**

automonitoreo de la glicemia capilar, evidenciando poca realización de controles de glicemia y desconocimiento general en la población respecto a que representa la hemoglobina glicada, lo cual coincide con los hallazgos de este estudio, donde la mayoría desconoce que representa, la frecuencia de su determinación y las metas de valores glicémicos, lo que puede estar relacionado a una poca disposición y tiempo del personal de salud durante la consulta a la enseñanza del paciente con diabetes, al grado socioeconómico y grado de instrucción del paciente, entre otras variables, las cuales no fueron determinadas en el presente trabajo. Este hallazgo llama la atención ya que representan la desinformación en el paciente con diabetes lo que contrasta con el alto nivel de recomendaciones provistas por el profesional de salud, como lo valora el instrumento empleado.

En rasgos generales, al valorar la relación entre autocuidado y adherencia al tratamiento en pacientes con diabetes, se evidencia buena relación entre el seguimiento de un adecuado plan de alimentación y la adherencia al tratamiento, no siendo correlacionable con alguna otra variable de estudio al igual que lo demostrado por Marín<sup>(15)</sup>, y observando esto se plantea reforzar las conductas de autocuidado que posee el paciente en la actualidad, promover otros elementos como una rutina de ejercicio frecuente, abstención al hábito tabáquico y enfatizar la autovigilancia de valores de glicemia capilar. Igualmente se demuestra que a pesar de una buena conducta educativa por parte del profesional de salud respecto a las medidas de autocuidado impartidas se observa baja frecuencia de cumplimiento por lo cual se plantea mantener una formación continua al paciente e identificar nuevos abordajes.

Dentro de las limitantes del presente trabajo de investigación se plantea el grado de subjetividad del instrumento aplicado. Igualmente, es ideal determinar valores de hemoglobina glicada A1c en la población estudiada y establecer el grado de control glicémico, a fin de compararlo con los datos obtenidos en la encuesta y funcionar como parámetro objetivo; sin embargo, en vista del costo de dicho estudio y ausencia de financiamiento no pudo ser determinada. Otra limitante es la valoración del nivel socioe-

conómico a la población de estudio, no valorada en la investigación por no formar parte de los objetivos planteados; sin embargo, en otros trabajos se ha demostrado la asociación entre menor nivel socioeconómico y menor adherencia.

Se demostró buena adherencia a la terapia farmacológica y cumplimiento de las normas nutricionales, baja frecuencia de hábito tabáquico, con bajo desempeño de las recomendaciones relacionadas a la realización de ejercicio indicadas por su grupo multidisciplinario de salud. Con la información obtenida se sientan las bases estadísticas, como diagnóstico poblacional, de la situación actual del Hospital Universitario Dr. Ángel Larralde, respecto al nivel de autocuidado y adherencia al tratamiento médico en pacientes con diabetes. Llama la atención el bajo nivel de conocimiento de la población de estudio respecto al test de Hb A1c, prueba que se emplea de forma rutinaria en la determinación del control metabólico en estos pacientes, así como el desconocimiento de las metas de control glicémico.

Se recomienda fomentar conductas educativas y preventivas a la población general en los diferentes niveles de atención sanitaria, fortaleciendo las directrices actuales en cuanto a la promoción de estilos de vida saludable, seguimiento de una alimentación balanceada, con carbohidratos complejos, evitando el consumo de azúcares refinados y grasas saturadas, una adecuada distribución de raciones de frutas y vegetales, haciendo mayor énfasis en la integración de rutinas de ejercicio y destacando sus beneficios; enfatizar la cesación tabáquica, el autocuidado de los pies y el adecuado control glicémico para mejorar su calidad de vida, cumplimiento de metas glicémicas propuestas y evitar complicaciones. Partiendo de esta premisa se puede establecer mejores estrategias de promoción y educación tanto al paciente con diabetes como a sus familiares y amigos, coincidiendo con el enfoque internacional de guiar la atención sanitaria hacia una orientación preventiva.

De igual forma, se recomiendan nuevos trabajos de investigación, tomando en cuenta otras escalas, como GRAFAR, escala de apoyo familiar, con

el objeto de identificar otros factores asociados a la adherencia farmacológica.

### Referencias

1. Aschner P, Mendivil C, Pinzon J, Feliciano J. Guías ALAD sobre diagnóstico, control y tratamiento de la DM tipo 2 con medicina basada en evidencia. [INTERNET] Asociación Latinoamericana de Diabetes (2013) [Citado 02 de Marzo de 2016]. Disponible en: <http://www.alad-americalatina.org/>
2. Cefalu W et Al. Standards of medical care in diabetes. Diabetes care journal (vol 39 sup 1) [INTERNET] American Diabetes Association (2016) [Citado 02 de Marzo de 2016]. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/suppl/>
3. Mata M. y Col. The cost of type 2 diabetes in Spain: the CODE-2 study. Gaceta Sanitaria. [INTERNET] (2002). [Citado 02 de Marzo de 2015] 16(6), 511-520. Disponible en: <http://gacetasanitaria.org/>
4. Zafra M. y Col. Complicaciones crónicas en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en un centro de salud. Atención primaria, [INTERNET] (2000). [Citado 02 de Marzo de 2015] 25(8), 529-535. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27>
5. Powers M. et al. Diabetes self-management education and support in type 2 diabetes: a joint position statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics. [INTERNET] Diabetes Care 2015; [Citado 02 de Marzo de 2015] 38:1372–1382. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/early/2015/06/02/dc15-0730>
6. Denyes M, Orem D, SozWiss G. Self-Care: A Foundational Science. [INTERNET] Nurs Sci Q 2001 [Citado 02 de Marzo de 2015] 14: 48. Disponible en: <http://nsq.sagepub.com/content/14/1/48>
7. Fernández A, Abdala T, Alvara E, y col. Estrategias de autocuidado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. [INTERNET] Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas 2012; [Citado el 02 de marzo de 2016] 1794-99. Disponible en: <http://sociales.redalyc.org/articulo.oa?id=47323278006>.
8. Baquedano I, Dos Santos M, Aparecida T, y col. Autocuidado de personas con Diabetes Mellitus atendidas en un servicio de urgencia en México. [INTERNET] Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2010. [Citado el 02 de marzo de 2016] 18(6). Disponible en: [http://www.scielo.br/pdf/rlae/v18n6/es\\_21.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rlae/v18n6/es_21.pdf)
9. Sampieri, R. Fernández, C. Metodología de la investigación. (2006). Editorial Mc Graw Hill.
10. Toobert, D. et al. The Summary of Diabetes Self-Care Activities Measure: Results from 7 studies and a revised scale. [INTERNET] Diabetes Care (2000) 23:943–950. [Citado 02 de Marzo de 2016]. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/23/7/943.full.pdf>
11. Beena J. et al. Adherence to Medications among Type 2 Diabetes Mellitus Patients in Three Districts of Al Dakhliyah Governorate, Oman. . SQU Medical Journal [Internet] 2014. [Citado el 5 de julio de 2016]. Vol. 14, Iss. 2, pp. e231-235. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3997541/pdf/squmj1402-e231-235.pdf>
12. SueKirkman, M. et al. Determinants of Adherence to Diabetes Medications: Findings From a Large Pharmacy Claims Database. Diabetes Care. [Internet] 2015 [Citado el 5 de julio de 2016] 38:604–609. Disponible en: <http://10.2337/dc14-2098>
13. Kalyango J. et al. Non-Adherence To Diabetes Treatment Mulago Hospital In Uganda. Africanhealthsciences. [Internet] 2008 [Citado el 12 de Junio de 2016] Vol. 8 N°2. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2584325/>
14. Caro-Bautista J. et al. Adaptación cultural al español y validación psicométrica del Summary of Diabetes Self-Care Activities measure (SDSCA) en personas con diabetes mellitus tipo 2. Aten Primaria. [Internet] 2015. [citado el 5 de julio de 2016] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2015.08.005>
15. Marin M. y col. Factores Psicosociales Asociados A La Adherencia Al Tratamiento En Pacientes Con Diabetes Mellitus: Un Modelo De Ruta. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. Programa Licenciatura En Psicología. [Internet] 2012. [Citado el 12 de Junio de 2016] Disponible en: <http://docplayer.es/2847127-Factores-psicosociales-asociados-a-la-adherencia-al-tratamiento-en-pacientes-con-diabetes-mellitus-un-modelo-de-ruta.html>
16. Alinest A, Gómez F y col. Conocimiento de un grupo de diabéticos venezolanos acerca de la hemoglobina glicosilada y la autovigilancia glicémica. [INTERNET]. Med Interna 2008. [Citado el 01 de Agosto de 2016] 24(4):205-215. Disponible en: <http://www.svmi.web.ve/ojs/index.php/medint/article/view/311/304>

## Diagnóstico molecular de Fibrosis Quística en Venezuela

Karen Y. Sánchez L.\*, Elizabeth de Mendonca\*

### Resumen

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética hereditaria, causada por mutaciones en el gen CFTR, por lo que se requiere una prueba molecular de ADN (ácido desoxirribonucleico) para la confirmación del diagnóstico clínico, que oriente el pronóstico del paciente y permita dirigir el tratamiento más acertado así como la correcta asesoría familiar. La intención del siguiente trabajo es proveer una herramienta sencilla y precisa que permita la comprensión de la importancia de un examen de diagnóstico molecular en pacientes confirmados clínicamente o sospechosos de poseer fibrosis quística y su interpretación por parte del personal médico o del paciente. También se describen los últimos avances en el diagnóstico molecular de la FQ en la población venezolana, se reportan las mutaciones más frecuentes, el panel de mutaciones sugerido para esta población y también se reseña el estatus del servicio para diagnóstico molecular de FQ más robusto establecido en el país.

**Palabras Clave:** Diagnóstico molecular; fibrosis quística; Venezuela.

### Molecular diagnosis of Cystic Fibrosis in Venezuela

#### Abstract

Cystic fibrosis (CF) is an inherited genetic disorder caused by mutations in the CFTR gene, which necessarily requires a molecular DNA test to confirm the clinical diagnosis, orient the patient's prognosis and to direct the most successful patient's treatment and proper family counseling. The objective of the following paper is to provide a simple and accurate tool that would allow the understanding of the importance of a molecular diagnostic test in patients with cystic fibrosis and their interpretation by the patient or medical personnel. Also we highlighted recent advances in the molecular diagnosis of CF in the Venezuelan population, reported the most frequent mutations, the mutations panel suggested and reported the status of the CF molecular diagnosis service more robust established the country.

**Key words:** Molecular diagnosis; cystic fibrosis; Venezuela.

### Interpretación e importancia de diagnosticar genéticamente la Fibrosis Quística

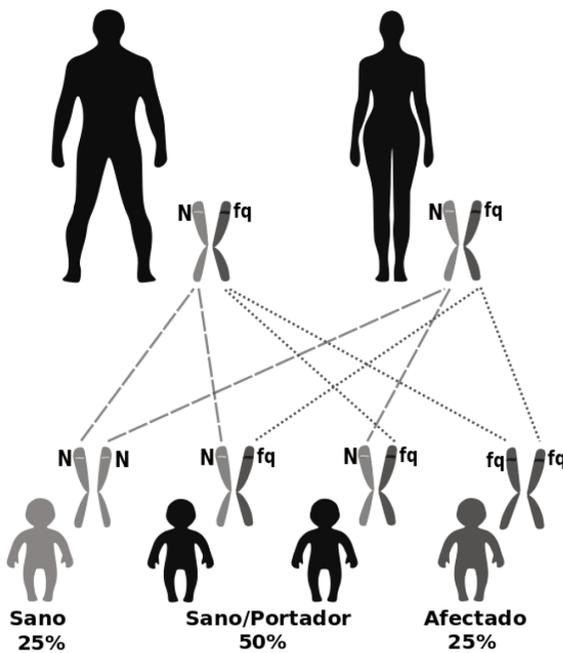
La Fibrosis Quística es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*, CFTR)<sup>(1,2)</sup> esto quiere decir, que un individuo debe poseer dos alelos mutados, uno heredado de cada uno de sus progenitores y la enfermedad aparece cuando los dos alelos del gen CFTR del paciente presentan mutaciones que

---

\* Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Caracas, Venezuela.

hacen que la proteína, bien no exista, o tenga alterada su funcionalidad (figura 1).

Figura 1. Ilustración del patrón de herencia recesiva de la Fibrosis quística <sup>(3)</sup>. (N) gen *CFTR* normal, (fq) gen *CFTR* portador de mutaciones causales de FQ, (N/N) Individuo fenotípicamente sano, no portador, (N/fq) Individuo fenotípicamente sano y portador (fq/fq) individuo afectado por FQ. Los porcentajes expresan la probabilidad de obtener determinado genotipo por cada evento de reproducción.



El gen de la FQ se ubica en el brazo largo del cromosoma 7, ocupa cerca de 190 kb a nivel genómico y está constituido por 27 exones<sup>(4,5)</sup> y codifica un transcrito principal del *CFTR* de una longitud aproximada de 6.130 nucleótidos<sup>(1)</sup>. El gen *CFTR* contiene 190.000 pares de base, y se han caracterizado más de 1900 mutaciones, lo que se traduce en que existe gran diversidad de variaciones presentes en el gen *CFTR*, y por tanto, no resulta sencillo realizar el análisis molecular del mismo. Actualmente las mutaciones presentes en este gen están listadas en bases de datos tales como *CFTR2* (*The Clinical and Functional Translation of CFTR 2*, disponible en: <http://www.cftr2.org/browse.php>)<sup>(6)</sup> y “*Cystic Fibrosis Mutation Database*” (disponible

en: <http://www.genet.sickkids.on.ca/app>)<sup>(7)</sup>, y que pueden ser consultadas tanto por médicos como por pacientes.

Con la finalidad de entender más acerca de la fisiopatología de la FQ, las mutaciones se han clasificado en seis clases de acuerdo a la alteración que genera en la proteína como se describe en **Tabla 1**.

Tabla 1. Clasificación de las mutaciones presentes en el gen *CFTR* según su efecto en la proteína. Tomado y Modificado de Culling B., 2010<sup>(8)</sup>

Clase de Mutación	Efecto	Efecto en la Proteína <i>CFTR</i>	Ejemplos de Mutaciones*
I	Ausencia de la proteína <i>CFTR</i> en la Membrana Apical.	Síntesis proteica defectuosa	<b>G542X</b> (p.Gly542*)
II	Ausencia de la proteína <i>CFTR</i> en la Membrana Apical.	Procesamiento y Tráfico Anormal	<b>ΔF508</b> (p.Phe508del)
III	Presencia de la proteína <i>CFTR</i> en la Membrana Apical, pero no es funcional.	Regulación Defectuosa	<b>G551D</b> (p.Gly551Asp)
IV	Presencia de la proteína <i>CFTR</i> en la Membrana Apical, con alguna función residual.	Decrecimiento de la Conductancia	<b>R117H</b> (p.Arg117His)
V	Presencia de la proteína <i>CFTR</i> en la Membrana Apical, funcional, pero en cantidades reducidas.	Procesamiento y Tráfico reducido	<b>A455E</b> (p.Ala455Glu)
VI	Presencia de proteína <i>CFTR</i> inestables en la Membrana Apical.	Estabilidad disminuida	<b>4326delTC</b> (c.4194_4196delTC)

\* Los ejemplos son denotados utilizando la nomenclatura clásica y entre paréntesis la nueva nomenclatura según Human Genome Variation Society.

Cuando los pacientes presentan resultados no concluyentes o contradictorios en los exámenes clínicos de rutina utilizados como soporte del diagnóstico clínico de la FQ, se sugiere sean evaluados

---

## DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE FIBROSIS QUÍSTICA EN VENEZUELA

a nivel molecular para corroborar su diagnóstico. Diversos estudios han tratado de encontrar las características clínicas que comparten los pacientes con FQ que portan un genotipo particular, pero solo se han podido agrupar y clasificar como pacientes en dos grupos: aquellos que presentan síntomas más severos, generalmente son los que presentan mutaciones de las clases I, II y/o III, y aquellos con síntomas más leves los que presentan mutaciones de las clases IV, V y VI<sup>(9,10)</sup>. En un intento por unificar los criterios que relacionen la genética con la parte clínica, la base de datos CFTR2 describe incluso las condiciones clínicas que presentan ciertos genotipos, sin embargo, esta descripción no representa a todos los casos, generalmente las excepciones están presentes.

La etnicidad de la población de donde provengan y la historia familiar de los pacientes, son factores determinantes para la presencia de mutaciones causales de FQ. En Latinoamérica, debido al mestizaje de la población, es aún más difícil realizar el diagnóstico genético de esta enfermedad<sup>(11)</sup>. De ahí la importancia de que cada población tenga su propia base de datos genética, donde se puedan obtener las frecuencias de las mutaciones más comunes y diseñar protocolos de diagnóstico molecular acordes a cada población. Pues al utilizar estuches comerciales diseñados para otras poblaciones estaríamos corriendo el riesgo de obtener falsos negativos.

En un principio, la búsqueda de mutaciones en individuos afectados, estaba limitada a evaluar la presencia o no de la mutación p.Phe508del, debido a que esta es la mutación más frecuente y más severa en la población mundial estudiada oscilando entre un 40-50% en población europea<sup>(12)</sup> y entre un 25-35% en población latinoamericana<sup>(11)</sup>, pero este procedimiento resulta notablemente deficiente.

Los servicios de diagnóstico y estuches comerciales disponibles actualmente contemplan en su búsqueda de 45 a 100 mutaciones dentro de las 1900 reportadas, siendo aún insuficiente, ya que puede resultar en la no detección de mutaciones y arrojar un resultado negativo para un paciente. De tal manera que ante un examen genético negativo

con alguno de estos estuches comerciales, pero en presencia de la sintomatología clínica y electrolitos de sudor sugestivos de FQ, se sugiere que no sea descartado el diagnóstico de FQ.

En el caso antes mencionado, un resultado molecular negativo, puede ser considerado de valor, ya que este resultado, al menos, excluye la presencia de las mutaciones consideradas en el examen, que con frecuencia son las causales de las formas clínicas más severas. Otra posibilidad es sugerir al paciente la realización de un examen molecular que incluya un mayor número de mutaciones o utilice otra metodología como la secuenciación directa, que debido al desarrollo de esta técnica, hace posible la búsqueda simultánea de miles de mutaciones, mediante “caminatas sobre el ADN” permitiendo evaluar muchos más sitios posibles que puedan estar mutados<sup>(13)</sup>.

Sí con la realización de un examen genético, se detecta mutación en un solo alelo en un individuo sano, podemos referirlo como un “individuo portador”, pero, si se detecta mutación en un solo alelo de un individuo con sintomatología clínica asociada a la enfermedad, se sugiere, no descartar el diagnóstico de FQ. Obtener un resultado genético que identificó dos mutaciones causales de FQ en un individuo, confirma desde el vista molecular el diagnóstico clínico de FQ.

En ocasiones, ya sea con el uso de estuches comerciales o por secuenciación directa, ante el hallazgo de dos mutaciones causales de FQ, y sobre todo en individuos sanos, se requiere verificar que no se trate de un alelo complejo<sup>(14)</sup>, esto es, cuando en un solo alelo está presente más de una mutación (en posición Cis), y el individuo simplemente es portador de dos mutaciones ubicadas en el mismo alelo, pues un alelo complejo puede considerarse como un falso positivo. El estudio de familias o, al menos, de uno o ambos de los padres biológicos del individuo es sugerido cuando se sospeche de la existencia de un alelo complejo, el efecto de estos alelos depende en gran medida de la otra mutación con la que se presente. Los alelos complejos más frecuentemente reportados según la base de datos [www.genet.sickkids](http://www.genet.sickkids) se encuentra

disponible en el enlace <http://www.genet.sick-kids.on.ca><sup>(7)</sup>.

A la fuente de variabilidad genética que es el gen CFTR, se añadirá también la acción de genes modificadores, principalmente genes moduladores de la respuesta inmune por su importancia a nivel de infecciones y respuesta inflamatoria en las vías respiratorias, la principal afección que compromete la vida de estos pacientes<sup>(15)</sup>, los factores medioambientales y la efectividad de los tratamientos médicos. La interacción entre este grupo de factores, dificulta aún más el diagnóstico y pronóstico de la FQ, es importante en este punto señalar, que el criterio médico es la razón de peso determinante ante la decisión de diagnosticar y tratar a un paciente.

#### Avances de la evaluación genética de FQ en Venezuela

En Venezuela, mediante la reevaluación genética de 105 pacientes incorporados al Programa Nacional de FQ, en primera instancia se analizó la secuencia total de los exones 7, 10, 11, 19, 20 y 21, conteniendo las mutaciones más comunes reportadas para Latinoamérica. En nuestros resultados, once mutaciones diferentes fueron identificadas; entre ellas, las encontradas con frecuencias mayores a 1% fueron: p.Phe508del (26,17%), p.Gly542\* (3,33%), p.Arg334Trp (1,43%) y p.Arg1162\* (1,43%)<sup>(16)</sup>.

En el 63,35% de los pacientes no se encontró ninguna mutación, indicando que era necesario analizar un mayor número de exones del gen CFTR<sup>(16)</sup>. En tal sentido, la secuencia completa de las regiones codificantes del gen CFTR (exónicas y las regiones de unión con los intrones) en 110 individuos venezolanos fue analizada y reportada<sup>(17)</sup>, obteniendo, 36 mutaciones diferentes, y de estas, se identificaron 8 mutaciones nuevas tanto para la población venezolana, como para las bases de datos de FQ<sup>(17)</sup>, de estas, 6 son mutaciones causales de FQ, cuatro son mutaciones no sinónimas p.Trp277\* (número de registro ClinVar (CVAN): SCV000196072)<sup>(18)</sup>, p.Asp373Asn (CVAN: SCV000196070)<sup>(19)</sup>, p.Glu815\* (CVAN: SCV000196071)<sup>(20)</sup>, y p.Asu900Lys (CVAN: SCV000196069)<sup>(21)</sup>; una origina defecto de empalme a nivel de ARNm, c.3963 + 1G>A (CVAN: SCV000196067)<sup>(22)</sup>; y una mutación desplaza el

marco de lectura c.49\_50dupTT (CVAN: SCV000196068)<sup>(23)</sup>.

En esta investigación, en un 40% de los pacientes no se detectó ninguna mutación en las regiones examinadas, indicando que los criterios clínicos para diagnosticar de FQ deben ser, idealmente, fortalecidos con la validación del examen genético; adicionalmente se determinó que el panel de mutaciones sugeridas específicamente para la población venezolana, es tal como se ilustra en la. La consecuencia lógica de este conocimiento sería poder aplicar pruebas diagnósticas y tratamientos concretos a cada paciente basándose en su información genética individual. Esta forma de hacer medicina constituye la denominada medicina personalizada<sup>(24)</sup>.

Tabla 2. Panel de Mutaciones causantes de Fibrosis Quística, recomendado para evaluación Molecular en la población venezolana<sup>(17)</sup>

Alelos simples	Frecuencia (%)	Exón
p.Asu1303Lys	1	21
p.Glu815*	1	13
p.Tyr109Cys	1	4
p.Arg334Trp	1.4	7
p.Arg1162*	1.4	19
c.2988+ 1G> A	3	16
p.Gly542*	3	11
p.Phe508del	27	10
Alelos complejos	Frecuencia (%)	Exón
p.[Gly628ArgSer1235Arg]	1	13/20

Este panel de mutaciones, se incluye en un examen de diagnóstico molecular de FQ diseñado y ofrecido en la Unidad de Estudios Genéticos y Forenses del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (UEGF-IVIC), que es utilizado para confirmar, o no, el diagnóstico en pacientes clínicos, así como para detectar las mutaciones en nuevos individuos portadores, a nivel pre-natal o neo-natal.

Este servicio fue creado en el año 2014 por la Dra. Karen Sánchez, se estableció en la UEGF-IVIC, fué financiado por el Programa de Estímulo

## DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE FIBROSIS QUÍSTICA EN VENEZUELA

a la Innovación e Investigación del Observatorio Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación y contó con la asesoría del Dr. Howard Takiff y la colaboración de la Lic. en Biología Celular Elizabeth de Mendoca, quien desde entonces ha sido la encargada del mismo (mas información disponible en: <http://www.ivic.gob.ve/microbiologia/uegf/?mod=diagnostico.php>)<sup>(25)</sup>.

Durante más de 2 años (Junio 2014-Septiembre 2016), este servicio ha sido utilizado por pacientes referidos de las dos unidades de referencia del Programa Nacional de Fibrosis quísticas, Hospital Algodonal de Caracas y Hospital J.M de los Ríos, así como por la comunidad en general. Específicamente el servicio permite la detección de mutaciones en 13 exones del gen CFTR por individuo (exones 2, 3, 4, 5, 7, 10, 11, 13, 16, 17b, 19, 20, 21, incluyendo regiones las intrónicas flanqueantes); con el análisis de estos exones se pueden detectar las mutaciones del panel sugerido para la población venezolana, así como las recomendadas por protocolos de estándares internacionales<sup>(26)</sup>, convirtiéndolo el servicio más robusto en el país.

Hasta el momento, se han evaluado 37 muestras (27 referidas del sector de salud pública, 4 del sector de salud privado y 6 particulares), de las cuales en 10 individuos, se detectó la presencia de 2 mutaciones, confirmando de manera definitiva el diagnóstico de esta enfermedad, Se detectó al menos 1 mutación en 10 individuos y en el resto de los individuos ninguna mutación fue detectada. Parte de la información de estos estudios, previa autorización de los usuarios mediante la firma de un consentimiento informado, complementa la base de datos genéticos de FQ que se registra en la UEGF, pionera en el país. Las frecuencias alélicas registradas hasta el momento, se muestran en la tabla 3, encontrando que nuevas variantes han sido detectadas, incrementando la variabilidad genética descrita en estudios anteriores<sup>(16,17)</sup>, confirmando la pertinencia de realizar los estudios genéticos de mutaciones causales de FQ en nuestra población.

El logro más importante de este servicio, es ofrecer la oportunidad de acceder a un prueba diagnóstica oportuna, a bajos costos y en tiempos muy

**Tabla 3. Frecuencias alélicas de mutaciones en el gen CFTR para la población venezolana**

Nomenclatura del Alelo			Frecuencia (N= 274)
ADN	Proteína		
Silvestre	--		48.91
c.1521_1523delCTT	p.Phe508del		25.18
c.2988+1G>A	--		2.92
c.1624G>T	p.Gly542*		2.92
c.1-8G>C	--		0.73
c.1000C>T	p. Arg334Trp		1.09
c.[1882G>A3705T>G]	p.[Gly628ArgSer1235Arg]		1.09
c.3484C>T	p.Arg1162*		1.46
c.3909C>G	p.Asn1303Lys		0.73
c.2443G>T	p.Glu815*		1.09
c.326A>G	p.Tyr109Cys		1.09
c.1116+1G>A	--		0.36
c.274-1G>A	--		0.73
c.489+1G>T	--		0.36
c.579+1G>T	--		0.73
c.948delT	--		0.36
c.49_50dupTT	--		0.36
c.2051_2052delAAinsG	--		0.36
c. 3963+1G>A	--		0.36
c.3196C>T	p.Arg1066Cys		1.09
c.3472C>T	p.Arg1158*		0.36
c.3485G>T	p.Arg1162Leu		0.36
c.220C>T	p.Arg74Trp		0.36
c.2374C>T	p.Arg792*		0.36
c.2700T>A	p.Asn900Lys		0.36
c.1117G>A	p.Asp373Asn		0.36
c.3922G>T	p.Glu1308*		0.36
c.254G>A	p.Gly85Glu		0.36
c.[1521_1523delCTT3080T>C]	p.[Phe508delIle1027Thr]		0.36
c.1673T>C	p.Leu558Ser		0.36
c.613C>T	p.Pro205Ser		0.36
c.1647T>G	p.Ser549Arg		0.36
c.3846G>A	p.Trp1282*		0.36
c.830G>A	p.Trp277*		0.36
c.3041A>G	p.Tyr1014Cys		0.36
c.1706A>G	p.Tyr569Cys		0.36
c.1657C>T	p.Arg553*		0.36
c.1523T>G	p.Phe508Cys	†	0.36
c.1408A>G	p.Met470Leu	†	0.36
c.1675G>A	p.Ala559Thr	†	0.36
c.3140-26A>G	†	--	0.36
c.2051_2052delAAinsG	p.Lys684SerfsX38	†	0.36

(†) Variantes nuevas reportadas para la población venezolana.

competitivos a estos pacientes y al público en general, con el fin de acceder a un diagnóstico y tratamiento certero, así como a la debida orientación genética de sus familiares, siendo una herramienta única, robusta y disponible para la población venezolana.

El logro más importante de este servicio, es ofrecer la oportunidad de acceder a una prueba diagnóstica oportuna, a bajos costos y en tiempos muy competitivos a estos pacientes y al público en general, con el fin de acceder a un diagnóstico y tratamiento certero, así como a la debida orientación genética de sus familiares, siendo una herramienta única, robusta y disponible para la población venezolana.

### **Conclusión**

El diagnóstico certero de la FQ mediante evaluación molecular de ADN, es la mejor forma de aproximarnos a conocer la incidencia y prevalencia real de esta enfermedad dentro de una población, así como el porcentaje de individuos sanos portadores y mutaciones autóctonas presentes.

En Venezuela, en estos últimos años, se ha incrementado sustancialmente el conocimiento molecular de esta enfermedad. Adicionalmente, con el desarrollo y optimización de un protocolo de detección de mutaciones del gen CFTR causales de la FQ eficiente y sencillo, se ha establecido un sistema que permitirá dar sostenibilidad en el tiempo al estudio genético de esta dolencia. A través de la puesta en marcha de este servicio de diagnóstico molecular, se permite satisfacer la necesidad de diagnóstico molecular a nivel clínico y hacer el debido seguimiento epidemiológico, con la intención de orientar el diseño de las políticas de salud pública necesarias para nuestros pacientes.

### **Agradecimientos**

Agradecemos a todo el personal médico del Programa Nacional de Fibrosis Quística, a los individuos y familiares que colaboraron con este estudio. Al Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC) por permitir la realización del estudio y al Programa de Estimulo a la Innovación e Investigación del Observatorio Nacional de

Ciencia, Tecnología e Innovación (Proyecto PEII-ONCTI: número 2012000763) por el financiamiento del mismo.

### **Referencias**

1. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 8 de septiembre de 1989;245(4922):1066-73.
2. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 8 de September de 1989;245(4922):1073-80.
3. Klug W. S., Cumming M. R.s, Spencer C. A. *Conceptos de Genética*. 8va edición. Madrid: Pearson Educación, S.A.; 2006.
4. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*. 8 de septiembre de 1989;245(4922):1059-65.
5. Zielenski J, Rozmahel R, Bozon D, Kerem B, Grzelczak Z, Riordan JR, et al. Genomic DNA sequence of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. *Genomics*. mayo de 1991;10(1):214-28.
6. CF Foundation, Johns Hopkins University, The Hospital for Sick Children. CFTR2@Johns Hopkins - Search Database [Internet]. CFTR2. 2011 [consultada 7 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.cftr2.org/browse.php>
7. Ruslan Dorfman PhD, Genetics and Genomic Biology, The Hospital for Sick Children. Cystic Fibrosis Mutation Database [Internet]. Cystic Fibrosis Mutation Database. 2011 [consultada 7 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.genet.sickkids.on.ca/app>
8. Culling B, Ogle R. Genetic counselling issues in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. junio de 2010;11(2):75-9.
9. Durno C, Corey M, Zielenski J, Tullis E, Tsui L-C, Durie P. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology*. diciembre de 2002;123(6):1857-64.
10. Doull IJ. Recent advances in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. julio de 2001;85(1):62-6.
11. Pérez MM, Luna MC, Pivetta OH, Keyeux G. CFTR gene analysis in Latin American CF patients: heterogeneous origin and distribution of mutations across the continent. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. mayo de 2007;6(3):194-208.
12. The Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Population variation of common cystic fibrosis mutations. *The Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Hum Mutat*. 1994;4(3):167-77.
13. Martiniano SL, Hoppe JE, Sagel SD, Zemanick ET. Advances in the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *Adv Pediatr*. agosto de 2014;61(1):225-43.
14. El-Seedy A, Girodon E, Norez C, Pajaud J, Pasquet M-C, de Becdelièvre A, et al. CFTR mutation combinations producing frequent complex alleles with different clinical and functional outcomes. *Hum Mutat*. noviembre de 2012;33(11):1557-65.
15. Orozco L, Chávez M, Saldaña Y, Velázquez R, Carnevale A, González-del Angel A, et al. [Cystic fibrosis: molecular update and clinical implications]. *Rev Investig Clínica Organo Hosp Enfermedades Nutr*. abril de 2006;58(2):139-52.
16. Sánchez K, Arcia O, Matute X, Mindiola L, Chaustre I, Takiff H. Frequency of common CFTR gene mutations in Venezuelan patients with cystic fibrosis. *Investig Clínica*. marzo de 2014;55(1):44-54.
17. Sánchez K, de Mendonca E, Matute X, Chaustre I, Villalón M,

---

## DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE FIBROSIS QUÍSTICA EN VENEZUELA

- Takiff H. Analysis of the CFTR gene in Venezuelan cystic fibrosis patients, identification of six novel cystic fibrosis-causing genetic variants. *Appl Clin Genet*. 2016;9:33-8.
18. Clin Var. NM\_000492.3(CFTR):c.830G>A (p.Trp277Ter) Simple - Variation Report - ClinVar - NCBI [Internet]. NCBI. [consultada 9 de octubre de 2016]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/162000/>
  19. Clin Var. NM\_000492.3(CFTR):c.1117G>A (p.Asp373Asn) Simple - Variation Report - ClinVar - NCBI [Internet]. NCBI. [consultada 9 de octubre de 2016]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/161998/>
  20. Clin Var. NM\_000492.3(CFTR):c.2443G>T (p.Glu815Ter) Simple - Variation Report - ClinVar - NCBI [Internet]. NCBI. [consultada 9 de octubre de 2016]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/161999/>
  21. Clin Var. NM\_000492.3(CFTR):c.2700T>A (p.Asn900Lys) Simple - Variation Report - ClinVar - NCBI [Internet]. NCBI. [consultada 9 de octubre de 2016]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/161997/>
  22. Clin Var. NM\_000492.3(CFTR):c.3963+1G>A Simple - Variation Report - ClinVar - NCBI [Internet]. NCBI. [consultada 9 de octubre de 2016]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/161996/>
  23. Clin Var. NM\_000492.3(CFTR):c.49\_50dupTT (p.Trp19Alafs) Simple - Variation Report - ClinVar - NCBI [Internet]. NCBI. [consultada 9 de octubre de 2016]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/53979/>
  24. Chadwell K. Clinical practice on the horizon: personalized medicine. *Clin Nurse Spec CNS*. febrero de 2013;27(1):36-43.
  25. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas. IVIC [Internet]. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas. 2008 [consultada 9 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.ivic.gob.ve/microbiologia/uegf/?mod=diagnostico.php26>. Grody WW, Cutting GR, Klinger KW, Richards CS, Watson MS, Desnick RJ, et al. Laboratory standards and guidelines for population-based cystic fibrosis carrier screening. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. abril de 2001;3(2):149-54

## La carga económica de las condiciones cardíacas en Venezuela

Bryce Stevens<sup>+</sup>, Lynne Pezzullo<sup>+</sup>, Lara Verdian<sup>+</sup>, Josh Tomlinson<sup>+</sup>, Alice George<sup>+</sup>,  
José Antonio Parejo\*

### Resumen

**Introducción:** En Venezuela, las condiciones cardíacas imponen limitaciones físicas, sociales, financieras y de salud relacionadas con la calidad de vida de los individuos. **Objetivos:** Este estudio valoró la carga económica de cuatro condiciones cardíacas en Venezuela: hipertensión, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y fibrilación auricular. Adicionalmente se evaluó el costo-efectividad de la telemedicina y el soporte telefónico estructurado para el manejo de la insuficiencia cardíaca. **Métodos:** Se utilizó un marco de costo de enfermedad estándar para valorar los costos asociados con las cuatro condiciones en 2015. El análisis evaluó la prevalencia e (en caso de infarto de miocardio) incidencia de las condiciones, los gastos asociados con el tratamiento médico, las pérdidas de productividad por reducción en el empleo, los costos de proveer cuidado formal e informal y la pérdida de bienestar. El análisis estuvo basado en información recolectada mediante una revisión de literatura y estadísticas, y modulación de datos. Todas las entradas de datos y métodos fueron validados mediante la consulta de quince clínicos y expertos en Venezuela. El análisis de costo-efectividad fue basado en un meta-análisis y en una evaluación económica de programas para pacientes con insuficiencia cardíaca dados de alta, valorado desde la perspectiva del Programa Nacional de Salud. **Resultados:** El infarto de mio-

cardio impone el mayor costo financiero (3,5 millones de bolívares/553 millones de USD), seguido por hipertensión arterial (3,4 millones de bolívares/539 millones de USD), la insuficiencia cardíaca (3,3 millones de bolívares/522 millones de USD) y, finalmente, fibrilación auricular (0,4 millones de bolívares/66 millones de USD). La telemedicina y el soporte telefónico estructurado son intervenciones costo-efectivas para alcanzar mejoras en el manejo de la insuficiencia cardíaca. **Conclusiones:** Las condiciones cardíacas imponen una pérdida sustancial de bienestar y de costos financieros en Venezuela y deberían ser una prioridad de salud pública.

**Palabras clave (términos MESH):** Insuficiencia cardíaca; Infarto del miocardio; Hipertensión arterial; Fibrilación auricular; Economía.

### The economic burden of heart conditions in Venezuela

#### Abstract

**Introduction:** Heart conditions impose physical, social, financial and health related quality of life limitations on individuals in Venezuela. **Objectives:** This study assessed the economic burden of four main heart conditions in Venezuela: hypertension, heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation. In addition, the cost-effectiveness of telemedicine and structured telephone support for the management of heart failure was assessed. **Methods:** A standard cost of illness framework was used to assess the costs associated with the four conditions in 2015. The analysis was informed by a targeted literature review, data scan and modeling. All inputs and methods were validated by consulting fifteen clinicians and other stake-

<sup>+</sup> Deloitte Access Economics Pty Ltd

<sup>\*</sup> Jefe departamento de Medicina, Hospital Dr. Domingo Luciani, Caracas, Venezuela

holders in Venezuela. The cost-effectiveness analysis was based on a meta-analysis and economic evaluation of post-discharge programs in patients with heart failure, assessed from the perspective of the National Health Fund. **Results:** Myocardial infarction imposes the greatest financial cost (3.5 million bolivares/553 million USD), followed by hypertension (3.4 million bolivares/539 million USD), heart failure (3.3 million bolivares/522 million USD) and, finally, atrial fibrillation (0.4 billion bolivares/66 million USD). Telemedicine and structured telephone support are cost effective interventions for achieving improvements in the management of heart failure. The analysis assessed the prevalence and (in the case of myocardial infarction) incidence of the conditions, the associated expenditures on health care treatment, productivity losses from reduced employment, costs of providing formal and informal care, and lost well-being. **Conclusions:** Heart conditions impose substantial loss of wellbeing and financial costs in Venezuela and should be a public health priority.

**Key words (Mesh terms):** Heart failure; Myocardial Infarct; Hypertension; Atrial fibrillation; economics.

### Introducción

Las enfermedades cardíacas imponen limitaciones físicas, sociales, financieras y de salud relacionadas con la calidad de vida de los individuos. Estas condiciones resultan en una carga económica y un impacto en la sociedad debido a los gastos en tratamiento médico, las pérdidas de productividad por impactos en el empleo, los costos de proveer cuidado formal e informal y la pérdida de bienestar. Las enfermedades del sistema circulatorio actualmente conforman la mayor carga en salud a nivel mundial, representando más de 17 millones de muertes cada año; esto constituye más de la mitad del total de las muertes debido a enfermedades no transmisibles<sup>(1)</sup>.

En el Congreso Mundial de Cardiología y Salud Cardiovascular 2016, la Declaración Mexicana para la Salud Circulatoria fue firmada por organi-

zaciones globales. líderes comprometidas a mejorar esta condición y a reducir las muertes e incapacidad debida a enfermedades cardíacas e ictus alrededor del mundo. Esto está alineado con un objetivo claro, marcado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y ha sido firmado por los países signatarios que es reducir las muertes causadas por enfermedades no transmisibles en un 25 por ciento para el año 2025.

Nuestro análisis identifica la carga actual de las condiciones cardíacas en Venezuela y consecuentemente los beneficios económicos potenciales que pueden resultar de solucionar este problema de salud<sup>(1)</sup>. El propósito de este estudio es evaluar el impacto económico de cuatro condiciones en Venezuela durante el año 2015: hipertensión arterial (HTA), infarto del miocardio (IM), fibrilación auricular (FA) e insuficiencia cardíaca (IC). El estudio también analizó el costo-efectividad de dos intervenciones para IC: telemedicina (TM) y soporte telefónico estructurado (STS).

### Método

El análisis fue basado en estimaciones de prevalencia, incidencia, pérdida de bienestar, sistema de salud y pérdidas de productividad atribuidas a esas cuatro condiciones cardíacas. Los costos totales estimados fueron ajustados en base a la comorbilidad entre condiciones. La base de este estudio fue una revisión de la literatura que usó términos de búsqueda asociados con el país, región, epidemiología e impacto económico de las cuatro condiciones cardíacas. Las fuentes incluyen PubMed, gobierno, sistema de salud y sitios de internet de organizaciones de pacientes y buscadores de internet generales.

### Prevalencia/incidencia de las condiciones

Las fuentes utilizadas para estimar la prevalencia e incidencia se resumen en la Tabla 1. Siempre que fue posible, se utilizaron tasas específicas para Venezuela. Todas las estimaciones fueron revisadas por expertos en entrevistas para este proyecto. Las tasas identificadas fueron aplicadas a las proyecciones de los prospectos de población mundial de las Naciones Unidas<sup>(2)</sup>.

Tabla 1: Resumen de prevalencia e incidencia de fuentes, tasas y metodología

Condición	Fuentes	Metodología
HTA	Acosta-Cázares B, Escobedo-De La Peña J. High burden of cardiovascular disease risk factors in Mexico: An epidemic of ischemic heart disease that may be on its way? Am Heart J. 2010;160(2):230–6 Fernando L, Pamela S, Alejandra L. Cardiovascular Disease in Latin America: The Growing Epidemic. Prog Cardiovasc Dis. 2014;57(3):262–7	Tasas de edad específica de prevalencia usadas en la estimación de edad específica de la población en Venezuela. Notar que en caso existir fuentes de información similares se utilizó un promedio de ambas.
IM	Moran AE, Forouzanfar MH, Roth G a., Mensah G a., Ezzati M, Flaxman A, et al. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: The global burden of disease 2010 study. Circulation. 2014;129(14):1493–501 Nazal C, Alonso FT. Incidencia y letalidad por infarto agudo del miocardio en Chile: 2001-2007. Rev Med Chil. 2011;139(10):1253–60	Estimación regional (Latinoamérica: Central) de todas las edades de Moran et al combinada con estimaciones chilenas de edad específica de Nazal and Alonso.
FA	Cubillos L, Haddad A, Kuznik A, Mould-quevedo J. Burden of disease from atrial fibrillation in adults from seven countries in Latin America. 2014;44:1–8	Tasas de edad específica de prevalencia usadas en la estimación de edad específica de la población en Venezuela.
IC	Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart disease and stroke statistics-2008 Update: A report from the American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. Circulation. 2008;117(4)	No hay estimaciones específicas para Venezuela, tasas de prevalencia generales para población hispánica en Estados Unidos usadas para la población general de México. Distribución de edad relativa publicada por tasas de Estados Unidos.

**Pérdida de bienestar**

Los pesos de la discapacidad fueron basados en los estudios de carga mundial de morbilidad de la OMS<sup>(3,4)</sup> (como se muestra en la **tabla 2**) y fueron multiplicados por las estimaciones de prevalencia

Tabla 2: Pesos de incapacidad usados para el análisis

Condición	General	Leve / [% del total]	Moderado [% del total]	Severo / [% del total]
	(a)	(b)	(c)	(d)
HTA	0,031	-	-	-
IM	0,0061	-	0,056*	0,422*
FA	0,145	-	-	-
IC	0,096	0,041[36,9%]	0,072[30,4%]	0,179[32,7%]

Notas: \*el peso de IM fue estimado en relación al tiempo transcurrido desde la ocurrencia, siendo severo 1-2 días y moderado 3-28 días: el peso general fue estimado en base a un año. El peso de HTA fue estimado en base a al peso de la discapacidad con una 'condición de salud que requiere medicación'. Pesos leve, moderado y severo para IC corresponden con NYHA clase I, II, III/IV respectivamente

para identificar los años perdidos por discapacidad durante el año 2015. Los años de vida perdidos fueron basados de un reporte de mortalidad para cada condición.

**Costos del sistema de salud**

Los gastos del sistema de salud fueron estimados en base a la proporción del gasto total en salud destinado para tratar las cuatro condiciones de salud individuales en Panamá<sup>(5)</sup>, y la relación entre el gasto en salud en relación al PIB entre Colombia y Panamá, publicado por la Organización Mundial de la Salud. Se adoptó este enfoque debido a la falta de datos sobre pacientes dados de alta para cada una de las cuatro condiciones en Venezuela. Se decidió, en conjunto con los expertos, que Colombia sería la alternativa más adecuada para basar cualquier estimación. Los costos de los sistemas de salud fueron estimados desde la perspectiva de los pagadores del

sistema, es decir, tanto públicos como privados. Para asegurar que las estimaciones fuesen lo más cercanas a la realidad venezolana, éstas fueron ajustadas en base a la diferencia relativa entre gastos en salud y PIB de los diferentes sistemas de salud. Este método permite reflejar de manera apropiada los impactos basados en el número, estancia e intensidad de costo de cada condición en Venezuela. Sin embargo, no hay información disponible sobre el gasto de salud de condiciones específicas para otros componentes del sistema de salud (por ejemplo, atención primaria). Por lo tanto, se asumió que la proporción del gasto total de salud para cada condición es igual a su proporción del gasto total en hospitales.

### **Pérdidas de productividad**

De manera consistente con el criterio de ‘empleo total o casi total\*’, se adoptó un enfoque de capital humano para la estimación de la pérdida de productividad. Los cálculos que incluyeron pérdidas de productividad fueron basados en las tasas de empleo por grupos de edad-género. Se asumió que aquellos individuos con condiciones cardíacas serían, en la ausencia de la condición, capaces como otros individuos de su grupo de edad-género. Los sueldos perdidos se basaron en información sobre sueldos en Venezuela<sup>(5)</sup>.

El ausentismo fue asociado con todas las condiciones. Para IC se estimó en 12,66 días para aquellos con NYHA III/IV y 3,04 días por año para aquellos con NYHA I/II<sup>(6)</sup>. El ausentismo se estimó en 3,03 días por año<sup>(6)</sup> para HTA, 75 días por año para aquellos ingresados al hospital<sup>(7)</sup> con IM, y 2,1 días por año para FA<sup>(8)</sup>.

Una participación reducida en el empleo, donde los individuos ya no pueden ser empleados debido a su condición, fue identificada tanto para IC como para IM, pero no para FA o HTA. Para IC, hay una tasa de participación en el empleo 13% más baja (basándose en aquellos con enfermedades coronarias)<sup>(9)</sup>. Este estudio también mostró un incremento en la salida de personas desempleadas de la fuerza de trabajo, especialmente para aquellos con edad menor a 60 años y aquellos que desempeñan

trabajos manuales. Para IM, hubo una tasa de participación en el empleo un 21% más baja (basándose en aquellos con síndrome coronario agudo (SCA) cinco años después de un evento<sup>(10)</sup>). Dado las bajas tasas de participación en el empleo en ambas, enfermedad coronaria y SCA, los estudios fueron basados en poblaciones de países desarrollados, y dichas tasas fueron ajustadas por las tasas observadas de reducción en la participación en el empleo para aquellos con discapacidad en Europa y Latinoamérica, según información reportada por la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE)<sup>(11)</sup>.

El ingreso perdido debido a muerte prematura fue basado en estadísticas de mortalidad para cada condición y en cuál hubiese sido la expectativa de vida de acuerdo a las tablas de mortalidad de la OMS<sup>(12)</sup>. La expectativa de vida (en años) de un individuo fallecido fue multiplicada primero por tasas de empleo y después por el sueldo promedio por semana para hombres y mujeres, respectivamente. La tasa de descuento de productividad para ingresos futuros fue de 5,25%, basándose en la diferencia entre crecimiento en sueldos e inflación (usando el promedio anualizado para ambos durante los últimos cinco años). El valor presente de los sueldos futuros fue basado en la tasa promedio de crecimiento real para cinco años<sup>(13)</sup>.

Los costos informales fueron identificados tanto para IC como para IM. Para IC, cada individuo recibió un estimado de 6,7 horas de cuidado informal por semana<sup>(14)</sup>. Mientras que hay una variedad de fuentes para este parámetro, el estudio elegido fue el más robusto en términos de metodología y proporcionó una estimación similar a la que hubiera sido derivada de un estudio en Latinoamérica<sup>(15)</sup>.

Para IM, en base a un estudio de pacientes con enfermedades coronarias, se estimó que las horas de cuidado informal equivalen a 279 horas por año por paciente<sup>(16)</sup>.

La pérdida de recaudación de impuestos fue basada en la tasa promedio de impuestos al ingreso para un individuo y en la tasa de impuestos indirecta de acuerdo a la OCDE<sup>(17,18)</sup>.

---

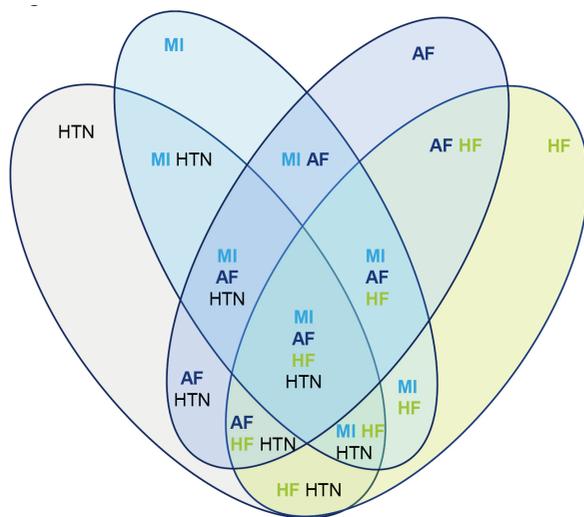
\* La OIT reporta una tasa de desempleo para Venezuela de 4,9% en 2014 (Se reportó el año más reciente)

El impuesto sobre la renta estimada se aplicó al valor estimado total del ingreso perdido para determinar el valor de los impuestos perdidos. También se aplicó un ajuste para capturar el número de personas trabajando en la economía informal lo cual probablemente reduce los impuestos recaudados. Las tasas de cambio entre USD y la moneda local fueron basadas en el promedio de las tasas de cambio diarias del Fondo Monetario Internacional de Enero 2015 a Noviembre 2015.

**Comorbilidades**

Dado que es posible que múltiples condiciones afecten a una persona simultáneamente, el costo de cuatro condiciones fue estimado mediante una revisión de la literatura<sup>(19-21)</sup> la cual identificó el número de individuos con dos, tres o cuatro condiciones concomitantes, como se muestra en la **Figura 1**. En las instancias en las cuales esta información no fue encontrada en la revisión de la literatura, las fuentes fueron extrapoladas hasta que todas las combinaciones fueron derivadas.

Figura 1. Potenciales combinaciones de comorbilidad analizadas



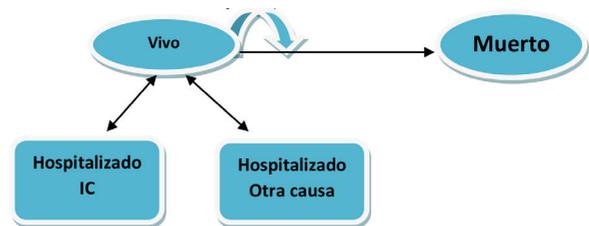
**Análisis de costo-efectividad para IC**

Para llevar a cabo este análisis, se realizó una revisión de la literatura relacionada para identificar, ya sea, estudios publicados de costo-efectividad que pudieran adaptarse al contexto venezolano, o literatura que pudiera informar sobre el diseño y aportaciones al modelo de costo-efectividad.

La revisión identificó un meta-análisis (relativamente reciente) en red (MAR) y un análisis de costo-efectividad de programas de TM (Telemedicina) y STE (Soporte telefónico estructurado) después del alta de pacientes con IC, realizados por el Instituto Nacional para la Investigación Sanitaria en 2013<sup>(22)</sup>. Por lo tanto, se utilizó este estudio como base para un análisis de costo-efectividad de STE y TM desde la perspectiva del Programa de Salud Pública.

Se construyó un modelo de Markov en TreeAge Pro© 2015 para evaluar el costo-efectividad del STE y la TM en comparación con la atención usual para una cohorte hipotética de pacientes que salieron del hospital en los últimos 28 días después de estancias relacionadas con IC. El modelo como se muestra en la **Figura 2** consideró dos estados de salud permanentes, ‘vivo en casa’ y ‘muerto’, así como también dos estados de salud temporales para ‘hospitalizado debido a IC’ y ‘hospitalizado por otras causas’. El modelo se basa en ciclos mensuales con correcciones a la mitad del ciclo.

Figura 2. Modelo de Markov para pacientes con IC dados de alta recientemente



Debido a que la IC es una condición para toda la vida después de su inicio, el modelo capturó un horizonte de tiempo de vida de 30 años con pacientes con progreso en el modelo hasta que morían o alcanzaban el final del horizonte de tiempo de 30 años. Se asumió que las intervenciones de STE, TM y atención estándar fueron proporcionadas durante todo el horizonte de tiempo, fuera de la hospitalización. Tanto los costos para el sistema de salud como los Años de Vida Asociados a Calidad (AVAC) se descontaron a un índice anual del 5%.

**Resultados**

Las cuatro patologías cardíacas incluidas en

## LA CARGA ECONÓMICA DE LAS CONDICIONES CARDÍACAS EN VENEZUELA

este informe afectan aproximadamente a 6,5 millones de personas en Venezuela, alrededor del 33% de la población adulta (el porcentaje refleja la evidencia de estudios en individuos mayores de 20 años).

Después de hacer los ajustes por comorbilidades, se estimó de manera conservadora que las condiciones cardíacas resultaron en un costo financiero de 10,5 miles de millones de bolívares (1,6 miles de millones de dólares USD) en 2015 en Venezuela. De esto, aproximadamente el 31% es costo directo para el sistema de salud. En 2015, la carga de estas cuatro condiciones constituyó aproximadamente 2,2% del gasto total en atención médica nacional.

### Prevalencia/incidencia

La HTA tiene la prevalencia más alta de las cuatro condiciones, seguida por la IC. Como se describe en la tabla 3, hubo 7 millones de condiciones afectando a 6,5 millones de personas (algunas personas tienen más de una condición).

Tabla 3. N° de personas con las cuatro condiciones cardíacas en Venezuela, 2015

Condición	Número de personas	% de adultos*
IC	391.329	2
IM	50.388	0,3
FA	147.779	0,8
HTA	6.384.042	32,6
<b>Condiciones totales</b>	<b>6.973.538</b>	<b>35,6</b>
<b>Total de personas con alguna condición (por ejemplo: considera para comorbilidades)</b>	<b>6.533.454</b>	<b>33,4</b>

\*Porcentaje refleja la evidencia en estudios entre poblaciones con 20 años o más.

### Impacto económico

El IM impone el mayor costo financiero, seguido de IC, HTA y finalmente FA. La tabla 4 describe los costos por condición, dependiendo de quién cubre el costo, demostrando que cada condición impacta a los individuos, gobierno y sociedad de manera diferente. Las pérdidas de productividad son comparativamente mayores para IC e HTA (ambas mayores a 80% de los costos totales),

mientras que los costos de salud son relativamente mayores para IM y FA (en el caso de FA comprenden casi el total de los costos incurridos).

Tabla 4. Costos financieros de las condiciones cardíacas en Venezuela, 2015 (millones de bolívares)

Categoría	IC	IM	FA	HTN	Total (no ajustado por ajustado)	Total comorbilidades***
<b>Costos del sistema de salud</b>	553	1.802	394	486	3.235	3.235
	17%	52%	95%	14%	31%	31%
<b>Pérdidas de productividad</b>	2.726	1.671	22	2.901	7.320	7.215
	83%	48%	5%	86%	69%	69%
<b>Ingreso perdido por individuos*</b>	1.127	1.277	10	1.280	3.694	3.633
	34%	37%	3%	38%	35%	35%
<b>Ingreso perdido por entidades*</b>	119	167	10	1.523	1.819	1.782
	4%	5%	3%	45%	17%	17%
<b>Costo de oportunidad de cuidado informal por familiares o amigos</b>	1.296	120			1.416	1.413
	40%	3%			13%	14%
<b>Pérdida de impuesto a la renta por el gobierno**</b>	185	107	1	98	391	386
	6%	3%	0%	3%	4%	4%
<b>Costo Total</b>	<b>3.279</b>	<b>3.473</b>	<b>416</b>	<b>3.387</b>	<b>10.555</b>	<b>10.450</b>

\*Resultado por ausentismo, reducción en la participación en el empleo, y mortalidad prematura. \*\*Dada la reducción en el ingreso de los individuos con condiciones cardíacas y sus careras.

\*\*\*Comorbilidades totales no suman el total de las condiciones individuales dado que un individuo puede tener más de una condición y la interacción entre las condiciones causa que el total estimado de las cuatro causas en conjunto varíe.

La **Tabla 5** muestra que la HTA tiene el menor costo por caso y el IM, el más alto. Mientras que los costos por caso parecen bastante pequeños para HTA, reflejan el costo total de la condición dividida por el número total de personas con la condición; ya sea que reciban tratamiento o no. Este

costo por persona debería ser considerado en este contexto ‘promedio’, en vez de reflejar los costos de salud reales en los que incurre un individuo recibiendo tratamiento.

**Tabla 5: Costo financiero para las condiciones cardíacas en Venezuela por caso, 2015 (bolívares)**

	IC	IM	FA	HTA
<b>Costo del sistema de salud por caso</b>	1.412 (17%)	35.765 (52%)	2.668 (95%)	76 (14%)
<b>Productividad por caso</b>	6.967 (83%)	33.165 (48%)	147 (5%)	454 (86%)
<b>Costos financieros totales por caso</b>	8,379	68,929	2,815	531

### Pérdida de bienestar

Las condiciones cardíacas incluidas, imponen una pérdida sustancial de bienestar como se muestra en la **Tabla 6**. De los 547 mil años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), después de ajuste por comorbilidades, hay 266 mil años de vida saludable perdidos debido a la discapacidad (APD) y más de 282 mil años de vida perdidos debido a mortalidad prematura (AVPP).

**Tabla 6. Pérdida de bienestar de condiciones cardíacas en Venezuela en 2015**

Condición	APDs	AVPPs	AVADs
<b>CI</b>	37.308 (14%)	18.503 (6%)	55.811 (10%)
<b>IM</b>	287 (0.1%)	266.180 (93%)	266.467 (48%)
<b>FA</b>	33.092 (12%)	872 (0.3%)	33.964 (6%)
<b>HTN</b>	197.905 (74%)		197.905 (36%)
<b>Total (no ajustado)</b>	268.593	285.555	554.147
<b>Total (ajustado por comorbilidades)</b>	<b>265.508</b>	<b>281.678</b>	<b>547.186</b>

\* De acuerdo al proyecto de la OMS Eligiendo intervenciones que son costo-efectivas (WHO-CHOICE); una intervención que cuesta menos de tres veces el GDP/cápita nacional anual es considerada como costo-efectiva, mientras que una que cuesta menos de una vez el GDP/cápita es considerada altamente costo efectiva.

### Análisis de costo-efectividad para insuficiencia cardíaca

Durante el horizonte de tiempo de 30 años, los costos acumulados descontados y estimados para las intervenciones de TM y STE fueron de 97.938 y 93.929 bolívares más que FA respectivamente, pero generaron 1,91 y 1,63 AVAC adicionales, resultando en una relación de costo-efectividad incremental (RCEI) estimada de 51.197 bolívares/AVAC y 57.531 bolívares/AVAC para TM y STE respectivamente comparado con FA observándose un umbral de voluntad de pago (UVP) de 103.871-311.613 bolívares /AVAC. El umbral se basó en el PIB per cápita de Venezuela<sup>(23)\*</sup>. El beneficio monetario neto incremental fue de 100.762 bolívares para TM vs. AE y 75.659 bolívares para STS vs SC (cuidado estándar).

**Tabla 7. Resultado del caso base**

	SC*	TM*	STS*
<b>Costos totales (bolívares)</b>	62.927	160.864	156.856
<b>Total AVACs</b>	3.99	5.63	5,91
<b>Beneficio monetario neto</b>	351.895	452.657	427.553
<b>Costo incremental (bolívares)</b>		97.938	93.929
<b>Incremental AVACs</b>		1,91	1,63
<b>Costo incremental (bolívares) por AVAC</b>		51.197	57.531
<b>Beneficio monetario neto</b>		100.762	75.659

\*SC: cuidado estándar, TM: telemedicina, STS: soporte telefónico estructurado. AVAC: años de vida ajustados por comorbilidad

Se llevó a cabo un análisis de escenario multi-valente alternativo donde los costos de la TM y los del STS fueron variados, así como también las utilidades de la condición de salud. En este escenario, los costos de las intervenciones aumentaron 20% y se asumió que las utilidades de la condición de salud para las condiciones de salud estratégicas eran las mismas que el SC. Los resultados de este análisis de escenario se presentan en la tabla 8 los cuales muestran que la RCEI aumenta de 51.197 a 80.510 bolívares/AVAC para TM vs. SC, y aumenta de 57.531 a 85.616 bolívares /AVAC para STE vs. SC.

## LA CARGA ECONÓMICA DE LAS CONDICIONES CARDÍACAS EN VENEZUELA

Tabla 8. Análisis de sensibilidad multivariado

	SC	TM	STS
Costos totales (bolívares)	62.927	180.509	174.875
Total AVACs	3,99	5,45	5,3
Costo incremental (bolívares)		117.583	111.948
Incremental AVACs		1,46	1,31
Costo incremental (bolívares) por AVAC		80.510	85.616

AVAC: años de vida ajustados por comorbilidad

Asumiendo un umbral para la voluntad de pago de 103.871 – 311.613 bolívares por AVAC, como se muestra arriba, el análisis de costo-efectividad sugiere que la TM y el STE son ambas opciones de tratamiento costo-efectivas para el manejo de pacientes con IC, siendo TM más costo efectivo que STS, relativo al SC.

### Discusión

Nuestro análisis proporcionó un estimado inicial del costo de las cuatro condiciones para Venezuela. Al analizar las cuatro condiciones concurrentemente dentro de un marco común, fue posible identificar el impacto total y los impactos de las condiciones entre sí. Hemos identificado que, mientras IM tiene costos de atención significativamente altos, esta no tiene costos de atención informales tan significativos como en el caso de FA o HTA. La IC, por otra parte, a pesar de que no tiene costos de atención significativamente altos como en el caso del IM, tiene pérdidas de productividad significativas. Si los legisladores de política pública se enfocan solamente en los costos de salud pueden perder de vista el impacto más amplio que las causas de IC. La HTA, pese a que tiene un costo por persona menor, tiene un impacto significativo debido a la alta prevalencia de esta condición y también es importante ya que es un factor de riesgo para condiciones más costosas (como la FA e IM). Nuestro análisis demuestra que estas condiciones cardíacas tienen un gran impacto en la productividad y en el bienestar que va más allá de los costos del sistema de salud, lo cual es un hallazgo importante desde un punto de vista social.

La principal limitación de este estudio fue la disponibilidad de información. Hay tres supuestos

claves en la metodología que han tenido que ser considerados y que podrían impactar los resultados, lo cual debe ser tomado en cuenta por el lector. Primero, nuestras estimaciones de costos de salud son basadas en estadísticas de hospitales reportadas para cada una de las condiciones. Es probable que esto sea más apropiado para condiciones que tienen un componente significativo de manejo de atención aguda (por ejemplo IM), pero puede subestimar el costo real de las condiciones que tienen un mayor énfasis en cuidado primario o manejo farmacéutico, tal como HTA. Segundo, común a todas las estimaciones de productividad que usan un enfoque de capital humano, la tasa de desempleo para Venezuela puede ser o no lo suficientemente baja para incurrir en una pérdida de productividad permanente. Una pérdida en productividad debida a las condiciones cardíacas desde la perspectiva social solo será igual a una pérdida de productividad en la economía bajo la condición de que la economía se encuentre en un escenario de tasa de desempleo no-acelerada, entonces cualquier reducción en horas trabajadas debido a enfermedad no puede ser reemplazada en el largo plazo mediante el empleo o incremento de horas de otros trabajadores sustitutos. Tercero, aunque se encontró que la TM y el STE proveen efectos benéficos al reducir la mortalidad para todas las causas para pacientes con IC dados de alta, en el estudio original<sup>(22)</sup>, estos resultados fueron estadísticamente inconclusos. Mientras que la incertidumbre de las estimaciones fue evaluada en el análisis de sensibilidad, estas estrategias necesitarán ser re-examinadas al momento de que nuevas evidencias surjan.

### Conclusión

Este estudio encontró que las condiciones cardíacas imponen costos financieros significativos y de bienestar en Venezuela, con una carga por las cuatro condiciones de 10,5 mil millones de bolívares (1,6 mil millones de dólares sólo para 2015). La prevención o mejor manejo de condiciones cardíacas podrían resultar en beneficios significativos tanto en mejoras en el bienestar como en ahorros económicos. La telemedicina y el soporte telefónico estructurado son mecanismos costo-efectivos para alcanzar mejoras en el manejo de la insuficiencia cardíaca.

## Reconocimientos

Los autores de Deloitte Access Economics diseñaron el estudio, recolectaron la información, y escribieron la versión inicial del texto. Todos los autores leyeron, comentaron y aprobaron el manuscrito final. El estudio fue financiado por Novartis Group. Los autores son responsables solamente por el contenido del estudio.

## Referencias

- World Heart Federation. The Venezuela Declaration. World Heart Federation. 2016. Available from: <http://www.world-heart-federation.org/wcc-2016/the-Venezuela-declaration/>
- United Nations. World Population Prospects: the 2015 Revision. Department of Economics and Social Affairs, Population Division, DVD Edition. 2015.
- Salomon JA, Haagsma JA, Davis A, de Noordhout CM, Polinder S, Havelaar AH, et al. Disability weights for the Global Burden of Disease 2013 study. *Lancet Glob Heal*. Salomon et al. Open Access article distributed under the terms of CC BY-NC-ND; 2015;3(11):e712–23.
- World Health Organization. Global Burden of Disease 2004 Update. World Health Organ [Internet]. 2004;1–9. Available from: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD2004\\_DisabilityWeights.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf)
- World Health Organization. Global Health Expenditures Database [Internet]. 2015 [cited 2015 Jun 10]. Available from: <http://apps.who.int/nha/database/Select/Indicators/en>
- Vuong TD, Wei F, Beverly CJ. Absenteeism due to Functional Limitations Caused by Seven Common Chronic Diseases in US Workers. *J Occup Environ Med*. 2015;57(7):779–84.
- Dennis C, Houston-Miller N, Schwartz RG, Ahn DK, Kraemer HC, Gossard D, et al. Early return to work after uncomplicated myocardial infarction. Results of a randomized trial. *JAMA*. 1988;260(2):214.
- Rohrbacker NJ, Kleinman NL, White SA, March JL, Reynolds MR. The Burden of Atrial Fibrillation and Other Cardiac Arrhythmias in an Employed Population: Associated Costs, Absences, and Objective Productivity Loss. *J Occup Environ Med*. 2010;52(4):383–91.
- Kruse M, Sørensen J, Davidsen M, Gyrd-Hansen D. Short and long-term labour market consequences of coronary heart disease: a register-based follow-up study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* [Internet]. 2009 Jun 1;16 (3 ):387–91. Available from: <http://cpr.sagepub.com/content/16/3/387.abstract>
- Osler M, Mårtensson S, Prescott E, Carlsen K. Impact of Gender, Co-Morbidity and Social Factors on Labour Market Affiliation after First Admission for Acute Coronary Syndrome. A Cohort Study of Danish Patients 2001–2009. Baradaran HR, editor. *PLoS One* [Internet]. San Francisco, USA: Public Library of Science; 2014 Jan 30;9(1):e86758. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3907569/>
- OECD, *Sickness, Disability and Work: Breaking the Barriers: A Synthesis of Findings across OECD Countries*, OECD Publishing, Paris. 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1787/9789264088856-en>
- World Health Organization. WHO Life Tables [Internet]. 2013. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.61060?lang=en>
- ILO. Yearly Indicators [Internet]. ILOSTAT Database. 2015. Available from: [http://www.ilo.org/ilostat/faces/help\\_home/data\\_by\\_subject?\\_adf.ctrl-state=yec0m3bb1\\_4&\\_afLoop=1785972379138174](http://www.ilo.org/ilostat/faces/help_home/data_by_subject?_adf.ctrl-state=yec0m3bb1_4&_afLoop=1785972379138174)
- Gure T, Kabeto M, Blaum C, Langa K. Degree of Disability and Patterns of Caregiving among Older Americans with Congestive Heart Failure. *J Gen Intern Med*. New York; 2008;23(1):70–6.
- Araujo D., Tavares LR, Verissimo R, Ferraz MB, Mesquita ET. Cost of heart failure in the unified health system. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2005;84(5):422–7. Available from: [http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L40705267&nhttp://sfx.ub.rug.nl:9003/sfx\\_local?sid=EMBASE&issn=0066782X&id=doi:&atitle=Cost+of+heart+failure+in+the+unified+health+system&stitle=Arq.+Bras.+Cardiol.&title=Arquivos+Br](http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L40705267&nhttp://sfx.ub.rug.nl:9003/sfx_local?sid=EMBASE&issn=0066782X&id=doi:&atitle=Cost+of+heart+failure+in+the+unified+health+system&stitle=Arq.+Bras.+Cardiol.&title=Arquivos+Br)
- Liu, J. L. Y., Maniadakis, N., Gray, A., and Rayner, M. (2002). The economic burden of coronary heart disease in the UK. *Heart*, 88(6), 597. <http://doi.org/10.1136/heart.88.6.597>
- OECD. Personal Income Tax Statistics [Internet]. 2014. Available from: [http://stats.oecd.org/BrandedView.aspx?oeceid\\_bv\\_id=tax-data-en&doi=data-00805-en](http://stats.oecd.org/BrandedView.aspx?oeceid_bv_id=tax-data-en&doi=data-00805-en)
- OECD. Consumption Tax Trends 2014. OECD Publ [Internet]. 2014; Available from: <http://dx.doi.org/10.1787/ctt-2014-en>
- Chow G V. Epidemiology of Arrhythmias and Conduction Disorder in Older Adults. *Clin Geriatr Med*. 2012;28(4):539–53.
- Picariello C, Lazzeri C, Attanà P, Chiostrì M, Gensini GF, Valente S. The Impact of Hypertension on Patients with Acute Coronary Syndromes. *Int J Hypertens* [Internet]. 2011;2011:1–7. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ijhy/2011/563657/>
- DeFrances CJ, Lucas C a, Buie VC, Golosinskiy A. Epidemiology and risk profile of Heart Failure. *Natl Health Stat Report*. 2008;8(5):1–20.
- Pandor A, Thokala P, Gomersall T, Baalbaki H, Stevens JW, Wang J, et al. Home telemonitoring or structured telephone support programmes after recent discharge in patients with heart failure: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2013;17(32).
- World Bank. World Development Indicators [Internet]. 2015 [cited 2015 Sep 12]. Available from: <http://data.worldbank.org/topic>

## Síndrome de Waterhouse Friderichsen secundario a meningococemia fulminante

Fernando J. Carrera Viñoles, Patricia R. Pérez Montaña, Luisa Malavé de Burgos\*

### Resumen

*Neisseria meningitidis* (meningococo), es un diplococo Gram negativo específico del ser humano, único reservorio conocido hasta la fecha; se clasifica en 13 serogrupos en base a la composición química de polisacárido capsular; no obstante, la enfermedad epidémica es causada por los serogrupos A, B, C, Y y W-135. En el presente caso clínico el agente patógeno aislado corresponde a la especie *Neisseria meningitidis* serogrupo W-135, cuya cepa no había sido aislada en 21 años en nuestro país y dicha anatomía patológica reportó hemorragia intracapsular de ambas glándulas suprarrenales secundaria al shock séptico inducido por la endotoxina específica de este patógeno.

**Palabras Clave:** Meningitis; *Neisseria meningitidis*; caso.

### Waterhouse Friderichsen secundaria to fulminant meningococemia

#### Abstract

*Neisseria meningitidis* (meningococcus) is a Gram negative diplococcus specific to human and the only reservoir known to date; it is classified into 13 serogroups according to the chemical composition of capsular polysaccharide, however, epidemic disease is caused by serogroups A, B, C, Y and W-135. In this case we report an isolated pathogen that corresponds to serogroup W-135. This strain had not been isolated in 21 years in our country and this pathology reported intracapsular bleeding from both secondary adrenal glands to septic shock induced endotoxin specified pathogen.

**Key words:** Meningitis; *Neisseria meningitidis*; case.

### Introducción

*Neisseria meningitidis* (meningococo), es un diplococo Gram negativo específico del ser humano, único reservorio conocido hasta la fecha<sup>(1,2)</sup>. *N. meningitidis* es transmitido de persona a persona por contacto con secreciones respiratorias, colonizando el tracto respiratorio superior, específicamente la nasofaringe<sup>(1,3)</sup>. La persona puede pasar al estado de portador asintomático o, por circunstancias inherentes al hospedero, a la cepa y al ambiente, que aún se encuentran en estudio, invadir el compartimiento intravascular y el espacio subaracnoideo y desarrollar enfermedad meningocócica (EM)<sup>(4,5)</sup>. La EM se manifiesta con mayor frecuencia de dos formas clínicas: la meningitis meningocócica y la meningococemia. Ambas son urgencias médicas debido a

---

\* Universidad de Oriente Servicio de Medicina Interna, Hospital Anibal Santos Dominici, Carúpano, Venezuela

su inicio súbito y rápida progresión, principalmente en la población pediátrica<sup>(6,7)</sup>; sin embargo, la meningococemia posee mayor tasa de letalidad (más de 55%), que la meningitis meningocócica. *N. meningitidis* se clasifica en 13 serogrupos en base a la composición química de polisacárido capsular, no obstante, la enfermedad epidémica es causada por los serogrupos A, B, C, Y y W-135. Los serogrupos A y C predominan en África, mientras que, en Europa y las Américas, los principales causantes de enfermedad meningocócica son los serogrupos B y C. El serogrupo W-135 se asocia a brotes alrededor del mundo y el serogrupo Y generalmente circula en EEUU y Canadá. En 2006 se reportó un incremento inesperado de aislados pertenecientes al serogrupo y en Colombia. La organización mundial de la salud ha estimado que al menos 500.000 nuevos casos de infección meningocócica, ocurren cada año en el mundo. En Latinoamérica, la incidencia anual muestra marcadas diferencias de un país a otro, variando de menos de 0,1 casos por 100.000 habitantes en países como México, hasta 2 casos por 100.000 habitantes en Brasil. En Venezuela, desde hace varios años, se presentan brotes esporádicos de meningitis meningocócica. Afortunadamente, se mantiene una baja tasa de letalidad que oscila entre 0,02 y 0,05 muertes por cada 100.000 habitantes. En el año 2010 se reportaron 28 casos de meningitis meningocócica y 22 casos de enfermedad meningocócica (distinta a meningitis), para un total de 50 casos en todo el país. En el periodo 2009 - 2010, se realiza el aislamiento de cepas invasivas de *Neisseria meningitidis* en la ciudad de Cumaná, en el laboratorio de bacteriología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá; el serogrupo más frecuente obtenido fue el B (8 cepas; 88,9%), encontrándose únicamente un aislado perteneciente al serogrupo Y. No fue posible la serogrupación de una cepa por no encontrarse viable. En el presente caso clínico el agente patógeno aislado corresponde a la especie *Neisseria meningitidis* serogrupo W-135, cuya cepa no había sido aislada en 21 años en nuestro país y la anatomía patológica reportó hemorragia intracapsular de ambas glándulas suprarrenales secundaria al shock séptico inducido por la endotoxina específica de este patógeno.

### Caso clínico

Se trata de paciente masculino de 19 años de edad, natural y procedente de Carúpano, Edo. Sucre, quien refiere inicio de enfermedad actual el día 18 de Diciembre del 2014 cuando posterior a traumatismo cortante en cara lateral de pierna izquierda (madera) presenta alza térmica no cuantificada atenuada con paracetamol, sintomatología que persiste hasta el día 19 de Diciembre del 2014 cuando se anexan al cuadro clínico múltiples petequias universales palpables, no pruriginosas; concomitantemente se anexa disnea de moderada intensidad.

Acude a este centro de salud donde se evalúa y se decide su ingreso. Niega antecedentes familiares y personales de importancia, dentro de la exploración física se evidencian roncus dispersos, cianosis peribucal y acral, tiraje intercostal y sub-costal, agitación psicomotriz, alucinaciones visuales y propioceptivas, dolor abdominal difuso, Blumberg (+), dolor de moderada a severa intensidad en ambos miembros inferiores, epistaxis y hematuria macroscópica, motivo por el cual se realizan hemocultivos seriados, hemograma, química sanguínea, gasometría arterial y tiempos de coagulación, evidenciándose:

Análisis de paraclínicos					
Glicemia venosa	98 mg/dl	Hemoglobina	4.2	Úrea	198
Glicemia capilar	85 mg/dl	Hematocrito	11.8	Creatinina	3.12
Proteínas T	3.48	WBC	1.9	Fosfatasas	987
Albúmina	0.9	GGT	96	LDH	1693
Bilirrubina T	3.89	Bilirrubina IN	2.93	Bilirrubina D	0.48
TGP	483	TGO	231	PCR	Reactiva
VSG	89 mm/h	TPT	79	TP	41
NE	89%	LIN	7%	PLT	0.9

GASOMETRIA ARTERIAL			
PH	7.12	EXCESO DE BASE	-9.8
PCO2	56	NA+	158
PO2	76	K+	1.9
BICARBONATO	11.9	CL-	4.8

### CULTIVO INH “Rafael Rangel”

***Neisseria Meningitidis* grupo W135**

---

## SÍNDROME DE WATERHOUSE FRIDERICHSEN SECUNDARIO A MENINGOCOCEMIA FULMINANTE

### Hallazgos anatomopatológicos

- A. Hemorragia Intracapsular de ambas glándulas suprarrenales.
- B. Trombosis de vasos mesentéricas.
- C. Hemoperitoneo
- D. Derrame pleural y pericárdico.

### Discusión

El primer brote epidémico que se encontró reportado en Venezuela, se remonta a 1986 en Carayaca, actual estado Vargas. Diversos autores han formulado hipótesis para explicar la aparición de brotes de enfermedad meningocócica: la introducción, transmisión y adquisición de una cepa virulenta de alguna clona no existente en una población susceptible<sup>(1)</sup>, tasas de colonización nasofaríngea de *N. meningitidis* de más de 20%, o la introducción de una nueva cepa bacteriana virulenta sumado a la coexistencia de factores que incrementan la transmisión y susceptibilidad de la población. Se sugiere que esta última hipótesis es la que podría explicar mejor la aparición de casos de patología invasiva por *N. meningitidis* en la ciudad de Carúpano, Edo. Sucre. Los factores relacionados con el hospedero como la colonización nasofaríngea en ausencia de anticuerpos bactericidas anti- *N. meningitidis*, se asocian con el inicio de enfermedad; es posible, que la población estudiada no presentaba inmunidad activa contra este microorganismo favoreciendo así el desarrollo de enfermedad invasiva. Otros factores externos como el desplazamiento de poblaciones, el hacinamiento y los cambios climáticos se han relacionado con epidemias de *N. meningitidis* ocurridas en los últimos años<sup>(3)</sup>. Según una investigación realizada en la Ciudad de Cumana en el año 2010, el serogrupo más frecuente fue el B (8 cepas; 88,9%), encontrándose únicamente un aislado perteneciente al serogrupo Y; no coincidiendo con el serogrupo aislado en nuestro caso clínico.

Al coexistir dos o más serogrupos en una región es posible que suceda el fenómeno de “switching” o cambio de cápsula, el cual ocurre por la transferencia horizontal de los genes codificantes de cápsula, los cuales son similares entre los serogrupos B, C, Y y W-135. Este fenómeno aún no está totalmente dilucidado pero se ha asociado con presión

inmunológica por vacunación contra determinados serogrupos<sup>(7)</sup>, por el hecho de que se ha observado transferencia de genes capsulares entre serogrupos Y y B<sup>(6)</sup>, favorecido, posiblemente, por presión inmunológica por la vacunación dirigida contra los serogrupos B y C, que, como referimos anteriormente, son los más frecuentes en países de Latinoamérica<sup>(7)</sup>.

### Referencias

1. Rosenstein N, Perkins B, Stephens D, Popovic T, Hughes J. Meningococcal disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 1378-1388.
2. Stabler R, Marsden G, Witney A, Li Y, Bentley S, Tang C et al. Identification of pathogen-specific genes through microarray analysis of pathogenic and commensal *Neisseria* species. *Microbiology* 2005; 151: 2907-2922.
3. World Health Organization Control of epidemic meningococcal disease. WHO practical guidelines. [Internet]. 2ª Ed. [Citado 15/5/2011]. Disponible en: [http://www.who.int/csr/resources/publications/meningitis/WHO EMC\\_BAC\\_98\\_3\\_EN/en/](http://www.who.int/csr/resources/publications/meningitis/WHO EMC_BAC_98_3_EN/en/)
4. De Souza A y Seguro A. Two centuries of meningococcal infection: from Vieusseux to the cellular and molecular basis of disease. *J Med Microbiol* 2008; 57: 1313-1321.
5. Stephens D. Uncloaking the meningococcus: Dynamics of carriage and disease. *Lancet* 1999; 353: 941-942.
6. Granier S, Owen P, Pill H, Jacobson L. Recognizing meningococcal disease in primary care: qualitative study of how general practitioners process clinical and contextual information. *Br Med J* 1998; 316: 276-279.
7. Granier S, Owen P, Stott N. Recognizing meningococcal disease: the case for further research in primary care. *Br J Gen Pract* 1998; 48: 1167-1171.

## Meningitis de etiología mixta: tuberculosa y bacteriana por germen no identificado

*Maritza Segovia, Damara Prieto, Gabriela Páez, Bárbara D`Uva, Salvatore Verlezza,  
Trina Navas*

### **Resumen**

*Se presenta un caso de paciente masculino de 54 años de edad, sin inmunosupresión ni evidencia de la misma durante su hospitalización, que consulta por cefalea y signos meníngeos. Se realiza Punción Lumbar (PL) compatible con meningitis bacteriana por lo que se indica tratamiento empírico con mejoría franca de la sintomatología con excepción de la desorientación. Una vez en mejores condiciones se reciben los valores de la ADA los cuales están elevados compatibles con Tuberculosis Meníngea (TBM). Se realiza nueva PL para confirmar dicho valor, lo que se logra y además se demuestra un aumento leve. A los 20 días de la hospitalización, y luego de la mejoría franca, el paciente presenta nuevamente cefalea, fiebre y bradilalia por lo que se inicia tratamiento anti TB con mejoría progresiva de los síntomas. Se presenta el caso y se revisa la literatura.*

**Palabras clave:** *meningitis bacteriana; meningitis tuberculosa.*

### **Meningitis of mixed ethiology (tuberculous and unidentified bacteria)**

#### **Abstract**

*We present a 54-year-old male patient, with no immunosuppression who consulted for headache and meningeal signs. Lumbar tap (LT) was compatible with bacterial meningitis and empirical treatment was started with a clear improvement in symptomatology, except for disorientation. Then ADA values were received and its values were frankly compatible with Meningeal Tuberculosis (TBM). A new LT was performed to confirm this value, also showed a slight increase. Twenty days after the hospitalization, and after the frank improvement, the patient again presented again with headache, fever and bradylalia, thus initiating anti-TB treatment with progressive improvement of symptoms. The case is presented and the literature is reviewed.*

**Key Words:** *Meningitis; bacterial meningitis; tuberculous meningitis.*

### **Introducción**

La tuberculosis es una enfermedad del tercer mundo<sup>(1)</sup>. Actualmente no es infrecuente encontrar diagnósticos de diversas formas de tuberculosis. El aumento mundial de la enfermedad se ha relacionado con la aparición del SIDA y la longevidad asociada a mejores opciones terapéuticas de condiciones inmunosupresoras<sup>(2)</sup>. Sin embargo; en una revisión de nuestro hospital, no encontramos que la frecuencia se relacionara con el SIDA, pero sí con la desnutrición<sup>(3)</sup>. Esta revisión demostró que estamos en un probable resurgimiento de la enfermedad en

---

\* Servicio de Medicina Interna, Hospital General del Oeste José Gregorio Hernández, UCV. Caracas, Venezuela.

---

## MENINGITIS DE ETIOLOGÍA MIXTA: TUBERCULOSA Y BACTERIANA POR GERMEN NO IDENTIFICADO

nuestro país, lo que nos motiva a compartir las experiencias de casos de difícil presentación para poder realizar conductas más efectivas desde la prevención hasta el diagnóstico y tratamiento.

### Caso

Se trata de paciente masculino de 54 años de edad, electricista, casado y católico, cuyo motivo de consulta fue: cefalea y fiebre. Inició la enfermedad actual 2 semanas previas al ingreso con otalgia derecha, hipoacusia homolateral y cefalea hemicraneana ipsilateral de intensidad 6/10, pulsátil sin atenuantes o exacerbantes, asociada a fiebre no cuantificada, precedida de escalofríos y sin patrón horario.

La sintomatología persiste hasta 3 días previos a su ingreso cuando presenta exacerbación de la misma, expresados en progresión a cefalea holocraneana de intensidad 9/10 acompañado de aumento de volumen del párpado superior derecho con signos de flogosis.

Acude a consulta de neurología y le indica la realización de estudios de imagen que no son llevados a cabo; fue reevaluado por especialista quien al examen físico evidencia signos de irritación meníngea, por lo que es referido a nuestro centro.

- Antecedentes personales y familiares: no pertinentes.
- Hábitos psicobiológicos: heterosexual activo sin promiscuidad, alcohólicos ocasionales, resto no son pertinentes.
- GRAFFAR IV. Vivienda: con todos los servicios, dieta: hipoprotéica- hipocalórica.
- Examen funcional: no pertinentes.

### Examen físico

Paciente en regulares condiciones generales, afebril al momento de la evaluación, pero durante su estancia en el área de emergencia se documenta fiebre de 39°C; hidratado, eupneico, tolerando el decúbito, sin compromiso del sensorio.

**Signos vitales:** TA: 120/80 mm Hg - FC: 76 lat x', FR: 18 x', T: 37.4°C, Peso: 58 kg, Talla: 1.70 mt., IMC: 20,7.

Piel blanca con turgor y elasticidad acordes a edad, sin lesiones. En los ojos se observó edema periorbitario bilateral a predominio izquierdo con signos de flogosis y limitación de la apertura ocular, con hiperemia conjuntival sin quemosis o secreción. Las pupilas eran isocóricas reactivas a la luz. No había alteración de los movimientos oculares o dolor a la realización de los mismos.

La evaluación del oído reveló el pabellón auricular normoimplatado, con el conducto auditivo externo derecho permeable, pero doloroso a la rectificación y en la otoscopia la membrana timpánica estaba abombada, eritematosa, sin cono luminoso, secreción ni nivel hídrico retrotimpánico. La palpación de la mastoides no reveló dolor y no tenía signos de flogosis. El oído izquierdo sin lesiones. El resto de la evaluación de la orofaringe era normal.

El cuello era simétrico, la tráquea central, la tiroides no era visible ni palpable. No se auscultó soplo carotídeo.

No se palparon adenomegalias en las zonas usuales de exploración.

El tórax era simétrico, normoexpansible, sin tiraje. Ruidos respiratorios normales.

El examen cardiovascular presentó un PVY 3 cm del ángulo de Louis, con el seno X dominante. El ápex no era visible ni palpable, con RsCsRs sin soplos, no R3 ni R4. Pulsos periféricos simétricos sin alteraciones.

Abdomen: Plano. Ruidos hidroaéreos presentes, blando, deprimible, no doloroso a la palpación superficial ni profunda. No se palpan tumores ni visceromegalias. Puño percusión lumbar bilateral no dolorosa.

En el examen osteoarticular solo se observaron cambios degenerativos leves.

La evaluación neurológica describió al paciente consciente, orientado en tiempo, espacio y persona, con lenguaje coherente y fluido. Sensibilidad superficial y profunda conservada. Fuerza muscular: 5/5.

Reflejos Osteotendinosos: II/IV simétricos. Signos de Kerning y Brudzinski positivos.

### Exámenes paraclínicos

17/Noviembre/2016

### Hematología:

Leucocitos 18.500 cel/Dl, Neutrófilos: 89% - Linfocitos: 5.3%, Hb: 13.9 g/dl - Hto: 43.3% - Plaquetas: 147000.

### Química sanguínea:

Glicemia: 152mg/dl. BUN: 26mg/dl - Creatinina: 1.2mg/dl, Albumina: 3.7g/dl, GOT: 9 U/L- GPT: 31 U/L - BT: 0.85 MG/dL - LDH: 146 U/L - FA: 205 U/L.

### Serología:

ELISA para VIH (21/Nov/2016 Y 27/Enero/2017): No reactivo.  
VDRL (21/Nov/2016 Y 27/Enero/2017): No reactivo.

### Uroanálisis:

15/Nov/2016: Amarillo, ligeramente turbio, densidad 1015, células epiteliales 1-3xc, bacterias escasas, leucocitos 1-3xc.

### Radiología de Tórax:

Normal sin evidencia de enfermedad aguda o crónica.

### ECG:

Normal.

### LCR:

Citoquímico: Turbio, purulento, 152 células/mm<sup>3</sup> (PMN 92% - Mononucleares 8%), Pandy: positivo, glucosa: 0 mg/dl, proteínas: 449mg/dl. No se describió presión inicial ni final.

### Gram LCR:

Leucocitos PMN moderados. No se observaron bacterias.

Se indicó tratamiento con Ceftriaxona 2 gr EV cada 12 horas, Vancomicina 1 gr EV cada 12 horas y Dexametasona 8 mg EV cada 6 horas.

### Diagnóstico

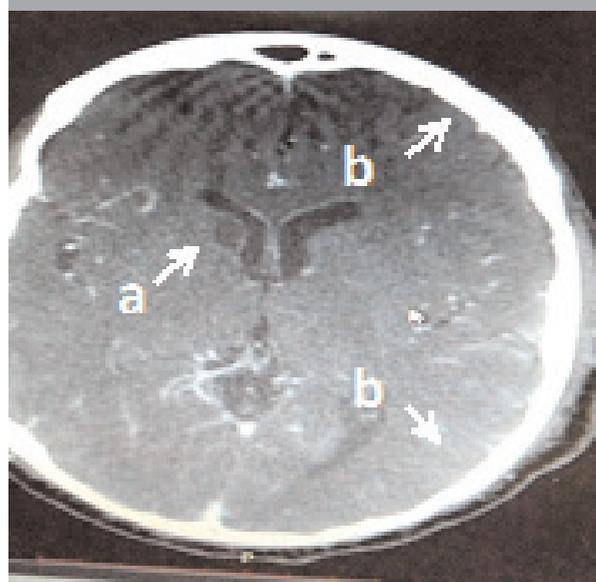
Meningitis Bacteriana originada en otitis media derecha.

### Evolución

En las primeras 24 horas de su estancia en el área de emergencia se asocia alteración del estado neurológico, caracterizado por somnolencia, desorientación témporo-espacial, hipoprosexia y bradilalia.

La TC cerebral, evidencia solamente imagen que colinda con la región anterior del cuerno ventricular derecho en su parte posterior (a) y leve borramiento de los surcos corticales (b), sin signos compatibles con meningitis, tumores o colecciones. Debe señalarse que el estudio es de mala calidad.

Figura 1. TC de Cráneo



Posterior a 72 horas de tratamiento evoluciona satisfactoriamente sin presentar fiebre, estaba alerta y desaparecen tanto los signos de irritación meníngea como la cefalea.

Los laboratorios de control del 20/Noviembre/2016 que reportan:

- Hematología: Leucocitos: 9800, N: 74% - L: 14% - Hb; 12.5 - Hto; 39,2%, plaquetas; 165000
- BUN: 14mg/dl - Creatinina: 0.7mg/dl.

---

## **MENINGITIS DE ETIOLOGÍA MIXTA: TUBERCULOSA Y BACTERIANA POR GERMEN NO IDENTIFICADO**

Después de 5 días de inicio del tratamiento, desaparecen los signos de flogosis periorbitaria, persiste desorientación temporal y refiere la aparición de vértigo episódico posicional leve.

Al examen neurológico: Romberg positivo con latero-pulsión a la derecha. Prueba de Weber con lateralización a la izquierda. Prueba de Rinne sugestiva de hipoacusia neurosensorial derecha. Test minimental: 27 puntos.

Se recibió reporte de cultivo de LCR el cual describe un gram sin gérmenes, cultivo sin desarrollo bacteriano después de 05 días de incubación, VDRL en LCR: No reactivo y ADA 17,7U/L.

Se analiza la posibilidad de TB meníngea por el resultado del ADA (nivel de referencia para LCR 15 U/L) y dada la mejoría, características del líquido, punto de partida clínicamente obvio y bacteriano, ausencia de historia personal de contacto directo con TB, radiología de tórax normal, se decide completar esquema de tratamiento antibiótico y se realiza punción lumbar con el diferimiento del tratamiento anti TB hasta nuevo resultado y continuar vigilancia.

La nueva PL reportó: Presión de apertura de 19 cm H<sub>2</sub>O, aspecto límpido, incoloro, conteo celular 40 células/mm<sup>3</sup> (PMN 27% - Mononucleares 73%), Pandy positivo, glucosa 26 mg/dl, proteína 151mg/dl.

Se solicitó coloración para BAAR, ADA, Cultivo de micobacterias, tinta china.

Se cumplieron 4 días de tratamiento con dexametasona y 14 días con ceftriaxona - vancomicina.

Dada la mejoría franca se egresa con control ambulatorio y seguimiento estricto, teniendo en cuenta que solo se mantenía la desorientación temporal y vértigo posicional y con ADA de LCR pendiente su resultado.

A las 72 horas del egreso presenta cefalea de moderada intensidad y único episodio febril no medido. Es traído de nuevo a la emergencia y se realizan paraclínicos básicos que incluyen hemato-

logía completa, examen de orina y radiología de tórax para descartar infección nosocomial, y todos ellos resultaron dentro de parámetros normales y es egresado con seguimiento estricto y se espera resultados adicionales del LCR.

Asiste a control médico el 14 diciembre de 2016 donde refiere persistencia de la desorientación temporal y vértigo posicional e indica que después de 20 días de estar asintomático, reaparece la cefalea, de ubicación holocraneana, de tipo opresivo, intensidad 7/10 sin otros datos semiológicos y fiebre no medida en las últimas 48 horas.

Al examen neurológico estaba alerta pero bradilálico y persistía desorientado en tiempo. Sin signos de focalización o irritación meníngea. ADA en LCR: 22U/L. (5 U/L mayor al primero) por lo que se decide iniciar tratamiento anti TB clásico, con desaparición progresiva de todos los síntomas y mantiene seguimiento clínico por nuestro servicio.

### **Conclusión**

Meningitis bacteriana con germen no identificado + meningitis tuberculosa.

### **Discusión**

La Tuberculosis meníngea no es una patología frecuente. En nuestro país hemos observado un aumento importante de la tuberculosis pulmonar, el cual no está respaldado por los boletines correspondientes, motivo por el cual esta observación es empírica y evidenciada de la práctica diaria. Basados en este razonamiento, la forma meníngea de la Tuberculosis (TB) podría estar aumentando también<sup>(4,5)</sup>.

En el mundo, la incidencia, las tasas de morbilidad y mortalidad de pacientes con meningitis bacteriana aguda adquirida en la comunidad han declinado drásticamente, probablemente como resultado de la vacunación y el mejor tratamiento antimicrobiano adyuvante pero la enfermedad todavía tiene un alto número de víctimas. Se estima que del 10% al 20% de las personas que la contraen en los Estados Unidos mueren.

Los microorganismos que causan meningitis

bacteriana difieren según región geográfica y edad. En este paciente la evolución clínica señalaba una otitis como punto de partida. Dada la edad, la ausencia de protección por la vacuna del H. influenzae por lo que su etiología no debía descartarse. En diferentes artículos basados en datos de vigilancia epidemiológica, la causa de meningitis bacteriana en adultos se señala el *Streptococcus pneumoniae*, entre los adultos jóvenes la *Neisseria meningitidis* es casi tan común como *Streptococcus pneumoniae* y la incidencia de *Listeria monocitogenes* aumenta con la edad<sup>(7)</sup>.

La mayoría inicia con colonización de la mucosa nasofaríngea con posterior invasión de la misma seguido de bacteriemia. La instalación sucede entre horas y días. La tríada clásica es fiebre, rigidez de nuca y alteración de la conciencia, tienen una sensibilidad según diversos estudios que fluctúa entre el 44 y 46%<sup>(8-11)</sup>.

El estudio del LCR es la principal fuente de información para el diagnóstico. Tiene gran valor predictivo positivo. En este, los datos de mayor importancia son al examen físico, el aspecto turbio, en el examen químico, el cociente glucorraquia/glucosa sérica < 0.35, con una glucosa no medible y en el examen microscópico la pleocitosis a expensas de polimorfonucleares. La concentración de proteínas en diferentes series de estudio ha resultado ser uno de los marcadores menos relevantes. Este paciente contaba con todos estos datos para plantear la etiología bacteriana sumada a la clínica descrita en el oído con extensión a la zona periorbitaria; dato que es poco común y es signos de severidad de la afección local. En el Gram no se observaron bacterias, este es poco sensible ya que depende del inóculo, tipo de bacteria y tiempo de iniciado el antibiótico, pero es muy específico. La negatividad podía ser explicada por el inicio inmediato de la antibioterapia dada la severidad de la clínica. Sin embargo; al encontrar ADA anormal, se plantea la necesidad de optimizar los criterios básicos y clásicos de interpretación del líquido cefalorraquídeo. Existen otros parámetros para evaluar el riesgo de meningitis bacteriana; sin embargo, su utilidad no está del todo establecida o su costo es limitante (lactato en LCR, procalcitonina

y Proteína C reactiva en suero, *Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1* [sTREM-1]<sup>(5,12-16)</sup>.

La Tomografía Computarizada (TC) cerebral está indicada desde los inicios de la aplicación de dicho método y es útil sobre todo en aquellos con presión Intracraneana (PIC) elevada, dado que podría estimar el riesgo de herniación al realizar la PL<sup>(5,18,19)</sup>. Sin embargo; ante la severidad y pronóstico de la meningitis, y la importancia de los hallazgos de la PL, esta dilación ha sido cuestionada, y se propone en caso de sospecha de probable herniación post PL, iniciar tratamiento antibiótico empírico según grupo etario y comorbilidades, tomando en cuenta los cuidados de vías aéreas permeables, estabilidad hemodinámica y el uso de manitol en Infusión<sup>(19)</sup>. Hay series Suecas y un estudio canadiense que omiten la alteración del sensorio como criterio para solicitar una TC cerebral pre-PL, demostrando mejores resultados en el desenlace al no atrasarse el inicio del tratamiento antibiótico<sup>(17,19)</sup>.

Se debe iniciar el tratamiento antibiótico lo antes posible. El inicio en las primeras 6 horas de la llegada del paciente a la emergencia disminuye las tasas de mortalidad a un 5-6%, en caso contrario la mortalidad aumenta 13% por cada hora sin tratamiento<sup>(15,18,19)</sup>.

La particularidad de este paciente se basó en encontrar una elevación de la Adenosin Deaminasa (ADA) ante datos clínicos que orientaron tan claramente a una etiología bacteriana; además, hubo una clara respuesta al tratamiento antibiótico empírico aun cuando solo persistió la desorientación. Por ello se reanalizó el caso incluyendo la TC la cual no tenía hallazgos sugerentes de meningitis de la base ni otras alteraciones y se decide repetir la PL donde se confirma el valor positivo y mas elevado del citado marcador. Esto, sumado a la recaída de algunos síntomas neurológicos y la mejoría posterior al inicio del tratamiento anti tuberculoso, confirma el diagnóstico de la misma. Sin embargo debe señalarse que el *cutt off* puede diferir según el método y existen falsos negativos por lo que ante la sospecha debe siempre realizarse tanto la baciloscopía como el cultivo. La sensibilidad de este

---

## MENINGITIS DE ETIOLOGÍA MIXTA: TUBERCULOSA Y BACTERIANA POR GERMEN NO IDENTIFICADO

método ha sido estimada para 2 U/L en 85.9% (95% CI: 77.0 – 92.3) y especificidad de 77.7% (95% CI of 75.4 – 79.8%)<sup>(20,21)</sup>; sin embargo para áreas de alta endemicidad se ha planteado que este debe ser mayor y al ser evaluado en 11 U/L se encontró una sensibilidad de 91% con una especificidad de 88% si se acompañaba de una glucorraquia menor 65 mg/dL y leucocitosis mayor de 13500 cell/mm, todo presente en el caso presentado. El ADA aislado posee para estos autores una sensibilidad de 91% y especificidad de 77.7%<sup>(21)</sup>.

Por su parte, la Meningitis Tuberculosa (MT) es la forma más grave de Tuberculosis Extrapulmonar (TBE) que representa el 15% de las presentaciones de la enfermedad. La MT está presente en 4% de todos los casos; a pesar del tratamiento adecuado, la mortalidad llega a alcanzar cifras entre 15 y 40%. En nuestro hospital la frecuencia se estimó en 4,3% entre 2004 y 2008 para y entre 2009 - 2013 resultó en 5% con una elevación de casi un 1%<sup>(6)</sup>.

La enfermedad no tratada es mortal en 3 a 8 semanas desde su presentación y conlleva a un riesgo de daños neurológicos severos si la terapia tarda. Usualmente, el foco de infección es pulmonar y la bacteria alcanza el sistema nervioso central por diseminación hematogena o en algunos casos por extensión local. La sensibilidad baja de la baciloscopia en LCR (22%) y el prolongado periodo del cultivo (2 a 8 semanas) no son útiles en la conducta terapéutica inicial; todo esto ha hecho que la prueba de ADA sea frecuentemente utilizada en nuestro medio para confirmar tempranamente la sospecha clínica de infección por *Mycobacterium tuberculosis*<sup>(10)</sup>.

Se han encontrado niveles elevados de ADA en otras enfermedades del sistema nervioso central, incluyendo la criptococosis meníngea, toxoplasmosis cerebral, meningitis bacteriana, meningitis aséptica entre algunos<sup>(22,23)</sup>.

La coinfección de TB con otros microorganismos se ha observado fundamentalmente en pacientes con SIDA. En inmunocompetentes suelen coexistir bacterias y su frecuencia es muy baja o en el postoperatorio de craneotomías<sup>(15,25,26)</sup>.

EN la TC de los pacientes con meningitis, se describen zonas específicas llamadas “zonas tuberculosas” y “zonas isquémicas”; ninguna de ellas fue definida en nuestro paciente, y debe insistirse en que el estudio no tenía la calidad suficiente, no se pudo completar la resonancia magnética. EL estudio mostró una zona de infarto en el 67% (mucho mayor a la planteada previamente –entre el 6 y 47%) y plantea la necesidad de tomar en cuenta esta etiología ante el hallazgo imagenológico. Esta imagen puede ser ubicada en diversas zonas del encéfalo y puede ser mixta (infarto + zona tuberculosa, con zona vasculítica, leptomeningitis o sus combinaciones). Esta investigación realizó otros estudios de imágenes adicionales que permitieron una mejor definición de las lesiones<sup>(27)</sup>.

En MT, la mayor contribución a la actividad de ADA total es debida a ADA1m producida por linfocitos y monocitos y ADA2 producida por monocitos, con lo que se encontró que las medianas de ADA total en LCR de pacientes con tuberculosis meníngea fueron mayores que en otras enfermedades infecciosas del sistema nervioso central, concluyéndose así que esta prueba puede ser usada para el diagnóstico diferencial<sup>(28)</sup>.

Nuestro paciente presentó un cuadro de meningitis mixta, por bacterias y tuberculosis, de evolución subaguda, en el que habría que subrayar de entrada dos aspectos en el LCR tal como la pleocitosis neutrófila con hipogluorraquia y el aspecto purulento, eran predominantemente piógenos.

La repetición de la PL en este paciente no se basó en la evaluación de la mejoría de la meningitis; sino, en la necesidad de confirmar la elevación del ADA. Para el momento de la realización de este procedimiento, el paciente tenía una franca mejoría y parecía poco probable la etiología tuberculosa. Sin embargo, la historia natural de la enfermedad confirmó la etiología, en el momento que el paciente luego de 20 días de mejoría, reinicia cefalea orgánica, y compromiso del sensorio y funciones superiores expresadas en la bradilalia y exacerbación de la desorientación. De esta forma se instauró el tratamiento antituberculoso, con mejoría franca del paciente hasta el momento de la publicación.

En la actualidad se cuenta con otros métodos diagnósticos que pueden ser de utilidad cuando existen dudas sobre la etiología tuberculosa; se pueden citar la visualización del extendido convencional teñido por Ziehl Nielsen (sensibilidad cercana al 60% en LCR) y su visualización por microscopio de inmunofluorescencia (experimentalmente llega a una sensibilidad del 92%) y la Reacción en Cadena de Polimerasa Duplex (PCR-D), particularmente en los pacientes inmunosuprimidos. Ambos tienen la limitante instrumental ya que se debe contar con materiales que no forman parte de los hospitales venezolanos; sin embargo, es una meta que no debe perderse o mantener contacto con laboratorios de referencia que puedan hacerlo<sup>(15)</sup>.

Con base a todo lo anterior, la conclusión no puede ser otra que, ante pacientes aun inmunocompetentes con meningitis atípicas o de mala evolución, el estudio secuencial del LCR, investigando la posibilidad de meningitis por varios gérmenes, debe ser mandatorio<sup>(30)</sup>.

Para el momento de la introducción de este caso a publicación, ingresamos en nuestro hospital otro de similares características con el ADA en LCR mucho mayor. Todo esto hace reflexionar sobre las decisiones en salud que se están tomando en nuestro país y una necesaria reorientación para poder retomar un rumbo al control de enfermedades que ya lo estaban en un pasado reciente.

## Referencias

- Lönnroth K, Battista Migliori G, Raviglione M. Toward Tuberculosis Elimination in Low-Incidence Countries: Reflections From a Global Consultation. *Ann Intern Med*. 2014; 161(9):670-671
- Úriz J, Repáraz J, Castiello J, Sola J. Tuberculosis en pacientes infectados por el VIH. *Anales Sis San Navarra* [Internet]. 2007 [citado 2017 Feb 10]; 30( Suppl 2 ): 131-142. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272007000400010&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272007000400010&lng=es).
- Organización Panamericana de Salud. Tuberculosis en las Américas-. Reporte Regional 2012. Editorial OPS – OMS. Washington
- Ministerio del Poder Popular para la Salud. Boletín situacional de la oficina de análisis de situación de salud de la división de epidemiología del Ministerio del Poder Popular para la Salud, editado en 2007.
- Brouwer M, Tunkel A, van de Beek D. Epidemiology, Diagnosis, and Antimicrobial Treatment of Acute Bacterial Meningitis. *CLIN MICROBIO REV* July 2010. 23;3: 467-492
- Cañas Castillo K, Imtyaz Ahmad M, Navas T. Tuberculosis: características epidemiológicas en un hospital tipo IV. 2015. *Med Intern (Caracas)* 31;1: 31-43
- Paireau O, Chen A, Broutin H, Grenfell H, Basta N. Seasonal dynamics of bacterial meningitis: a time-series analysis. *Lancet Glob Health* 2016; 4: e370-77
- Van de Beek, D., De Gans, J., Tunkel, A., Wijdicks, E. Community-Acquired Bacterial Meningitis in Adults. *N Engl J Med* 2006;354:44-53.
- Lasso, M. Meningitis tuberculosa: claves para su diagnóstico y propuestas terapéuticas. *Rev Chil Infect* 2011; 28 (3): 238-247.
- Morrill H, Caffrey A, Noh E, La Plante K. Epidemiology of Pneumococcal Disease in a National Cohort of Older Adults. *Infect Dis Ther* (2014) 3:19-3
- Bhimraj A. Acute community-acquired bacterial meningitis in adults: An evidence-based review. *Cleveland Clinic Journal Of Medicine* 2012; 79(6): 393-9.
- Philip, N., William, T. Diagnosis of tuberculous meningitis: challenges and promises. *Malaysian J Pathol* 2015; 37(1): 1 – 9.
- González, Y., Sánchez, P., Orietta, V. Variables citoquímicas del líquido cefalorraquídeo en infecciones del sistema nervioso central. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab* 2013; 60 (4): 252-258
- Kashyap R, Kainthla R, M Satpute R, Agarwal N, Chandak N, Purohit H. et al. Differential diagnosis of tuberculous meningitis from partially-treated pyogenic meningitis by cell ELISA. *BMC Neurology* 2004. 4:16 consultada el 10 de febrero de 2017 en <http://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2377-4-16>.
- Viallon A, Botelho-Nevers E, Zeni F. Clinical decision rules for acute bacterial meningitis: current insights. *Open Access Emerg Med* . 2016; 8: 7-16
- Abulhasan, YB., Al-Jehani ,H., Valiquette , MA. Lumbar drainage for the treatment of severe bacterial meningitis. *Neurocrit Care* 2013; 19: 199-205.
- Hasbun, R., Abrahams, J., Jekel, J., Quagliarello, VJ. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med* 2001; 345:1727-33.
- Glimåker, M., Johansson, B., Grindborg , Ö., Bottai, M., Lindquist, L., Sjölin, J. Adult Bacterial Meningitis: Earlier Treatment and Improved Outcome Following Guideline Revision Promoting Prompt Lumbar Puncture. *Clinical Infectious Diseases* 2015; 60 (8):1162-9.
- Joffe A. Lumbar Puncture and Brain Herniation in Acute Bacterial Meningitis: A Review. *J Intensive Care Med*. 2007;22:194-207
- Ekermans P, Dusé A, George J. The dubious value of cerebrospinal fluid adenosine deaminase measurement for the diagnosis of tuberculous meningitis. *BMC Infect Dis*. 2017 Jan 31;17(1):104
- Parra-Ruiz J, Ramos V, Dueñas C, Coronado-Álvarez NM, Cabo-Magadán R, Portillo-Tuñón V . Rational application of adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid for the diagnosis of tuberculous meningitis. *Infection*. 2015;43(5):531-5
- Tanaka Y, Satomi K. Cryptococcal meningitis associated with increased adenosine deaminase in the cerebrospinal fluid. *Springerplus*. 2016 Dec 12;5(1):2093.
- Agarwal AK, Bansal S, Nand V . A Hospital Based Study on Estimation of Adenosine Deaminase Activity (ADA) in Cerebrospinal Fluid (CSF) in Various Types of Meningitis. *J Clin Diagn Res*. 2014 Feb;8(2):73-6.
- Gomez-Aranda F, Lopez-Dominguez JM, Muñoz Malaga A, Blanco Ollero A. Meningitis simultaneously due to *Cryptococcus neoformans* and *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Infect Dis* 1993;16:588-9.
- Chen Tsai W, Chen S, Chang W, Lu L, Chuang Y, Tsai N. Et al. Clinical characteristics, pathogens implicated and therapeutic outcomes of mixed infection in adult bacterial meningitis. *Med Scien*. 2012. 28;10: 531-537
- Lai W-A, Lu C-H, Chang -E. Mixed Infection in Adult Post-neurosurgical Bacterial Meningitis: A Hospital-based Study

---

## **MENINGITIS DE ETIOLOGÍA MIXTA: TUBERCULOSA Y BACTERIANA POR GERMEN NO IDENTIFICADO**

- Biomed J 2013;36:295-303
27. Sharon Tai S, Viswanathan S, Rahmat K, Mohd Nor H, Azmi Abdul Kadir K, Jin Goh K, et al. Cerebral infarction pattern in tuberculous meningitis Cerebral infarction pattern in tuberculous meningitis. Sci. Rep. 6, 38802; doi: 10.1038/srep38802 (2016). Consultada el 10 de enero de 2016 en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5153843/pdf/srep38802.pdf>
  28. Barron-Pastor H, Cisneros-Chinchay R, Marcelo-Rodríguez Á. Isoenzimas de adenosina deaminasa en líquido cefalorraquídeo como ayuda diagnóstica en tuberculosis meningea. 2012. An Fac Me. 73;3: 199-202
  29. Zou Y, Bu H, Guo L, Liu Y, He Y, Feng X. Staining with two observational methods for the diagnosis of tuberculous meningitis. Experim Therap Med. 2016. 2016;12:3934-3940.
  30. Khanna s, Kralovic s, Prakash R. Tuberculous Meningitis in an Immunocompetent Host: A Case Report. Am J Case Rep, 2016; 17: 977-981

**Índice acumulativo de tablas de contenido,  
materias y autores  
Med Interna (Caracas) Volumen 32, 2016**

*Mario J. Patiño Torres, Ronaima Blanco*

**Tablas de contenido**

<p><b>Med Interna (Caracas) 2016; 32(1): 1-74</b></p> <p><b>INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES..... II</b></p> <p><b>EDITORIAL</b> 60 años de logros de la SVM I Maritza Durán ..... 1</p> <p>Historia de la Revista con motivo de los 60 años de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna Eva Essinfeld de Sekler ..... 4</p> <p><b>ARTÍCULOS DE REVISIÓN</b> Ictus en pacientes jóvenes José Antonio Parejo, Andrea Patricia Barrancas Aldana, Luis Alfredo Salazar Gámez ..... 9</p> <p><b>GALERÍA DE IMÁGENES</b> Ictus isquémico protuberancial cardioembólico en paciente joven Karina Socarras Murgas .....27</p> <p><b>MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD</b> La clínica y el laboratorio Marcos Troccoli H ..... 28</p> <p><b>TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN</b> Ictus en adultos jóvenes: análisis de las características clínicas y epidemiológicas Andrea Patricia Barrancas Aldana, Luis Alfredo Salazar Gámez, José Antonio Parejo..... 37</p> <p>Baja masa ósea en hombres Ramez Constantino ..... 47</p>	<p><b>PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS</b> Penfigoide ampollosa como reacción adversa al uso de calcioantagonistas Laura Peña, Virginia Salazar ..... 64</p> <p><b>ÍNDICE ACUMULATIVO. MATERIAS Y AUTORES</b> Índice acumulativo de tablas de contenido, materias y autores. Volumen 31 # 1-4, año 2015 Mario J. Patiño Torres, Ronaima Blanco ..... 69</p> <p><b>Med Interna (Caracas) 2016; 32(2): 75-128</b></p> <p><b>INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES..... II</b></p> <p><b>EDITORIAL</b> XXII CONGRESO VENEZOLANO DE MEDICINA INTERNA: Reafirmación de principios institucionales en los 60 años de la SVM I Mario J. Patiño Torres, Maritza Durán Castillo... 75</p> <p><b>ARTÍCULOS DE REVISIÓN</b> El papel del riñón en la homeostasis de la glucosa y drogas de acción renal en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 José Ildefonso Arocha Rodulfo, Pablo Amair, Daniel Marantes, Trina Navas Blanco ..... 78</p> <p><b>GALERÍA DE IMÁGENES</b> Ca metastásico de mama+ quiste de ovario Gabriela Carreño, Anays González, Andrés Parra, Alfredo González ..... 89</p> <p>Signo de Frank Roberto Rangel, Damara Prieto, Jessika Reyna, María Patricia Herrera ..... 90</p>
---	--

---

## MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD

Perfil de competencia profesional del médico internista venezolano (Actualización 2016 ) Referente para guiar el desarrollo del currículo por competencia profesional

Mario J. Patiño Torres, Marcos Troccoli, Liliana Suarez B, Carlos Tarazona, Cristina López de Ayala, José Ayala, Víctor Balducci Elizabeth Hernández, Jairo Rojano, Enrique Vera ..... 91

## TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes hospitalizados con derrame pleural  
Ada C. Cascone, Diurbis J. Velasco, Melva I. Franklin ..... 99

Preeclampsia - eclampsia: factor de riesgo para síndrome metabólico  
Máximo Barrios, Trina Navas Blanco ..... 106

## ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MEDICINA INTERNA EN VENEZUELA

Factores predisponentes de la disfunción tiroidea  
Lisaura Paola Ascanio Cardozo, Lisbeth Josefina Reales Chacón ..... 115

## PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Pérdida súbita de la visión en paciente con Síndrome Antifosfolípido primario. Abordaje diagnóstico y terapéutico  
Karina M. Becerra A., Elizabeth Hernández M., Yeison A. Sánchez G. .... 124

**Med Interna (Caracas) 2016; 32(3): 219-268**

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

## EDITORIAL

Datos y facsímiles de la Fundación de la SVM  
Eva E. de Sekler, Otto Lima Gomez ..... 219

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

El Microbioma Humano y la Patología Asociada  
Francisco Castro Ramírez..... 222

## GALERÍA DE IMÁGENES

Lesión nasal por *Aspergillus Flavus* en paciente con Leucemia Mieloide Aguda  
Virginia Contreras ..... 227

## MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD

Gestión de la diabetes mellitus  
Freddy Contreras, Joana León, Elba Suárez..... 228

## TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

Índice de rigidez arterial ambulatoria y péptido natriurético cerebral en pacientes hipertensos antes y después del tratamiento antihipertensivo  
Camilo E. Palencia Tejedor, Ruth Azuaje González, José R. Ayala Hernández, Carlos Oberto Machado, Mariflor Vera ..... 236

Utilidad de la medición de enzimas cardíacas en ausencia de evidencia de cardiopatía isquémica aguda en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis

Oriela del C. Martínez Hernández, Diego F. Rojas Zapata, Elizabeth Hernández .....245

## ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MEDICINA INTERNA EN VENEZUELA

Sistema epidemiológico de registro oncológico: Telemedicina para la integración de la salud pública  
Fernando Carrera Viñoles, Andrea Marcano Ordosgoitti, Marianna Affinito Caporale, Patricia Pérez Montaña, Jesús Hernández,  
Remy Guaura..... 252

## PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Tromboembolismo pulmonar y comunicación interauricular tipo ostium secundum  
Rosirys Velásquez S, Adriana Briceño V, Alberto Brizuela, Rubén Rojas, Melanie Rodríguez..... 259

Mieloma múltiple IgA en paciente obstétrica  
Marian M. Cardillo, Mariana Giménez, Greymar A. González, Carlos Tarazona, Maryuris Aparicio, Geramel Montero, Aaron Cohen, Aleydah Salazar, Johanna Ramírez, Julián Córdoba, Ingrid N. Ordóñez, Martha E. Acosta..... 264

**Med Interna (Caracas) 2016; 32(4): 269-312**

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

## EDITORIAL

Difteria: una enfermedad re emergente en Venezuela  
Ana Carvajal..... 269

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Síndrome de fragilidad y sus variables asociadas  
Klara S. Rodríguez Jiménez, Lisbeth J. Reales Chacón ..... 272

## GALERÍA DE IMÁGENES

Cálculo Coraliforme en riñón atrófico con hidronefrosis contralateral  
Amalia Corrales, Édison Escalante, Erika Gómez, Nancy Ramírez, Juraen Aguilar, Trina Navas .. 279

Artritis psoriática deformante en mujer de 62 años  
Diurbis Velasco ..... 280

## MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD

Ponencia Central del XXII Congreso de Venezolano de Medicina Interna  
- Pioneros de la Medicina Interna en Venezuela  
- Haciendo caminos  
- SVMI 2016 “60 años de logros” y de cara al futuro  
Israel Montes de Oca, Héctor Marcano, Maritza Durán..... 281

## ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MEDICINA INTERNA EN VENEZUELA

Difteria: Diagnóstico Microbiológico  
Sociedades: Microbiología, Salud Pública, Puericultura y Pediatría, Red de Sociedades científicas  
Luis Carlos Torres, Carolina Macero, Nirvia Cuical, Jeisybeth Luque, Joana Bacalhau ..... 300

## PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Tuberculosis de la aorta ascendente con Enfermedad de Poncet  
José Miguel Guerra, Ivanna Golfetto, John Luna, María Guadarrama, Ronald Zuleta, Rafael Domínguez, Esli Yanci, José Ayala, María Beatriz Sánchez..... 306

Metahemoglobinemia adquirida inducida por fármacos antipalúdicos  
Fernando Carrera, Patricia Pérez, Oriana Cermeño, Luisa Malavé, Mercedes Rojas ..... 310

# Índice de Materias

## B

Baja masa ósea en hombres.  
2016; 32(1): 47-55

## C

Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes hospitalizados con derrame pleural.  
2016; 32(2): 99-105

## D

Difteria: Diagnóstico Microbiológico Sociedades: Microbiología, Salud Pública, Puericultura y Pediatría, Red de Sociedades científicas.  
2016; 32(4): 300-305

## E

Editoriales.  
60 años de logros de la SVMI  
2016; 32(1): 1-3

Datos y facsímiles de la Fundación de la SVMI  
2016; 32(3): 219-221

Difteria: una enfermedad re emergente en Venezuela.  
2016; 32(4): 269-271

Historia de la Revista con motivo de los 60 años de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.  
2016; 32(1): 4-8

XXII CONGRESO VENEZOLANO DE MEDICINA INTERNA: Reafirmación de principios institucionales en los 60 años de la SVMI.  
2016; 32(2): 75-77

El Microbioma Humano y la Patología Asociada.  
2016; 32(3): 222-226

El papel del riñón en la homeostasis de la glucosa y drogas de acción renal en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.  
2016; 32(2): 78-88

## F

Factores predisponentes de la disfunción tiroidea.  
2016; 32(2): 115-123

---

**G**

- Galería de Imágenes.  
Artritis psoriática deformante en mujer de 62 años.  
2016; 32(4): 280
- Ca metastásico de mama+ quiste de ovario.  
2016; 32(2): 89
- Cálculo Coraliforme en riñón atrófico con hidronefrosis contralateral.  
2016; 32(4): 279
- Ictus isquémico protuberancial cardioembólico en paciente joven.  
2016; 32(1): 27
- Lesión nasal por *Aspergillus Flavus* en paciente con Leucemia Mieloide Aguda.  
2016; 32(3): 227
- Signo de Frank.  
2016; 32(2): 90
- Toxicidad oftalmológica por hidroxiclороquina en paciente con LES.  
2016; 32(4): 280
- Gestión de la diabetes mellitus.  
2016; 32(3): 228-235

**I**

- Ictus en adultos jóvenes: análisis de las características clínicas y epidemiológicas.  
2016; 32(1): 37-46
- Ictus en pacientes jóvenes.  
2016; 32(1): 9-26
- Índice acumulativo de tablas de contenido, materias y autores. Volumen 31 # 1-4, año 2015.  
2016; 32(1): 69-74
- Índice de rigidez arterial ambulatoria y péptido natriurético cerebral en pacientes hipertensos antes y después del tratamiento antihipertensivo.  
2016; 32(3): 236-244

**L**

- La clínica y el laboratorio.  
2016; 32(1): 28-36

**M**

- Metahemoglobinemia adquirida inducida por fármacos antipalúdicos.  
2016; 32(4): 310-312
- Mieloma múltiple IgA en paciente obstétrica.  
2016; 32(3): 264-268

**P**

- Penfigoide ampoloso como reacción adversa al uso de calcioantagonistas.  
2016; 32(1): 64-68
- Pérdida súbita de la visión en paciente con Síndrome Antifosfolípido primario. Abordaje diagnóstico y terapéutico.  
2016; 32(2): 124-128
- Perfil de competencia profesional del médico internista venezolano (Actualización 2016) Referente para guiar el desarrollo del currículo por competencia profesional.  
2016; 32(2): 91-98
- Ponencia Central del XXII Congreso de Venezolano de Medicina Interna
- Pioneros de la Medicina Interna en Venezuela
  - Haciendo caminos
  - SVMI 2016 “60 años de logros” y de cara al futuro.  
2016; 32(4): 281
- Preeclampsia - eclampsia: factor de riesgo para síndrome metabólico.  
2016; 32(2): 106-114

**S**

- Síndrome de fragilidad y sus variables asociadas.  
2016; 32(4): 272-278
- Sistema epidemiológico de registro oncológico: Telemedicina para la integración de la salud pública.  
2016; 32(3): 252-25

**T**

- Tromboembolismo pulmonar y comunicación interauricular tipo ostium secundum.  
2016; 32(3): 259-263
- Tuberculosis de la aorta ascendente con Enfermedad de Poncet.  
2016; 32(4): 306-309

**U**

- Utilidad de la medición de enzimas cardíacas en ausencia de evidencia de cardiopatía isquémica aguda en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis.  
2016; 32(3): 245-251

**V**

- Valores de 25-hidroxivitamina D (25-OH D3) en hombres con baja masa ósea.  
2016; 32(1): 56-63

## Índice de Autores

<p><b>A</b></p> <p>Acosta ME. 2016; 32(3): 264-268            Affinito Caporale M. 2016; 32(3): 252-258            Aguilar J. 2016; 32(4): 279            Amair P. 2016; 32(2): 78-88            Aparicio M. 2016; 32(3): 264-268            Arocha Rodolfo JI. 2016; 32(2): 78-88            Ascanio Cardozo LP. 2016; 32(2): 115-123            Ayala Hernández JR. 2016; 32(3): 236-244            Ayala J. 2016; 32(2): 91-98            Ayala J. 2016; 32(4): 306-309            Azuaje González R. 2016; 32(3): 236-244</p>	<p><b>B</b></p> <p>Bacalhau J. 2016; 32(4): 300-305            Balducci V. 2016; 32(2): 91-98            Barrancas Aldana AP. 2016; 32(1): 37-46            Barrancas Aldana AP. 2016; 32(1): 9-26            Barrios M. 2016; 32(2): 106-114            Becerra A.,KM. 2016; 32(2): 124-128            Briceño V. A. 2016; 32(3): 259-263            Brizuela A. 2016; 32(3): 259-263</p>	<p><b>C</b></p> <p>Cardillo MM. 2016; 32(3): 264-268            Carreño G. 2016; 32(2): 89            Carrera F. 2016; 32(4): 310-312            Carrera Viñoles F. 2016; 32(3): 252-258            Carvajal A. 2016; 32(4): 269-271            Cascone AC. 2016; 32(2): 99-105            Castro Ramírez F. 2016; 32(3): 222-226            Cermeño O. 2016; 32(4): 310-312            Cohen A. 2016; 32(3): 264-268            Constantino R. 2016; 32(1): 47-55            Constantino R. 2016; 32(1): 56-63            Contreras F. 2016; 32(3): 228-235            Contreras V. 2016; 32(3): 227            Córdoba J. 2016; 32(3): 264-268            Corrales A. 2016; 32(4): 279            Cuical N. 2016; 32(4): 300-305</p>	<p><b>D</b></p> <p>Domínguez R. 2016; 32(4): 306-309            Durán Castillo M. 2016; 32(2): 75-77            Durán M. 2016; 32(1): 1-3            Durán M. 2016; 32(4): 281-299</p>	<p><b>E</b></p> <p>E. de Sekler E. 2016; 32(3): 219-221            Escalante E. 2016; 32(4): 279            Essinfeld de Sekler E. 2016; 32(1): 4-8</p>	<p><b>F</b></p> <p>Franklin MI. 2016; 32(2): 99-105</p>	<p><b>G</b></p> <p>Giménez M. 2016; 32(3): 264-268            Golfetto I. 2016; 32(4): 306-309            Gómes E. 2016; 32(4): 279            González A. 2016; 32(2): 89            González A. 2016; 32(2): 89            González GA. 2016; 32(3): 264-268            Guadarrama M. 2016; 32(4): 306-309            Guaura R. 2016; 32(3): 252-258            Guerra JM. 2016; 32(4): 306-309</p>	<p><b>H</b></p> <p>Hernández E. 2016; 32(3): 245-251            Hernández E. 2016; 32(2): 91-98            Hernández J. 2016; 32(3): 252-258            Hernández M. E. 2016; 32(2): 124-128            Herrera MP. 2016; 32(2): 90</p>	<p><b>L</b></p> <p>León J. 2016; 32(3): 228-235            Lima Gomez O. 2016; 32(3): 219-221            López de Ayala C. 2016; 32(2): 91-98            Luna J. 2016; 32(4): 306-309            Luque J. 2016; 32(4): 300-305</p>	<p><b>M</b></p> <p>Macero C. 2016; 32(4): 300-305            Malavé L. 2016; 32(4): 310-312            Marantes D. 2016; 32(2): 78-88            Marcano H. 2016; 32(4): 281-299            Marcano Ordosgoitti A. 2016; 32(3): 252-258            Martínez Hernández O. 2016; 32(3): 245-251            Montero G. 2016; 32(3): 264-268            Montes de O. I. 2016; 32(4): 281-299</p>	<p><b>N</b></p> <p>Navas Blanco T. 2016; 32(2): 106-114            Navas Blanco T. 2016; 32(2): 78-88            Navas T. 2016; 32(4): 279</p>	<p><b>O</b></p> <p>Oberto Machado C. 2016; 32(3): 236-244            Ordóñez IN. 2016; 32(3): 264-268</p>	<p><b>P</b></p> <p>Palencia Tejedor 2016; 32(3): 236-244            Parejo JA. 2016; 32(1): 37-46            Parejo JA. 2016; 32(1): 9-26</p>
---	--	--	--	---	---	---	---	--	--	--	---	---

