

Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad
Venezolana de Medicina Interna

Fundada en Abril de 1985

Volumen 33

Nº 2

2017

CONTENIDO

EDITORIAL

XXIII Congreso Venezolano de Medicina Interna. Unidos por Venezuela
José Rolando Ayala Hernández 69

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Síndrome antifosfolípido catastrófico
Elizabeth Hernández Maurice..... 72

GALERÍA DE IMÁGENES

Litiasis Renal Gigante
Alida Navas, Enrique Barros, Daniela Mora..... 84

MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD

Crisis humanitaria y escasez de Medicamentos:
Guía práctica para los pacientes con Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial
Grupo Cuatro por Venezuela: Gloria Mattiuzzi, Rosabell Villamizar, Elena Machado,
Elizabeth Dini, Hugo Navas, Iván Machado, Isaac Hassan, Andreína Téllez, Yosabel Arias,
Josefina Míguez, Adler Puerta, Analy Pérez, Mayda Martínez, David Martín, George Simons,
César Maestre, Adam Podlinsky, Rita Pizzi, Ileana Merino, Gustavo Pérez, Trina Navas..... 85

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

**Prevalencia de enfermedad arterial periférica con la determinación del índice tobillo-brazo
en pacientes con artritis reumatoide**
Johana M Da Silva C, Ramez Constantino Ch, Mayela Gómez, Lesbia Salazar..... 95

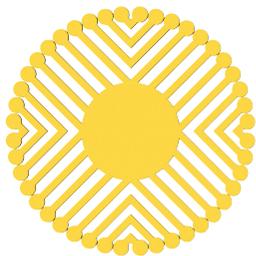
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MEDICINA INTERNA EN VENEZUELA

Café e Hipertensión Arterial en la Población de los Andes de Venezuela.
Resultados preliminares del Estudio EVESCAM
Juan P. González-Rivas, Arantza C. Uztáriz De Laurentiis, Mariflor Vera, Eunice Ugel,
Asdrúbal A. Vilerá Vivas, Estherbany G. Figueroa Alfaro, Jesús A. Silva Rivera,
José U. Valencia Portillo, Maritza Durán, María Inés Marulanda, Ramfis Nieto-Martínez 104

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

**Hematuria macroscópica por Angiomiolipoma Renal en paciente
con Síndrome de cascanueces asintomático**
Fátima Piñero, Erik Davila A..... 110

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

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 2

2017

CONTENIDO

EDITORIAL

XXIII Congreso Venezolano de Medicina Interna.

Unidos por Venezuela

José Rolando Ayala Hernández69

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Síndrome antifosfolípido catastrófico

Elizabeth Hernández Maurice.....72

GALERÍA DE IMÁGENES

Litiasis Renal Gigante

Alida Navas, Enrique Barros, Daniela Mora.....84

MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD

Crisis humanitaria y escasez de Medicamentos: Guía práctica para los pacientes con Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial

Grupo Cuatro por Venezuela: Gloria Mattiuzzi, Rosabell Villamizar,
Elena Machado, Elizabeth Dini, Hugo Navas, Iván Machado,
Isaac Hassan, Andreína Téllez, Yosabel Arias, Josefina Míguez,
Adler Puerta, Analy Pérez, Mayda Martínez, David Martín,
George Simons, César Maestre, Adam Podlinsky, Rita Pizzi, Ileana
Merino, Gustavo Pérez, Trina Navas85

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

Prevalencia de enfermedad arterial periférica con la determinación del índice tobillo-brazo en pacientes con artritis reumatoide

Johana M Da Silva C, Ramez Constantino Ch, Mayela Gómez,
Lesbia Salazar.....95

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MEDICINA INTERNA EN VENEZUELA

Café e Hipertensión Arterial en la Población de los Andes de Venezuela. Resultados preliminares del Estudio EVESCAM

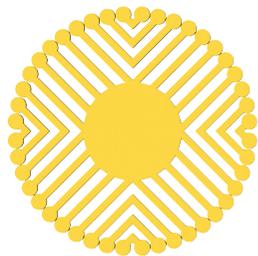
Juan P. González-Rivas, Arantza C. Uztáriz De Laurentiis,
Mariflor Vera, Eunice Ugel, Asdrúbal A. Vilera Vivas,
Estherbany G. Figueroa Alfaro, Jesús A. Silva Rivera,
José U. Valencia Portillo, Maritza Durán, María Inés Marulanda,
Ramfis Nieto-Martínez.....104

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Hematuria macroscópica por Angiomiolipoma Renal en paciente con Síndrome de cascanueces asintomático

Fátima Piñero, Erik Dávila A.110

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 2

2017

CONTENTS

EDITORIAL

**XXIII Venezuelan Congress of Internal Medicine.
United by Venezuela**

José Rolando Ayala Hernández69

REVIEW ARTICLE

Catastrophic Antiphospholipid Syndrome

Elizabeth Hernández Maurice.....72

CLINICAL IMAGES

Huge Kidney Lithiasis

Alida Navas, Enrique Barros, Daniela Mora.....84

INTERNAL MEDICINE, MEDICAL EDUCATION AND COMMUNITY

**Humanitarian Crisis and Shortage of Medicines: Practical
Guideline for Patients with Diabetes Mellitus and Hypertension**

Grupo Cuatro por Venezuela: Gloria Mattiuzzi, Rosabell Villamizar,
Elena Machado, Elizabeth Dini, Hugo Navas, Iván Machado,
Isaac Hassan, Andreína Téllez, Yosabel Arias, Josefina Míguez,
Adler Puerta, Analy Pérez, Mayda Martínez, David Martín,
George Simons, César Maestre, Adam Podlinsky, Rita Pizzi,
Ileana Merino, Gustavo Pérez, Trina Navas85

RESEARCH STUDIES

**Prevalence of Arterial Periferal Disease in patients with
Rheumatoid Arthritis**

Johana M Da Silva C, Ramez Constantino Ch, Mayela Gómez,
Lesbia Salazar.....95

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF INTERNAL MEDICINE IN VENEZUELA

**Coffee and Hypertension in the Andean Population of Venezuela.
Preliminary results from the EVESCAM Study**

Juan P. González-Rivas, Arantza C. Uztáriz De Laurentiis,
Mariflor Vera, Eunice Ugel, Asdrúbal A. Vilera Vivas,
Estherbany G. Figueroa Alfaro, Jesús A. Silva Rivera,
José U. Valencia Portillo, Maritza Durán, María Inés Marulanda,
Ramfis Nieto-Martínez.....104

CLINICAL CASE PRESENTATION

**Abstract: Macroscopic Hematuria in a patient with Renal
Angiolipoma and Nutcracker Syndrome**

Fátima Piñero, Erik Dávila A.110

INFORMATION FOR AUTHORSII

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 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

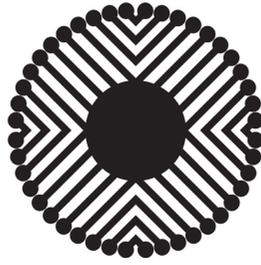
- Con autor (es) de libros: Wallace DJ, Dubois ELO. Dubois Lupus Erythematosus. Philadelphia: Lea & Febiger; 1987.
- Con editores recopiladores: Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.
- Autores de capítulos: Christian CL. Etiologic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

XXIII Congreso Venezolano de Medicina Interna. Unidos por Venezuela

*José Rolando Ayala Hernández**

En los últimos lustros se ha afianzado en el ideario venezolano el concepto de crisis, de manera tal que predomina como vocabulario habitual en cualquier discusión, análisis o editorial. Sin embargo, es innegable que nuestro país se encuentra desbordado por vicisitudes y desequilibrios económicos, políticos y sociales que se acrecientan en progresión geométrica a la misma velocidad que pasa el tiempo sin que logremos conocer si existe un final o un fondo.

A pesar de este fenómeno creciente, que incluso alimenta la desesperanza del venezolano común, la Sociedad Venezolana de Medicina Interna (SVMI) sigue en sus funciones y misiones de siempre. Las adversidades que en ocasiones impresionan inmensas e insoslayables, se han logrado sortear con éxito en la misma proporción que se han presentado e incrementado.

El XXIII Congreso Venezolano de Medicina Interna es testigo, una vez más, de que la SVMI, como está consolidada como una institución con fortaleza y prestancia tanto científica como ética, cumplidora de sus compromisos sociales bien señalados en la Declaración de Maracaibo, y con gran capacidad transformadora para adaptarse y reinventarse ante la velocidad de los cambios que vivimos.

El Comité Científico de este XXIII Congreso estuvo compuesto por internistas de comprobada calidad profesional y académica, así como comprometidos con la SVMI, la educación médica continua y esperanzados en el país. Durante un año de trabajo, en el cual tuvimos que realizar importantes reestructuraciones, se logró un programa científico sólido y condensado.

En él transitamos por diferentes actividades científicas de alto contenido doctrinario, que permiten evaluar elementos de suma importancia para la competencia profesional, para así mantenernos apuntalados como los especialistas de gran capacidad y eficiencia en la utilización de recursos que optimizan la atención médica.

Este año se conmemoran los 25 años del Capítulo Venezuela del American College of Physicians, que como es de todos conocido, es la Sociedad Médica Nortamericana ligada a la SVMI por muchos años. En vista de esto, y ajustados a la tradición, se realizará al inicio del Congreso la XXV Sesión Científica 2017 del Capítulo Venezuela del ACP. De igual manera se celebrará un Simposio en conjunto ACP-SVMI, donde tendremos la oportunidad de analizar temas que serán discutidos por reconocidos conferencistas internacionales.

Como estamos acostumbrados tendremos dos discusiones anatomoclínicas, discutidas por sendos

* Médico Internista, Presidente del Comité Científico del XXIII Congreso Venezolano de Medicina Interna

internistas de reconocida trayectoria, como la Dra. Eva Essenfeld de Sekler y el Dr. Enrique Vera; quienes nos mostrarán el arte de la Medicina Interna. Igualmente indagaremos entre los conocidos simposios de: Perlas Clínicas, Intertips, Evaluación Perioperatoria, Educación Médica, Farmacología clínica, Datos claves en Emergencias Médicas, Estilos de vida saludable, Lupa para el Internista, Enfermedades Inmunoreumatológicas, Enfermedades Cardio-metabólicas, Enfermedades Neuropsiquiátricas, Internista en Acción, Residente en Acción, Club de Medicina Interna, Enfermedades Infecciosas, Enfermedades del Sistema Nervioso Central y Patología Médica del embarazo.

A pesar de las evidentes limitaciones económicas y logísticas, a la luz de los evidentes sucesos nacionales, se adaptó el contenido del programa científico de tal manera que se consiguió abrir espacios a novísimos talleres precongreso, durante el congreso y otros simposios, incluso con participación de otros profesionales de ciencias no médicas.

Como Talleres Precongreso tendremos: Informar Vs Educar: Taller de Medicina para periodistas, Introducción al uso de Redes Sociales para médicos. Entre los talleres durante el congreso ahondaremos con Monitoreo Ambulatorio de Presión Arterial, Educación Médica, Accesos vasculares guiados por ecografía, Ictus isquémico.

Parte del espíritu del XXIII Congreso Venezolano de Medicina Interna es propiciar espacios de análisis de nuestra realidad sanitaria, que sean de alto nivel científico, pero que ellos trasciendan la discusión evaluativa y permitan elaborar propuestas concretas que ayuden a superar los escollos de nuestro deteriorado sistema de salud. En este sentido se elaboró un simposio denominado “Propuestas para la salud del venezolano” que abordará temas como Violencia: realidad y propuestas, Res-

ponsabilidad en la prescripción, Malnutrición en el siglo XXI, Políticas de salud para entrar en el Siglo XXI.

Igualmente, tomando en cuenta la importancia del trabajo contributivo e interdisciplinario, tenemos como conferencistas a notables representantes de otras sociedades científicas nacionales (Ingenieros, arquitectos, abogados, bioanalistas, psicólogos, comunicadores sociales), y de la misma manera destacados invitados internacionales que nos expondrán los diferentes avances en sus respectivas áreas de experticia.

Dentro de este arduo trabajo de preparación y ajuste de un programa científico adaptado a nuestras realidades, se distribuyeron razonablemente las actividades científicas a lo largo de 3 días lo que permitió incluir tres conferencias magistrales y 20 conferencias adicionales.

Quizás uno de los logros más importantes de este congreso, es la presentación y análisis de los resultados del Estudio Venezolano de Salud Cardiometabólica (EVESCAM) como tema de la Ponencia Central. Además de sus otros logros, la SVMi exhibe, la realización del EVESCAM que representa el mayor aporte que se puede brindar a nuestra vapuleada nación, permitiendo obtener información crucial para la salud del venezolano, para mejorar nuestra praxis como internistas y colaborar con las nuevas políticas de salud. La SVMi está haciendo historia en la medicina nacional.

Finalizamos diciéndoles que el XXIII Congreso Venezolano de Medicina Interna es la mejor imagen de la importancia de la SVMi, no solo por el número de sus miembros, o el número de asistentes a las Jornadas y Congresos, sino por la calidad de todos sus miembros activos y su resiliencia, que le permite ostentar un nivel superior a todos los obstáculos que se presentan. La SVMi es la perfecta representación de cada uno

**XXIII CONGRESO VENEZOLANO DE MEDICINA INTERNA.
UNIDOS POR VENEZUELA**

de los internistas venezolanos que la conforman,
y que día a día luchan de manera activa en cada
uno de sus espacios siempre visualizando un sis-
tema de salud posible, ¡Una Venezuela posible!

Síndrome Antifosfolípido Catastrófico

Elizabeth Hernández Maurice*

Resumen

El síndrome antifosfolípido está definido por la combinación de manifestaciones clínicas trombóticas y/u obstétricas y un título persistentemente alto y significativo de anticuerpos antifosfolípidos. La presencia de múltiples trombos en lechos vasculares pequeños que lleva a falla multiorgánica, simultáneamente o en menos de 1 semana, define al síndrome antifosfolípido catastrófico el cual conlleva alta mortalidad; sin embargo, la sospecha diagnóstica y la institución temprana del tratamiento, definitivamente inciden en el pronóstico de éstos pacientes.

Palabras clave: Síndrome antifosfolípido; síndrome antifosfolípido catastrófico; anticuerpos antifosfolípidos; anti β -2 glicoproteína I; anticuerpos anticardiolipina o anticoagulante lúpico.

Catastrophic Antiphospholipid Syndrome

Abstract

Antiphospholipid syndrome is defined by the combination of thrombotic and/or obstetric clinical manifestations and a persistently high and significant titer of antiphospholipid antibodies. The presence of multiple thrombi in small vascular beds leading to multi-organ failure that occurs simultaneously or in less than 1 week, and defines the catastrophic antiphospholipid syndrome which carries high mortality. The suspected diagnosis and early treatment affects the prognosis of these patients.

Key words: Antiphospholipid syndrome; catastrophic antiphospholipid syndrome; antiphospholipid antibodies; anti β -2 glycoprotein I; anticardiolipin or lupus anticoagulant antibodies.

Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un trastorno protrombótico que puede afectar la circulación arterial y venosa. Los lugares más frecuentemente afectados son las venas profundas de los miembros inferiores y la circulación arterial cerebral, pero puede afectar cualquier órgano o tejido. Las otras manifestaciones clínicas mayores del síndrome antifosfolípido son las obstétricas:

- Muerte sin explicación de uno o más fetos morfológicamente normales alrededor de las 10 semanas de gestación.
- Nacimiento prematuro de uno o más neonatos morfológicamente normales antes de la semana 34 de gestación por eclampsia o preeclampsia severa.
- Tres o más abortos espontáneos consecutivos antes de la semana 10 de gestación.

* Medicina Interna, Hospital Universitario de Caracas, Venezuela

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO CATASTRÓFICO

Se requiere la presencia de autoanticuerpos específicos como componente esencial para el diagnóstico. La persistencia (por más de 12 semanas) de altos títulos de autoanticuerpos del isotipo Ig M o Ig G detectado por técnica de ELISA para anti β -2 glicoproteína I o anticuerpos anticardioli-pina o anticoagulante lúpico constituye parte esencial del diagnóstico⁽¹⁾.

Una prueba positiva para anticoagulante lúpico es el factor de riesgo más fuerte para trombosis y desenlaces adversos del embarazo después de la semana 12 de gestación, más que la positividad para anti β -2 glicoproteína I o anticuerpos anticardioli-pina^(2,3).

El síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC) se caracteriza por múltiples trombos en lechos vasculares pequeños que lleva a falla multiorgánica con alta mortalidad y se desarrolla en un pequeño subgrupo de pacientes. Cuando hay la posibilidad del estudio histopatológico debe estar presente la trombosis sin evidencia de inflamación en la pared del vaso. Esta variante del SAF fue descrita por Ronald Asherson en 1992 basado en 10 casos de la literatura; estos pacientes se presentaron con múltiples eventos vasculares oclusivos, usualmente afectando vasos pequeños que suplen órganos, especialmente cerebro, pulmones y riñones que se sucedían en un período corto o se presentaban al mismo tiempo⁽⁴⁾.

Una revisión posterior de 50 pacientes con SAFC confirmó los eventos trombóticos microvasculares, pero también encontró que un número importante tenía tromboembolismo venoso (TEV : 30%), oclusiones arteriales periféricas (125), infarto cerebral (18%) y otras oclusiones de vasos largos⁽⁵⁾. Siempre se reconoció un factor precipitante, incluyendo infecciones, cambios de medicamentos, procedimientos quirúrgicos y suspensión de anticoagulación. Esta variante es rara ocurriendo en el 1% de los pacientes con SAF. La hipótesis para el desarrollo de este síndrome es una excesiva liberación de citoquinas, producto de lesión tisular y llevando al desarrollo de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica⁽⁶⁾.

Existe un registro internacional de pacientes con SAFC conocido como el registro CAPS que fue constituido por el fórum europeo de anticuerpos

antifosfolípidos en el año 2000⁽⁷⁾. Este registro internacional recolecta los datos clínicos, de laboratorio y terapéuticos de todos los casos reportados del SAFC. A partir del año 2003 se publican los criterios de clasificación de SAFC (tabla # 1) y algoritmos de tratamiento; el primer paso de la terapia de esta complicación potencialmente devastadora es la identificación y tratamiento de la condición precipitante, posteriormente combinación de anticoagulación y glucocorticoides más plasmaféresis y/o inmunoglobulina endovenosa contra aPL y SIRS. Este algoritmo inicial de tratamiento logró disminuir la mortalidad de 53% a 33% en los pacientes diagnosticados antes del 2001; entre el 2001 y 2005 , gracias al registro CAPS se han podido identificar pacientes refractarios a tratamiento que mueren a pesar de la primera línea terapéutica o aquellos que sufren de episodios recurrentes, por lo que se han ensayado otras líneas de tratamientos entre ellas terapia biológica.

Aproximadamente la mitad de los pacientes con SAFC y más del 88% de los pacientes pediátricos se presentan con el evento catastrófico como la primera manifestación del SAF⁽⁸⁾. Los pacientes con SAFC también pueden presentar trombocitopenia y anemia hemolítica, así que para aquellos pacientes, sin diagnóstico previo de SAF, es importante distinguir entre SAFC y desórdenes no relacionados con SAF pero suele ser difícil y este punto será el centro de la disertación.

Tabla 1. Criterios de Clasificación del Síndrome Antifosfolípido Catastrófico

1. Evidencia de afectación de tres o más órganos, sistemas y/o tejidos.
 2. Desarrollo de manifestaciones simultáneas o en menos de 1 semana.
 3. Confirmación por histología de oclusión de pequeños vasos.
 4. Presencia de anticuerpos antifosfolípidos.
- Síndrome antifosfolípido catastrófico.
- Todos los criterios presentes.
- Síndrome antifosfolípido probable.
- Presencia de los 4 criterios, pero solo 2 órganos, sistemas o tejidos afectados.
 - Ausencia de confirmación de laboratorio de anticuerpos antifosfolípidos.
 - Criterios 1,2 y 4.
 - Criterios 1,3 y 4 y desarrollo de un tercer evento más allá de 1 semana pero antes del mes, pese al tratamiento anticoagulante.

Fisiopatología

Los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) pertenecen a la familia de las inmunoglobulinas (Ig) y están dirigidos contra la proteínas plasmáticas fijadoras de fosfolípidos como la β -2 glicoproteína I (un inhibidor natural de la coagulación y de la activación plaquetaria), protrombina, anexina V, PS, PC. Como consecuencia de un daño inicial se expondrían los fosfolípidos aniónicos en la superficie celular, las proteínas fijadoras, como la β -2 glicoproteína I que reconoce a estos fosfolípidos y se une a ellos. Si existen anticuerpos anti β -2 glicoproteína I, se unirán a este complejo, induciendo la activación de la célula con liberación de factor de necrosis tumoral (FNT), moléculas de adhesión, IL-8, C3b y C5a, entre otros. Además, otro mecanismo incluye la activación de leucocitos y plaquetas aumentando la adhesión al endotelio vascular, promoviendo microtrombosis y favoreciendo la liberación de proteasas y radicales libres. La oclusión vascular múltiple desencadena necrosis tisular con excesiva liberación de citoquinas que conduce a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Además los anticuerpos pueden interferir con diferentes factores de coagulación (como factor V y VIII), causando aumento en la producción de trombina. Un marcador presente es la ferritina que se encuentra elevada en el 71% de los pacientes con SAFC y podría ejercer un rol en la patogenia del SAF y como marcador de seguimiento en el SAFC⁽⁹⁾.

Kitchen postula que la oclusión vascular, sirve de gatillo a la trombosis adicional (tormenta trombótica) que genera aumento de la trombina y disminución de la fibrinólisis por aumento del PAI-1⁽¹⁰⁾. Asherson plantea el mimetismo molecular, donde los anticuerpos anti β -2 glicoproteína I se unen a la β -2 glicoproteína I de la célula endotelial generando un estado procoagulante y además ciertos virus y bacterias tienen una secuencia de aminoácidos similar a la β -2 glicoproteína I y esto favorece la síntesis de más anticuerpos.

Diagnósticos diferenciales

Los síndromes trombóticos catastróficos se caracterizan por un rápido comienzo de múltiples oclusiones trombóticas que afectan, como ya se dijo, múltiples lechos vasculares. Los pacientes pueden tener

múltiples eventos en la presentación o desarrollarlos rápidamente en días o semanas. Varios desórdenes pueden tener esta presentación, incluyendo SAFC, presentaciones atípicas de la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), trombocitopenia inducida por heparina (TIH), síndrome de Trousseau, síndrome HELLP. Los pacientes pueden presentarse con múltiples eventos trombóticos sin desorden protrombotico asociado o conocido (**Tabla 2**). El algoritmo diagnóstico debe ser rápido para determinar si hay alguna de estas entidades ya que el manejo terapéutico está dirigido a la patología subyacente. Con excepción de la presentación atípica de la PTT que se trata con recambio plasmático, la anticoagulación es la intervención terapéutica más importante.

Purpura trombocitopénica trombótica atípica

Típicamente estos pacientes presentan esquistocitos, trombocitopenia y daño a órganos secundario a trombosis arteriolar y capilar. En general hay obstrucciones macrovasculares como accidente cerebrovascular tromboembólico y síndromes coronarios agudos^(12,13). Algunos pacientes no exhiben los hallazgos característicos de laboratorio de microangiopatía trombótica inicialmente y lo desarrollan días a semanas después de la presentación inicial. Aproximadamente 2/3 de estos pacientes tiene una PTT previamente diagnosticada o microangiopatía trombótica. Ocasionalmente los pacientes con LES se pueden presentar con PTT. que puede ser similar al SAFC, pero el tratamiento difiere, ya que en estos pacientes no se inicia terapia anticoagulante. En general el patrón de trombosis y hallazgos de laboratorio ayudan a distinguir la PTT del SAFC.

Trombocitopenia inducida por heparina y trombosis

La TIH es un desorden autoinmune protrombótico y transitorio causado por anticuerpos que se unen al complejo factor plaquetario 4 / heparina o heparina de bajo peso molecular⁽¹⁴⁾. Las complicaciones trombóticas en pacientes con TIH afectan típicamente los grandes vasos y más frecuentemente ocurre el tromboembolismo venoso. Son poco comunes múltiples eventos trombóticos, los casos severos se pueden complicar con CID y adicionalmente estos pacientes tratados con warfarina pueden desarrollar necrosis en la piel inducida por

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO CATASTRÓFICO

Tabla 2. Comparación de los desórdenes tromboembólicos catastróficos

	SAFC	PTT atípica	Trombosis asociada a cáncer	TIH retardada o espontánea	Trombosis catastrófica idiopática
Eventos típicos precipitantes / condiciones clínicas	Infección, cirugía, trauma, embarazo	Pancreatitis, cirugía, infección embarazo	Cáncer (conocido o no a la presentación)	Cirugía, infecciones, exposición a heparina reciente	Infección, cirugía, trauma, embarazo
Fenotipo trombótico	Eventos microvasculares dominantes, oclusiones de vasos largos.	Eventos arteriales pueden preceder a los hallazgos hematológicos	Trombosis venosa superficial y profunda, trombosis arteriales	Eventos trombóticos arteriales y venosos	Arteriales, venosos y eventos microvasculares
Hallazgos de laboratorio	Anticoagulante lúpico. Ac anti β -2 glicoproteína I AC anticardiolipina.	Disminución de los niveles del ADAMTS 13, esquistocitos, trombocitopenia.	Asociación con CID, pueden estar presente marcadores específicos de cáncer.	Ac anti heparina/FP4	No hay pruebas diagnósticas específicas.
Terapia primaria	Anticoagulación, plasmaféresis, corticoesteroides	Plasmaféresis	Anticoagulación, especialmente HBPM	Anticoagulación con agentes no heparínicos	Anticoagulación.
Alternativa y terapias adicionales	Ciclofosfamida, Rituximab, Inmunoglobulina.	Inmunosupresión	Tratamiento oncológico	Plasmaféresis para TIH refractaria	Terapia antiplaquetaria.

heparina y/o gangrena venosa debido a oclusiones microvasculares secundaria a deficiencia adquirida de proteína C^(15,16).

Recientemente se han descrito reportes de pacientes con una entidad referida como TIH espontánea^(17,18). Estos pacientes se presentaron con eventos tromboembólicos venosos y/o arteriales y podían estar trombocitopénicos en el momento de la presentación o desarrollarla rápidamente, una vez que se inicia la heparina para el tratamiento de la trombosis⁽¹⁹⁾. En estos pacientes se reportaron eventos previos como procedimientos quirúrgicos o infecciones (sin exposición evidente a heparina). La determinación de anticuerpos factor plaquetario 4 (FP4)/ heparina son positivos⁽²⁰⁾. Muchos de estos pacientes tienen anticuerpos capaces de activar plaquetas en ausencia de heparina exógena, pero la activación plaquetaria se suprime con exceso de heparina, consistente con anticuerpos dependientes de heparina. El pilar del tratamiento es omitir toda la exposición a heparina y comenzar anticoagulación parenteral con un agente diferente a la heparina. Aun en los pacientes con trombocitopenia severa se puede iniciar el anticoagulante⁽²¹⁾.

Trombosis asociada a cáncer

Los pacientes con cáncer tienen un riesgo incrementado de TEV así como mayor probabilidad de eventos trombóticos recurrentes a pesar de tratamiento adecuado^(22,23).

En general no se presentan con eventos de fenotipo catastrófico. El síndrome de Trousseau, sin embargo, puede ser más agresivo, caracterizado por eventos trombóticos migratorios en asociación con enfermedad maligna subyacente⁽²⁴⁾. Los eventos trombóticos pueden afectar venas superficiales y profundas o a la circulación arterial y pueden estar asociados con endocarditis trombótica no bacteriana y CID que puede complicar la terapia anticoagulante. El tratamiento consiste en heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Los pacientes con múltiples eventos se pueden beneficiar de un incremento de la dosis midiendo los niveles de anti-factor Xa para dirigir la terapia. La warfarina en general es inefectiva en el síndrome de Trousseau⁽²⁵⁾. El rivaroxaban también se ha asociado con gangrena venosa de las extremidades en pacientes con trombosis aguda asociada a cáncer⁽²⁶⁾.

El 9% de los pacientes del reporte CAPS tenían cáncer y el SAFC en estos pacientes se trata de igual forma con anticoagulación, esteroides y recambio plasmático.

Otras condiciones

Se han descrito eventos tromboticos catastróficos en pacientes con síndrome hipereosinofílico idiopático^(27,28), enfermedad de Kimura⁽²⁹⁾, enfermedad inflamatoria intestinal⁽³⁰⁾ y enfermedad de Behcet⁽³¹⁾.

Tromboembolismo catastrófico idiopático

Un pequeño grupo de pacientes que se presentan con múltiples eventos tromboticos no tienen ninguno de los desórdenes anteriores. Las complicaciones tromboticas incluyen eventos arteriales y periféricos presentándose como una tormenta trombotica.

Aproximación diagnóstica del paciente que se presenta con trombosis catastrófica

La evaluación diagnóstica de un paciente que se presenta con eventos tromboticos multifocales o rápidamente progresivos es la siguiente:

Historia: síntomas asociados al evento trombotico agudo, tiempo, localización progresión, eventos tromboticos previos, presencia de AC específicos o historia de PTT, factores precipitantes, enfermedades recientes, procedimientos, trauma menor, cambios en medicación, uso reciente de heparina, uso de anticonceptivos orales (ACO), posibilidad de embarazo, embarazo, presencia de HTA, proteinuria. Historia personal o familiar de trombosis. De esta manera decidir si se debe considerar la búsqueda de una enfermedad subyacente maligna o reumatológica.

Examen físico: localización y extensión de los eventos tromboticos para la decisión de los estudios de imagen, necesidad de intervención urgente, identificación de adenopatías, organomegalias e ictericia que sugieran una enfermedad neoplásica.

Laboratorio:

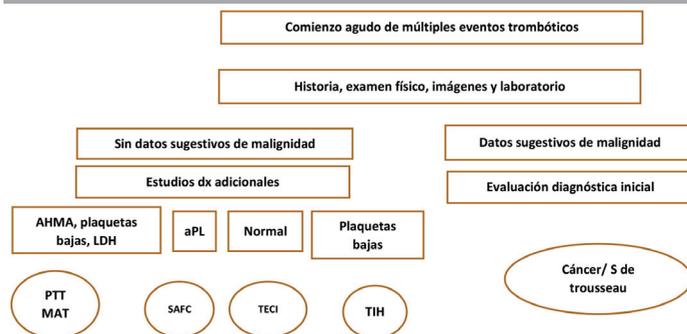
- Hematología: identificar la presencia de anemia y el tipo de la misma con FSP.
- Plaquetas: La trombocitopenia puede estar presente en cualquiera de estas con-

diciones pero su combinación con esquistocitos y elevación de la LDH van a favor de microangiopatía trombotica. EL SAFC puede tener evidencias al laboratorio de proceso microangiopático, pero sin historia de SAF o LES el paciente con SAFC puede ser similar a un paciente con PTT. La trombocitopenia aislada en la presentación inicial puede verse en paciente con TIH espontánea o retardada, pero pueden también presentarse con plaquetas normales que caen rápidamente con el inicio de la terapia con heparina.

- Tiempos de coagulación: La prolongación del PPTa puede sugerir la presencia de anticoagulante lúpico en mas del 80% de los pacientes con SAFC.
- Elevación del PT y PPTa pueden sugerir CID.
- Estudios adicionales:
 - Nivel de ADAMTS 3 (típicamente bajos en PTT, debe ser enviado antes del inicio de la plasmaféresis.
 - Anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina, títulos de anti β-2 glicoproteína I.
 - Anticuerpos anti FP4/ heparina.

Sin embargo, la decisión de anticoagulación no debe esperar por estos resultados ya que el retraso en la decisión puede ser fatal (**Figura 1**), **Tabla 3**.

Figura 1. Aproximacion diagnóstica del paciente con trombosis catastrófica.



AHMA: anemia hemolítica microangiopática. aPL: anticuerpos antifosfolípidos. PTT: púrpura trombocitopénica trombotica. MAT: microangiopatía trombotica. SAFC: síndrome antifosfolípido catastrófico. TEIC: tromboembolismo catastrófico idiopático. TIH: trombocitopenia inducida por heparina.

Blood 2015; 126(11): 1285-1293

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO CATASTRÓFICO

Tabla 3. Diagnósticos diferenciales

	SAFC	PTT	HIT	CID
Mecanismo trombótico	Mediato por Ac	Ac o ausencia Enzimática	Ac anti F4P,IL-6	Sepsis Ca. Inducido por dg Etc.
Target Atg	B2.GP1 anexina V, FII	Metalloproteasa	F4P-heparina	
Sitio de Trombosis	Microvasculatura	Microvasculatura	Trombosis venosa o arterial	Microvasculatura TVP o Tr arterial
Esquistocitos	+/-	++/+++	raro	+/-
Plaquetas (PL) y Factores	Consumo +/-	PL consumo	PL consumo	Consumo de todo
PDF	-	-	-	+++
aCL/ac anti B2-GP1	++/+++	+/-	-	+/-

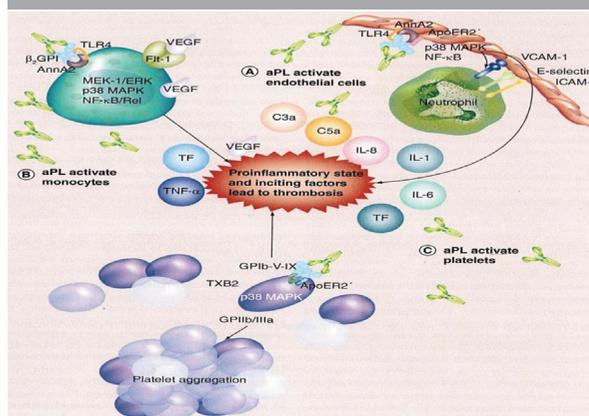
Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS). Best Practice and Research. Clinical Rheumatology. 2012; 26: 535-541.

Manejo terapéutico de los pacientes que se presentan con trombosis catastrófica

Gracias al reconocimiento de los componentes del mecanismo de trombosis en el SAF se han podido elaborar diferentes estrategias para inhibir el efecto de los aPL en distintos niveles de acción. Resumiendo brevemente (**figura 2**), la membrana celular está compuesta por fosfolípidos neutros (fosfatidilcolina) y negativos (fosfatidilserina) que migran a la capa externa durante la activación o apoptosis de plaquetas y células endoteliales. La B2 GPI normalmente se une a fosfatidilserina por receptores como anexina A2 o receptores tipo Toll (TLR), inhibiendo la activación de la cascada de la coagulación de las células endoteliales. Los aPL se unen a B2GPI, interfiriendo con su función y activando el complemento, induciendo la expresión de C5a que a su vez induce la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1), de citoquinas (IL-1, IL-6, IL8) y de factor tisular. También se activan monocitos, polimorfonucleares (PMN) y plaquetas, lo que resulta en la liberación de mediadores proinflamatorios y generación de un estado protrombótico. Además, actualmente se sabe que p 38 MAPK (proteínquinasa mitocondrial activada) y el factor nuclear KB (factor de transcripción fundamental en procesos de activación, proliferación) tienen un rol importante en la cascada de señales intracelulares que llevan a la activación y adhesión de plaquetas, aumento de la expresión de FT y liberación de citoquinas⁽³²⁾.

Para los pacientes que se presentan con múltiples eventos trombóticos, el primer lugar del tratamiento lo ocupa la anticoagulación ininterrumpida, en segun-

Figura 2.



Willis et al. Int J Clin Rheumatol 2014;9:41-57

do lugar las terapias adicionales como plasmaféresis o agentes inmunomoduladores cuyo blanco es la disminución de la cascada de citoquinas que deben ser instaurados prontamente si se sospecha SAFC o PTT y en tercer lugar el monitoreo continuo de respuesta al tratamiento y de aparición de complicaciones.

Terapia antitrombótica

La importancia de la anticoagulación continua viene dada por las complicaciones trombóticas que se suscitan al omitir la misma, incluso en un período muy breve. Sin embargo, en estos pacientes pueden presentarse varios escenarios que limitarían por lo menos el uso de la primera opción terapéutica en este contexto: la heparina no fraccionada (por la facilidad de titular la dosis, la administración y la forma de revertir su acción ante una grave complicación hemorrágica): (**Tabla 3**).

Tabla 3. Terapia antitrombótica

<ul style="list-style-type: none"> • Paciente con PTTa normal, PT normal y plaquetas normales. Se inicia heparina no fraccionada (HNF) <ul style="list-style-type: none"> • Meta del PTT a alcanzada. Seguimiento del PTTa, plaquetas y curso clínico. • No se alcanza la meta. <ul style="list-style-type: none"> - Se chequea nivel de anti-factor Xa, factor VIII, niveles de fibrinógeno, antitrombina (para evaluar deficiencia adquirida) y considerar suplemento si esta baja. - Se aumenta dosis de HNF o se consideran alternativas: heparinas de bajo peso molecular (HBPM), argatroban, bivalirudina. • Desarrolla trombocitopenia. <ul style="list-style-type: none"> - Se evalúa para CID. - Frotis de sangre periférica para evaluar anemia hemolítica microangiopática (AHMA). - Se solicita anticuerpos anti FP4/heparina (chequeando para TIH) y considerar otra alternativa. • Nuevo evento trombotico. Rechequear PTTa y anti-factor Xa. Cambio de terapéutica, considerar plasmaféresis e inmunomoduladores.
<ul style="list-style-type: none"> • Paciente con un PPTa a basal prolongado, plaquetas normales y PT normal. <ul style="list-style-type: none"> • Resultados consistentes o sugestivos de anticoagulante lúpico. Solicitar anticuerpos antifosfolípidos. Inicio de HNF utilizando niveles de anti factor Xa para ajustar la dosis de heparina o utilizar HBPM o fondaparinux. • Resultados sugestivos de deficiencia de factores o consumo de factores. Evaluar el riesgo hemorrágico, si este es excesivo considerar medidas mecánicas.
<ul style="list-style-type: none"> • PT y PTT a normal y plaquetas bajas: <ul style="list-style-type: none"> • Resultados consistentes con AHMA. Revisar anticuerpos antifosfolípidos y ADAMTS 13. <ul style="list-style-type: none"> - Si se considera PTT inicio de plasmaféresis, esteroides , Rituximab. - Si se sospecha SAFC, inicio de terapia anticoagulante, esteroides, plasmaféresis y/o inmunoglobulinas. • Trombocitopenia aislada sin ningún otro hallazgo. <ul style="list-style-type: none"> - Si la trombocitopenia es nueva solicitar anticuerpos anti FP4/heparina e iniciar terapia anticoagulante con anticoagulantes de blanco específico.
<ul style="list-style-type: none"> • PT y PTTa prolongado y plaquetas bajas. <ul style="list-style-type: none"> • Resultados consistentes con CID. <ul style="list-style-type: none"> - Evaluar el riesgo de hemorragias. - Seguimiento de laboratorio. - Iniciar la terapia anticoagulante tan pronto sea posible y chequear niveles de anti factor Xa.

La anticoagulación con heparina no solo inhibe la generación del trombo por inhibición de la trombina; también promueve la fibrinólisis del trombo⁽³³⁾. La administración de heparina inhibe la unión de los anticuerpos antifosfolípidos a su blanco en la superficie de la célula e inhibe la activación del complemento⁽³⁴⁾.

Alcanzar en forma rápida la anticoagulación en estos pacientes es un punto crucial. En ciertas situaciones los pacientes requieren dosis inusualmente altas de heparina para conseguir un PTTa terapéutico, fenómeno referido como resistencia a la heparina (mayor de 25 unidades /kg por hora)⁽³⁵⁾. Varios mecanismos han sido identificados en este fenómeno, incluyendo altos niveles de factor VIII, fibrinógeno y otros reactantes de fase aguda que se unen a

la heparina y disminución de los niveles de anti-trombina. La medición de los niveles de anti-factor Xa puede ayudar al manejo el paciente.

La terapia trombolítica debe considerarse en pacientes con embolismo pulmonar masivo o en trombosis venosa extensa igualmente en aquellos pacientes con ACV isquémico agudo o trombosis arteriales.

La terapia antiplaquetaria debe usarse en conjunto con la anticoagulante en pacientes con eventos arteriales.

Terapia inmunomoduladora

Los inmunosupresores y la inmunoglobulina endovenosa actúan principalmente en el control de

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO CATASTRÓFICO

la inflamación. Los glucocorticoides (GC) y la Ciclofosfamida son los más comúnmente utilizados. Los GC inhiben el factor nuclear (FN) – kB mediador del respuesta inflamatoria sistémica (RIS). La dosis usual es de 1 gramo de metilprednisolona diaria por 3 a 5 dosis, sin embargo ellos solos no mejoraron los desenlaces en el registro “CAPS”.

La Ciclofosfamida bloquea la producción del DNA en las células inmunes, previene de esta forma que se dividan y provoca la muerte celular; produce la proliferación de células T efectoras, suprime la actividad de las células TH1 ayudadoras e incrementa la respuesta de las células ayudadoras TH2; sin embargo el inicio de acción y la mejoría puede tomar varias semanas por lo que se inician los glucocorticoides. Existen otros inmunosupresores descritos en reportes de casos en SAFC: azatioprina, ciclosporina y mofetil micofenolato.

En cuanto a la inmunoglobulina, su actividad inmunomoduladora se basa fundamentalmente en la modulación de la expresión de los receptores Fc, según el tipo celular y el estado de receptividad de la célula. Se pueden dividir los efectos biológicos en aquellos dependientes de la porción FC, de los dependientes de la porción Fab y en los dependientes de ambas⁽³⁶⁾.

• Efectos dependientes de Fc:

a) Bloqueo o saturación funcional de los receptores FC. Los receptores Fc contribuyen a la eliminación por parte de los fagocitos de las moléculas o células que son opsonizadas por la IgG, la Inmunoglobulina endovenosa satura los receptores bloqueando la fagocitosis.

b) Inhibición del sistema de complemento: la capacidad de unión de la Ig a los fragmentos C3b y C4b del complemento en una función específica de la región Fc de las moléculas de isotipo IgG; esta función previene el depósito de fragmentos activos de C3 y C4 en los tejidos lo que llevaría al bloqueo de la formación de enzima convertasa C5, previniendo de este modo el daño tisular mediado por complemento.

c) Expansión de linfocitos TCD4 reguladores: estos desempeñan un papel central en el inicio y mantenimiento de la respuesta inmunológica específica de antígeno. La Inmunoglobulina puede suprimir la proliferación de los linfocitos T y la producción de citoquina^(37,38).

d) Disminución del número de monocitos CD14+ CD16++. Estos son capaces de producir citoquinas proinflamatorias como FNT y IL-12.

• Efectos dependientes del Fab:

- Bloqueo de los fragmentos C3a y C5a.
- Neutralización de autoanticuerpos y/o inhibición de la producción de estos.
- Activación o bloqueo funcional del receptor de muerte Fas (CD95).

• Efectos dependientes de Fc y Fab:

- Supresión de la producción de citoquinas, inductora de antagonistas de estas y modulación de moléculas de adhesión.

Se usa a razón de 0,4g/ kg/día por 5 días y debe ser administrado después del último día de la plasmáfesis para evitar ser removido. La inmunoglobulina es bien tolerada, pero se debe tener cuidado con las trombosis, particularmente en aquellos pacientes en las que se ha suspendido por sangramiento⁽³⁹⁾.

La plasmáfesis está indicada en pacientes con SAFC y es, además, el tratamiento principal en pacientes con PTT. Por ello en aquellos pacientes con SAFC, y que exhiben presentación parecida a la PTT se debe iniciar anticoagulación y plasmáfesis. Se recomienda tomar la muestra para determinación de ADAMTS 13 previo a iniciar el re-cambio plasmático. La decisión de cuantas aféresis deben realizarse dependerá de la respuesta clínica (normalización de las plaquetas, ausencia de esquistocitos).

Agentes biológicos

En humanos, solo se han estudiado dos agentes biológicos para SAFC, Rituximab y eculizumab. Se ha propuesto que las células B están involucradas en las manifestaciones clínicas del SAF; ellas son necesarias para el inicio de tratamiento de

enfermedades relacionadas con autoanticuerpos, como productoras de autoanticuerpos, moduladoras de señales y presentadoras de autoantígenos. Desafortunadamente las series estudiadas son muy pequeñas. Por lo menos 14 estudios se han realizado con Rituximab; sin embargo solo 4 estudios son revisiones sistemáticas⁽⁴¹⁻⁴³⁾.

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal contra CD20, un antígeno de superficie expresado por las células B. Está aprobado para el tratamiento de linfoma no Hodgkin de células B en recaída o refractario, en artritis reumatoide, casos severos o refractarios de LES y vasculitis ANCA +.

Las bases racionales para el uso de rituximab en SAFC son:

- 1- Inducción de la muerte de células B a través de su unión con el marcador de superficie CD20.
- 2- Hay tres mecanismos descritos para esta muerte celular:
 - a. Citotoxicidad dependiente del complemento que envuelve c1q.
 - b. Citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo, que actúa a través de reclutamiento de macrófagos, natural killer y células t citotóxicas.
 - c. Apoptosis inducida directamente a través de la unión del Rituximab con el CD20.

Dada la evidencia del papel de las células B en la generación de anticuerpos aPL, el Rituximab pudiera disminuir los títulos y así el riesgo trombótico en estos pacientes; sin embargo los estudios clínicos son contradictorios en cuanto a disminución de estos anticuerpos. Un estudio reciente de Erkan y cols, demostró que el Rituximab fue efectivo en controlar la trombocitopenia y las úlceras en piel, pero sin cambios sustanciales en el perfil de anticuerpos aPL después de 12 meses de seguimiento; los autores sugieren que la mejoría pudo deberse al bloqueo de las funciones efectoras de las células B independientemente de la producción de anticuerpos. Por otra parte, un reporte de Faillace y De Carvalho del 2012 habla de la potencial generación de aPL por Rituximab, lo cual merece atención.

A pesar de esto, el Rituximab parece ser una alternativa terapéutica atractiva en SAFC, mediante la reducción del número de células B pues puede disminuir ambos: títulos de aPL y la producción de ferritina, así como las citoquinas como factor de necrosis tumoral alfa, IL-1, IL-2, IL-6 que pueden ser responsables de algunas características clínicas del SAFC⁽⁴⁴⁾.

La última publicación del registro CAPS reporta solo 20 pacientes tratados con Rituximab: de ellos 10 fueron publicados y 10 fueron comunicaciones personales. Treinta y tres por ciento (33%) tenían SAFC como primera manifestación y 55% tenían el diagnóstico de antifosfolípido primario. El tratamiento prescrito fue anticoagulación (100%), glucocorticoides (85%), inmunoglobulinas (80%), plasmaféresis (65%) y ciclofosfamida (20%). De los que recibieron Rituximab, esta fue la primera línea de tratamiento en el 40%, y la razón fue la severidad o asociación con linfoma; en el otro 60% fue la segunda línea de tratamiento basado en pobre respuesta al régimen inicial o recaída. El 80% de los pacientes (16) se recuperaron del episodio agudo del SAFC y 20% (4) murieron.

El Eculizumab ha sido estudiado para prevenir recaídas, es un anticuerpo monoclonal contra C5 que bloquea complemento en la microvasculatura. Hasta el momento hay 5 estudios usando régimen para recaídas en síndrome antifosfolípido (SAF) y antifosfolípido catastrófico en pacientes sometidos a trasplante renal⁽⁴⁵⁻⁴⁹⁾.

Hay muchas preguntas aun sin responder; no está claro si el rituximab debe usarse como primera o segunda línea, quizá identificando pacientes con factores de riesgo incrementado, especialmente aquellos con anemia hemolítica microangiopática. Adicionalmente el Rituximab tiene papel importante en los casos de recaídas. Hay reportes de casos raros de manifestaciones hemorrágicas como hemorragia difusa alveolar donde la anticoagulación está contraindicada y en estos casos hay evidencia de que el Rituximab actúa en estos casos y pudiera ser una indicación para su uso⁽⁵⁰⁾. En conclusión, el Rituximab es seguro en SAF y SAFC, con un efecto variable en los anticuerpos antifosfolípidos.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO CATASTRÓFICO

Puede tener un papel en el tratamiento del SAFC especialmente en casos refractarios y de recaídas. Por la baja prevalencia de SAFC es difícil la realización de un ensayo clínico controlado y hay limitación en la información en cuanto al uso de otros biológicos en este contexto.

En resumen:

1. Pensar en SAFC en un paciente con severa alteración multiorgánica con hallazgos de trombosis y de anemia hemolítica microangiopática.
2. Una marca para el diagnóstico diferencial son los altos títulos de anticuerpos antifosfolípidos pero sin embargo debe ser tomado en cuenta el contexto clínico.
3. Determinación de anticuerpos contra FP4/heparina, fibrinógeno, actividad ADAMTS-13 y autoanticuerpos ADAMTS-13 son de utilidad en diagnósticos diferenciales.
4. La biopsia no se requiere para diagnóstico, sin embargo es de mucha utilidad.
5. Con respecto al tratamiento:
 - a. El pilar del tratamiento: anticoagulación (AC) + glucocorticoides (GC).
 - b. Terapia triple: AC+ GC + plasmaféresis (PF) y/o inmunoglobulina (Ig)
 - c. Tetraterapia : AC + GC + PF y/o IG + ciclofosfamida para pacientes con LES u otra enfermedad inmune
6. El Rituximab puede tener un papel como terapia conjunta en pacientes con factores de riesgo especialmente con anemia hemolítica microangiopática.
7. El Rituximab puede tener un papel como terapia de segunda línea en pacientes refractarios a terapia triple standard.
8. El Rituximab puede ser una alternativa adyuvante en pacientes con SAFC con contraindicación de anticoagulación.

Ejemplo de Casos Clínicos

Caso 1.

Femenino 33 años con dx de LES, tratada con prednisona y Ciclofosfamida. Fue hospitalizada por fiebre y psicosis; desarrolló Raynaud, livideces, necrosis digital, proctorragia, shock y coma. Al ingreso: plaquetas normales, VSG 139, ANA +, anti DNA -, complemento normal, aCL IgG e IgM a títulos elevados y VDRL + ZEI inferior. Desarrolló trombocitopenia, IRA y esquistocitos en el FSP. TC: imágenes hipodensas en ambos hemisferios. Se le administró prednisona, Ciclofosfamida y aspirina. En la autopsia: trombosis en la microcirculación: en capilares y arteriolas del cerebro, bazo y miocardio, severa colitis y pancreatitis isquémicas y endocarditis trombótica no bacteriana. Además Ca escamoso de cuello uterino con metástasis pleurales, óseas y hepáticas.

Caso 2.

Masculino de 14 años, previamente sano que inició con cefalea, náuseas y vómitos, luego crisis tónico-clónica, todo esto seguido a una lesión menor de rodilla sufrida en un juego de fútbol. Se evidenció en las imágenes: trombosis extensa de seno dural y se inició terapia anticoagulante posterior a lo cual desarrolló CID y trombocitopenia por lo que se omitió anticoagulación. Se solicitaron anticuerpos antifosfolípidos y para descartar TIH, que fueron negativos y se reinició anticoagulación. A pesar del tratamiento, desarrolló edema cerebral y herniación. En la autopsia había émbolos pulmonares bilaterales, oclusión de las iliacas y extensa trombosis venosa intracraneal.

Referencias

1. Giannakopoulos Bill, Krilis Steven. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:1033-44.
2. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003;101:1827-32.
3. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, de Groot PG, Algra A. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol* 2009;8:998-1005.
4. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 1992;19(4):508-512.
5. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine*. 1998;77(3):195-207.
6. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al; Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1011-1018.
7. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus

- statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*. 2003;12(7):530-534.
8. Berman H, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, et al; Catastrophic Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Pediatric catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of 45 patients from the "CAPS Registry". *Autoimmun Rev*. 2014;13(2):157-162.
 9. Agmon-Levin N, Rosário C, Porat Katz BS et al. *Lupus*. 2013; 0: 1-9.
 10. Kitchens CS. Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis. *American Journal of Medicine*. 1998; 104:381-5.
 11. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014;371(7): 654-666.
 12. Idowu M, Reddy P. Atypical thrombotic thrombocytopenic purpura in a middle-aged woman who presented with a recurrent stroke. *Am J Hematol*. 2013;88(3):237-239.
 13. Yu WL, Leung T, Soo Y, Lee J, Wong KS. Thrombotic thrombocytopenic purpura with concomitant small- and large-vessel thrombosis, atypical posterior reversible encephalopathy syndrome and cerebral microbleeds. *Oxf Med Case Reports*. 2015;2015(2):179-182.
 14. Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia. *Annu Rev Med*. 2010;61:77-90.
 15. Pantula NR, Vedula K. Catastrophic complication following heparin therapy. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2014;22(9):1096-1098.
 16. Warkentin TE. Agents for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010;24(4):755-775.
 17. Mallik A, Carlson KB, DeSancho MT. A patient with 'spontaneous' heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis after undergoing knee replacement. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22(1):73-75.
 18. Okata T, Miyata S, Miyashita F, Maeda T, Toyoda K. Spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome without any proximate heparin exposure, infection, or inflammatory condition: atypical clinical features with heparin-dependent platelet activating antibodies [published online ahead of print November 10, 2014]. *Platelets*.
 19. Perrin J, Barraud D, Toussaint-Hacquard M, Bollaert PE, Lecompte T. Rapid onset heparin-induced thrombocytopenia (HIT) without history of heparin exposure: a new case of so-called 'spontaneous' HIT. *Thromb Haemost*. 2012; 107(4):795-797.
 20. Warkentin TE, Basciano PA, Knopman J, Bernstein RA. Spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome: 2 new cases and a proposal for defining this disorder. *Blood*. 2014; 123(23):3651-3654
 21. Perrin J, Barraud D, Toussaint-Hacquard M, Bollaert PE, Lecompte T. Rapid onset heparin-induced thrombocytopenia (HIT) without history of heparin exposure: a new case of so-called 'spontaneous' HIT. *Thromb Haemost*. 2012; 107(4):795-797.
 22. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715-722.
 23. Prandoni P, Lensing AW, Piccoli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002;100(10):3484-3488
 24. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood*. 2007;110(6):1723-1729.
 25. Warkentin TE, Cook RJ, Sarode R, Sloane DA, Crowther MA. Warfarin-induced venous limb ischemia/gangrene complicating cancer: a novel and clinically distinct syndrome [published online ahead of print May 15, 2015]. *Blood*. 2015;126(4):486-493. doi:10.1182/blood-2015-01-622787
 26. Rosenbaum AN, Yu RC, Rooke TW, Heit JA. Venous gangrene and intravascular coagulation and fibrinolysis in a patient treated with rivaroxaban. *Am J Med*. 2014;127(6):e7-e8.
 27. Todd S, Hemmaway C, Nagy Z. Catastrophic thrombosis in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol*. 2014;165(4):425.
 28. Park SM, Park JW, Kim SM, et al. A case of hypereosinophilic syndrome presenting with multiorgan infarctions associated with disseminated intravascular coagulation. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012;4(3):161-164.
 29. Liu H, Al-Quran SZ, Lottenberg R. Thrombotic storm in Kimura disease. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;29(3):354-357.
 30. Maggi U, Rossi G, Avesani EC, et al. Thrombotic storm in a teenager with previously undiagnosed ulcerative colitis. *Pediatrics*. 2013;131(4): e1288-e1291.
 31. Celik G, Yildirim E, Narci H, Ozulku M. Diffuse thrombosis secondary to Behçet's disease: a case report. *Am J Emerg Med*. 2013;31(12):1723.e1-2.
 32. Erkan D, Lockshin MD. New approaches for managing antiphospholipid syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2009; 5: 160-70.
 33. Weitz J, Hirsh J, Samama M. New anticoagulant drugs: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:265S-86S.
 34. Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med* 2004;10:1222-6.
 35. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(suppl 2):e24S-e43S.
 36. Durandy A, Kaveri SV, Kuijpers TW, Basta M, Miescher S, Ravetch JV, et al. Intravenous immunoglobulins—understanding properties and mechanisms. *Clin Exp Immunol*. 2009;158(Suppl 1):2-13.
 37. MacMillan HF, Lee T, Issekutz AC. Intravenous immunoglobulin G-mediated inhibition of T-cell proliferation reflects an endogenous mechanism by which IgG modulates T-cell activation. *Clin Immunol*. 2009;132:222-33.
 38. Ballou M. The IgG molecule as a biological immune response modifier: mechanisms of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:315-23. quiz 324-325
 39. Hartung H-P, Mouthon L, Ahmed R, Jordan S, Laupland KB, Jolles S. Clinical applications of intravenous immunoglobulins (IVIg)—beyond immunodeficiencies and neurology. *Clin Exp Immunol* 2009(158 Suppl.):23-33.
 40. Youinou P, Renaudineau Y. The antiphospholipid syndrome as a model for B cell-induced autoimmune diseases. *Thromb Res* 2004; 114: 363-9.
 41. Khattri S, Zandman-Goddard G, Peeva E. B-cell directed therapies in antiphospholipid antibody syndrome—new directions based on murine and human data. *Autoimmun Rev* 2012;11:717-22.
 42. Berman H, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, Morel N, Costedoat-Chalumeau N, Erkan D, et al. Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. *Autoimmun Rev* 2013;12:1985-90.
 43. Kumar D, Roubey RAS. Use of rituximab in the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:40-4.
 44. Rodríguez-Pintó I, Cervera R, Espinosa G. Rituximab and its therapeutic potential in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2015, Vol. 7(1) 26-30.
 45. Lonze BE, Singer AL, Montgomery R. Eculizumab and renal

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO CATASTRÓFICO

- transplantation in a patient with CAPS. *N Engl J Med* 2010;362:1744–5.
46. Hadaya K, Ferrari-Lacraz S, Fumeaux D, Boehlen F, Toso C, Moll S, et al. Eculizumab in acute recurrence of thrombotic microangiopathy after renal transplantation. *Am J Transplant* 2011;11:2523–7.
 47. Velik-Salchner C, Lederer W, Wiedermann F. Eculizumab and renal transplantation in a patient with catastrophic antiphospholipid syndrome: effect of heparin on complement activation. *Lupus* 2011;20:772.
 48. Canaud G, Kamar N, Anglicheau D, Esposito L, Rabant M, Noël LH, et al. Eculizumab improves posttransplant thrombotic microangiopathy due to antiphospholipid syndrome recurrence but fails to prevent chronic vascular changes. *Am J Transplant* 2013;13:2179–85.
 49. Lonze BE, Zachary AA, Magro CM, Desai NM, Orandi BJ, Dagher NN, et al. Eculizumab prevents recurrent antiphospholipid antibody syndrome and enables successful renal transplantation. *Am J Transplant* 2014;14:459–65.
 50. Scheiman Elazary A, Klahr PP, Hershko AY, Dranitzki Z, Rubinow A, Naparstek Y. Rituximab induces resolution of recurrent diffuse alveolar hemorrhage in a patient with primary antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 2012;21:438–40.

Litiasis Renal Gigante

*Alida Navas, Enrique Barros, Daniela Mora**

Imágenes en Nefrología

Paciente femenino de 51 años conocida por la consulta de medicina interna y urología con diagnóstico de litiasis renal, quien es portadora de catéter doble j, con 20 años sin control, consulta por

síntomas de uremia., se inicia terapia de reemplazo renal modalidad hemodiálisis. En la evaluación de UROTAC se observa Litiasis renal gigante que produjo pérdida de la estructura y función renal.

Figura 1. Radiografía simple



Figura 2. TC de abdomen



* Hospital Ruiz y Páez, Ciudad Bolívar. Venezuela.

Crisis humanitaria y escasez de Medicamentos: Guía práctica para los pacientes con Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial

Grupo Cuatro por Venezuela: Gloria Mattiuzzi, Rosabell Villamizar, Elena Machado, Elizabeth Dini, Hugo Navas, Iván Machado, Isaac Hassan, Andreína Téllez, Yosabel Arias, Josefina Míguez, Adler Puerta, Analy Pérez, Mayda Martínez, David Martín, George Simons, César Maestre, Adam Podlinsky, Rita Pizzi, Ileana Merino, Gustavo Pérez, Trina Navas.

Antecedentes

La crisis humanitaria que aqueja al país, tiene entre sus áreas de más vulnerabilidad, la alimentación y la ausencia de los medicamentos. Los pacientes tienen generalmente algún conocimiento sobre la alimentación, lo cual se puede trabajar educándolos en la consulta externa, orientándolos en la distribución de sus recursos en los alimentos más importantes y como racionarlos para obtener un mayor beneficio. En cuanto a los medicamentos, la situación de escasez de médicos, pacientes y familiares, los ha llevado a improvisaciones de prescripción y automedicación, cuyas consecuencias pueden ser fatales. Entre las conductas más frecuentes que se observan, están la disminución de la dosis, el intercambio de fármacos sin asesoría alguna, la sustitución de la medicación usual por medicina alternativa y otros.

Las consecuencias de estas conductas se observan a corto y largo plazo. Actualmente recibimos en las emergencias y consultas, muchos pacientes solicitando cambios de medicamentos, para poder controlar sus patologías; también se encuentran pacientes con criterios de descompensación de la diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, asma, EPOC e infecciones agudas, donde la adquisición del medicamento ideal se hace prácticamente imposible. Esto trae aumento de las hospitalizaciones y los médicos hemos sido testigos de eventos agudos que no han podido ser tratados, algunos de ellos con secuelas incapacitantes o la muerte, en paciente previamente controlados.

Esta situación genera impotencia en el gremio médico y se ha manifestado de diversas formas para solicitar la apertura de canales humanitarios y lograr restablecer la atención en salud tanto en emergencias como en pacientes crónicos. Hasta el momento no tenemos garantía alguna de que se solvete esta situación.

Objetivos

En base a todo esto, y con la mira de cumplir con la responsabilidad que el ejercicio médico exige, se diseñaron guías para los pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus, donde se señalan características básicas de los medicamentos que utilizan, datos sobre los efectos colaterales que pueden sufrir, sugerencias sobre conductas a tomar e inclusive un algoritmo accesible al paciente en caso de que no cuente con asesoría y deba decidir sobre alguna medicación referente a la hipertensión arterial. Se insiste en cada una de ellas sobre la necesidad de compartir con el médico tratante tanto la guía como las conductas tomadas, en pro de evitar improvisaciones que puedan perjudicarlo, ya que cada paciente puede tener condiciones individuales que no permiten generalizar las conductas.

Estas guías están basadas en documentos nacionales e internacionales vigentes, que permiten plantear las orientaciones sugeridas^(1,2,3,4,5,6,7).

La publicación de estas y futuras guías para pacientes en una revista médica, tiene como objetivo la divulgación por parte de los médicos a sus pacientes, de forma tal, que este cuente con instrumentos que le faciliten el acto médico y la orientación de las decisiones que tomarán.

En general los médicos debemos insistir en que los pacientes:

1. Traten de mantener exactamente la prescripción que se les ha entregado
2. Deben conocer cuál es el principio activo de su tratamiento, para adquirirlo de forma segura.
3. No disminuir la dosis de ningún medicamento para que cantidades diarias. Es preferible intentar tener siempre una caja de medicamento antes de terminar el que está en uso.
4. No utilizar productos herbarios porque estos tienen principios activos que pueden alterar la medicación que utilizan (aumentar o disminuir el efecto deseado); no existe evidencia de que la medicina herbaria, pueda sustituir a los medicamentos logrando las metas de control de estas enfermedades.
5. Se les insiste, también en que no todos los medicamentos para una enfermedad son iguales entre sí y tampoco lo son las combinaciones de medicamentos, por lo cual deben leer siempre los componentes antes de adquirirlos y saber exactamente si coinciden con los que utiliza.
6. Deben adquirir sus medicamentos solamente en farmacias. No comprar a buhoneros, intermediarios o maleteros. Está bien documentado que los medicamentos adquiridos de esta forma pueden ser falsos, haber sido adulterados, no haber sido conservados adecuadamente y haber perdido su efectividad.
7. Mantener contacto con su médico tratante y compartir su problemática de medicación y las decisiones que ha tenido que tomar al respecto.
8. No adquirir medicamentos por las guías sociales o farmacias por internet; el control de calidad de estas opciones no existe y su salud se pone en riesgo.
9. A pesar de la escasez, los médicos siguen estando en los hospitales y puede acudir a ellos para aclarar dudas sobre su medicación.

Material

1. Uso de medicamentos para la diabetes tipo

2 en tiempos de crisis de disponibilidad de los mismos

Esta publicación tiene como objetivo orientar a los pacientes ante las dudas que puedan surgir si debe cambiar su medicamento usual. NO pretende sustituir el consejo de su médico, por el contrario debe compartirlo con su tratante y este trabajo es iniciativa de la Fundación Cuatro por Venezuela. Se basa en la orientación de la Asociación Médica Americana (ADA) y la Asociación Europea para el estudio de la Diabetes (EADS) y Manual para desarrollar una escuela de cuidadores de pacientes diabéticos crónicamente enfermos.

Los hipoglucemiantes orales son utilizados fundamentalmente para tratar la Diabetes Mellitus tipo 2, algunos se pueden utilizar en la tipo 1 en conjunto con la insulina.

La mayoría de los diabéticos no tiene síntomas aun con glicemias elevadas; es por ello que no debe guiarse solamente por la ausencia de síntomas para saber si está controlado, debe mantener un control médico periódico.

Métodos

Existen diversas familias de hipoglucemiantes con diferentes mecanismos de acción, características farmacológicas y efectos colaterales, por lo que no son intercambiables entre sí. Cada mecanismo de acción corresponde a una necesidad de cada paciente; en ocasiones se requiere más de un tipo de medicamento para lograr la respuesta ideal y los mecanismos se complementan; por esta razón, no se deben repetir medicamentos del mismo mecanismo de acción por peligro de presentar hipoglucemia y otros efectos colaterales. **Ver Tabla 1.**

Instrucciones para los pacientes diabéticos:

- Actualmente existen otros nombres comerciales o simplemente se consiguen por nombre genérico. Por esta razón debe conocer siempre el principio activo de su tratamiento. Si lo que cambia es el nombre comercial y mantiene el principio activo y la dosis, no debe preocuparse por que está manteniendo el mismo tratamiento.
- Existen medicamentos con el mismo

CRISIS HUMANITARIA Y ESCASEZ DE MEDICAMENTOS: GUÍA PRÁCTICA PARA LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

- principio activo pero con formulaciones especiales (Metformin XR por ejemplo), estos medicamentos si no están ranurados no debe partirlos porque pierden su efecto.
- El riesgo de hipoglicemia está asociado fundamentalmente a los medicamentos que aumentan de forma directa la secreción de insulina (Glibenclamida, Glicazida y glimepiride). La Glibenclamida posee el mayor riesgo sobre todo en paciente de mayor edad, con mucho tiempo de diabetes y presencia de enfermedad renal; estos pacientes, no deberían usarla.
 - Al comprar medicamentos, revisar si están combinados con otro. Es frecuente que se venda metformina en combinación con otro principio activo, y de estar combinada aumenta el riesgo de hipoglicemia, sobre todo si es con Glibenclamida y el paciente tiene las condiciones que se describieron anteriormente.
 - Ninguno de estos medicamentos puede automedicarse sin educación médica previa (conocimiento exacto de cómo se usa y el riesgo del uso); y es necesario que se comunique con su médico y realice medidas de glicemia periódicas para asegurar el efecto deseado sin hipoglicemia.
 - Una importante parte de la población venezolana está bajando de peso por dificultades para adquirir comida. Al bajar de peso los requerimientos de este tipo de medicamentos pueden disminuir, y si mantiene la dosis sin control adecuado puede tener una hipoglicemia. Es por ello que debe consultar si ha bajado mucho de peso.
 - Existen pacientes que no solo tienen diabetes; portan otras enfermedades (renales, hepáticas, neurológicas etc.). Esto es importante porque la forma de eliminar los hipoglucemiantes puede ser diferente (mas lenta) o existe interacción medicamentosa entre los otros medicamentos y los de la diabetes (aumenta o disminuye el efecto de cada medicamento), es por ello que debe mantenerse en contacto con el médico si existen cambios.
 - Debido a los diferentes mecanismos de acción, no existe equivalencia entre dosis de los hipoglucemiantes; ni siquiera, entre los de los mismos mecanismos de acción (Glibenclamida, Glicazida y glimepiride), por lo que es indispensable la comunicación con el médico. No improvise, puede ser riesgoso.
 - Existen muchos mitos sobre la eficacia de las hierbas y semillas en el tratamiento de la diabetes. Es importante saber que muchas de ellas tienen efecto hipoglucemiante, pero la limitación en usarla como tratamiento, es que no se puede estandarizar la dosis, ni se ha demostrado su eficacia en cuanto a lograr la glucemia ideal o disminuir las complicaciones a largo plazo, lo que si se logra con medicamentos. Con la medicina herbaria su glicemia un día puede estar alta, otro baja y otro normal; porque cada infusión o preparación puede no ser igual a la anterior y para ello no existen fórmulas. ni siquiera hay demostración a largo plazo de que le haga bien. Un buen ejemplo es la moringa; esta planta tiene capacidad de bajar la glicemia, pero son muchos los pacientes que han ingresado a nuestras emergencias con glicemias alrededor de 30 mg/dl en muy malas condiciones, no se arriesgue. El riesgo aumenta si se combina con el uso de medicamento hipoglucemiantes.
 - Trate de NO comprar los hipoglucemiantes fuera de las farmacias o a comerciantes informales. Se desconoce dónde adquirieron el medicamento, como lo conservaron y si lo adulteraron o falsificaron.
 - Estos medicamentos no disminuyen la glicemia de un día para otro, el uso continuo y el control periódico al principio del cambio o del ajuste (cada dos semanas) es la conducta correcta. No se haga glicemias diarias, ni venosa ni capilar (malgasta cintas y dinero).
 - Todo diabético debe tener un glucómetro y durante el ajuste de dosis del hipoglucemiante debe medirla entre 3 y 4 veces a la semana, variando el momento de la ingesta (ayunas, antes de comer, 2 horas

después de comer o si tiene malestar). Con estas mediciones ahorrará cinta y se podrá estimar si está bien controlado.

- Si se siente mal bien sea por la diabetes (aumento de la cantidad y frecuencia de orina, del hambre, mareos y debilidad) o por cualquier otra razón (fiebre, tos expectoración, ardor para orinar, diarrea, dolor de espalda entre otros) debe medir la glucemia en ayunas y varias veces ese día y aunque este normal debe comunicarse con el médico.

Tabla 1. Clasificación de los medicamentos hipoglicemiantes según tipo de acción

Acción	Principio Activo	Nombre comercial	Presentaciones especiales
Disminución de la producción de glucosa	Metformina	Glucophage® XR y Quexel	combinaciones
Disminución de la absorción de glucosa	Acarbosa	Glucobay®	Ninguna
Facilitar la acción de la insulina que el paciente produce	Pioglitazona	Actos®	Pioglitazona - Metformina
Aumento indirecto de la secreción de insulina y disminución de la de glucagon*	Exenatida	Byetta®	Ninguna
	Sitagliptina	Januvia®	sitagliptina - metformina
	Vidagliptina	Galvus®	vidagliptina-metformina
	Saxagliptina	Onglyza	Saxagliptina - metformina
Aumento directo de la secreción insulina solamente	Glibenclamida	Euglucon® Daonil®	Glibenclamida - metformina
	Gliclazida	Diamicron®	Gliclazida - metformina
	Glimepirida	Amaryl®	Amaryl M®

*: GLucagon es la hormona que actúa en forma opuesta a la insulina y su modulación es útiles en el tratamiento de la diabetes

2. Uso de Insulina en tiempos de crisis

La insulina debe ser utilizada solamente los pacientes a quienes su médico lo ha indicado. Es

incorrecto que pacientes y familiares cambien las dosis o tipo, sin asesoramiento de su médico, pero deben conocer las características básicas de las insulinas para saber qué efectos pueden tener, sobre todo si hay un cambio de medicamento.

Este material es solamente una orientación y fue realizado por el equipo *Cuatro por Venezuela* en abril de 2017, con información elemental sobre el tema y para ayudarlo a controlar su cambio de medicamento. Está basado en los lineamientos de la *Asociación Americana de Diabetes y la Guía de Práctica Clínica para la medición de Cuerpos Cetónicos en Sangre Capilar en el Diagnóstico y Control Metabólico de la Diabetes Mellitus*.

Tipos de Insulina (Ver tabla 2):

- La insulina de acción rápida comienza a surtir efecto 15 minutos después de la inyección, tiene su máximo efecto al cabo de una hora y es eficaz entre dos y cuatro a cuatro horas. Tipos: Insulina glulisina (Apidra®), insulina lispro (Humalog®) e insulina aspart (NovoLog®)
- La insulina regular o de acción breve generalmente llega al flujo sanguíneo 30 minutos después de la inyección, tiene su máximo efecto dos a tres horas después de la inyección y es eficaz durante aproximadamente tres a seis horas. Tipos: Humulin R®, Novolin R®.
- La insulina de acción intermedia generalmente llega al flujo sanguíneo aproximadamente dos a cuatro horas después de la inyección, tiene su máximo efecto de cuatro a doce horas después de la inyección y es eficaz durante aproximadamente doce a dieciocho horas. Tipos: NPH (Humulin N®, Novolin N®)
- La insulina de acción prolongada generalmente llega a la sangre varias horas después de la inyección y tiende a mantener bajo el nivel de glucosa durante un periodo de 24 horas. Tipos: Insulina detemir (Levemir®) e insulina glargina (Lantus®)
- Aunque la insulina se puede utilizar en la diabetes tipo 2, es indispensable en la diabetes tipo 1, en la gestacional y en la tipo

CRISIS HUMANITARIA Y ESCASEZ DE MEDICAMENTOS: GUÍA PRÁCTICA PARA LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

2 que se hizo dependiente de insulina. En realidad, estas orientaciones van dirigidas al que controla su enfermedad exclusivamente con insulina. Los que usan terapia combinada tienen datos adicionales que tomar en cuenta.

- Nunca ahorre dosis: su dosis es la que le permite estar controlado, bajarla significa que puede descompensarse. Es preferible ajustar otro tipo de insulina a que Ud. tenga una complicación aguda que requiera de hospitalización
- El requerimiento diario de insulina se puede estimar en 0,1 – 0,2 u/ kg o una dosis inicial de 10 u con estricto ajuste por glicemia capilar individualizado, según las indicaciones de su médico.
- Si el tratamiento se hace con NPH/cristalina (regular): 70% de la dosis es NPH y 30% cristalina
- Si el tratamiento se hace con análogos de insulina (glargina [lantus®] o Detemir [Levemir®] + apidra o asparta) 70-60% es larga duración y 30% – 40% de ultra rápida.
- Todo lo escrito en este documento son sugerencias para ayudar a los pacientes en su control debido a la obtención inconstante de los medicamentos.

El paciente debe llevar un control estricto de la glucemia capilar para estar seguro de que la dosis funciona adecuadamente, sugerimos llevar la siguiente hoja de control, que debe discutir con su médico tratante (**Ver tabla 3**).

2) Uso de tratamiento para la tensión arterial elevada en tiempos de crisis

La hipertensión arterial es una de las enfermedades de mayor prevalencia en la población mundial incluyendo a Venezuela. Es un enfermedad tratable y al hacerlo, se previenen las complicaciones cardiovasculares a la que esta condición predispone (infarto – insuficiencia cardíaca y renal). De allí, la necesidad de que todo hipertenso tenga el tratamiento ideal e individualizado para su condición.

El tratamiento de la hipertensión arterial incluye el uso de medicamentos y estos son adaptados a

Tabla 2. Características de las Insulinas, análogos y la forma de uso

Nombre farmacológico	Nombre comercial	Tipo	Dosis	Porcentaje de la dosis total	Precaución
Insulina Detemir	Levemir®	Basal	Basal 1 o dos veces	80% de la dosis total	Se individualiza en 1 o 2 /día de acuerdo a requerimientos
Asparta	Novorapid	Ultra rápida	Inmediatamente antes o después de la comida	20% de la dosis total	Su acción es muy rápida por lo cual
Glargina	Lantus	Basal	Basal 1 vez	80% de la dosis total	Suele requerir una dosis
Glulisina	Apidra	Ultra rápida	Inmediatamente antes o después de la comida	20% de la dosis total	Solo se puede mezclar con NPH debe asociarse a ingesta suficiente de comida
Lispro	Humalog®	Ultra rápida	Inmediatamente antes o después de la comida		Su acción es muy rápida por lo que debe ir seguida de una ingesta de comida suficiente
Regular	Humulin® o actrapid®	Rápida	Antes de comer	30% dosis total	Su acción es mas larga que las ultra - rápidas
NPH	Humulin N®	Basal	2 veces	70% dosis total	Suele requerir dos dosis diarias
NPH70 /Regular 30	Humulin N/Humulinde R®	Antes de la comida	2 veces	70% NPH/ 30% regular	Viene premezclada

cada paciente. Puede requerirse un solo medicamento o la combinación de varios. En cada caso, las dosis y las combinaciones deben ser individualizadas y existen pautas para ello que no se deben improvisar. Es imposible que pacientes y familiares puedan hacer cambios de antihipertensivos sin asesoramiento de su médico tratante, pero deben

Tabla 3. Control de Glucemia capilar para pacientes que usan insulina y requieren ajuste

Fecha:	Dosis administrada:	Cantidad de insulina adicional administrada:	Observaciones:
Ayunas			(hipoglucemia: sudoración, frialdad, mareos, desmayos, inconciencia, dolor de cabeza, o aumento de la sed, aumento de la cantidad de orina, respiración dificultosa u otros síntomas)
Pre almuerzo			
2 horas post almuerzo		Dosis acordada con el médico tratante para el próximo día:	
Pre cena			
2 horas post cena			
10:00 p.m.			
En caso de sentirse mal			

conocer las características básicas de las familias de estos medicamentos para sobrevivir en la escasez que aqueja a Venezuela.

El valor normal de la tensión arterial es algo controversial. La visión americana y la europea tienen límites diferentes. Por mayor facilidad tomamos como perfectamente normal la cifra propuesta por la Sociedad Europea de Hipertensión Arterial 2013 que define la normalidad en general, una tensión arterial sistólica (alta –como suelen llamarla-) menor de 140 mm Hg y diastólica (baja –conocida así por los pacientes-) menor de 90 mm Hg. En los adultos mayores la sistólica puede ser un poco mayor (alrededor de 150 mm Hg) y en los diabéticos y cardiopatas debe haber un control mas estricto y la tensión diastólica debe ser menor de 85 mm Hg. Presiones arteriales muy bajas no son

mejores que aquellas que rondan el valor ideal normal que es 120/80 mm Hg.

En cuanto a los medicamentos, cada familia de antihipertensivo tiene un mecanismo de acción. Es ideal combinar varios tipos de mecanismos de acción para optimizar el resultado del tratamiento y es imperativo no repetir medicamentos de una misma familia en el tratamiento de un individuo; esto último puede ser perjudicial, al igual que la combinación de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina con los antagonistas de los receptores de angiotensina (esto se explicara en una tabla a continuación). Ningún paciente o familiar debe improvisar alguna combinación de tratamientos. Cada medicamento produce un beneficio, pero también tiene efectos colaterales que su médico conoce y adapta a cada paciente. Siempre debe tener contacto con el médico para el ajuste del tratamiento o cualquier duda.

Tipos de antihipertensivos (Ver tabla 4):

Se intenta, de una forma fácil, colocar el nombre de la familia y los medicamentos que forman parte de ella. Ud. debe reconocer cuál es su medicamento y saber a qué familia pertenece. Aquí solo se citarán los de uso oral y ambulatorio; los que se usan en emergencias hipertensivas, no son de uso por parte del paciente y son omitidos. Se citan solamente los que existieron en el país y se omiten los que no son conocidos por la población. Los nombres que se presentan son los farmacológicos (principio activo), los comerciales son múltiples. Cada paciente debe leer cual es el principio activo que usa, para poder adquirirlo con cualquier nombre comercial.

Cada uno de estos medicamentos tiene una dosis máxima y una dosis mínima, así como cuantas veces debe tomarse al día para que sea efectivo. También tienen contraindicaciones y precauciones importantes. Si la tableta no está ranurada, no debe partirla. Si tiene una presentación especial como el tipo “oros” (Adalatoros R) o liberación prolongada, nunca deben dividirla porque pierde efectividad. La Información general sobre cada familia de medicamentos se resume en las siguientes tablas, para que los pacientes puedan actuar con cierta facilidad en el momento de

**CRISIS HUMANITARIA Y ESCASEZ DE MEDICAMENTOS: GUÍA PRÁCTICA
PARA LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS E HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

Tabla 4. Tipos de antihipertensivos.

Familia de Antihipertensivo	Principio Activo – Nombre Genérico
Inhibidores de la Enzima convertidora de Angiotensina	Captopril, Enalapril, Perindopril, Lisinopril, Quinapril, Ramipril, Fosinopril
Antagonistas de los Receptores de Angiotensina	Losartan, Valsartan, Olmesartan, Candesartan
Beta Bloqueantes	Propranolol, Atenolol, Carvedilol, Bisoprolol, Metoprolol, Nadolol, Nebivolol
Bloqueantes de los Canales de Calcio	Nifedipina, Amlodipina (S-Amlodipina), Lecardipina, Felodipina, Nimodipina, Verapamil, Diltiazem
Acción Central	Clonidina, alfametil dopa
Diuréticos tiazídicos (o similares)	Hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida
Diuréticos de Asa	Bumetamida, Furosemida
Diurético antagonista de la aldosterona	Espironolactona

adquirir el medicamento y eventualmente tengan un instrumento de consulta para realizar una automedicación responsable. Todo lo que decida debe compararlo con su médico (**Ver tablas 5,6,7,8,9,10, 11 y 12**).

Tabla 5. Inhibidores de la enzima convertidora (mg)

Principio activo	Dosis mínima	Dosis Máxima	Tomas al día	Uso en el embarazo	Precaución	Efecto colateral a
Captopril	25	100	2 o 3	No	Uso sublingual : solo en emergencias y con vigilancia médica. Evitar el uso con alopurinol	
Enalapril	5	40	1 o 2	No	Evitar el uso con alopurinol	
Perindopril	4	18	1	No	-	Tos, Alergia cutánea consultar a la brevedad
Lisinopril	5	30	1	No	-	
Quinapril	5	40	1-2	No	Tomarlo lejos de las comidas	
Ramipril	2,5	10	1	No	Evitar el uso con alopurinol	
Fosinopril	10	40	1	No	-	

GRUPO CUATRO POR VENEZUELA

Tabla 6. Antagonistas de los Receptores de Angiotensina (mg)

Principio activo	Dosis mínima	Dosis Máxima	Tomas al día	Uso en el embarazo	Precaución	Efecto colateral a observar
Losartan	50	200	1-2	No	Ajuste en pacientes con enfermedad renal grave y críticamente enfermos	Tos, Alergia cutánea consultar a la brevedad
Valsartan	80	320	2	No		
Olmesartan	20	40	1	No		
Candesartan	8	32	1	No		

Tabla 7. Bloqueantes de los Canales de Calcio (mg)

Principio activo	Dosis mínima	Dosis Máxima	Tomas al día	Uso en el embarazo	Precaución	Efecto colateral a observar
Amlodipina	2,5	10	1-2	Condicional*	· Enrojecimiento facial, dolor de cabeza	· Aumento de volumen de las piernas
Lecardipina	10	20	1	No		
Felodipina	2,5	10	1-2	No	· Alteraciones del ritmo cardíaco	· Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca
Verapamil	80	320	1-2	No		
Verapamil LP	120	240	1	No		· Disminución de las pulsaciones y la tolerancia al ejercicio
Diltiazem	120	360	2-3	No		· Descenso brusco de la TA · Dolor en el pecho debe descartarse infarto
Diltiazem LP	120	240	1	No		
Nifedipina	30	30	2-3	No		
Nifedipina LP	20	60	1-2	No		

* Solo bajo estricta vigilancia médica y en casos de hipertensión severa, no es medicamento de elección

Tabla 8. Beta Bloqueantes (mg)

Principio activo	Dosis mínima	Dosis Máxima	Tomas al día	Uso en el embarazo	Precaución *	Efecto colateral a observar*
Propranolol	40	160	2	No	· Nunca suspender la dosis abruptamente	· Muy bajas pulsaciones por minuto · Puede empeorar la insuficiencia cardíaca
Atenolol	25	200	2	No		
Carvedilol	12,5	50	1-2	No	· Precaución en enfermedad arterial periférica, asmáticos y enfermedad pulmonar obstructiva crónica	· Enmascara los síntomas de la azúcar baja en los diabéticos
Bisoprolol	2,5	10	2	No		
Metoprolol	50	200	2	No		
Nadolol	40	280	1	No		
Nevibolol	5	10	1	No		

* No todos son iguales; el propranolol y atenolol tienden a relacionarse mas con estas complicaciones, el resto son mucho más seguros. Para evitar problemas siga las instrucciones y no los use por cuenta propia.

**CRISIS HUMANITARIA Y ESCASEZ DE MEDICAMENTOS: GUÍA PRÁCTICA
PARA LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS E HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

Tabla 9. Diuréticos tiazídicos o similares (mg)

Principio activo	Dosis mínima	Dosis Máxima	Tomas al día	Uso en el embarazo	Precaución	Efecto colateral a observar
Hidroclorotiazida	12,5	25	1	No	Uso con precaución de pacientes mayores	Aumento del ácido úrico
Clortalidona	12,5	25	1	No		Descenso del potasio
Indapamida	1,25	2,5	1	No		Pueden elevar la glicemia

Tabla 10. Diuréticos de ASA (mg)

Principio activo	Dosis mínima	Dosis Máxima	Tomas al día	Uso en el embarazo	Precaución	Efecto colateral a observar
Furosemida	20	240*	1-4	No	Descenso del potasio y el calcio	· Arritmia · Deshidratación · Calambres · Confusión
Bumetamida	1	4	1-2	No		

*Dosis tan altas solo son requeridas en situaciones especiales, nunca ajuste hasta esta dosis sin asesoría médica

Tabla 11. Diuréticos antagonistas de la Aldosterona (mg)

Principio activo	Dosis mínima	Dosis Máxima	Tomas al día	Uso en el embarazo	Precaución	Efecto colateral a observar
Espironolactona	12,5	100	1-2	No	· Aumento del potasio y disminución de sodio · Usar con cuidado en enfermos renales	· Arritmia · Deshidratación · Calambres · Confusión

Tabla 12. Antihipertensivos de Acción Central (mg)

Principio activo	Dosis mínima	Dosis Máxima	Tomas al día	Uso en el embarazo	Precaución	Efecto colateral Posible
Clonidina	0,1	0,6	2	No	Nunca debe suspenderse abruptamente	· Boca seca · Sueño · Lipotimia
Alfametildopa	250	2000	2-4	Si	Enfermedad hepática	· Disminución de las pulsaciones · Problemas autoinmunes*

* Poco frecuente y debe ser interpretado por un médico

Observación importante

En caso de que Ud. se encuentre sin asesoría alguna, no tenga el medicamento que se le ha prescrito y debe decidir la conducta a seguir con su medicación, se le sugiere que siga la siguiente pauta rellenando la tabla que sigue. Para cada medicamento, responderá cada pregunta para lograr una conclusión basada en el sentido común, pues no existen estudios para esta situación. Sin embargo, esta proposición se basa en los lineamientos internacionales de características y combinación de medicamentos en la hipertensión arterial.

Nota importante

Este material es solamente una orientación realizado para adultos por el equipo Cuatro por Venezuela en mayo de 2017, con información elemental sobre el tema y como controlar su cambio de medicamento. Está basado en los lineamientos de los documentos: “Programa para la Detección, Evaluación y Tratamiento del Paciente Hipertenso De La Región Andina” publicado en web por la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.

Pregunta	Su respuesta
¿Cuál es el principio activo que Ud. usa?	
¿A qué familia pertenece?	
¿Cuál es su dosis?	
¿Con que medicamento cuanta actualmente?	
¿Pertenece a la familia del que Ud. tenía indicado?	<input type="checkbox"/> Si: puede seguir respondiendo <input type="checkbox"/> No: no debe sustituir el medicamento, necesariamente debe consultar al médico
Basados en la dosis que Ud. usaba y basándose en las tablas anteriores de dosis mínimas y máximas ¿Cuál dosis podría ser equivalente a la suya?	
Conclusión	
Escriba para Ud. mismo la conclusión del cambio según la tabla anterior	Debo tomar _____ a dosis de _____, y debo hacerlo _____ vez o veces al día.

Aquí un ejemplo útil:

Pregunta	Su respuesta
¿Cuál es el principio activo que Ud. usa?	Valsartan
¿A qué familia pertenece?	Antagonista de los receptores de angiotensina
¿Cuál es su dosis?	80 mg al día
¿Con que medicamento cuanta actualmente?	Losartan
¿Pertenece a la familia del que Ud. tenía indicado?	<input checked="" type="checkbox"/> Si: puede seguir respondiendo <input type="checkbox"/> No: no debe sustituir el medicamento, necesariamente debe consultar al médico
Basados en la dosis que Ud. usaba y basándose en las tablas anteriores de dosis mínimas y máximas ¿Cuál dosis podría ser equivalente a la suya?	Debido a que usaba la menor dosis de valsartan debería usar la menor dosis de losartan
Conclusión	
Escriba para Ud. mismo la conclusión del cambio según la tabla anterior	Debo tomar <u>losartan</u> a dosis de <u>50 mg</u> , y debo hacerlo <u>una</u> vez o veces al día.

Observación final sobre la autoría

Cuatro por Venezuela es una fundación que nació en 2016 y se dedica a la creación de programas y alianzas para brindar socorro a la población venezolana. La visión que nos orienta es ser una organización reconocida por sus valores de compromiso y solidaridad con los hombres, mujeres y niños de Venezuela que carecen de recursos básicos en las áreas de salud, nutrición y educación. En esta oportunidad, el medio de acción para apoyar a la población es la educación médica, como medio fundamental para subsistir en el árido terreno que se vive, aplicada al uso racional de los medicamentos. <https://www.cuatroporvenezuela.org/about-us>

Referencias

- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2017. *Diabetes Care*, 40; spp 1: 2012 s 64 – 76.
- American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient - Centered Approach *DIABETES CARE*. 2012. 35:1364 - 79
- Red de Sociedades Científicas Médicas Venezolanas, Federación Nacional de Unidades de Diabetes, Sociedad Venezolana de Medicina Interna, Sociedad Venezolana de Medicina Física y Rehabilitación. Manual para desarrollar una escuela de cuidadores de pacientes diabéticos crónicamente enfermos. Edición Digital Caracas, Venezuela
- Arocha Rodulfo J, Navas Blanco T, Aure G, Palacios A. Metformina, el fármaco paradigma del siglo XXI. *Med Interna (Caracas)* 2017; 33 (1): 4 - 18
- Navas T, Salazar S, Ceglia A, García A, Von der Osten I, Claramonte M, Vedilei A, Monterola L, Hidalgo M, Sanz N, Toro J, González F. Guía de Práctica Clínica para la medición de Cuerpos Cetónicos en Sangre Capilar en el Diagnóstico y Control Metabólico de la Diabetes Mellitus. *Med Intern [Caracas]* 2011 27 (4): 213 - 247
- López Rivera J, Botero r, Bryce A, García S, Sossa M. Programa para la Detección, Evaluación y Tratamiento del Paciente Hipertenso De La Región Andina. <http://svmi.web.ve/wh/documentos/HTA-LASH.pdf>
- Acosta J, López Gómez L, Monsalve P, Morr I, Octavio JA: Guías para el Diagnóstico Y Tratamiento de la Hipertensión Arterial 2015. <http://svcardiologia.org/es/index.php/publicaciones/guias-clinicas/403-guias-hipertension-2015.html>

Prevalencia de enfermedad arterial periférica con la determinación del índice tobillo-brazo en pacientes con artritis reumatoide*

Johana M Da Silva C; Ramez Constantino Ch; Mayela Gómez; Lesbia Salazar

Resumen

La enfermedad arterial periférica (EAP) afecta 15-20% de las personas mayores de 70 años. **Objetivo:** Establecer la prevalencia de enfermedad arterial periférica mediante la determinación del índice tobillo brazo (ITB) en pacientes con Artritis Reumatoide que acuden a la consulta de reumatología, en el Hospital Universitario “Ángel Larralde” Valencia-Venezuela durante el periodo Enero-Abril 2016. **Métodos:** Estudio descriptivo, transversal y de campo. Se estudiaron 50 pacientes. La recolección de los datos personales y familiares, así como el registro de las medidas antropométricas, se hizo mediante un formulario prediseñado, utilizando una entrevista estructurada. **Resultados:** El promedio de edad fue de $54,6 \pm 11$ años, con un rango de 50 a 60 años; predominio del sexo femenino 76%; índice isquémico promedio de $0,74 \pm 0,38$ siendo normal en 20%, 42% con EAP leve a moderada, 28% con EAP grave y 10% vaso no compresible; la edad sigue siendo el marcador principal de riesgo de EAP. Entre los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) modificables la dislipidemia se observó en 38%, obesidad 12%, sedentarismo 100%, consumo de alcohol 2%, tabaquismo 32%, hipertensión arterial 32% y Diabetes Mellitus (DM) 22%. El 74% de los pacientes han utilizado terapia biológica como tratamiento para Artritis Reumatoide dada por Adalimumab/Leflunomida 24%, Metrotrexate/ Etar-

necept 10%, Metrotrexate /Adalimumab 8%. Al correlacionar los FRCV no modificables (edad, sexo) y modificables (dislipidemia, obesidad, sedentarismo, consumo de alcohol, tabaquismo, antecedentes de HTA y DM) con el uso de la terapia biológica sólo se observó relación estadísticamente significativa con el tabaquismo ($P=0.04$) y, con una relación inversa muy baja (-0.293) pero estadísticamente significativa ($P=0.039$), con el valor bioquímico de la glicemia. **Conclusiones:** En vista de la poca asociación entre la alteración del ITB con los factores de riesgo cardiovascular, podría plantearse la posibilidad que la Artritis Reumatoide per se sea un factor independiente para desarrollar EAP.

Palabras clave: Artritis Reumatoidea; Índice tobillo-brazo; Enfermedad Arterial periférica.

Prevalence of Peripheral Arterial Disease measured with the Ankle-Arm Index in Rheumatic Patients suffering from Rheumatoid Arthritis.

Abstract

Peripheral arterial disease (PAD) affects 15-20% of people older than 70 years. **Objectives:** to determine the prevalence of peripheral arterial disease measuring the ankle-brachial index in ambulatory patients who had Rheumatoid Arthritis, at the Hospital Universitario Angel Larralde in Valencia-Venezuela during the period 2015-2016. **Methods:** This is a descriptive, transversal study, with a sample of 50 patients who attended the rheumatology clinic of the hospital. The collection of personal and family data as well as the registration of anthropometric measurements were done through a pre-designed form with

* Hospital Universitario “Ángel Larralde”, Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, Valencia, Venezuela .

a structured interview. The average age was 54.6 ± 11 years. **Results:** gender: 76% were female; the average age was between 50 and 60 years, mean 0.74 ± 0.38 ; the Ischemic index was normal in 20%, 42% had mild to moderate PAD, in 28% it was severe and 10% non compressible. Age remains as the main risk marker for EAP; among the modifiable risk factors, dyslipidemia was observed in 38%, obesity 12%, sedentarism 100%, alcohol consumption 2%, smoking 32%, hypertension 32% and Diabetes Mellitus 22%. 74% of patients had received biological therapy as a treatment for rheumatoid arthritis: Adalimumab / Leflunomide 24%, Methotrexate / Etanercept 10%, Methotrexate / Adalimumab 8%. When correlating non-modifiable CVD (age, sex) and modifiable (dyslipidemia, obesity, sedentary lifestyle, alcohol consumption, smoking, history of hypertension and DM) and use of biological therapy, a statistically significant relationship with smoking ($P=0.04$), and with a very low inverse (-0.293) statistically significant ($P = 0.039$) with the biochemical value of glycemia. **Conclusions:** Rheumatoid Arthritis per se may be an independent factor in the development of PAD. **Recommendation:** there is a need to routinely perform ABI in patients with asymptomatic RA from a cardiovascular point of view.

Keywords: Rheumatoid Arthritis; Peripheral arterial disease; Ankle-Arm Index.

Introducción

La enfermedad arterial periférica (EAP) se define como cualquier proceso patológico que causa obstrucción del flujo sanguíneo arterial sistémico; representa una importante manifestación de aterosclerosis sistémica. Se manifiesta con pérdida de elasticidad, engrosamiento y calcificación de la pared arterial, provocando estrechamiento de su luz y disminuyendo la capacidad de conducción del flujo, por lo que queda limitada la cantidad de sangre que llega a los tejidos distales⁽¹⁾.

Su prevalencia se estima en aproximadamente 12%, aunque puede variar ampliamente en función de la población estudiada (1-20%), afectando una

gran proporción de población adulta en todo el mundo⁽²⁾. Más de 27 millones de personas en Norteamérica y Europa la padecen, con 12% de afectación en la población adulta de EEUU⁽³⁾. El primer estudio que evaluó la prevalencia de EAP en la población general fue el estudio Framingham⁽⁴⁾. Este estudio evaluó la existencia de EAP sintomática en una cohorte de más de 5.000 sujetos mediante el cuestionario de Rose para claudicación intermitente. Además, cada 2 años, mediante exámenes estandarizados de los sujetos, evaluó la incidencia, la cual aumentaba en respuesta a la exposición a los factores de riesgo clásicos. La incidencia anual de la EAP fue edad-dependiente y resultó de 61/10.000 hombres y 54/10.000 mujeres entre 65 y 74 años⁽⁵⁾.

El estudio de Criqui⁽⁶⁾ evaluó la prevalencia de EAP mediante el cuestionario de Rose, las curvas de velocidad del pulso y el índice tobillo brazo (ITB), encontrando que la utilización aislada del cuestionario de Rose subestimaba la presencia de EAP, presentando muy baja sensibilidad por no detectar los casos de EAP asintomática. En este estudio basándose en los hallazgos del ITB encontraron una prevalencia del 8,3% en los sujetos >60 años⁽⁷⁾.

El índice tobillo-brazo (ITB), también conocido como índice isquémico, es un método simple, preciso, reproducible y de bajo costo que permite el estudio para despistaje de EAP en la consulta médica⁽⁸⁾. En la actualidad se considera que el ITB es el método no invasivo con mejor rendimiento diagnóstico, ya que se trata de una prueba incruenta, fácil de realizar a la cabecera del paciente y con elevada sensibilidad ($> 90\%$)^(9,10).

Mucho se ha estudiado de EAP asociada a cardiopatía isquémica, diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA) entre otras patologías, sin embargo poco se conoce acerca del empleo de índice tobillo-brazo en pacientes con artritis reumatoide (AR), así como su relación con factores de riesgo cardiovascular y el tratamiento establecido, ya sea con terapia biológica o no. La AR es una enfermedad crónica, inflamatoria, sistémica, autoinmune caracterizada por la inflamación persistente de las articulaciones, que típicamente afecta a las

PREVALENCIA DE ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA CON LA DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE TOBILLO-BRAZO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

pequeñas articulaciones de manos y pies, produciendo su destrucción progresiva y generando distintos grados de deformidad e incapacidad funcional⁽¹⁾. Los pacientes con AR tienen más riesgo de padecer enfermedades cardíacas así como de EAP, y su mayor mortalidad respecto a la población general, es fundamentalmente consecuencia de enfermedades de origen cardiovascular, con tasas hasta 50% superiores. En la AR subyace un incremento de enfermedad aterosclerótica secundaria a la inflamación crónica propia de la enfermedad, donde parece implicada la activación de linfocitos T y macrófagos, con producción de citocinas proinflamatorias (interferón gamma, factor de necrosis tumoral alfa, IL-1 e IL-6), los cuales se potencian por los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos^(11,12).

Es por ello que, dada la prevalencia de la EAP en todos los territorios a nivel mundial, su elevada morbimortalidad, los costos que acarrea a nivel hospitalario y debido a la frecuente asociación a múltiples FRCV, es preferible una estrategia para abordarlos en conjunto, en lugar de detectarlos y tratarlos individualmente, con la finalidad de poner en práctica medidas, enfrentando con mayor auge este problema de salud pública, para la prevención primaria y secundaria que eviten el desarrollo de esta patología.

El propósito de esta investigación fue establecer la prevalencia de EAP con la determinación del índice tobillo-brazo, en pacientes con AR que acuden a la consulta de reumatología en el Hospital Universitario Dr. Ángel Larralde.

Los objetivos específicos fueron:

- 1) Establecer y correlacionar el índice isquémico en pacientes con AR según edad y sexo.
- 2) Evaluar y correlacionar el índice isquémico en pacientes con AR con factores de riesgo cardiovascular (dislipidemia, obesidad, sedentarismo, tabaquismo, alcohol, HTA, DM).
- 3) Establecer y correlacionar el índice isquémico en pacientes con AR con el tratamiento médico.

Métodos

El paradigma que orientará esta propuesta de investigación es el positivista, el método a implementar es el científico. El estudio responde a una investigación de campo, con base documental a nivel descriptivo, de corte trasversal^(13,14). La población estuvo constituida por todos los pacientes que acudieron a la consulta de reumatología del Hospital Universitario Dr. Ángel Larralde, donde se procedió a seleccionar la muestra representada por 50 pacientes con AR que acudieron a dicha consulta en el periodo comprendido entre Enero-Abril del 2016, quienes firmaron el consentimiento informado. La recolección de los datos personales y familiares, así como el registro de las medidas antropométricas, se hizo mediante un formulario prediseñado por los autores, por medio de una entrevista estructurada.

Medidas antropométricas: Mediante el uso de una balanza calibrada con tallímetro marca Health Meter 160 Kg, se procedió a la determinación del peso en kilogramos (kg) y la talla en centímetros (cm). Se calculó posteriormente el índice de masa corporal (IMC), empleando la fórmula de Quetelet peso (kg)/ talla² (m²). Utilizando cinta métrica se procedió a la medida de la circunferencia abdominal (CA, cm). Para el análisis bioquímico: posterior al ayuno de 12 horas, se procedió a tomar una muestra de sangre venosa (3 ml) para determinar niveles de colesterol (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), HDL (mg/dl), LDL (mg/dl) y glicemia (mg/dl).

La medición del índice tobillo-brazo (ITB) se realizó mediante un equipo automatizado, que incorpora esfigmomanómetro y doppler bidireccional, Elite modelo número 100 con sonda de 8 MHz, SN EAG0236. Posteriormente con el paciente en decúbito supino y tras 10 minutos de reposo, se midió la presión arterial sistólica (PAS) de ambos brazos y se seleccionó para el cálculo del ITB (denominador) el valor más alto. Posteriormente se midió en cada pierna la PAS de la tibial posterior y de la pedia, tomando como referencia para el cálculo del ITB individual de cada pierna (numerador) el valor más alto (ya fuese la pedia o la tibial). Se registró el ITB tanto de la pierna izquierda como de la derecha, considerándose, con fines de

valoración del riesgo cardiovascular global del paciente, el valor más bajo de los 2 lados. Los resultados del ITB se interpretaron del siguiente modo: ITB > 1,3: Vaso no compresible (calcificado), ITB 1 -1,29: Normal, ITB 0,91-0,99: Resultado equívoco, ITB 0,41-0,89: EAP ligera-moderada, ITB 0-0,4: EAP grave. Se hicieron cálculos estadísticos descriptivos de tendencia central y de dispersión, frecuencias absolutas y relativas. Se hizo la prueba de Kolmogorov Smirnov para confirmar la distribución normal de las variables. Se aplicó el coeficiente de correlación de Pearson para analizar la relación entre variables cuantitativas Chi cuadrado (Chi²) y para analizar la asociación de las variables categóricas. El paquete estadístico utilizado fue IBM SPSS Statistic versión 20. El nivel de significancia estadística empleado fue $P < 0,05$.

Resultados y discusión

La muestra estuvo constituida por 50 pacientes con diagnóstico de AR que acudieron a la consulta de reumatología del Hospital Universitario Dr. Ángel Larralde, 76% del sexo femenino y 24% sexo masculino; el promedio de edad fue $54,6 \pm 11$ años y el índice isquémico (ITB) promedio de $0,74 \pm 0,38$.

Cabe destacar que en esta muestra el mayor porcentaje lo representa el sexo femenino con 76%; conociendo que la prevalencia de la EAP es mayor en varones que en mujeres, sobre todo en la población más joven, ya que en edades muy avanzadas prácticamente no se observan diferencias entre ambos grupos. Además, la prevalencia en los varones es mayor en los grados de afectación más severa (EAP grave)⁽¹⁴⁾, así lo describe el estudio ESTIME realizado en mayores de 55 años (con una media de edad de 70 años) donde 8,5% de los pacientes presentaron EAP y de ellos 10,2% eran varones y 6,3% mujeres⁽¹⁵⁾; sin embargo, en el grupo estudiado prevalece la EAP en el sexo femenino, con edades entre 61 y 70 años, lo cual obedece a que la frecuencia de AR en mujeres es 4 veces mayor con respecto a los varones⁽¹⁵⁾.

Los resultados expresados en la **Tabla 1** respecto a la edad y la EAP concuerdan con la bibliografía revisada (estudio ESTIME), ya que los mayores porcentajes se encuentran entre los pacientes con

edad comprendida entre 56 a 60 años con 20%, seguido del rango 51 a 55 años y 66 a 70 años con 18%, demostrándose que la edad promedio es $54,6 \pm 11$ (oscilando entre 50 a 60 años).

Tabla 1. Distribución porcentual según factor no modificable edad en pacientes con enfermedad arterial periférica.

Edad	fr	%
25 a 30 años	2	4%
31 a 35 años	1	2%
36 a 40 años	2	4%
41 a 45 años	3	6%
46 a 50 años	8	16%
51 a 55 años	9	18%
56 a 60 años	10	20%
61 a 65 años	6	12%
66 años a 70 años	9	18%
Total	50	100%

Tabla 2. Distribución porcentual según factores de riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide y enfermedad arterial periférica arterial.

Factores	Dislipidemia	Obesidad	Sedentarismo	Alcohol	Tabaquismo	HTA					
SI	19	38	6	12	50	100	1	2	16	32	16
NO	31	62	44	88	0	0	49	98	34	68	34
Total	50	100	Total 50	50	100	50	100	50	100	50	50

En la **Tabla 2** podemos observar que la hiperlipidemia presentó 38% (n=19) de prevalencia, la obesidad 12% (n=6), el sedentarismo 100% (n=50), consumo de alcohol 2% (n=1), tabaquismo y presencia de HTA con 32% (n=16) respectivamente y DM 22% (n=11).

Estos resultados revelan que la dislipidemia se encontró en un porcentaje significativo de los pacientes estudiados (38%). Ahora bien, varios estudios epidemiológicos han demostrado que la elevación del colesterol total y el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y el descenso del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), se asocia con mayor mortalidad cardiovascular⁽¹⁶⁾. En este particular, los FRCV independientes para el desarrollo de EAP son el

PREVALENCIA DE ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA CON LA DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE TOBILLO-BRAZO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

colesterol total, el cLDL, los triglicéridos y la lipoproteína (a). En el estudio de Framingham se comprobó que el cociente colesterol total/cHDL fue el mejor predictor de EAP⁽¹⁶⁾.

Con respecto a la obesidad se observó que 88% de los pacientes no eran obesos, lo que hace inferir que la obesidad, en el presente estudio, no es un factor de riesgo considerable para EAP; a pesar que de forma controvertida se acepta que la obesidad es un factor que contribuye al desarrollo de EAP, no existe correlación significativa entre exceso de peso, concordando con estudios que han puesto de manifiesto que la cantidad de tejido adiposo se correlaciona de manera directa, con un perfil de riesgo que precede al desarrollo de DM2 y enfermedad cardiovascular⁽¹⁷⁾.

Así mismo, los hallazgos encontrados revelan que el 100% de los pacientes del estudio no realizaba actividad física, lo que demuestra que las personas inactivas tienen mayor riesgo de EAP que las personas que hacen ejercicio regular. En la bibliografía consultada refieren que existe mayor riesgo de mortalidad cardiovascular y enfermedad coronaria en los varones sedentarios⁽¹⁷⁾.

Igualmente se demuestra que la ausencia de consumo de alcohol en nuestra población estudiada representa un alto porcentaje con 98%, lo cual puede ser debido a que el mayor porcentaje de los pacientes eran mujeres, con una edad promedio entre 56 a 70 años de edad. Estudios revelan que el riesgo de EAP es menor en las personas que ingieren cantidades moderadas de alcohol que en las personas que no toman⁽¹⁶⁾. Sin embargo, el excederse del consumo moderado de alcohol puede ocasionar problemas relacionados con EAP, HTA, enfermedad cerebro vascular, entre otras patologías cardiovasculares⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Por otra parte también se evidenció que 32% de los pacientes estudiados fuman. Cabe destacar que en algunos estudios se ha encontrado una asociación más fuerte entre el consumo de tabaco y la EAP que entre éste y cardiopatía isquémica. Además, los fumadores más severos no sólo tienen un mayor riesgo de EAP, sino presentan las formas más graves

que ocasionan isquemia crítica^(19,20). El abandono del tabaco se ha acompañado de la reducción en el riesgo de EAP y se ha comprobado que, aunque el riesgo de experimentar EAP en exfumadores es 7 veces mayor que en no fumadores, en los fumadores activos es 16 veces más elevado^(21,22).

De la misma manera, los resultados demuestran que el 32% tienen HTA y el 22% DM siendo significativo. Su importancia como factor de riesgo es inferior a la DM o el tabaquismo. No obstante, se considera que el riesgo de EAP es el doble en los pacientes hipertensos^(19,20). El estudio Framingham ha proporcionado la evidencia epidemiológica más convincente de la relación entre la HTA y EAP, pero no es la única^(21,22). La presión arterial sistólica (PAS) puede ser el factor de mayor riesgo de cardiopatía isquémica que la presión arterial diastólica (PAD), e incluso un factor de riesgo independiente igual que la presencia de DM. La HTA aumenta el riesgo de claudicación intermitente de 2,5 a 4 veces en hombres y mujeres respectivamente^(23,24).

En la **Tabla 3** se presenta la distribución según factor no modificable EDAD en pacientes con EAP, observándose que el porcentaje más alto de pacientes se ubicó entre los 56 y 60 años con un 20% (n=10), seguido de los grupos etarios 51-55 años y mayores de 66 años, con 18% (n=9) de la muestra respectivamente, seguido del grupo entre 46-50 años con 16% (n=8) y el grupo entre 61 – 65 años con 12% (n=6) y el grupo de 41 – 45 años con 6% (n=3), siendo los menos afectados, los ubicados en edades entre 25-30 años y 36-40 años con 4% (n=2) y el 31-35 años con 2 % (n=1). En esta tabla también se observa que 42% (n=21) de los pacientes presentó EAP leve a moderada y 28% (n=14) tenían EAP grave; igualmente 20% (n=10) presentaron ITB normal y 10% (n=5) presentaron ITB interpretado como vaso no compresible. El promedio de índice isquémico más alto se observó en el grupo etario correspondiente a los 51-55 años, siendo $0,98 \pm 0,47$; seguido del grupo entre los 46-50 años con un índice isquémico promedio de $0,83 \pm 0,34$ y los de menor índice isquémico se observó en el grupo de 66 años y más con $0,57 \pm 0,23$, seguido de un índice isquémico $0,63 \pm 0,23$ en el grupo de 41 a 45 años. Al analizar la posible correlación entre la edad

Tabla 3. Distribución de los pacientes con artritis reumatoide según enfermedad arterial periférica y promedio de índice isquémico para cada grupo etario.

Edad	EAP Grave (0 - 0,4)		EAP Leve a Moderada (0,41 - 0,89)		Normal (1 - 1,29)		Vaso no Compresible (1,39 o más)		Totales		Índice Isquémico $\bar{X} \pm DE$	Índice Isquémico min-max
	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%		
25-30	1	2	0	0	1	2	0	0	2	4	0,8 ± 0,57	0,40-1,20
31-35	0	0	0	0	0	0	1	2	1	2	1,33	
36-40	0	0	2	4	0	0	0	0	2	4	0,66 ± 0,03	0,64-0,68
41-45	1	2	2	4	0	0	0	0	3	6	0,63 ± 0,23	0,40-0,85
46-50	1	2	3	6	4	8	0	0	8	16	0,83 ± 0,34	0,36-1,25
51-55	0	0	5	10	1	2	3	6	9	18	0,98 ± 0,47	0,45-1,75
56-60	5	10	3	6	1	2	1	2	10	20	0,65 ± 0,39	0,30-1,40
61-65	3	6	1	2	2	4	0	0	6	12	0,65 ± 0,44	0,30-1,22
66 o más	3	6	5	10	1	2	0	0	9	18	0,57 ± 0,23	0,20-1
Totales	14	28	21	42	10	20	5	10	50	100	0,74 ± 0,38	0,20-1,75

Abreviaturas: EAP: Enfermedad Arterial Periférica; f: frecuencia absoluta; $\bar{X} \pm DE$: Media \pm Desviación Estándar; min-max: Valor mínimo – Valor máximo. Se aplicó Coeficiente de correlación de Pearson: Grado de Correlación -0,249 (relación inversa muy baja) con una P=0.081, La relación entre la edad y el índice isquémico no fue estadísticamente significativa (P> 0,05).

Tabla 4. Análisis de frecuencia de los pacientes con artritis reumatoide según sexo, enfermedad arterial periférica y factores de riesgo cardiovascular.

Variables		EAP Grave (0 - 0,4)		EAP Leve a Moderada (0,41 - 0,89)		Normal (1 - 1,29)		Vaso no Compresible (1,39 o mayor)		Totales		Chi2 (P)
		f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	
Sexo	Fem	12	24	15	30	7	14	4	8	38	76	0,752
	Masc	2	4	6	12	3	6	1	2	12	24	
Dislipidemia	SI	9	18	5	10	3	6	2	4	19	38	0,103
	NO	5	10	16	32	7	14	3	6	31	62	
Obesidad	SI	2	4	2	4	1	2	2	4	7	14	0,349
	NO	12	24	19	38	9	18	3	6	43	86	
Sedentarismo	SI	14	28	21	42	10	20	5	10	50	100	**
	NO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Tabaquismo	SI	6	12	4	8	2	4	4	8	16	32	0,040*
	NO	8	16	17	34	8	16	1	2	34	68	
Alcohol	SI	1	2	0	0	0	0	0	0	1	2	***
	NO	13	26	21	42	10	20	5	10	49	98	
HTA	SI	6	12	5	10	3	6	2	4	16	32	0,666
	NO	8	16	16	32	7	14	3	6	34	68	
DM	SI	5	10	0	0	1	2	5	10	11	22	***
	NO	9	18	21	42	9	18	0	0	39	78	
PA	90/60 110/80	8	16	5	10	4	8	2	4	19	38	***
	120/60 130/90	4	8	11	22	6	12	2	4	23	46	
	140/80 160/100	2	4	5	10	0	0	1	2	8	16	

* Asociación estadísticamente significativa (P< 0,05). Prueba Chi² ** No se puede aplicar Chi² porque los valores son una constante; *** No se puede aplicar Chi² porque hay casillas vacías

PREVALENCIA DE ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA CON LA DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE TOBILLO-BRAZO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

y el índice isquémico a través del coeficiente de correlación de Pearson, se encontró un grado de correlación de -0,249 lo que indica una relación inversa muy baja con $P=0,081$, resultando no estadísticamente significativa ($P>0,05$).

En la **Tabla 4**, se establece la posible dependencia entre cada una de las variables estudiadas y la EAP. Se observó que en el sexo femenino, 30% (n=15) presentó EAP leve a moderada y 24% (n=12) EAP grave y en el sexo masculino, 12% (n=6) presentó EAP leve a moderada y 4% (n=2) EAP grave.

En relación al FRCV dislipidemia, que se observó en 38% de la población estudiada y donde la presencia de EAP leve a moderada fue de 10% (n=5) y para EAP grave de 18% (n=9). En el 62% de los pacientes sin dislipidemia, 32% (n=16) presentó EAP leve-moderada y 10% (n=5) EAP grave. En cuanto a la obesidad presente en 14% de la población, 4% (n=2) tenía EAP leve a moderada y EAP grave respectivamente y el 86% de la población no obesa, 38% (n=19) presentó EAP leve a moderada y 24% (n=12) EAP grave. Por otra parte, 100% de los pacientes eran sedentarios, de los cuales 42% (n=21) presentó EAP leve a moderada y 28% (n=14) EAP grave. Con respecto al tabaquismo, presente en 32% de los pacientes, se observó EAP leve a moderada en 8% (n=4) y en 12% (n=6) con EAP grave. Así mismo, para el consumo de alcohol que sólo se observó en 2% de la población, se observó baja prevalencia de EAP grave con 2% (n=1) mientras que en la población no consumidora de alcohol (98%), se observó que 42% (n=21) tenían EAP leve a moderada y 26% (n=12) EAP grave. El 68% de los pacientes que negó antecedentes de HTA, 32% (n=16) presentó EAP leve a moderada y 16% (n=8) EAP grave, siendo esta prevalencia superior a la observada en los pacientes hipertensos donde sólo 10% (n=5) tenía EAP leve a moderada y

12% (n=6) EAP grave. De igual forma, el 78% de los pacientes sin antecedentes de DM, 42% (n=21) presentó EAP leve a moderada y 18% (n=9) EAP grave, en contraposición con los pacientes diabéticos donde sólo 10% (n=5) presentó EAP grave, sin embargo, es importante resaltar que en la población diabética estudiada, 10% (n=5) presentó como resultado de índice isquémico vaso no compresible, el cual se asocia a importante calcificación arterial que origina presión arterial falsamente elevada en las arterias de los tobillos, con el ITB $> 1,3$, la cual coincide con lo descrito en la literatura donde se reporta que dicha condición se encuentra con mayor frecuencia en ancianos con DM, pacientes en hemodiálisis por insuficiencia renal terminal y, ocasionalmente, pacientes en tratamiento crónico con corticoides. En lo referente a la presión arterial (PA), 46% de la población que presentó valores entre 120/60 y 130/90 mmHg se observó 22% (n=11) de EAP leve a moderada y 8% (n=4) EAP grave; el 38% con valores de PA entre 90/60 y 110/80 mmHg presentaron EAP leve a moderada en 10% (n=5) y 16% con (n=8) EAP grave y en el 16% de los pacientes con valores de 149/80 y 160/100 mmHg, 10% (n=5) tenía EAP leve a moderada y 4% (n=2) EAP grave. Al ver tanto el sexo como cada uno de los FRCV presentados como variables categóricas y establecer la asociación correspondiente con respecto a la EAP mediante la prueba de χ^2 , se muestra que sólo se encontró asociación estadísticamente significativa entre el consumo de tabaco y el índice isquémico ($P<0,05$).

En la **Tabla 5** se muestra la distribución de los pacientes con AR, tomando en cuenta el índice isquémico y la administración o no de terapia biológica. Se observó que 74% de los pacientes reciben terapia biológica y de ellos, 26% (n=13) presentó EAP grave y 24% (n=12) EAP leve a moderada. Por otro lado, si analizamos el porcentaje de

Tabla 5. Distribución de los pacientes con artritis reumatoide según enfermedad arterial periférica y el uso de terapia biológica.

Terapia Biológica	EAP Grave (0 - 0,4)		EAP Ligera - Moderada (0,41 - 0,89)		Normal (1 - 1,29)		Vaso no Compresible (1,39 o mayor)		Totales	
	f	%	f	%	f	%	F	%	f	%
SI	13	26	12	24	8	16	4	8	37	74
NO	1	2	9	18	2	4	1	2	13	26

Se aplicó la prueba de χ^2 . La asociación no es estadísticamente significativa ($P>0,05$)

pacientes que no recibió terapia biológica, se observa que 18% (n=9) cursó con EAP leve a moderada y 2% (n=1) EAP grave. Al aplicar la prueba de Chi² se obtiene que el valor P es de 0,113, lo que indica que no hay asociación estadísticamente significativa entre estas variables.

Numerosas publicaciones han reportado los efectos a largo plazo y la seguridad de la terapia biológica, en particular los anti-TNF- α , como factor protector de riesgo cardiovascular. Existen estudios que afirman que el tratamiento con anti TNF y metotrexato reduce el riesgo de eventos cardiovasculares, lo que implica que el control de la inflamación con estos fármacos puede tener efectos cardiovasculares positivos⁽²⁵⁾. La mayoría reitera la eficacia de éstos y el potencial que tienen para modificar el curso de la enfermedad, lo cual favorece una mejor calidad de vida⁽²⁶⁾. En términos generales, se ha documentado disminución del riesgo cardiovascular en pacientes con AR tratados con terapia biológica anti-TNF⁽²⁵⁾. En nuestro estudio se utilizaron los siguiente esquemas Adalimumab/Leflunomida en 24% y combinación de Metotrexate/Adalimumab – Metotrexate /Etarnecept en 10%.

Tabla 6. Correlación entre el índice isquémico y los valores antropométricos y bioquímicos de los pacientes con artritis reumatoide

Variables Antropométricas	Correlación de Pearson	(P)
Peso	-0,37	0,8
Talla	0,48	0,743
IMC	-0,48	0,738
CA	-0,54	0,71
Bioquímicas		
Glucemia	-0,293	0,039*
Triglicéridos	-0,145	0,314
Colesterol	-0,277	0,051
HDL	0,002	0,991
LDL	-0,199	0,166

*Asociación estadísticamente significativa (P< 0,05).

En la **Tabla 6** se muestra la correlación entre los valores antropométricos y el índice isquémico, así como entre los valores bioquímicos y el índice isquémico. Luego de aplicar el coeficiente de

correlación de Pearson se encontró que para la mayoría de éstas variables, la correlación con el índice isquémico no es estadísticamente significativa (P>0,05); excepto para la variable glucemia en la que se observó un grado de correlación de -0,293, lo que indica una relación inversa muy baja con P=0,039, confirmando que esta relación es estadísticamente significativa (P<0,05).

Conclusiones

El estudio demostró que la prevalencia de EAP asintomática es mayor en varones que en mujeres. La mayoría de los pacientes estudiados presentaba un rango etario entre 56 y 60 años, con un promedio de edad de 54,6 \pm 11 años, coincidiendo con estudios previos que estiman que este grupo etario es el de mayor prevalencia de claudicación intermitente⁽¹⁷⁾, por lo tanto, la edad sigue siendo el marcador principal de riesgo para EAP. En la muestra estudiada hubo mayor prevalencia del sexo femenino (76%), esto probablemente es debido a las condiciones hormonales y a la prevalencia propia de la AR. Con respecto a los FRCV modificables se presentó dislipidemia en 38% (n=19) de los pacientes, obesidad en 12% (n=6), sedentarismo en el 100% (n=50), consumo de alcohol en 2% (n=1), tabaquismo 32% (n=16), antecedentes de HTA en 32% (n=16) y de DM en 22% (n=11).

Al correlacionar el ITB con los diferentes FRCV modificables y no modificables, así como con el uso de la terapia biológica, sólo se observó relación estadísticamente significativa con el tabaquismo (P=0,04) y con el valor de la glucemia (P=0,039).

El valor promedio del índice isquémico (ITB) obtenido fue de 0,74 \pm 0,38 concluyendo que existe alta prevalencia de EAP en la población estudiada, distribuida en EAP leve a moderada con 42% (n=21) y 28% (n=14) con EAP grave, ubicándose el mayor porcentaje de EAP en el grupo de edad comprendido entre 56-60 años (20%), seguido por los grupos entre 51-55 años y mayores de 66 años, con 18%.

Es de importancia resaltar que en nuestro estudio se observó la presencia de EAP leve a moderada en edades comprendidas entre 25 – 50 años, es

PREVALENCIA DE ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA CON LA DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE TOBILLO-BRAZO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

decir en población joven, donde éste promedio de edad no representa un factor de riesgo para EAP. Así mismo, observamos la presencia de EAP en pacientes con ausencia de FRCV, todo esto probablemente asociado a la interacción de múltiples factores de riesgo o a la condición propia de padecer una enfermedad inflamatoria como lo es la AR, pudiendo considerarse a este última como un factor de riesgo independiente para desarrollar EAP. Por ello surge la necesidad de realizar, de manera rutinaria, ITB en pacientes con AR, asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular.

Igualmente se sugiere considerar ante la presencia de un ITB $>1,3$ un elemento de alerta para sospechar la presencia de comorbilidades asociadas a enfermedades con inflamación sistémica que conlleven a calcificaciones de las arterias como lo son la DM o las enfermedades autoinmune (AR), las cuales llevan a una errónea interpretación de ausencia de EAP, por lo que dichos pacientes deben ser sometidos a pruebas diagnósticas de EAP diferente al índice isquémico (ITB).

Referencias

1. Fowkes FG, Housley E, Cawood EH. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 2010; 20: 384-92.
2. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007; 45: S5-S67.
3. Leng GC, Fowkes FG. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol* 2007; 45(10): 1101-9.
4. Weiner SD, Reis ED, Kerstein MD. Peripheral arterial disease. Medical management in primary care practice. *Geriatrics* 2001; 56(4): 20-2, 25-6, 29-30.
5. Hirsch AT, Criqui MH, Teat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286: 1317-24.
6. Diehm C, Lange S, Darius H, et al. Association on of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *Eur Heart J* 2010; 27: 1743-9.
7. Alzamora MT, Flores M, Baena-Diez JM. The peripheral arterial disease Study (PERART/ARTPER): prevalence and risk factors in the general population. *BMC Public Health* 2010; 10: 38.
8. Brevetti G, Oliva G, Silvestro A, et al. Prevalence, risk factors and cardiovascular comorbidity of symptomatic peripheral arterial disease in Italy. *Atherosclerosis* 2004; 175: 131-8.
9. Dillavou E, Kahn MB. Peripheral vascular disease. Diagnosing and treating the 3 most common peripheral vasculopathies. *Geriatrics* 2003; 58(2): 37-42; quiz 43.
10. Gandhi S, Weinberg I, Margey R, et al. Comprehensive medical management of peripheral arterial disease. *Progress in cardiovascular Diseases* 2011; 54: 2-13.
11. Beard JD, Gaines PA. Vascular and endovascular surgery: a companion to specialist surgical practice. Elsevier; 2013, p. 1-126.
12. Kownator S, Cambou J, Cacoub P, et al. Prevalence of unknown peripheral arterial disease in patients with coronary artery disease: Data in primary care from the IPSILON study. *Archives of cardiovascular disease* 2009; 102: 625-31.
13. Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am CollCardiol* 2006; 47: 921-9.
14. Blanes JL, Cairalos Ma, ESTOME Prevalence of peripheral artery disease and it associated risk factors in Spain: The Estime study *Int Angiol* 2009; 28:20-05
15. Nguyen L, Lies Dr, Lin, Bush Kl. Hormone replacement therapy and peripheral vascular disease in woman. *Vasc Endovascular. Sury.* 2013; 38 (6): 547-56
16. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation.* 2004; 110:738-43
17. Karelis AD, Faraj B, Bastard JP, St-Pierre DH, Brochu M, Prud'homme D, et al. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:4145-5
18. Denton A. Cooley, MDEI secreto de la longevidad y la buena salud es la prevención Centro de Información Cardiovascular del Texas Heart Institute 2015
19. Hirsch AT, Treat-Jacobson D, Lando HA, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, et al. The role of tobacco cessation, antiplatelet and lipid-lowering therapies in the treatment of peripheral arterial disease. *Vasc Med.* 1997; 2:243-51.
20. Jonason T, Bergstrom R. Cessation of smoking in patients with intermittent claudication. *Acta Med Scand.* 2014; 221:253-60.
21. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Ang
22. Kannel WB. Risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in different arterial territories. *J Cardiovasc Risk* 2011; 1:333-9
23. Stamler J, Caggiula AW, Grandits GA. Relationship of body mass and alcohol, nutrient, fibre, and caffeine intakes to blood pressure in the special intervention and usual care groups in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Clin Nutr* 2008; 65(Suppl):338S-365S.
24. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication: a risk profile from the Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96:44-9.
25. L. Ventura, A. Peña Ayala Registro de acontecimientos adversos con el uso de terapia biológica en enfermedades reumáticas en México: Biobadamex, informe preliminar (C099) *Revista Reumatología Clínica*, 5 (2009), pp. 66
26. J.A. Singh, G.A. Wells, R. Christensen, E. Tanjong Ghogomu, L. Maxwell, J.K. McDonald Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview *Chochrane Database Syst Rev*, 16 (2011), pp. CD008794
27. Bartel RL, Booth E, Cramer C, Ledford K, Watling S, Zeigler F. From bench to bedside: review of gene and cell-based therapies and the slow advancement into phase 3 clinical trials, with a focus on Aastrom's Ixmyelocel-T. *Stem Cell Rev.* 2013; 9:373-383.

Café e Hipertensión Arterial en la Población de los Andes de Venezuela. Resultados preliminares del Estudio EVESCAM

Juan P. González-Rivas¹; Arantza C. Uztáriz de Laurentiis²; Mariflor Vera³; Eunice Ugel⁴;
Asdrúbal A. Vilera Vivas²; Estherbany G. Figueroa Alfaro²; Jesús A. Silva Rivera²;
José U. Valencia Portillo²; Maritza Durán⁵; María Inés Marulanda^{6,7}; Ramfis Nieto-Martínez⁸

Resumen

Antecedente: La asociación entre el consumo de café y la presencia de hipertensión arterial (HTA) es contradictoria y no ha sido estudiada en Venezuela. **Objetivo:** Evaluar la relación del consumo de café con la presión arterial y la prevalencia de HTA en una población adulta de la región de los Andes de Venezuela. **Métodos:** Durante los años 2015 – 2016, 418 sujetos de 20 o más años de edad fueron seleccionados por un muestreo aleatorio estratificado polietápico de 5 poblaciones de la región de los Andes. En cada participante se aplicó un cuestionario estándar, un cuestionario de frecuencia de ingesta de alimentos, incluyendo consumo de café, se tomaron medidas antropométricas y se midió la presión arterial. **Resultados:** La edad media fue $51,1 \pm 0,80$ años y un 66,1% fueron mujeres. El 93,2% reportó consumir café, de los cuales, el 90% lo ingería diariamente. Los hombres tenían mayor edad, presión sistólica, diastólica, y mayor prevalencia de HTA que las mujeres ($53,6 \pm 1,43$ y $49,8 \pm 0,96$ años; $135,7 \pm 1,99$ y $125,0 \pm 1,36$ mmHg; $77,2 \pm 1,08$ y $74,0 \pm$

$0,71$ mmHg; 50,0 y 35,9%, respectivamente, $p < 0,05$). No se encontró una asociación significativa entre la presión arterial y la prevalencia de HTA, con la frecuencia de consumo de café o la cantidad de tazas de café consumidas diariamente. **Conclusión:** El consumo de café y la hipertensión arterial son altamente prevalentes en los Andes de Venezuela, pero no se encontró una asociación entre ambas variables.

Palabras Clave: Café; Hipertensión arterial; Estudio EVESCAM.

Coffee and Hypertension in the Andean Population of Venezuela. The EVESCAM Study Preliminary Results

Abstract

Background: The association between coffee consumption and the presence of hypertension is contradictory and has not been studied in Venezuela. **Objective:** To evaluate the relationship between coffee consumption, blood pressure, and the prevalence of hypertension in an adult population of the Andes region of Venezuela. **Methods:** During the years 2015-2016, 418 subjects aged 20 years and older were selected by a multistage stratified random sampling from 5 populations of the Andes region. In each participant, a standard questionnaire, a food frequency questionnaire including coffee consumption, anthropometric measurements, and blood pressure, were obtained. **Results:** The mean age was 51.1 ± 0.80 years and 66.1% were women. Ninety-three percent reported consuming coffee, of which 90% consumed daily. Men had older age, and higher systolic, diastolic, and hypertension prevalence than women (53.6 ± 1.43 and 49.8 ± 0.96 years; $135.7 \pm$

1 Clínica de Estudios Cardiometa bólicos los Andes, Mérida, Venezuela.
2 Escuela de Medicina, Universidad de los Andes (ULA), Mérida, Venezuela.
3 Departamento de Laboratorio Multidisciplinario de Investigación Clínico-epidemiológica (Lab-MICE), Escuela de Medicina, Universidad de los Andes (ULA), Mérida, Venezuela.
4 Unidad de Investigación de Salud Pública, Departamento de Medicina Preventiva y Social, Escuela de Medicina, Universidad Centro-Occidental "Lisandro Alvarado", Barquisimeto, Venezuela.
5 Departamento de Medicina. Servicio de Medicina Interna, Clínica Ávila, Caracas, Venezuela.
6 Endocrinos Asociados de Florida, Departamento de Investigación, Orlando, Florida, US.
7 Departamento de Medicina. Servicio de Medicina Interna, Universidad de Carabobo y Centro Médico "Guerra Mendez", Valencia, Venezuela.
8 South Florida Veterans Affairs Foundation for Research & Education, Miami, Florida, US; 9 Departamento de Fisiología, Decanato de Ciencias de la Salud, Universidad Centro-Occidental "Lisandro Alvarado" y Unidad Cardiometa bólica 7, Barquisimeto, Venezuela.

CAFÉ E HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LA POBLACIÓN DE LOS ANDES DE VENEZUELA. RESULTADOS PRELIMINARES DEL ESTUDIO EVESCAM

1.99 and 125.0 ± 1.36 mmHg; 77.2 ± 1.08 and 74.0 ± 0.71 mmHg; 50.0 and 35.9%, respectively, $p < 0.05$). There was no significant association between blood pressure, the prevalence of hypertension, and the frequency of coffee consumption or the number of coffee cups daily. **Conclusion:** Coffee consumption and hypertension are highly prevalent in the Andes of Venezuela, but no association was found between them.

Key words: Coffee; Hypertension; Venezuela; Evescam Study.

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo más común para desarrollar enfermedad cardiovascular y es el mayor responsable de la carga global de enfermedad⁽¹⁾. Se estima que la HTA causó 9,4 millones de muertes y 7% de los años perdidos por discapacidad ajustada en el 2010⁽¹⁾. Globalmente, el número de adultos con elevación de la presión arterial se incrementó de 594 millones en 1975 a 1.130 millones en el 2015⁽²⁾. La prevalencia global de presión arterial elevada estandarizada por edad fue de 24,1% en hombres y 20,1% en mujeres para el año 2015. Estos valores han disminuido en países de altos ingresos y en algunos de medianos ingresos, manteniéndose sin cambios en el resto de las regiones⁽²⁾. Entre los años 2006 a 2010, en el estudio Venezolano de Síndrome Metabólico, Obesidad y Estilo de Vida (VEM-SOLS), fueron evaluados 1.392 sujetos en cinco poblaciones de tres regiones de Venezuela, y se reportó una prevalencia de HTA de 31,3%. Esta cifra fue mayor en hombres (38,1%) que en mujeres (28,2%), aumentando con la edad y el índice de masa corporal⁽³⁾.

La cafeína es un alcaloide vegetal del grupo de las xantinas que se encuentra en los granos de café, cacao, hojas de té y nuez de cola⁽⁴⁾. La cafeína estimula el sistema nervioso central y es la sustancia psicoactiva más utilizada en el mundo⁽⁵⁾. Se ha descrito que el café posee propiedades hemodinámicas vasoactivas⁽⁶⁾. Sin embargo, la relación entre el consumo de café y la presencia de HTA no está completamente esclarecida, y los resultados en diversos estudios son contradictorios⁽⁷⁻¹¹⁾.

En vista de la elevada carga mundial de enfermedad asociada a la HTA es necesario conocer los factores que pueden incrementar su aparición, especialmente, aquellos de amplio consumo, como el café. El objetivo del presente estudio fue evaluar la relación entre el consumo de café y la prevalencia de HTA en sujetos de la región Andina de Venezuela evaluados en el Estudio Venezolano de Salud Cardio-Metabólica (EVESCAM).

Materiales y Métodos

Diseño y Población

El diseño, muestreo e implementación del estudio han sido descritos previamente^(12,13). Brevemente, el EVESCAM fue un estudio poblacional, observacional, transversal y de muestreo aleatorio poliestratificado por conglomerados, diseñado para evaluar la salud cardiometabólica de sujetos seleccionados de ≥ 20 años entre los años 2015 y 2017.

El tamaño mínimo de la muestra se calculó utilizando la fórmula de muestreo aleatorio para grandes poblaciones, considerando una muestra suficiente para detectar la condición menos prevalente en Venezuela (prevalencia ponderada de diabetes de 7,7%)⁽¹⁴⁾. Se estableció un nivel de confianza del 95%, un error máximo admisible de 1,55%, y una tasa de respuesta de 70%. La muestra final esperada a reclutar fue de 4.200 sujetos y un total de 525 por región.

La recolección nacional de datos comenzó en julio de 2015 y terminó en enero de 2017. Se eligieron veintitrés ciudades de las ocho regiones -una a cuatro ciudades por región-. Cada ciudad fue estratificada por los municipios. Se seleccionaron al azar dos municipios de cada ciudad, dos parroquias de cada municipio y dos localidades de cada parroquia, representando el conglomerado o grupo. Después de la selección, el mapa y el censo de cada lugar fueron necesarios para delimitar las calles o bloques, y para seleccionar al azar los hogares para visitar. En la región de los Andes se evaluaron 5 poblaciones desde noviembre de 2015 hasta marzo de 2016: en el Estado Mérida: La Venta (rural - Páramo), el Llano y Belén (urbano - centro de la ciudad de Mérida) y Tovar (urbano); en el Estado Trujillo, la Mesa (urbano). La tasa de respuesta fue

76,6%, (418 sujetos evaluados de 546 reclutados – urbanos 82,5% y rural 17,5%). Se incluyeron a todos los sujetos mayores de 20 años que se encontraban en las casas seleccionadas y firmaron el consentimiento informado. Se excluyeron las mujeres embarazadas y sujetos con incapacidad para mantenerse de pie o comunicarse verbalmente. El protocolo de estudio fue diseñado acorde con la declaración de Helsinki y aprobado por el Comité Nacional de Bioética (CENABI) de Venezuela. El presente reporte está presentado acorde a las recomendaciones STROBE (The Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology)⁽¹⁵⁾.

Datos Clínicos

Durante la visita de reclutamiento a las casas seleccionadas se realizó la invitación a los participantes a una evaluación en un centro de salud, se informó sobre el estudio, se entregó y explicó el consentimiento informado, y se tomaron datos de identificación, uso de servicios de salud, nivel académico y el cuestionario de estrato social⁽¹⁶⁾. Todos los sujetos fueron evaluados en un centro de salud de la comunidad, por personal entrenado y certificado acorde a un protocolo estándar. Durante la evaluación se completaron los datos generales y cuestionarios: psicológico, actividad física, insuficiencia cardíaca, frecuencia de alimentos y adherencia a la dieta mediterránea. La presión arterial fue medida dos veces, con intervalo de cinco minutos, en el brazo derecho, apoyado a nivel del corazón, luego de 5 minutos de reposo, con un equipo oscilométrico validado (Omron HEM-705C Pint® Omron Health care CO., Kyoto/Japan)⁽¹⁷⁾.

Definición de Variables

El consumo de café fue interrogado en el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos mediante la siguiente pregunta: Una ración de café equivale a 1 taza (250 ml), ¿Cuántas raciones de café consume diariamente, semanalmente o mensualmente? Se mostró a cada participante una foto de la ración de café para aumentar la precisión de la respuesta. De este modo, se determinó la frecuencia del consumo de café y luego la cantidad de raciones consumidas al día, a la semana o en el último mes. La HTA fue definida como una presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o una presión arterial

diastólica ≥ 90 mmHg, o por el uso de medicación antihipertensiva⁽¹⁸⁾.

Análisis de Datos

Los análisis estadísticos fueron realizados usando el programa SPSS 20 (IBM corp. 2011. Armonk, NY: USA). Las variables continuas tuvieron una distribución normal de acuerdo al test de Kolmogorov-Smirnov, y fueron presentadas como medias \pm error estándar de la media, y sus diferencias fueron medidas con la prueba-t de Student y ANOVA. Las variables cualitativas fueron mostradas como porcentaje e intervalo de confianza (95% IC). Se utilizó el test de chi-cuadrado para establecer la diferencia entre las variables categóricas (frecuencias). Debido a que el porcentaje de valores perdidos fue menor al 1% se realizó el análisis sin ningún ajuste o evaluación para los datos perdidos⁽¹⁹⁾. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Tabla 1. Características generales de los sujetos evaluados según género

	Masculino	Femenino	Total
Participantes (n, %)	142 (33,9%)	276 (66,1%)	418 (100%)
Edad (años)*	53,6 \pm 1,43	49,8 \pm 0,96	51,1 \pm 0,80
PAS (mmHg)†	135,7 \pm 1,99	125,0 \pm 1,36	128,6 \pm 1,15
PAD (mmHg) *	77,2 \pm 1,08	74,0 \pm 0,71	75,1 \pm 0,60
HTA (%)*	49,3 (41,7 - 58,2)	35,5 (30,2 - 41,5)	40,2 (35,9 - 45,4)
Frecuencia de consumo de café (%)			
Diario (%)	81,2 (74,7-87,6)	83,2 (78,7 - 87,6)	82,5 (78,8 - 86,1)
Semanal (%)	13,8 (8,1-19,4)	6,9 (3,9 - 9,8)	9,2 (6,4 - 11,9)
Mensual (%)	0,7 (-0,6 - 2,0)	1,8 (0,2 - 3,3)	1,5 (0,3 - 2,6)
No consume (%)	4,3 (0,9 - 7,6)	8,0 (4,8 - 11,2)	6,8 (4,3 - 9,2)
Raciones diarias de café consumidas (%)			
1 taza	20,5 (13,8 - 27,1)	31,1 (25,6 - 36,5)	27,6 (23,3 - 31,8)
2 – 4 tazas	64,3 (56,4 - 72,1)	57,5 (51,6 - 63,3)	59,7 (55,0 - 64,4)
5 o más tazas	15,2 (9,2 - 21,1)	11,4 (7,6 - 15,1)	12,6 (9,4 - 15,7)

Abreviaturas: HTA -Hipertensión arterial; PAD -Presión arterial diastólica; PAS -Presión arterial sistólica.

Variables continuas son media \pm error estándar de la media.

Variables categóricas son porcentaje e intervalo de confianza 95%.

La prueba-t de student fue utilizada para determinar diferencias entre medias por género.

Chi-cuadrado fue utilizado para determinar diferencias entre frecuencias por género.

* $p < 0,05$. † $p < 0,0001$.

Café e Hipertensión Arterial en la Población de los Andes de Venezuela. Resultados Preliminares del Estudio EVESCAM

Resultados

Población estudiada

Dos tercios de la población evaluada fueron mujeres. Los hombres tenían mayor edad, presión sistólica, diastólica, y mayor prevalencia de HTA que las mujeres (Tabla 1). El 93,2% de los sujetos evaluados consumía café y nueve de cada 10 reportó hacerlo diariamente; alrededor del 60% consumía entre 2 a 4 tazas diarias de café.

Café, presión arterial e HTA

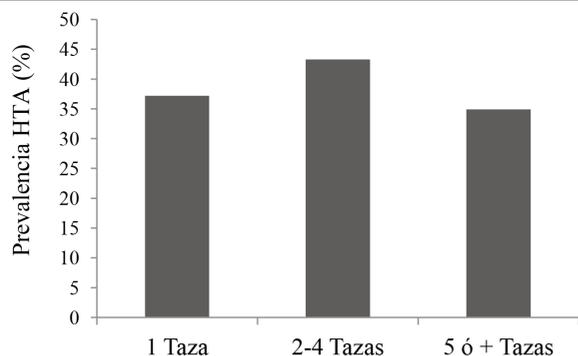
No se observaron diferencias en el promedio de presión arterial sistólica y diastólica de acuerdo al número de tazas de café consumidas diariamente (Tabla 2). De igual manera, la prevalencia de HTA no fue afectada por la cantidad de café consumido diariamente (Figura 1). Cuando se categorizó la presión arterial y la prevalencia de HTA según la frecuencia de consumo de café (diario, semanal o mensual) tampoco se observó diferencia entre los grupos (Tabla 3).

Tabla 2: Relación entre el consumo de tazas de café por día y los niveles de presión arterial

Tazas de café por día	Presión Arterial	
	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
1 taza	129,0 ± 2,22	74,8 ± 1,18
2-4 tazas	130,1 ± 1,73	75,9 ± 0,90
5 o + tazas	122,4 ± 3,32	72,9 ± 2,03

Abreviaturas: PAS -Presión arterial sistólica; PAD -Presión arterial diastólica. Datos presentados como media ± error estándar. ANOVA fue utilizado para determinar diferencias entre las medias de presión arterial sistólica (p=0,231) y diastólica (p=0,371) según el número de tazas de café consumidas por día.

Figura 1. Relación entre tazas de café consumidas por día y la presencia de hipertensión arterial.



Abreviatura: HTA -Hipertensión Arterial. Chi-cuadrado fue utilizado para determinar las diferencias en la prevalencia de HTA de acuerdo al número de tazas de café consumidas diariamente (p = 0,155).

Tabla 3: Relación de la frecuencia de consumo de café con la presencia de HTA y con los valores promedio de presión arterial

Frecuencia de Consumo de Café	Hipertensión Arterial (%)*		Presión Arterial (mmHg)†	
	Presente	Ausente	Sistólica	Diastólica
No consume	39,3 (31,9 - 46,6)	60,7 (54,6 - 67,7)	127,4 ± 3,85	73,8 ± 2,32
Diario	40,6 (33,2 - 47,9)	59,4 (53,2 - 65,5)	128,8 ± 1,28	75,2 ± 0,68
Semanal	39,5 (32,1 - 46,8)	60,5 (54,4 - 66,5)	130,0 ± 4,32	75,1 ± 1,65
Mensual	50,0 (42,4 - 57,5)	50,0 (43,7 - 56,2)	123,0 ± 10,17	78,3 ± 5,84

Abreviatura: HTA -Hipertensión Arterial.

*Variables categóricas son porcentaje e intervalo de confianza 95%.

†Variables continuas son media ± error estándar de la media.

*Chi-cuadrado fue utilizado para comparar hipertensión arterial presente vs ausente entre los grupos según la frecuencia de consumo de café (p=0,967). †ANOVA fue utilizado para comparar las medias de presión arterial sistólica (p=0,908) y diastólica (p=0,862) entre los grupos según la frecuencia de consumo de café.

Discusión

Este estudio mostró que la mitad de los hombres y un tercio de las mujeres de los Andes de Venezuela evaluados en el estudio EVESCAM padecen HTA, y determinar los factores relacionados con esta alta prevalencia es relevante para la salud pública de la región. También evaluó por primera vez la relación entre el consumo de café, la presión arterial y la prevalencia de HTA en una muestra representativa de la población de la región de los Andes de Venezuela. Aunque se reportó un alto consumo de café (93,2%) y una elevada prevalencia de HTA (40,7%) en la población evaluada, no se encontró una relación entre ambas variables.

La relación entre el consumo crónico de café y la incidencia de HTA ha mostrado resultados contradictorios. Una revisión sistemática y meta-análisis de 6 estudios prospectivos incluyó 172.576 sujetos, con la aparición de 37.135 nuevos casos de HTA durante rango de seguimiento de 6 a 33 años⁽⁸⁾. Comparado con el grupo que consumía menos de 1 taza de café al día, los sujetos que consumían 1 a 3 tazas diarias mostraron un ligero incremento del riesgo de aparición de HTA [riesgo relativo: 1,09 (95% IC: 1,01 – 1,18)]; sin embargo,

esta asociación desapareció cuando se comparó el grupo que consumía menos de 1 taza diaria con el grupo que consumía de 3 a 5 tazas o más de 5 tazas de café al día. En un meta-análisis de 16 estudios aleatorios controlados (n= 1.010)⁽²⁰⁾ que evaluó el cambio agudo de la presión arterial (en menos de 1 semana) inducido por la ingesta de café o cafeína en tabletas, se pudo observar que la ingesta de cafeína incrementó en 4,16 mmHg la presión arterial sistólica y 2,41 mmHg la presión arterial diastólica; el uso de café con una dosis de cafeína similar a las tabletas de cafeína incrementó en 1,22 mmHg la sistólica, sin cambios significativos en la diastólica ni en la frecuencia cardíaca. Estos hallazgos sugieren que el efecto hemodinámico de la cafeína incrementando la presión arterial podría ser atenuado por otros componentes del café. Contrariamente, en un estudio transversal en 8.821 adultos de Polonia, Grosso y col.⁽²¹⁾, reportaron que aquellos sujetos que consumían ≥ 3 tazas de café por día presentaron menor frecuencia de síndrome metabólico y sus componentes (razón de riesgo 0,75, 95% IC: 0,66 – 0,86), incluyendo una menor frecuencia de HTA. Sin embargo, esta diferencia podría ser explicada porque el grupo de sujetos consumidores de café tenían un índice de masa corporal más bajo que los no consumidores, y la diferencia de HTA entre los grupos no fue ajustada según el índice de masa corporal.

La ingesta aguda de café ha mostrado tener un efecto vasopresor transitorio que se puede extender hasta por 4 horas⁽²²⁾. En sujetos hipertensos, el consumo de café genera un aumento agudo de presión arterial (horas), sin que se observe una prolongación del efecto a largo plazo (2 semanas)⁽²³⁾. Adicionalmente, se ha reportado que el consumo de café lleva a tolerancia hemodinámica del efecto vascular luego de 4 días⁽²⁴⁾. Por esta razón, se recomienda evitar el consumo de café previo a la medición de la presión arterial⁽²⁵⁾.

Este efecto vasopresor del café puede estar condicionado por la cafeína, la cual posee un efecto vasoconstrictor por antagonismo endógeno con la adenosina⁽⁶⁾. Sin embargo, el café contiene más de 800 componentes, entre estos, el ácido clorogénico, un potente antioxidante que favorece la reducción de

la presión arterial mejorando la función endotelial y la disponibilidad del óxido nítrico⁽²⁶⁾. La hidroxihidroquinona (HHQ)⁽²⁷⁾, generada por el tostado de granos de café, aumenta la presión arterial ejerciendo un efecto antagónico, inhibiendo el efecto hipotensor de los ácidos clorogénicos en el café.

El presente estudio tiene algunas limitaciones. La naturaleza transversal del estudio no permite determinar una asociación causal entre consumo de café e HTA. Además, no se analizó el nivel de cafeína en sangre, como una medida más precisa para evaluar el efecto hemodinámico de este componente del café. También se desconoce la concentración de cafeína en las bebidas de los sujetos evaluados. Aunque el resultado de este estudio podría permitir ser más flexible en cuanto a las restricciones de café que habitualmente se recomiendan a los pacientes hipertensos, más estudios son necesarios para aclarar esta recomendación.

Conclusión

En la población adulta de la región de los Andes de Venezuela evaluada en el estudio EVESCAM, se reportó un elevado consumo de café y una alta prevalencia de HTA. Sin embargo, el consumo de café no estuvo asociado a los niveles presión arterial, ni a la prevalencia de HTA. Son necesarios más estudios para establecer recomendaciones con respecto al consumo de café en la población hipertensa.

Referencias

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2224-60.
2. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) (González-Rivas J.; Nieto-Martínez, R.; Imperia B.; study group members). *Lancet* 2016:Published Online November 15, 2016 <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736>.
3. González-Rivas J, García Santiago R, Ugel E, Brajkovich I, Risquez A, Nieto-Martínez R. High Prevalence and Poor Control of Hypertension in Five Populations From Venezuela: The VEM-SOLS Study. *Invest Clin* 2016;57:237 - 45.
4. Chin JM, Merves ML, Goldberger BA, Sampson-Cone A, Cone EJ. Caffeine content of brewed teas. *J Anal Toxicol* 2008;32:702-4.
5. Wierzejska R. [Caffeine--common ingredient in a diet and its influence on human health]. *Rocz Panstw Zakl Hig* 2012;63:141-7.
6. James JE. Is habitual caffeine use a preventable cardiovascular risk factor? *Lancet* 1997;349:279-81.
7. Winkelmayr WC, Stampfer MJ, Willett WC, Curhan GC.

CAFÉ E HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LA POBLACIÓN DE LOS ANDES DE VENEZUELA. RESULTADOS PRELIMINARES DEL ESTUDIO EVESCAM

- Habitual caffeine intake and the risk of hypertension in women. *JAMA* 2005;294:2330-5.
8. Zhang Z, Hu G, Caballero B, Appel L, Chen L. Habitual coffee consumption and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Am J Clin Nutr* 2011;93:1212-9.
 9. Klag MJ, Wang NY, Meoni LA, et al. Coffee intake and risk of hypertension: the Johns Hopkins precursors study. *Arch Intern Med* 2002;162:657-62.
 10. Uiterwaal CS, Verschuren WM, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Coffee intake and incidence of hypertension. *Am J Clin Nutr* 2007;85:718-23.
 11. Hu G, Jousilahti P, Nissinen A, Bidel S, Antikainen R, Tuomilehto J. Coffee consumption and the incidence of antihypertensive drug treatment in Finnish men and women. *Am J Clin Nutr* 2007;86:457-64.
 12. Nieto-Martínez R, Marulanda MI, González-Rivas JP, et al. Cardio-Metabolic Health Venezuelan Study (EVESCAM): Design and Implementation. *Invest Clin* 2017;58:56-61.
 13. Nieto-Martínez R, Marulanda MI, Ugel E, et al. Venezuelan Study of Cardio-metabolic Health (EVESCAM): General Description and Sampling. *Med Interna* 2015;31:102 - 11.
 14. Nieto-Martínez R, Hamdy O, Marante D, et al. Transcultural Diabetes Nutrition Algorithm (tDNA): Venezuelan Application. *Nutrients* 2014;6:1333-63.
 15. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med* 2007;4:e296.
 16. Méndez-Castellano H, Méndez MC. Estratificación social y humana. Método de Graffar modificado. *Arch Venez Puer Pediatr* 1986;49:93-104.
 17. Vera-Cala LM OM, Valencia-Angel LI, Lopez N, Bautista LE. Accuracy of the Omron HEM-705 CP for blood pressure measurement in large epidemiologic studies. *Arq Bras Cardiol* 2011;96:393-8.
 18. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
 19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). NHANES Web Tutorial Frequently Asked Questions (FAQs). Preparing an Analytic Dataset. Available online: <https://www.cdc.gov/nchs/tutorials/nhanes/faqs.htm> Accessed on Feb 2017.
 20. Noordzij M, Uiterwaal CS, Arends LR, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2005;23:921-8.
 21. Grosso G, Stepaniak U, Micek A, et al. Association of daily coffee and tea consumption and metabolic syndrome: results from the Polish arm of the HAPIEE study. *Eur J Nutr* 2015;54:1129-37.
 22. de la Figuera von Wichmann M. [Coffee and cardiovascular diseases]. *Aten Primaria* 2009;41:633-6.
 23. Mesas AE, Leon-Munoz LM, Rodriguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E. The effect of coffee on blood pressure and cardiovascular disease in hypertensive individuals: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2011;94:1113-26.
 24. Robertson D, Wade D, Workman R, Woosley RL, Oates JA. Tolerance to the humoral and hemodynamic effects of caffeine in man. *J Clin Invest* 1981;67:1111-7.
 25. González-Rivas J. Optimizing Blood Pressure Measurement in the Office. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2016;14:178 - 85.
 26. Zhao Y, Wang J, Balleve O, Luo H, Zhang W. Antihypertensive effects and mechanisms of chlorogenic acids. *Hypertens Res* 2012;35:370-4.
 27. Ochiai R, Chikama A, Kataoka K, et al. Effects of hydroxyhydroquinone-reduced coffee on vasoreactivity and blood pressure. *Hypertens Res* 2009;32:969-74.
- Autor de Correspondencia: Juan P. González-Rivas. Dirección: Local Clínica de Estudios Cardiometaabólicos los Andes, Timotes, Avenida Miranda, Entre Bermúdez y Arismendi. Municipio Miranda, Estado Mérida, Venezuela. Código Postal: 3112. Teléfono: 0412-5801131

Hematuria macroscópica en paciente con Angiomiolipoma Renal y Síndrome de Cascanueces asintomático*

Fátima Piñero; Erik Dávila A.

Resumen

El angiomiolipoma renal es un tumor benigno poco frecuente y constituye menos del 2% de todos los tumores renales, teniendo una incidencia de 0.3-3% aproximadamente a nivel mundial. En Venezuela solo existe un reporte de angiomiolipoma, publicado en el 2015. Aunque estos tumores se asocian en un 20% con el complejo de esclerosis tuberosa y la linfangioleiomiomatosis esporádica, pueden presentarse aisladamente con una relación mujer-hombre de 2:1 y más en la 4ª y 5ª década de la vida. Presentamos el caso de una mujer de 32 años de edad, quien consultó en 2006 por hematuria macroscópica, dolor en hipogastrio, sin relación con la menstruación; concomitante polaquiuria, astenia y palpitaciones; tuvo episodios recurrentes 3-4 veces/año con transfusión de hemoderivados por anemia severa. En el año 2015 la tomografía mostró "síndrome de cascanueces". La uretrrocistoscopia mostró hemorragia activa por uréter derecho, y se realizó nefrectomía parcial derecha cuya biopsia reportó angiomiolipoma renal, con buena evolución y egreso a las 72 horas.

Palabras clave: *Angiomiolipoma Renal; Hematuria; Síndrome de Cascanueces.*

Macroscopic Hematuria in a patient with Renal Angiolipoma and Asymptomatic Nutcracker Syndrome

Abstract

Renal angiomyolipoma is a benign, rare tumor, present in less than 2% of all renal tumors; its world incidence is 0.3-3%. In Venezuela only one case was reported in 2015. Although these tumors are associated with 20% of the Tuberous Sclerosis, they can present with a gender proportion of 2:1, more often in the 4th and 5th decade. We present here the case of a 32 year-old woman who in 2006 had consulted for hematuria, pelvic pain, weakness and palpitations not related with her menses. These episodes recurred several times per year and she received red blood cell transfusions. In the year 2015 a computerized tomography showed Nutcracker Syndrome and the urethrocystoscopy showed an active bleeding originating in the right urether. A right partial nephrectomy was done and the biopsy was reported as Renal angiomyolipoma. She was discharged 72 hours after her operation.

Key words: *Renal Angiomyolipoma; Hematuria; Nutcracker Syndrome.*

El angiomiolipoma (AML) renal se asocia en un 20% con el complejo de esclerosis tuberosa y la linfangioleiomiomatosis esporádica; puede presentarse aisladamente, con una relación mujer-hombre de 2:1⁽²⁾. La incidencia de AML renal en la población general es del 0,4%⁽³⁾, pero este tumor se ha informado en un 5,7% a un 6,9% de los casos, donde se realiza nefrectomía parcial presumiendo la existencia un carcinoma renal^(4,5). Es el menos frecuente de todos los tumores benignos, aunque, es más frecuente en el riñón. Puede afectar hígado,

* Hospital Universitario de Caracas. Clínica Medica II. Caracas, Venezuela.

HEMATURIA MACROSCÓPICA EN PACIENTE CON ANGIOMIOLIPOMA RENAL Y SÍNDROME DE CASCANUECES ASINTOMÁTICO

pulmón y sistema linfático. Son unilaterales, encapsulados y en promedio miden de 2-6 cms⁽⁶⁾.

Generalmente, los pacientes permanecen asintomáticos cuando la neoplasia es menor de 4 cm y su diagnóstico es incidental; es infrecuente que la tríada de dolor en región lumbar, masa palpable y hematuria estén presentes. La OMS, en el 2004, clasifica dos tipos de AML renales: clásica y epitelioides. La clásica es una neoplasia benigna que se compone de diferentes proporciones de células de músculo liso, tejido adiposo y vasos sanguíneos; y la epitelioides, constituida principalmente por un gran número de células epitelioides y el porcentaje de adipocitos maduros tiende a ser menor del 5%; una diferencia importante es que este tipo tiene potencial maligno⁽⁷⁾.

De acuerdo con las directrices actuales de la Asociación Europea de Urología⁽⁸⁾, las indicaciones primarias para el tratamiento de AML renal son la presencia de síntomas o sospecha de malignidad. La biopsia puede guiar las decisiones de tratamiento para las lesiones con características de crecimiento y formación de imágenes inusuales⁽²⁾. Las recomendaciones de nivel C para la intervención profiláctica incluyen AML renales grandes, mujeres en edad fértil, y pacientes en los que el seguimiento o el acceso a la atención de emergencia pueden ser inadecuados⁽⁸⁾. El umbral de tratamiento es para los tumores AML con un diámetro de ≥ 4 cm. Recientemente se ha discutido que el tratamiento óptimo para tumores renales, especialmente para el angiomiolipoma, cuya única manifestación es la hematuria, no está bien definido^(2,9,10). En cuanto al síndrome de cascanueces, este consiste en la compresión de la vena renal izquierda (VRI) entre la arteria mesentérica superior (AMS) y la aorta abdominal, lo que provoca un aumento en el gradiente de presión entre la VRI y la vena cava inferior de hasta 3 mm Hg (el valor normal se sitúa por debajo de 1 mm Hg) debido a la compresión extrínseca.

No se conoce la prevalencia exacta; existen menos de 210 casos publicados en el mundo. La mayor parte de éstos se han registrado en Extremo Oriente, presentándose la mayoría en mujeres en la tercera y cuarta década de la vida. Las manifestacio-

nes comunes del síndrome de cascanueces incluyen hematuria macroscópica o microscópica unilateral, proteinuria ortostática, dolor en flanco izquierdo y en mujeres se observa la presencia de síntomas de dismenorrea, dispareunia, dispareunia, dolor pélvico, disuria, varices pélvicas, vulvares, de glúteos o de muslos y trastornos emocionales⁽¹¹⁾. Si bien existen diversas publicaciones acerca del Angiomiolipoma renal en el mundo, en Venezuela solo existe un caso publicado en Mérida donde reportan la presencia de AML renal en una paciente femenina sin diagnósticos ni antecedentes personales contributivos⁽⁷⁾.

Otro aspecto que es importante recalcar es que no existe ninguna publicación a nivel mundial donde co-exista el AML renal con el síndrome de cascanueces, motivo por el cual el objetivo de la presente reporte, es describir la co-existencia de estas dos entidades en una paciente femenina natural y procedente de Caracas, Venezuela y por consiguiente los retos diagnósticos que implica.

Caso clínico

Enfermedad Actual

Paciente femenino de 32 años de edad, natural y procedente de Caracas, quien refiere inicio de la enfermedad actual en el 2006, cuando presenta hematuria inicialmente microscópica, la cual persiste y se hace macroscópica en el 2007, asociada a dolor en hipogastrio, sin relación con la menstruación y poliuria, concomitante, astenia y palpitations, motivo por el cual consulta y le realizan RM abdominal en el 2007 donde se observa la presencia de un LOE renal derecho; rechaza la nefrectomía total y abandona seguimiento. La paciente continúa sintomática con episodios de recurrencia 3-4 veces al año ameritando transfusión de hemoderivados por anemia severa y en el 2015 le realizan TC de abdomen y pelvis, evidenciando malformación de vena renal izquierda retroaórtica, motivo por el cual se ingresa.

Antecedentes personales

Eruptivas de la infancia, asmática con última crisis en el 2010, fiebre Chikungunya octubre-2014; neumonía izquierda en nov-2014; no alergia a medicamentos; gineo-obstétricos: menarquia a los 15 años; IV Gestas; II Paras; 1 Aborto, 1 mola; ciclos 24/4.

Antecedentes Familiares

Madre asmática e hipertensa; padre con vitíligo; Tío materno con TBC tratada. Hábitos psicobiológicos: niega tabáquicos, alcohólicos y drogas ilícitas; sedentaria, 10 tazas de café/día.

Examen físico al ingreso

Presión Arterial: 122-87 mmhg, FR 16 x'. **FC:** 84 x'. Sat O2 96 %. **IMC:** 21,7; **CA:** 77 cms. En estables condiciones generales. Buen llenado capilar, sin lesiones, tez morena con palidez cutáneo-mucosa. Movimientos oculares conservados, isocoria normorreactiva, **FO:** normal **ORL:** membranas timpánicas indemnes, fosas nasales permeables, tabique nasal sin lesiones, sin úlceras, **Orofaringe:** normal; cuello: móvil, tráquea central, sin adenomegalias; tiroides no aumentada de tamaño. Esfera Cardiopulmonar sin alteraciones. Abdomen: RsHsAs +, no doloroso, sin visceromegalias. **Genitales:** sin alteraciones. **Extremidades:** simétricas, sin edema ni várices. **Neurológico:** consciente, orientada en tiempo espacio y persona, con fuerza muscular conservada, ROT II/IV generalizados, sensibilidad superficial y profunda conservada.

Laboratorios de ingreso

- Hematología completa con nivel de hemoglobina en 7 gr/dl. Anemia microcítica e hipocrómica. Bioquímica normal, Ferrocinética con ferropenia
- Uroanálisis: hematuria macroscópica
- Perfil inmunológico ANA, ANCA. Anti: DNA, Sm, Ro, La, RNP, CCP, Scl-70 negativos complemento C3 y C4 sin alteraciones.
- PPD negativo.

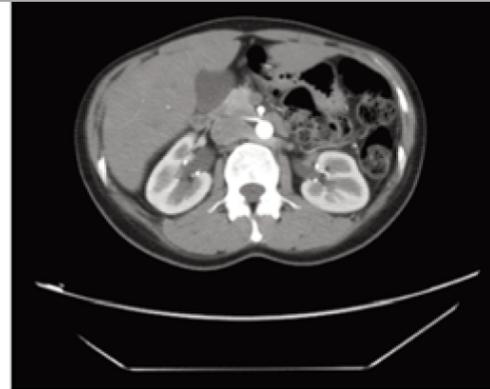
Imágenes y endoscopias

Ante la impresión diagnóstica de hemangioma renal y la imposibilidad de realizar electrocauterio con uretrocistoscopia flexible se realiza nefrectomía parcial derecha y se envía a biopsia la cual reporta angiomiolipoma renal.

La paciente presenta un postoperatorio sin complicaciones y egresa a las 72 horas.

Hallazgos de la biopsia: Al examen macroscópico se evidencia espécimen quirúrgico de nefrecto-

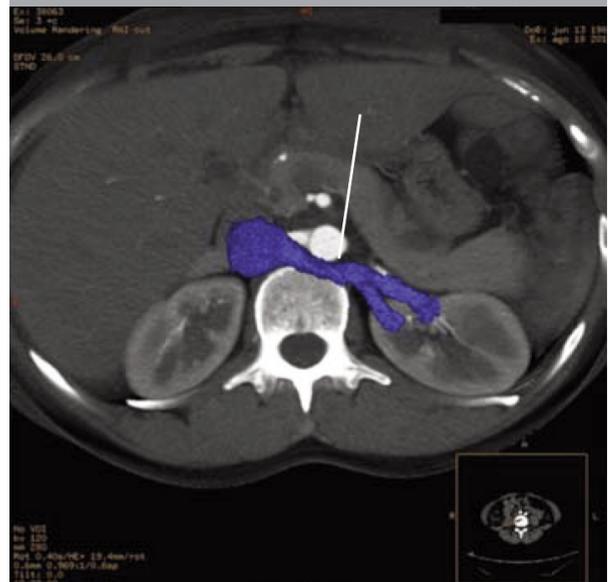
Figura 1. Tomografía computarizada de abdomen con doble contraste: Vena renal izquierda retroaórtica (Síndrome de Cascanueces), sin evidencia de Lesión ocupante de espacio



Uretrocistoscopia en 3 oportunidades. Trigonítis (2007); Cistitis hemorrágica (2009); Hemorragia activa por uréter derecho (2015)

mía parcial derecha de 5,3x4,2 cm. Cápsula lisa, focalmente despulida y áreas de hemorragia reciente. Al corte la relación córtico-medular se encuentra conservada con dilatación del sistema pielocalicial y a la exploración se evidenció lesión nodular de 1,8 cm en relación con la porción final del cáliz renal pardo amarillento de consistencia blanda (Fig. 4).

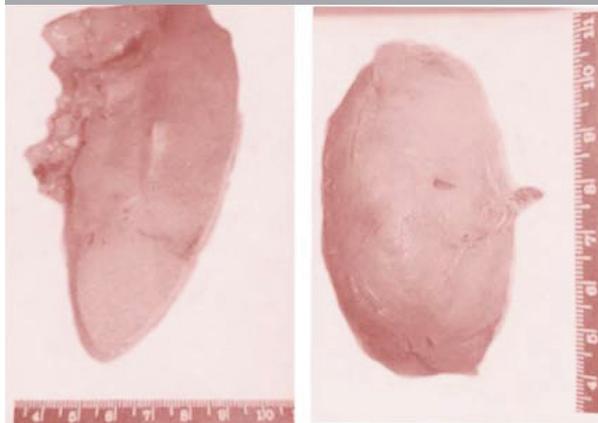
Figura 2 y 3. Angiografía abdominal: evidencia de vena renal izquierda retroaórtica sin efecto estenótico significativo: efecto cascanueces



HEMATURIA MACROSCÓPICA EN PACIENTE CON ANGIOMIOLIPOMA RENAL Y SÍNDROME DE CASCANUECES ASINTOMÁTICO



Figura 4.



Discusión:

Causas de hematuria

La mayor parte de las enfermedades que afectan al aparato urinario presentan hematuria micro o macroscópica en algún momento de su evolución, pudiendo tener su origen en el riñón (glomérulo, túbulo, intersticio, vasos) o a cualquier nivel de la vía urinaria (desde los cálices hasta la uretra anterior) así como también pudiera presentarse una hematuria falsa o pseudohematuria, por lo tanto la etiología de éstas pudiera ser multifactorial (Fig. 5) y varían según la edad del paciente, pero en general en el adulto por orden de frecuencia son: la menstruación, la litiasis renal y/o ureteral, infección urinaria, el ejercicio, terapia anticoagulantes o algunos tipos de medicamentos que pudieran causar nefritis o “colorear la orina”, las Glomerulopa-

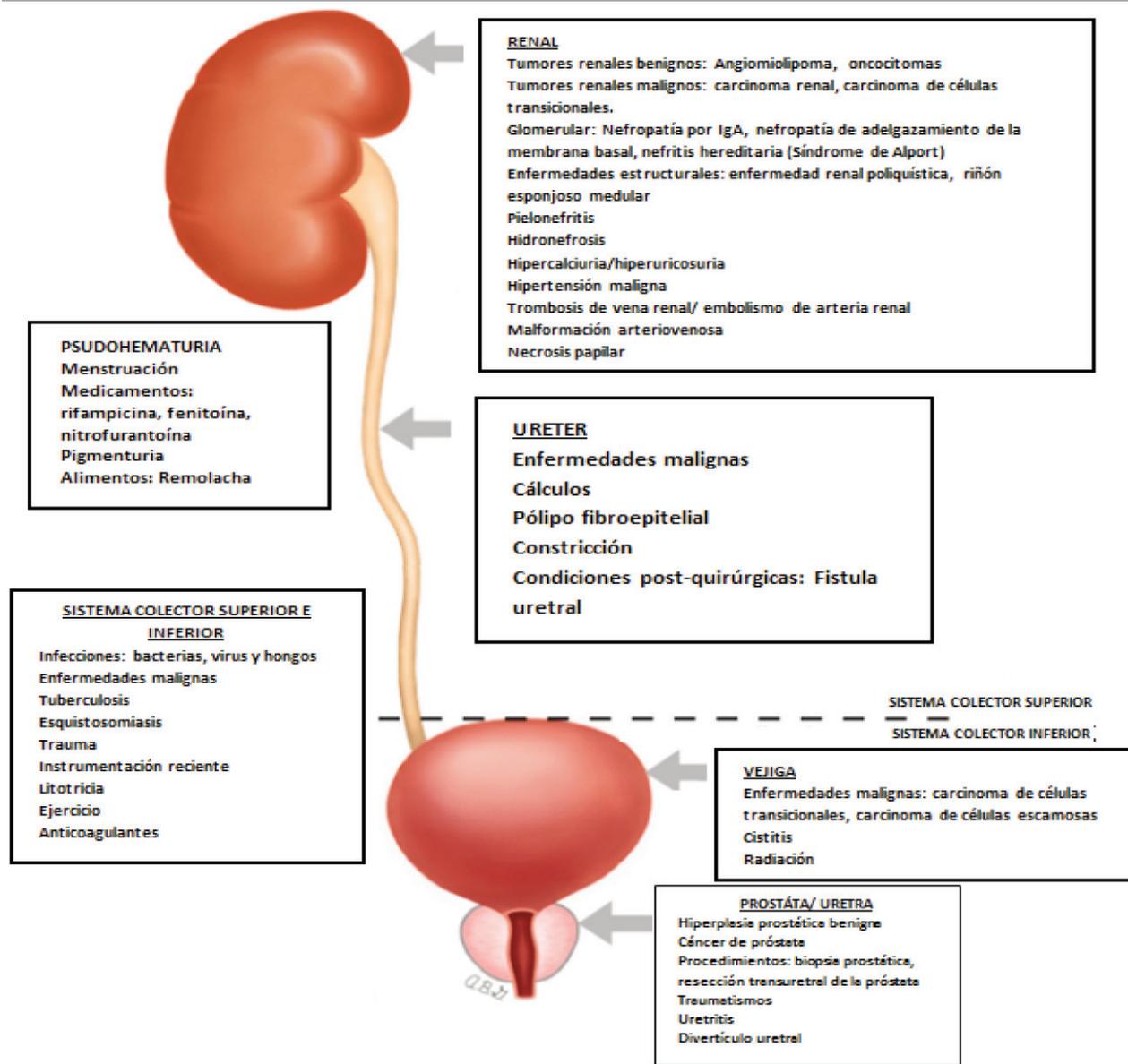
tias como la Nefropatía por IgA (Enfermedad de Berger), la glomerulonefritis aguda postestreptocócica, la Nefropatía purpúrica y Nefropatía lúpica; la tuberculosis renal, las de causas metabólicas: Hiper calciuria, hiperuricosuria; los traumatismos; las enfermedades hereditarias como la nefropatía de adelgazamiento de la membrana basal, la glomerulonefritis mesangioproliferativa sin depósitos de IgA, el síndrome de Alport (nefritis hereditaria); los tumores renales, las malformaciones vasculares con formación de fistulas arteriovenosas, el síndrome de cascanueces y muchas otras. Cuando la hematuria es aislada, las causas más frecuentes son los cálculos, las neoplasias, la tuberculosis, los traumatismos y la prostatitis. En los niños y adultos jóvenes la hiperuricosuria y la hiper calciuria son causa frecuente de hematuria^(12,13).

La paciente que presentamos no posee antecedentes familiares para síndromes hereditarios, ni proteinuria o hipertensión arterial. Así mismo se descartaron con el perfil inmunológico las enfermedades autoinmunes, la Vasculitis de Churg Straus y la púrpura de de Henoch-Schönlein.

Los tumores renales, ocupan el tercer lugar, por frecuencia, entre los cánceres urológicos, después de los de próstata y vejiga. Engloban un conjunto de entidades histológicas variadas, desde los quistes benignos hasta los tumores malignos metastásicos. La tomografía computarizada completa el diagnóstico y la estratificación preterapéutica de los cánceres renales. El diagnóstico está condicionado por el hecho de que cualquier tumor renal debe considerarse maligno hasta que se demuestre lo contrario, teniendo en cuenta que únicamente el 10% de los tumores sólidos renales son benignos.

El diagnóstico de los tumores renales se ha transformado radicalmente gracias a la ecografía y a la Tomografía computarizada. Se considera que dos tercios de los tumores renales de desarrollo limitado se descubren por casualidad y, por tanto, en un estadio más precoz y asintomático, lo que mejora el pronóstico. La tomografía computarizada, con o sin contraste yodado en las fases cortical, nefrográfica y excretora, es la prueba de referencia para caracterizar las lesiones renales cuando un

Figura 5. Causas de hematuria. Tomado de Waltham, MA.UpToDate⁽¹³⁾



síndrome de masa tumoral visualizado en la ecografía no corresponde a una formación líquida que tenga las características de un quiste simple: es la mejor herramienta para el estudio de extensión (incluso en los trombos y preoperatorio (con análisis de la vascularización) de los tumores renales⁽¹⁴⁾.

El angiomiolipoma renal es una neoplasia mesenquimal poco común de carácter benigno identificado en 1911 por Fisher y designado como tal por Morgan en 1951. Se caracteriza por la presencia de venas dismórficas, delgadas, músculo

liso en proporción variable y tejido adiposo⁽¹⁾. Puede estar asociado a enfermedades caracterizadas por hamartomas que involucran numerosos tejidos como: Esclerosis Tuberosa (síndrome autosómico dominante, que puede presentarse con convulsiones desde la infancia, retardo mental y desarrollo de tumores corticales y subependimarios e involucra otros órganos como el riñón, pulmón, corazón y piel), Enfermedad de Bourneville, Enfermedad de Von Recklinghausen o Neurofibromatosis. La otra variante de Angiomiolipoma renal se presenta en forma aislada. En el Angiomiolipoma ha sido

HEMATURIA MACROSCÓPICA EN PACIENTE CON ANGIOMIOLIPOMA RENAL Y SÍNDROME DE CASCANUECES ASINTOMÁTICO

demostrada una mutación en uno de los 2 genes TSC1 y TSC2, su frecuencia es del 0.13% en series de pacientes estudiados mediante ultrasonido y tiene un predominio de 2:1 en el sexo femenino⁽¹⁵⁾.

Pueden ser asintomáticos o manifestarse por síntomas inespecíficos como dolor en el flanco, hematuria, y en casos severos, como choque hipovolémico acompañado con dolor en el flanco, conocido como síndrome de Wunderlich, caracterizado por un hematoma perirrenal espontáneo debido a debilidad de las paredes de endotelio del tumor con formación de aneurisma. Se considera que hay una variabilidad clínica de esclerosis tuberosa, en la cual no existen todos los signos de la enfermedad y cuya expresión es variable⁽¹⁶⁾.

Cuando se presenta de forma aislada, es con más frecuencia unilateral y de crecimiento lento; los tumores menores de 4 cm son asintomáticos en un 80% de los casos y de un 9 - 20% pueden presentar sangrado retroperitoneal⁽¹⁷⁾. En los mayores de 4 cm, hasta un 30% se presentan con dolor, masa palpable y hematuria, constituyendo la tríada de Lenke, y requerirán cirugía por persistencia del dolor o sangrado⁽¹⁸⁾.

Muchos angiomiolipomas se identifican sólo después de la cirugía en pacientes con una lesión sospechosa radiográfica para resonancia magnética o la tomografía computarizada, ya que por su componente graso no puede ser diagnosticado con certeza y comúnmente es confundido con otras patologías, por lo que algunos concluyen radiográficamente "Lesión Ocupante de espacio", como es el caso del presente caso clínico⁽¹⁹⁾.

El manejo de los angiomiolipomas depende del contexto clínico en el que se presentan. En general, el tratamiento viene condicionado por el tamaño, la reserva funcional renal en el caso de tumores bilaterales o riñones únicos, crecimiento activo identificado en el seguimiento ecográfico o la duda diagnóstica diferencial con tumores malignos⁽²⁰⁾.

Los tumores asintomáticos diagnosticados de manera incidental requieren seguimiento periódico; el tamaño mayor de 4 cm y el dolor por hemorragia auto-limitada intratumoral serían indicaciones de trata-

miento quirúrgico electivo. Entre las diversas modalidades terapéuticas se encuentran: nefrectomía parcial, embolización del tumor, nefrectomía total o radical y crioablación y ablación por radiofrecuencia⁽²¹⁾.

Otro punto importante es que entre las causas de hematuria macroscópica, aunque infrecuentemente está el *síndrome de cascanueces*, causado por la compresión de la vena renal izquierda entre la aorta y la arteria mesentérica superior como causa no glomerular de sangrado renal con hematuria, que puede ser microscópica o, más frecuentemente, macroscópica, sobre todo después de permanecer en posición de pie o después de realizar ejercicio. Otras manifestaciones incluyen proteinuria ortostática, la combinación de hematuria y proteinuria, dolor en región pélvica y varicocele izquierdo.

La edad de los pacientes puede variar, desde la niñez hasta la séptima década de la vida, aunque la mayoría presentan las manifestaciones clínicas en la segunda o tercera décadas de la vida, como ocurrió en el paciente aquí estudiado⁽²²⁾.

En cuanto al síndrome de cascanueces, este consiste en la compresión de la vena renal izquierda (VRI) entre la arteria mesentérica superior (AMS) y la aorta abdominal, lo que provoca un aumento en el gradiente de presión entre la VRI y la vena cava inferior de hasta 3 mm Hg (el valor normal se sitúa por debajo de 1 mm Hg) debido a la compresión extrínseca. Los delgados septos entre las venas y el sistema colector de los fórnix renales se rompen, con la consiguiente hematuria renal unilateral izquierda. Este síndrome se divide en 2 tipos: anterior y posterior. El anterior se debe a la compresión de la vena renal izquierda normalmente situado por la aorta abdominal y la arteria mesentérica superior. El posterior presenta a la vena renal izquierda retroaórtica comprimida por lo general entre aorta abdominal y la columna vertebral, el cual es infrecuente y es el que corresponde con lo que se observó en los estudios imagenológicos del paciente⁽²³⁾.

El tratamiento del síndrome de cascanueces va desde el conservador hasta el quirúrgico. Los procedimientos quirúrgicos incluyen transposiciones vasculares, colocación de stents, bypass gónado-cava,

autotransplante renal y la nefrectomía⁽²⁴⁾.

Referencias

1. Flum A, Hamoui N, Said M, Yang X, Casalino D, McGuire B, et al. An Update on the Diagnosis and Management of Renal Angiomyolipoma. *J Urol*. 2015;195(4):843-46
2. Nelson C, Sanda M. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol*. 2002; 168:1315
3. Fittschen A, Wendlik I, Oeztuerk S, Kratzer W, Akinli A, Haenle M, et al. Prevalence of sporadic renal angiomyolipoma: a retrospective analysis of 61,389 in and out patients. *Abdom Imaging*. 2014; 39:1009–13
4. Fujii Y, Komai Y, Saito K, Iimura Y, Yonese J, Kawakami S, et al. Incidence of benign pathologic lesions at partial nephrectomy for presumed RCC renal masses: Japanese dual-center experience with 176 consecutive patients. *Urology*. 2008; 72:598 – 602.
5. Kutikov A, Fossett L, Ramchandani P, Tomaszewski J, Siegelman E, Banner M, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. *Urology*. 2006; 68:737–40.
6. Kuusk T, Biancari F, Lane B, Tobert C, Campbell S, Rimon U et al. Treatment of renal angiomyolipoma: pooled analysis of individual patient data. *Urology*. 2015;15 :123
7. Juárez A, Petrosino P, Arenas A, Maldonado M, Brito M. Angiomiolipoma renal. Reporte de un caso. *Avances en Biomedicina*. 2015;43:145-9
8. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. 2015. <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines> -
9. Ouzaid I, Autorino R, Fatica R, Herts B, McLennan G, Remer E, et al. Active surveillance for renal angiomyolipoma: outcomes and factors predictive of delayed intervention. *BJU Int*. 2014;114: 412–7.
10. Dickinson M, Ruckle H, Beagler M, Hadley H. Renal angiomyolipoma: optimal treatment based on size and symptoms. *Clin Nephrol*. 1998;49: 281–6.
11. Gulleroglu K, Gulleroglu B, Baskin E. Nutcracker syndrome. *World J Nephrol*. 2014 Nov 6;3(4):277-81.
12. Carrasco M, De Cea J. Hematuria. *Protoc diagn ter pediatr*. 2014;1: 53-68
13. Feldman A, Kurtz M, Cho K. Etiology and evaluation of hematuria in adults. In *UpToDate*. DS (Ed). UpToDate, Waltham, MA. [http://www.uptodate.com/contents/etiology and evaluation of hematuria in adults](http://www.uptodate.com/contents/etiology-and-evaluation-of-hematuria-in-adults). Consultado el 8 de Abril 2016
14. Peycelon M, Renard R, Rouprêt M. *Tumores renales*. Elsevier Masson SAS. 2011;5: 620-30
15. O'Callaghan F, Noakes M, Martyn C. An epidemiological study of renal pathology in tuberous sclerosis complex. *BJU Int*. 2004;94:853–857
16. Eble J, Amin M, Young R. Epithelioid angiomyolipoma of the kidney: A report of five cases with a prominent and diagnostically confusing epithelioid smooth muscle component. *Am J Surg Pathol*. 1997;21: 1123 – 30
17. Aydin H, Galluzzi M, Lane B, Sercia L, Lopez J, Brian L et al. Renal angiomyolipoma Clinicopathologic study of 194 cases with emphasis on the epithelioid histology and tuberous sclerosis association. *Am J Surg Pathol*. 2009;33: 289-97
18. Gutiérrez G, Mansilla A, Rubio F, Martínez A, Villar J, Farrón A. Angiomiolipoma renal Gigante. *Actas Urol Esp*. 2003; 27:462– 64
19. Lane B, Aydin H, Danforth T, Zhou M, Remer E, Novick A et al. Clinical Correlates of Renal Angiomyolipoma Subtypes in 209 Patients: Classic, Fat Poor, Tuberous Sclerosis Associated and Epithelioid. *J urol*. 2008;180:836 - 43
20. Gallego S, Jamaica V, Guerrero M, Zarate O. Angiomiolipoma renal, una entidad multifacética. Reporte de cinco casos. *Rev Mex Urol*. 2005;65(6):445-50
21. Rosselló M, Mus A, Rebassa M, Casals J. Angiomiolipoma renal gigante detectado por leve traumatismo lumbar y tratado por nefrectomía: Presentación de un caso. *Actas Urol Esp*. 2004;28:133 –37
22. Kurklinsky A, Rooke T. Nutcracker phenomenon and nutcracker syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:552-59
23. Gulleroglu K, Gulleroglu B, Baskin E. Nutcracker syndrome. *World J Nephrol* 2014; 3(4): 277-281
24. He Y, Wu Z, Chen S, Tian L, Li D, Li M et al. Nutcracker Syndrome. How Well Do We Know It? *World Jour*. 2006; 6:745 -746