

# Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad  
Venezolana de Medicina Interna

Fundada en Abril de 1985

Volumen 34

Nº 1

2018

## CONTENIDO

### EDITORIAL

<b>El XXIII Congreso Venezolano de Medicina Interna. Un reto exitoso</b> Maritza Durán.....	1
--	---

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

<b>Arteriopatía Periférica</b> Ramez Constantino.....	3
--	---

### GALERÍA DE IMÁGENES

<b>“Infierno Tiroideo”: Otro ejemplo de la frecuente disociación clínica/ paraclínica en la Tiroiditis Sub-Aguda de Quervain</b> Fernando Carrera, Patricia Pérez, Jeanninne Rodríguez, Neidymar Tejera, Abril Sarmiento, José Barbar, Franchesca Rodríguez, Tibisay Artigas, Sabrina Maldera .....	26
--	----

### MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD

<b>Ponencia Central del XXIII Congreso Venezolano de Medicina Interna: EVESCAM, Conceptos Básicos y Contexto Global</b> Juan P. González-Rivas .....	27
---	----

<b>Presentación de los Resultados Generales</b> Juan P. González-Rivas .....	30
---	----

<b>Grupo de Estudio Evescam. Pasado, Presente y Futuro</b> Ramfis Nieto .....	32
--	----

### TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

<b>Hidroxicloroquina y retinopatía en pacientes reumatológicos</b> Joseph Alexander González Sapiani, Salvany del Valle Hernández Ramírez, Ivette Josefina Montes de Oca Peña.....	36
---	----

<b>Disfunción tiroidea inducida por amiodarona en pacientes portadores de arritmias</b> Chien Yang Hung, Raúl E. La Salle, Ana M. Chacín, Giuseppina Bracchitta, Haydeé Oliveros, Mai-Lyng Hung, Amilcar J. Pérez.....	43
---	----

### PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

<b>Síndrome de Bazex: Acroqueratosis Paraneoplásica Secundaria a Cáncer de Próstata</b> Carrera F., Pérez P., Padilla T., Barbar J., Sarmiento A., Rodríguez J., Terraza D., Salazar A., Maldera S. ....	53
---	----

<b>Linfoma No Hodgkin primario de Testículo</b> Raimondo Caltagirone, Luis Dulcey, Jesús González, Jair García, Aixa Díaz, César León, Javier Cordero, Jonathan Pineda, José Sampayo, Claire Lucas, Héctor Moreno.....	57
---	----

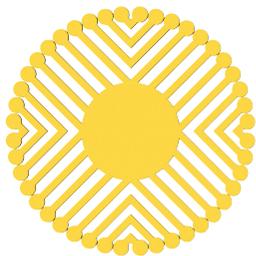
### ÍNDICE ACUMULATIVO. MATERIAS Y AUTORES

<b>Índice acumulativo de tablas de contenido, materias y autores. Volumen 33 # 1-4, año 2017</b> Mario J. Patiño Torres, Ronaima Blanco.....	61
---	----

<b>INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES</b> .....	II
---	----

Revista Indizada en LILACS.

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



**Sociedad  
Venezolana de Medicina Interna**

Junta Directiva Nacional  
2017 - 2019

**Presidente**  
MARITZA DURÁN CASTILLO

**Vicepresidente**  
VIRGINIA SALAZAR

**Secretario General**  
ERIK DÁVILA

**Secretario de Actas**  
RAMEZ CONSTANTINO CHACÍN

**Tesorera**  
CRISTINA LÓPEZ DE AYALA

**Bibliotecaria**  
MARIFLOR VERA

**Vocales**  
YEMINA FIGUERA  
VICTORIA STEPENKA  
GUSTAVO VILLASMIL  
YAREMI HERNÁNDEZ  
ZULLY ANDREÍNA RÉQUIZ

**REVISTA ÓRGANO OFICIAL**

**EDITORA**  
EVA ESSENFELD DE SEKLER

**Comité Editorial**  
MARIFLOR VERA  
MARÍA EVELYN MONSALVE  
VIRGINIA SALAZAR  
TRINA NAVAS  
GUSTAVO VILLASMIL  
JUAN PABLO GONZÁLEZ  
JOSÉ ANTONIO PAREJO  
MARIO PATIÑO  
VICTORIA STEPENKA

**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 34

Nº 1

2018

## CONTENIDO

### EDITORIAL

**El XXIII Congreso Venezolano de Medicina Interna. Un reto exitoso**  
Maritza Durán ..... 1

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

**Arteriopatía Periférica**  
Ramez Constantino ..... 3

### GALERÍA DE IMÁGENES

**“Infierno Tiroideo”: Otro ejemplo de la frecuente disociación clínica/  
paraclínica en la Tiroiditis Sub-Aguda de Quervain**  
Fernando Carrera, Patricia Pérez, Jeannine Rodríguez, Neidymar Tejera,  
Abril Sarmiento, José Barbar, Franchesca Rodríguez, Tibisay Artigas,  
Sabrina Maldera..... 26

### MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD

**Ponencia Central del XXIII Congreso Venezolano de Medicina  
Interna:**  
**EVESCAM, Conceptos Básicos y Contexto Global**  
Juan P. González-Rivas..... 27

**Presentación de los Resultados Generales**  
Juan P. González-Rivas..... 30

**Grupo de Estudio Evescam. Pasado, Presente y Futuro**  
Ramfis Nieto..... 32

### TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

**Hidroxicloroquina y retinopatía en pacientes reumatológicos**  
Joseph Alexander González Sapiani, Salvany del Valle Hernández  
Ramírez, Ivette Josefina Montes de Oca Peña ..... 36

**Disfunción tiroidea inducida por amiodarona en pacientes  
portadores de arritmias**  
Chien Yang Hung, Raúl E. La Salle, Ana M. Chacín,  
Giuseppina Bracchitta, Haydeé Oliveros, Mai-Lyng Hung,  
Amilcar J. Pérez ..... 43

### PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

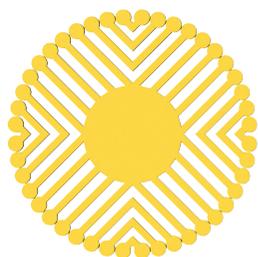
**Síndrome de Bazex:**  
**Acroqueratosis Paraneoplásica Secundaria a Cáncer de Próstata**  
Carrera F., Pérez P., Padilla T., Barbar J., Sarmiento A., Rodríguez J.,  
Terraza D., Salazar A., Maldera S. .... 53

**Linfoma No Hodgkin primario de Testículo**  
Raimondo Caltagirone, Luis Dulcey, Jesús González, Jair García,  
Aixa Díaz, César León, Javier Cordero, Jonathan Pineda,  
José Sampayo, Claire Lucas, Héctor Moreno ..... 57

### ÍNDICE ACUMULATIVO. MATERIAS Y AUTORES

**Índice acumulativo de tablas de contenido, materias y autores.**  
**Volumen 33 # 1-4, año 2017**  
Mario Patiño T, Ronaima Blanco ..... 61

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



**Sociedad  
Venezolana de Medicina Interna**

Junta Directiva Nacional  
2017 - 2019

**Presidente**  
MARITZA DURÁN CASTILLO

**Vicepresidente**  
VIRGINIA SALAZAR

**Secretario General**  
ERIK DÁVILA

**Secretario de Actas**  
RAMEZ CONSTANTINO CHACÍN

**Tesorera**  
CRISTINA LÓPEZ DE AYALA

**Bibliotecaria**  
MARIFLOR VERA

**Vocales**  
YEMINA FIGUERA  
VICTORIA STEPENKA  
GUSTAVO VILLASMIL  
YAREMI HERNÁNDEZ  
ZULLY ANDREÍNA RÉQUIZ

**REVISTA ÓRGANO OFICIAL**

**EDITORA**  
EVA ESSENFELD DE SEKLER

**Comité Editorial**  
MARIFLOR VERA  
MARÍA EVELYN MONSALVE  
VIRGINIA SALAZAR  
TRINA NAVAS  
GUSTAVO VILLASMIL  
JUAN PABLO GONZÁLEZ  
JOSÉ ANTONIO PAREJO  
MARIO PATIÑO  
VICTORIA STEPENKA

**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 (telefaxes)  
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 34

Number 1

2018

## CONTENTS

### EDITORIAL

**The XXIII Annual Venezuelan of Internal Medicine. A Successful Challenge**  
Maritza Durán .....1

### REVIEW ARTICLE

**Peripheral Arterial Disease**  
Ramez Constantino .....3

### CLINICAL IMAGES

**The Thyroid "hell". Another example of the Clinical/  
Paraclinical dissociation in Quervain's thyroiditis**  
Fernando Carrera, Patricia Pérez, Jeanninne Rodríguez, Neidymar Tejera,  
Abril Sarmiento, José Barbar, Franchesca Rodríguez, Tibisay Artigas,  
Sabrina Maldera.....26

### INTERNAL MEDICINE, MEDICAL EDUCATION AND COMMUNITY

**Central Address at the XXVIII Scientific Session of the  
Venezuelan Society of Internal Medicine:  
The EVESCAM STUDY. Basic Concepts and Global Context**  
Juan P. González-Rivas.....27

**General Preliminary Results of the EVESCAM Study**  
Juan P. González-Rivas.....30

**Evescam Study Group. Past, Present and Future**  
Ramfís Nieto.....32

### RESEARCH STUDIES

**Hydroxychloroquine use and retinopathy in rheumatologic patients**  
Joseph Alexander González Sapiani, Salvany del Valle Hernández  
Ramírez, Ivette Josefina Montes de Oca Peña .....36

**Thyroid dysfunction induced by Amiodarona  
in patient with arrhythmias**  
Chien Yang Hung, Raúl E. La Salle, Ana M. Chacín,  
Giuseppina Bracchitta, Haydeé Oliveros, Mai-Lyng Hung,  
Amilcar J. Pérez .....43

### CLINICAL CASES

**Bazex's Syndrome:  
Paraneoplastic Akroqueratosis Secondary to Prostatic Cancer**  
Carrera F., Pérez P., Padilla T., Barbar J., Sarmiento A., Rodríguez J.,  
Terraza D., Salazar A., Maldera S. ....53

**Non Hodgkin Primary Testicular Lymphoma**  
Raimondo Caltagirone, Luis Dulcey, Jesús González, Jair García,  
Aixa Díaz, César León, Javier Cordero, Jonathan Pineda,  
José Sampayo, Claire Luces, Héctor Moreno .....57

### CONTENTS, SUBJECTS AND AUTHORS

**Cumulative Index by contents, subjects and authors**  
**Volume 33 # 1-4, 2017**  
Mario Patiño T, Ronaima Blanco .....61

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

---

# Medicina Interna

## INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

### 1. Política Editorial

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

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

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

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

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

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

### 2. Manuscritos para la publicación

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

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

#### 2.2. Instrucciones a los autores

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

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

#### Se aconseja el siguiente orden:

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

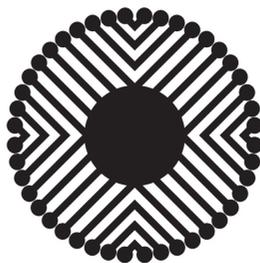
- Con autor (es) de libros: Wallace DJ, Dubois ELO. Dubois Lupus Erythematosus. Philadelphia: Lea & Febiger; 1987.
- Con editores recopiladores: Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.
- Autores de capítulos: Christian CL. Etiologic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



## Medicina Interna

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

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

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

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

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

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

## XXIII Congreso Venezolano de Medicina Interna. Un reto exitoso.

*Maritza Durán\**

El 2017 fue un año marcado por una gran conflictividad social, económica y política en nuestro país. Un año muy duro, donde más de un centenar de venezolanos perdieron la vida en las manifestaciones de un pueblo que clamaba por justicia, por equidad, por libertad. Parecía imposible pensar en la academia en ese entorno tan oscuro, era más fácil dejarse llevar por la tristeza, por la apatía, por la inercia. Pero no fue así, la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, consciente de su responsabilidad con el país, con nuestros miembros, con nuestros residentes, estudiantes y sobre todo con nuestros pacientes, decidió vencer la adversidad y llevar a cabo contra todos los pronósticos, el XXIII Congreso Venezolano de Medicina Interna.

Este congreso, originalmente programado para el mes de mayo, pero por las razones por todos conocidas, se llevó a cabo finalmente el pasado mes de septiembre. Muchos dudaron sobre la conveniencia de realizar el congreso, pocas sociedades realizaron eventos en el 2017, pero contra viento y marea lo logramos. Tuvimos un comité científico de lujo, presidido por el Dr. Rolando Ayala, acompañado por los doctores: Mario Patiño Torres, Marcos Troccoli, Carlos Tarazona, Enrique Vera León, José Antonio Parejo, Trina Navas Blanco, Sady Benzaquen, Ingrid von der Osten, Ligmar Ruíz, Aquiles Salas, Maritza Durán, Virginia Salazar, Cristina López de Ayala. Todos ellos se entregaron sin limitaciones y estuvieron la altura del reto. El haber cambiado la fecha y las condiciones del país, trajeron consigo vicisitudes que,

lejos de amilantarlos, los fueron fortaleciendo y dieron como resultado un evento cargado de academia, de esperanza, de amor por un país.

Como antesala, el sábado 23 de septiembre, se realizó el taller pre congreso: Introducción a las redes sociales para médicos, dictado en la sede de la SVMi por los doctores Enrique Vera, Rigoberto Marcano y el Licenciado Derek Blanco. El miércoles 27 de septiembre, comenzó el congreso, donde tuvimos el honor de celebrar los 25 años de nuestra institución hermana, el Capítulo Venezolano del American College of Physicians con una sesión de extraordinario nivel académico. Esa misma mañana, paralelamente, se desarrollaba la sesión de la Pirámide de Investigadores de EVESCAM en la cual se presentó el fruto del esfuerzo de noveles investigadores, quienes bajo la batuta del Dr. Juan Pablo González nos mostraron 20 trabajos regionales impecables que aportaban datos relevantes, de la realidad cardiometabólica de las localidades donde fueron realizados. Las dos Reuniones Anatómicas, como siempre muy concurridas, nos brindaron la oportunidad de disfrutar del razonamiento clínico de dos maestros de la Medicina Interna, el doctor Enrique Vera y la Dra. Eva Essensfeld de Sekler para un inicio y un cierre sin desperdicio de nuestro magno evento. En el acto inaugural el Ensamble Funklórico nos deleitó con sus sonidos mezcla de folklore y ritmos urbanos.

Los días jueves y viernes los pasillos del hotel Renaissance fueron transitados por asistentes que se desplazaban de un lugar a otro para presenciar conferencias y simposios de un elevado nivel de excelencia, como el Simposio Propuestas para la Salud del Venezolano donde la Dra. Trina Navas

---

\* Presidente de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna

disertó sobre la responsabilidad en la prescripción. La Dra. María Inés Marulanda sobre la Malnutrición en el siglo XXI, y el doctor Marino González sobre Políticas de salud para entrar en el Siglo XXI. Especial mención merecen las conferencias magistrales: “Hábitat, Salud y Riesgos”, dictada por el Arq. Alfredo Cilento-Sarli, “Semmelweis: de médicos, estetoscopios, corbatas y otros atuendos”, a cargo del Dr. Rafael Muci – Mendoza, “El Internista y el Eros terapéutico”, por el Dr. Héctor Marcano. Y por supuesto, los clásicos de siempre: El Internista y el residente en acción, los Intertips, la Lupa para el Internista, las Perlas Clínicas y el Simposio de Educación Médica, deleitaron a su audiencia con un banquete de conocimientos y de ejercicio clínico. No podemos dejar de mencionar las Video Conferencias realizadas por nuestros invitados internacionales extranjeros y nacionales en el exterior, quienes vencieron la distancia y gracias a la tecnología pudieron compartir sus experiencias con nosotros.

La gran estrella del XXIII Congreso Venezolano de Medicina Interna fue la Ponencia Central, donde a casa llena, se llevó a cabo la presentación de los resultados generales del Estudio Venezolano de Salud Cardio Metabólica EVES-CAM, un estudio sin precedentes, que muestra la prevalencia de los factores de riesgo cardiometabó-

licos y su relación con el estilo de vida en las ocho (8) regiones de Venezuela, sin duda alguna un estudio que marcará un antes y un después en la investigación en nuestro país.

A este congreso, asistieron contra todos los pronósticos, 846 participantes, y si bien la gran mayoría eran provenientes de la ciudad capital, hubo un número considerable de participantes del interior del país que a pesar de las dificultades que supone el trasladarse dentro de Venezuela, no quisieron perderse el mejor evento del año.

No nos queda sino agradecer a todas y cada una de las personas que contribuyeron a hacer realidad, lo que parecía un imposible en la Venezuela de 2017, a los que se arriesgaron junto a nosotros; un agradecimiento muy especial a nuestros brillantes conferencistas quienes nos ofrecieron disertaciones de actualidad, a la altura de cualquier congreso internacional y a la empresa organizadora Tanya Lasses por su acompañamiento.

Así es como se construye un país, venciendo la adversidad, mirando hacia adelante. Creemos en Venezuela y la Sociedad Venezolana de Medicina Interna estará siempre de pie, al lado de sus miembros y trabajando por nuestro país.

## Enfermedad arterial periférica de extremidades inferiores. Diagnóstico y tratamiento.

Ramez Constantino Chahin\*

### Resumen

La enfermedad arterial periférica (EAP) es la afectación de la circulación arterial especialmente a nivel de las extremidades inferiores. Su prevalencia aumenta con la edad. La mayoría de los afectados estarán asintomáticos, lo que supone un reto, ya que debemos hacer un esfuerzo activo para diagnosticarla. Al diagnosticar la EAP, debemos hacer entender a nuestros pacientes que el riesgo no es perder la extremidad, sino presentar complicaciones cardiovasculares mayores o incluso, la muerte. Debemos orientar al paciente para realizar un cambio en su estilo de vida y a la vez conscientizar al médico de atención primaria para realizar prevención y diagnóstico precoz de la EAP para así evitar progresión de la enfermedad con consecuencias irreversibles.

**Palabras clave:** Enfermedad arterial periférica; riesgo cardiovascular; índice tobillo brazo.

### Peripheral Arterial Disease. Diagnosis and treatment

#### Abstract

Peripheral arterial disease (PAD) is the involvement of the arterial circulation especially in the lower limbs. The prevalence of this pathology increases with age. The majority of those affected will be asymptomatic, which is a challenge, since we have to make an active effort to diagnose them. When diagnosing PAD, we must make our patients understand that the risk is not to lose the limb, but to suffer major cardiovascular complications or death. We must guide the patient to make a change in lifestyle and at the same time, raise awareness of the primary care physician to perform prevention or early diagnosis of PAD and thus prevent progression of the disease with irreversible consequences.

**Key words:** peripheral arterial disease; cardiovascular risk; ankle-arm.

#### Aspectos Generales

La enfermedad arterial (EAP) se refiere a las manifestaciones oclusivas de la aterosclerosis, la enfermedad tromboembólica, y otros procesos patológicos menos frecuentes como la arteritis de Takayasu, la tromboangeitis obliterante (Enfermedad de Leo-Buerger), disecciones, etc., todas causantes de insuficiencia de la irrigación periférica que se traduce en disminución de la presión de perfusión y dan lugar a isquemia de los tejidos. La EAP es una de las manifestaciones clínicas de la

---

\* Médico Internista, Universidad de Carabobo Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde". Valencia – Carabobo.

aterosclerosis, que afecta a la aorta abdominal y sus ramas.

La presentación es muy variable pudiendo ser asintomática con resultados anormales en las pruebas no invasivas, así como sintomática presentándose con claudicación intermitente clásica o con isquemia crítica de las extremidades. Una proporción significativa de pacientes no describen sintomatología clásica, lo que hace el diagnóstico mucho más difícil<sup>(1)</sup>.

Se estima que al menos 8,5 M de personas en los Estados Unidos y más de 200 M de personas alrededor del mundo presentan EAP, con base en estudios de cohorte del índice tobillo-brazo (ITB) anormal<sup>(1)</sup>. Su prevalencia es similar entre hombres y mujeres posmenopáusicas, pero los hombres son más propensos a presentar síntomas clásicos de claudicación, particularmente en los más jóvenes. Las personas de raza negra presentan un ITB menor que las de raza blanca probablemente debido a factores fisiológicos, ya que esto se presenta también en personas jóvenes sin factores de riesgo cardiovascular<sup>(2)</sup>. Según el grupo etario, la EAP predomina en mayores de 69 años (14,5%), seguidos por el grupo entre 60 a 69 años con 4,5%, entre 50 a 59 años con 2,5% y 0,9% entre 20 a 49 años<sup>(3)</sup>. Estudios en gemelos sugieren que factores hereditarios confieren una predisposición para desarrollar EAP y en un estudio de casos y controles, se encontró que historia familiar de EAP se asocia con el doble de riesgo de presentarla<sup>(4)</sup>.

Según registros disponibles, la incidencia a un año de muerte cardiovascular, infarto al miocardio y enfermedad vascular cerebral isquémica fue más alta en personas con EAP que en aquellos con enfermedad coronaria (5,35% vs 4,52%)<sup>(5)</sup>; la incidencia fue del 26% en un periodo de 4 años con resultados adversos en las extremidades que incluyó el empeoramiento de la sintomatología, la necesidad de revascularización periférica y de amputación<sup>(6)</sup>.

Existen dos subtipos amplios de EAP: la enfermedad proximal, que involucra la región aortoiliaca y femoropoplítea, y la enfermedad distal, que involucra la región infrapoplítea<sup>(7)</sup>. La enfermedad

distal puede estar acompañada de calcificaciones de la capa media arterial, que lleva a arterias poco compresibles y se asocia con alta mortalidad<sup>(8)</sup>.

### **Factores de Riesgo**

La EAP se asocia a factores de riesgo tradicionales de aterosclerosis, tales como: tabaquismo, diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial sistémica (HTA), dislipidemia, antecedente familiar de enfermedad aterosclerótica, niveles elevados de homocisteína en sangre, obesidad, edad avanzada; siendo el tabaquismo y la DM los más fuertes<sup>(1)</sup>. También se ha encontrado asociación con marcadores de inflamación, trombosis, niveles elevados de lipoproteínas y enfermedad renal crónica (ERC)<sup>(9)</sup>; afectando a una población cada vez mayor a nivel mundial.

Varios estudios epidemiológicos han demostrado que fumar tabaco es un factor de riesgo importante y dosis dependiente de EAP en extremidades inferiores<sup>(10,11)</sup>. Al parecer, el tabaquismo es más importante en la EAP de extremidades inferiores que en la enfermedad arterial coronaria (EAC) y, en la mayoría de los estudios, los pacientes con claudicación han fumado en algún momento de la vida. Dejar de fumar se asocia a un rápido descenso en la incidencia de claudicación, que tras abandonar el hábito durante 1 año, equivale a la de un no fumador<sup>(12)</sup>.

El otro factor de riesgo especialmente importante en el desarrollo de EAP es la diabetes. Esto es definitivamente cierto para la enfermedad grave, en particular con gangrena y ulceración, pero en la claudicación intermitente, la intensidad del vínculo con DM puede ser comparable al de la cardiopatía coronaria. La asociación entre diabetes con EAP de extremidades inferiores no es concordante con los análisis multivariantes que incluyen otros factores de riesgo, pero parece que la duración y la gravedad de la diabetes sí afectan al nivel de riesgo<sup>(10,11)</sup>.

La mayoría de los estudios epidemiológicos demuestra una asociación entre HTA y EAP de extremidades inferiores; no obstante, es difícil interpretar tales conclusiones, ya que la presión arterial es un componente en la definición de la enfermedad

---

## ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA DE EXTREMIDADES INFERIORES. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

(el índice tobillo-brazo [ITB]) y también puede afectar al grado de isquemia y a la aparición de síntomas. Aún así, no se ha determinado asociación alguna entre presión arterial alta y claudicación. En cambio, en el Estudio Limburg sobre enfermedad oclusiva arterial periférica, la HTA se asocia a mayor riesgo relativo<sup>(13,14)</sup> para EAP de extremidades inferiores<sup>(15)</sup>, y en el Estudio de Rotterdam, un ITB bajo (< 0,90) se asociaba con mayor presión arterial tanto sistólica como diastólica<sup>(16)</sup>.

La mayoría de los estudios epidemiológicos ha establecido que el colesterol total alto y el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) están independientemente relacionados con riesgo alto de EAP. En el Estudio de Salud de los Médicos de Estados Unidos, el cociente colesterol total/cHDL fue el indicador de lípidos más vinculado con la enfermedad<sup>(17)</sup>. Sin embargo, otros factores asociados con enfermedad cardiovascular (ECV), como obesidad, consumo de alcohol y concentración plasmática de homocisteína, no han demostrado relación con EAP<sup>(15)</sup>.

Durante los últimos años el creciente interés en los marcadores hemostáticos e inflamatorios, como fibrinógeno plasmático y proteína C reactiva<sup>(15)</sup>, han llevado a realizar estudios para establecer asociaciones independientes tanto con la prevalencia como con la incidencia de EAP de las extremidades inferiores, aunque todavía no se sabe a ciencia cierta si estas asociaciones son principalmente la causa o el efecto. Actualmente se estudian factores genéticos y muchos otros nuevos biomarcadores.

### Abordaje diagnóstico

#### 1.- Historia Clínica:

Es imprescindible registrar los factores de riesgo y las comorbilidades conocidas. La historia clínica debe incluir una revisión de los distintos lechos vasculares y sus síntomas específicos: historia familiar de la ECV (síntomas sugestivos de angina); cualquier dificultad para la deambulación (p. ej., fatiga, dolor o calambre localizado en glúteos, muslos, pantorrillas o pies), especialmente cuando los síntomas desaparecen rápidamente al descansar; cualquier dolor en reposo, localizado en el tercio medio de las piernas o los pies y su aso-

ciación con estar de pie o recostado; cualquier herida de las extremidades de difícil cicatrización; dolor de las extremidades superiores por esfuerzo, especialmente si se asocia a mareos o vértigos; cualquier síntoma neurológico transitorio o permanente; antecedentes de HTA o ERC; dolor abdominal y diarrea postprandial, especialmente si se relaciona con la comida y se añade a pérdida de peso; interrogar la disfunción eréctil.

Se debe recordar que muchos pacientes, incluso con enfermedad en estado avanzado, permanecen asintomáticos o describen síntomas atípicos. La EAP se presenta de diversas maneras, categorizadas según las clasificaciones de Fontaine o Rutherford (**Tabla 1**). Lo que es más importante, incluso con una progresión de la enfermedad en grado y extensión similares, los síntomas y su gravedad pueden variar de un paciente a otro. En pacientes asintomáticos, la EAP se diagnostica mediante examen clínico (ausencia de pulsos) o el ITB. La presentación más típica de la EAP de extremidades inferiores es la claudicación intermitente, caracterizada por dolor en las pantorrillas que aumenta al deambular y que suele desaparecer rápidamente en reposo (estadio II de Fontaine; grado I de Rutherford). El dolor debe distinguirse del relacionado con enfermedad venosa (normalmente en reposo, mayor durante la tarde, que suele desaparecer con algo de actividad muscular), la artritis de rodillas o caderas (dolor mientras se deambula pero que no desaparece en reposo) y la neuropatía periférica (caracterizada más por inestabilidad mientras se deambula, sin que el dolor desaparezca en reposo). La claudicación intermitente típica también puede originarse por estenosis dorso lumbar. El cuestionario de claudicación de Edimburgo<sup>(46)</sup> es un método estandarizado para detectar y diagnosticar claudicación intermitente con 80-90% de sensibilidad y especificidad > 95%.

En los casos más graves, hay dolor al reposar en supinación (estadio III de Fontaine; grado II de Rutherford). El dolor en reposo suele estar localizado con mayor frecuencia en el pie y se debe distinguir del calambre muscular o la artritis. Los pacientes suelen quejarse de frío permanente en los pies. Las úlceras y la gangrena (estadio IV de

Fontaine; grado III de Rutherford) son indicadores de isquemia grave y suelen comenzar, en la mayoría de los casos, en los dedos de los pies y la parte distal de la extremidad. Las úlceras arteriales son muy dolorosas; frecuentemente son secundarias a traumatismos locales, incluso leves, y se las debe distinguir de las úlceras venosas. Si no hay dolor, se debe considerar una neuropatía periférica. Las úlceras suelen complicarse por inflamación e infección locales. La isquemia crítica de las extremidades es la manifestación clínica más grave de la EAP de extremidades inferiores, definida por dolor isquémico en reposo y lesiones isquémicas o gangrena atribuida objetivamente a la enfermedad oclusiva arterial.

**Tabla 1. Estratificación clínica de la EAP de los miembros inferiores**

Estadio	Clasificación de Fontaine Síntomas	Clasif. de Rutherford Grado	de Rutherford Categoría	Síntomas
I	Asintomático	0	0	Asintomático
II	Claudicación Intermitente	I	1	Claudicación Leve
		I	2	Claudicación Moderada
III	Dolor isquémico en reposo	I	3	Claudicación grave
		II	4	Dolor isquémico en reposo
IV	Ulceración o gangrena	III	5	Menor pérdida de tejido
		III	6	Mayor pérdida de tejido

**2. Examen físico**

El examen físico puede ser muy informativo tanto para la detección como para el diagnóstico de la enfermedad. Los pacientes deben estar relajados y aclimatados a la temperatura ambiente. En los casos más graves, la inspección puede revelar lividez, en algunas ocasiones al elevar la pierna. La palpación del pulso es reveladora en la exploración y debe hacerse sistemáticamente. La abolición del pulso es un signo clínico con más especificidad que sensibilidad. La auscultación de soplos sobre la arteria femoral a nivel inguinal y más distalmente también lo indica, pero con muy poca sensibili-

dad. El valor de los hallazgos clínicos en pacientes con EAP puede mejorarse considerablemente midiendo el ITB. El síndrome “dedos azules” se caracteriza por una decoloración cianótica repentina en uno o más dedos del pie; normalmente se debe a residuos embólicos ateroscleróticos de las arterias proximales. A pesar que el examen físico por sí solo tiene sensibilidad, especificidad y reproducibilidad relativamente escasas, es obligatorio un enfoque sistemático que debe incluir al menos uno de los siguientes aspectos señalados: **1.** Medición de la presión arterial en ambos brazos y una anotación de la diferencia entre ellos. **2.** Auscultación y palpación de las áreas de la fosa supraclavicular y cervical; **3.** Palpación del pulso de las extremidades superiores, las manos deben inspeccionarse detenidamente. **4.** Palpación abdominal y auscultación en distintos niveles, entre ellos flancos, región periumbilical y regiones ilíacas; **5.** Auscultación de las arterias femorales a nivel inguinal; **6.** Palpación de la zona femoral, poplítea, dorsal del pie y tibial posterior. **7.** Se deben inspeccionar los pies y el color, temperatura e integridad de la piel y se debe anotar la presencia de ulceraciones; **8.** Se deben anotar hallazgos adicionales que indiquen EAP de extremidades inferiores, como pérdida de vello en pantorrillas y cambios en la piel.

Además de la importancia diagnóstica, los signos clínicos pueden tener valor pronóstico. Un metaanálisis publicado en 2008 hizo hincapié en el valor pronóstico del soplo carotídeo<sup>(19)</sup>. Las personas con soplo carotídeo tienen 2 veces más riesgo de sufrir un infarto de miocardio y muerte CV que las que no los tienen. Este valor predictivo puede ampliarse a otros signos clínicos, como soplo femoral, pulso anormal en una extremidad inferior o asimetría de la presión arterial en los brazos. Todas estas anomalías pueden ser una expresión de una enfermedad vascular subclínica.

**3. Análisis de laboratorio**

El objetivo del análisis de laboratorio es detectar los factores de riesgo de ECV más graves. La evaluación debe realizarse según las Guías de la European Atherosclerosis Society sobre la prevención de las enfermedades cardiovasculares<sup>(20)</sup> y

## ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA DE EXTREMIDADES INFERIORES. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

sobre el tratamiento de las dislipemias<sup>(21)</sup>, por lo cual se deben solicitar valores séricos de glicemia en ayunas, postprandial y hemoglobina glicosilada, perfil lipídico (colesterol total LDL-colesterol, cHDL, triglicéridos), niveles de homocisteína, lipoproteínas, etc.

### 4.- Métodos ecográficos

#### 4.1. Índice tobillo-brazo (ITB)

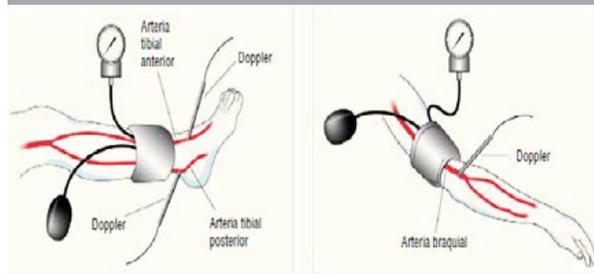
La principal prueba no invasiva para el diagnóstico de la EAP de extremidades inferiores es el ITB. Este es un marcador importante de ECV y predice los episodios CV y la mortalidad. Los valores bajos del ITB ( $<0,90$ ) predicen arteriosclerosis, EAC y enfermedad de las arterias carótidas. En varios estudios un ITB bajo se ha asociado a elevado riesgo de morbimortalidad CV<sup>(23)</sup>. También, en relación con la rigidez de las arterias, un ITB muy elevado ( $>1,40$ ) se asocia a mayor mortalidad<sup>(22)</sup>. Recientemente, se ha demostrado que el ITB es un método válido para evaluar riesgo CV en varios grupos étnicos, independiente de los factores de riesgos tradicionales y nuevos, así como de otros marcadores de arteriosclerosis como la puntuación de calcio en arterias coronarias<sup>(22)</sup>. El ITB está recomendado como medición en consulta para poblaciones consideradas en alto riesgo de padecer ECV. En personas sanas, el ITB es  $> 1$ . Normalmente se utiliza un ITB  $< 0,90$  para definir la EAP de extremidades inferiores<sup>(23)</sup>. Su sensibilidad y especificidad real son 79% y 96% respectivamente<sup>(23)</sup>. Para el diagnóstico en atención primaria, un ITB  $< 0,8$  o la media de tres ITB  $< 0,9$  tienen un valor predictivo positivo de 95%; un ITB  $> 1,1$  o la media de tres ITB  $> 1$  tiene un valor predictivo negativo de 99% (Clase I Nivel B)<sup>(27)</sup>. El nivel del ITB también se correlaciona con la gravedad de la EAP, con alto riesgo de amputación cuando el ITB es  $< 0,5$ . Generalmente se necesita un cambio del ITB  $> 0,15$  para considerar un empeoramiento de la perfusión de extremidades con el paso del tiempo o una mejoría tras la revascularización<sup>(24)</sup>.

Para determinar el ITB (**Fig. 1**), se necesita el manguito de un esfigmomanómetro de 10-12 cm colocado justo por encima del tobillo y un monitor Doppler portátil (5-10 MHz), para medir la presión de las arterias tibiales anterior y posterior de cada

pie. Normalmente, la presión sistólica del tobillo más elevada se divide por la presión sistólica braquial más elevada, y el resultado es el ITB por pierna. Algunos documentos han descrito mayor sensibilidad para detectar EAP de extremidades inferiores si el numerador del ITB es la presión más baja en las arterias de ambos tobillos<sup>(25)</sup>. Por otra parte, medir el ITB después del ejercicio, permite la detección de más sujetos con EAP de extremidades inferiores con ITB en reposo normal o limítrofe. Se pide al paciente que deambule (normalmente en una cinta andadora a 3,2 km/h y con una pendiente del 10-20%) hasta que empieza la claudicación que le impide seguir deambulando. Una caída del ITB después del ejercicio parece especialmente útil cuando el ITB en reposo es normal pero hay sospecha clínica de EAP<sup>(26)</sup>. Algunos pacientes tienen un ITB  $> 1,4$  relacionado con engrosamiento o calcificación de las arterias, una afección que se observa generalmente en caso de DM, enfermedad renal terminal y en personas de edad avanzada. Además, un número considerable de pacientes con ITB elevado padece enfermedad arterial oclusiva<sup>(27)</sup>.

Las pruebas alternativas, como la medición de la presión sistólica del dedo del pie y el análisis Doppler en forma de onda, son útiles para revelar la presencia de EAP<sup>(27)</sup> (Clase I, Nivel B). Un índice dedo del pie-brazo  $< 0,7$  se considera diagnóstico de EAP de extremidades inferiores.

Figura 1. Medición del Índice tobillo-brazo. Calculado dividiendo la presión arterial sistólica del tobillo entre la presión arterial sistólica del brazo.



#### 4.2. Ecografía duplex

La ecografía duplex está ampliamente disponible para detectar y diagnosticar las lesiones vasculares. Al principio, con el Doppler de onda continua, las

estenosis graves se identificaban y se cuantificaban principalmente por las velocidades sistólicas máximas. Hoy la ecografía dúplex incluye la ecografía en modo B, Doppler de onda pulsada, Doppler color y Doppler de potencia para detectar y localizar las lesiones vasculares y cuantificar su alcance y su gravedad. Al detectar EAP subclínica, la ecografía dúplex ofrece información relevante sobre la evaluación del riesgo CV. La ecografía en modo B es también una técnica sólida a la hora de medir el grosor íntima-media que se ha estudiado, en mayor medida, en las arterias carótidas y se ha validado en varios estudios epidemiológicos y de intervención como marcador de la carga arteriosclerótica individual y como predictor de morbilidad y mortalidad CV. Además, la ecografía duplex permite realizar una evaluación completa de los distintos lechos vasculares y suele ser el primer paso en el manejo clínico. Las nuevas técnicas como las imágenes del riego sanguíneo o la ecografía tridimensional (3D), así como el uso de los agentes ecográficos de contraste, mejorarán aún más la ecografía duplex.

Varios metaanálisis estiman que la sensibilidad de la ecografía duplex detecta un diámetro angiográfico de estenosis de > 50% a un 85-90%, con una especificidad > 95%<sup>(28,29)</sup>. No se encontraron diferencias significativas entre las lesiones por arriba y por debajo de la rodilla<sup>(30,31)</sup>. En combinación con el ITB, la ecografía duplex ofrece, en la mayoría de los pacientes con EAP de extremidades inferiores, toda la información necesaria para las decisiones sobre el tratamiento, confirma el diagnóstico y ofrece información sobre la gravedad y la localización de la lesión. Las lesiones se localizan con ultrasonografía bidimensional (2D) y cartografía por Doppler en color, aunque el grado de la estenosis normalmente se estima con el análisis Doppler en forma de onda y los cocientes y las velocidades sistólicas máximas. La reproducibilidad interobservador de la ecografía duplex para detectar estenosis > 50% en las arterias de la extremidad inferior es buena, excepto para las arterias pedias<sup>(32,33)</sup>. La ecografía duplex también es muy útil para el seguimiento tras la angioplastia o monitorizar los bypass con injerto<sup>(34,35)</sup>. Su excelente tolerabilidad y la ausencia de exposición a la radiación hacen del método habitualmente elegido para seguimiento. Las dificultades

de la ecografía duplex están relacionadas principalmente con la evaluación de la luz de las arterias altamente calcificadas. En algunos casos (obesidad, interposición de gas), las arterias ilíacas son más difíciles de visualizar y se debe considerar métodos alternativos cuando las imágenes no son óptimas. La principal desventaja de la ecografía dúplex comparada con otras técnicas de imagen (angiografía por sustracción digital, angiografía por tomografía computarizada o angiografía por resonancia magnética), es que no ofrece imágenes arteriales completas como una guía clara, como hacen las otras técnicas. No obstante, a diferencia de las otras técnicas, la ecografía dúplex ofrece información importante sobre la hemodinamia. Una exploración completa con ecografía dúplex de toda la red arterial puede requerir mucho tiempo. Aunque se puede facilitar esquemas o imágenes en conjunto, se suele necesitar otras técnicas de imagen, especialmente cuando se considera el bypass<sup>(36)</sup>. No obstante, incluso en esta situación, la ecografía dúplex puede ser una ayuda importante para determinar la zona más adecuada de anastomosis identificando la porción menos calcificada del vaso<sup>(37)</sup>. La ecografía intravascular se ha propuesto para la caracterización de las placas y para después de la angioplastia, pero su uso habitual en el ámbito clínico requiere más estudios.

### 5. Prueba en una cinta andadora

La prueba en una cinta andadora es una herramienta excelente para obtener información funcional objetiva, principalmente en la distancia de la aparición de los síntomas y la distancia máxima de deambulación. Es útil en pacientes con ITB en reposo limítrofe y síntomas que indican EAP de extremidades inferiores. También puede ayudar a diferenciar la claudicación vascular (con una caída de la presión de la pierna tras el ejercicio) de la neurogénica (la presión de la pierna permanece estable o aumenta). La prueba estandarizada en cinta andadora también se propone para evaluar la eficacia del tratamiento (ejercicios de rehabilitación, tratamiento farmacológico o revascularización) durante el seguimiento. Normalmente, la prueba se realiza en una cinta andadora deambulando a 3,2 km/h con una pendiente del 10%. No obstante, existen muchas variaciones técnicas<sup>(38)</sup>

## ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA DE EXTREMIDADES INFERIORES. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

como la introducción de un aumento progresivo en la elevación de la cinta cada 3 min mientras se mantiene una velocidad constante. Se debe supervisar la prueba para observar todos los síntomas que ocurran. Debe evitarse en caso de EAC grave, insuficiencia cardíaca descompensada o importante disfunción motora. Suele estar asociada a la medición del ITB antes y después del ejercicio. Una caída de la presión > 20% inmediatamente después del ejercicio confirma el origen arterial de los síntomas<sup>(39)</sup>. Para los pacientes que no pueden hacer ejercicio en una cinta andadora, se puede optar por pruebas alternativas como las series de flexiones con los pies, con una correlación excelente con la prueba en cinta andadora.

**Tabla 2. Recomendaciones para la prueba en cinta andadora de pacientes con enfermedad arterial de los miembros inferiores.**

Recomendaciones	Clase	Clase
La prueba en cinta andadora debería considerarse para la evaluación objetiva del tratamiento para mejorar los síntomas de pacientes que claudican <sup>(28,40)</sup> .	Ila	A
En caso de síntomas típicos o atípicos indicativos de EAP de los miembros inferiores, la prueba en cinta andadora debería considerarse para la confirmación del diagnóstico y/o cuantificación basal de la gravedad funcional <sup>(40)</sup> .	Ila	B

### 6. Angiografía

En el pasado, la angiografía por sustracción digital (ASD) era la técnica de referencia de las imágenes vasculares. Dadas sus características invasivas, se ha visto reemplazada por otros métodos de diagnóstico igual de efectivos y no invasivos, su uso se limita casi exclusivamente durante los procedimientos endovasculares. De hecho, en casi todos los casos las técnicas no invasivas ofrecen buenas imágenes con menos radiación y evitan complicaciones inherentes a la punción arterial, descritas en más del 1% de los casos.

### 7. Angiografía por tomografía computarizada

La introducción de la tomografía computarizada multidetector (TCMD) ha disminuido el tiempo de examen y ha reducido los artefactos por movimiento y respiración, a la vez que muestra imágenes

de los vasos sanguíneos y los órganos. La angiografía por tomografía computarizada (ATC) no está recomendada para las exploraciones debido a las elevadas dosis de radiación utilizadas, la posible nefrotoxicidad por contraste y la falta de información que demuestre el efecto de cribar mediante TC. Cuando la ATC se utiliza con fines diagnósticos, la nefrotoxicidad se puede limitar minimizando el volumen de los agentes de contraste y asegurando la hidratación adecuada antes y después de la prueba. El beneficio potencial de la acetilcisteína a la hora de limitar la nefrotoxicidad es incierta.

La ATC utilizando la tecnología TCMD ofrece imágenes con alta resolución. En comparación con la ASD, la sensibilidad y especificidad de las oclusiones descritas con las técnicas de detector simple ya alcanzaron un elevado grado de precisión. En un reciente metaanálisis, la sensibilidad y la especificidad de la ATC para detectar estenosis aortoiliaca > 50% fue de 96% y 98% respectivamente<sup>(41)</sup>. El mismo estudio demostró sensibilidad (97%) y especificidad (94%) similares para la región femoropoplítea, en comparación con lo descrito para las arterias por debajo de la rodilla (sensibilidad de 95%, especificidad de 91%)<sup>(41)</sup>. La gran ventaja de la ATC es que mantiene la visualización de las calcificaciones, clips, stents y derivaciones. No obstante, es posible la presencia de artefactos debido al «efecto blooming».

### 8. Angiografía por resonancia magnética

El escáner de alto rendimiento se utiliza durante la angiografía por resonancia magnética (ARM) con un elevado cociente señal/ruido y rápida adquisición de datos. Los estudios morfológicos y funcionales requieren al menos un sistema Tesla 1.0. Para aumentar la resolución, se colocan conductos espirales especiales de superficie por fases directamente contra el cuerpo, lo que origina un campo magnético homogéneo en una amplia zona. Entre las contraindicaciones absolutas se incluyen marcapasos cardíacos, desfibriladores automáticos implantables, neuroestimuladores, implantes cocleares, primer trimestre del embarazo e insuficiencia renal grave (índice de filtración glomerular [IFG] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Se han desarrollado marcapasos adecuados para las imágenes por

resonancia magnética (IRM). La claustrofobia, los objetos metálicos extraños y el segundo y el tercer trimestre de embarazo se consideran contraindicaciones relativas.

La ARM puede visualizar, de forma no invasiva, las arterias de las extremidades inferiores incluso en las partes más distales. La resolución de la ARM con contraste de gadolinio alcanza la ASD. En comparación con la ASD, la ARM cuenta con una sensibilidad (93-100%) y una especificidad (93-100%)<sup>(29,42,43)</sup>. Debido a las distintas técnicas (2D y 3D, con o sin gadolinio), los resultados no son tan uniformes como en la ATC, y los estudios que comparan la ARM con la ATC no están disponibles. En comparación directa, la ARM tiene más capacidad de sustituir el diagnóstico de la ASD en pacientes sintomáticos para facilitar la toma de decisiones, sobre todo en el caso de alergia grave. También existen algunas limitaciones al utilizar la ARM en caso de que el paciente tenga marcapasos o implantes metálicos (incluidos los stents) o en pacientes con claustrofobia. Los agentes de contraste con gadolinio no pueden utilizarse en caso de insuficiencia renal grave (IFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). La ARM no puede visualizar las calcificaciones arteriales, lo que supone una limitación al elegir el sitio anastomótico para un bypass quirúrgico.

La angiografía por tiempo de vuelo y la angiografía por contraste de fase, sin contraste intravenoso, pueden utilizarse para visualizar el lecho vascular. El desarrollo de las técnicas «Angiosurf» y «Bodysurf»<sup>(44)</sup> han supuesto un avance significativo en el campo de las imágenes. Según se desprende del abordaje ARM «Angiosurf», se puede utilizar un protocolo combinado bastante comprensivo, que consigue una imagen de las arterias de la cabeza, torácicas y periféricas desde las carótidas hasta los tobillos<sup>(44,45)</sup>.

### 9. Otras pruebas

Se pueden utilizar habitualmente muchas otras pruebas no invasivas para localizar las lesiones o para evaluar su efecto en la perfusión de extremidades: medición de la presión segmentaria y registro del volumen del pulso<sup>(46)</sup>, medición del flujo por Doppler (láser), evaluación de la presión transcutá-

nea de oxígeno (TCPO<sub>2</sub>) y pletismografía de oclusión venosa antes y durante la hiperemia reactiva<sup>(47)</sup>.

**Tabla 3. Recomendaciones para los exámenes diagnósticos de pacientes con enfermedad arterial de los miembros inferiores.**

Recomendaciones	Clase	Nivel
Los métodos de evaluación no invasivos como la medición segmentaria de la presión sistólica y el registro del volumen del pulso, la pletismografía, la flujometría por Doppler y la ecografía dúplex están indicados como métodos de primera línea para confirmar y localizar las lesiones por EAP de los miembros inferiores <sup>(46,47)</sup> .	I	B
La ecografía dúplex y/o ATC y/o ARM están indicadas para localizar las lesiones o enfermedad arterial de los miembros inferiores y considerar las opciones de revascularización <sup>(29,31,34,43)</sup> .	I	A
Siempre se deberían analizar los datos de las pruebas de imágenes anatómicas en conjunto con pruebas hemodinámicas antes de tomar una decisión terapéutica.	I	C

### Tratamiento: normas generales

El tratamiento del paciente debería incluir un tratamiento conservador (cambio en el estilo de vida: Dejar de fumar, ejercicio diario más 30 min/día, IMC normal, dieta mediterránea)<sup>(20,21)</sup> y tratamiento farmacológico (Control de la presión arterial 140/90 mmHg y en paciente con DM y enfermedad renal crónica 130/80 mmHg, reducir lípidos (cLDL < 2.5 mmol/L o 100 mg/dl) con posibilidad que sea < 1.8 mmol/l (< 70 mg/dl), control de la glucosa – (HbA1c) < 7%) y debe decidirse en un debate multidisciplinario. Las intervenciones quirúrgicas o endovasculares se consideran para limitar la claudicación intermitente que afecta el estilo de vida de los pacientes que no responden a tratamientos conservadores, y para la isquemia crítica de los miembros inferiores<sup>(48)</sup>. Todos los pacientes con EAP de miembros inferiores tienen un alto riesgo de sufrir más episodios de ECV y la prevención secundaria general es obligatoria para mejorar el pronóstico.

---

## ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA DE EXTREMIDADES INFERIORES. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

### Tratamiento conservador

El objetivo del tratamiento conservador es mejorar los síntomas.

#### 1. Dejar de fumar

El tabaquismo es un factor de riesgo importante en la EAP<sup>(29)</sup>. En la población general, incrementa el riesgo entre 2 y 6 veces<sup>(11)</sup>. Los fumadores actuales que padecen EAP de extremidades inferiores también tienen más probabilidades de sufrir una amputación y más riesgo de complicaciones postoperatorias y mortalidad<sup>(49)</sup>. Se recomienda a los fumadores que dejen el hábito y se les debe ofrecer programas para dejar de fumar. Una terapia de sustitución de nicotina, bupropión o vareniclina puede ayudar a que dejen de fumar los pacientes con alta dependencia a la nicotina, dependencia que se puede estimar con el cuestionario de Fagerström o con biomarcadores como las concentraciones de monóxido de carbono exhaladas<sup>(50)</sup>. Los tres fármacos se pueden utilizar sin problema en pacientes con ECV<sup>(51)</sup>.

#### 2. Ejercicio

En pacientes con EAP de extremidades inferiores, la terapia de entrenamiento es eficaz para mejorar los síntomas y aumentar la capacidad de practicar ejercicio físico. En un metaanálisis<sup>(75)</sup> que incluía datos de 1.200 participantes con dolor estable en las piernas, el ejercicio, en comparación con el cuidado normal o placebo, mejoró significativamente el tiempo máximo de marcha, con una mejora general en la capacidad de deambular de 50-200%. Las distancias recorridas también mejoraron significativamente. Se observaron mejoras durante hasta 2 años. Las mejores pruebas provienen de estudios con un corto periodo de entrenamiento regular e intensivo supervisado<sup>(52)</sup>. En un metaanálisis de ocho ensayos con sólo 319 pacientes, la terapia de ejercicio supervisado mostró diferencias clínicas relevantes y estadísticamente significativas en la mejora de la distancia de deambulación máxima con la cinta andadora en comparación con los regímenes de terapia de ejercicio no supervisada (una media de +150 m)<sup>(53)</sup>. En general, el programa de entrenamiento dura 3 meses, con tres sesiones por semana. La intensidad del entrenamiento en la cinta andadora aumenta con el paso del tiempo,

po, y la sesión dura de 30 a 60 min<sup>(54)</sup>. A pesar de que no se observaron cambios significativos en las máximas mediciones CV a las 12 semanas de hacer ejercicio, en un pequeño ensayo aleatorizado<sup>(55)</sup> que compara la terapia de ejercicio supervisado con el cuidado normal, los pacientes con terapia de ejercicio supervisado fueron más eficaces en cumplir con las exigencias circulatorias y respiratorias del ejercicio.

Las personas con EAP de extremidades inferiores deben realizar ejercicio como una forma de tratamiento. Cualquier tipo de ejercicio regular debería continuarse tras completar el programa de entrenamiento intensivo. Caminar a diario o realizar series repetidas levantando los talones o flexionando las rodillas son posibilidades reales<sup>(56)</sup>. Se han propuesto otros programas de entrenamiento, pero su eficacia no está tan bien documentada. En un ensayo piloto, el ejercicio dinámico del brazo se siguió de una mejora similar (sin dolor y distancia máxima de deambulación) a la observada con la cinta andadora<sup>(57)</sup>. Hay limitaciones obvias para la terapia de entrenamiento como las enfermedades musculares, articulares o neurológicas. Las enfermedades cardíacas o pulmonares pueden reducir la capacidad de conseguir un nivel de entrenamiento suficiente para alcanzar resultados positivos. Junto con los aspectos prácticos, como la dificultad para acudir a las sesiones o el rechazo de un entrenamiento continuo, los resultados en el ámbito clínico frecuentemente han sido peores que en los ensayos. Los pacientes con Fontaine tipo IV no deberían someterse a ejercicios regularmente.

#### Tratamiento farmacológico

Varios enfoques farmacológicos aumentan la distancia de deambulación de los pacientes con claudicación intermitente. No obstante, no suele haber documentación objetiva de tal efecto o suele ser escasa. En cuanto a la mejora de la distancia caminada, los beneficios, si los hay, son generalmente de carácter leve a moderado, con intervalos de confianza amplios. Los mecanismos de acción también difieren y suelen ser poco claros. Los fármacos con las mejores pruebas de eficacia se tratan resumidamente a continuación. De ellos, los fármacos mejor documentados son el cilostazol y el naftidrofurilo.

### 1. Fármacos reductores de lípidos

Las estatinas reducen el riesgo de mortalidad, episodios CV y enfermedad vascular cerebral en pacientes con EAP con y sin EAC. En el Estudio Health Protection, 6.748 participantes tenían EAP, en el seguimiento a 5 años, la simvastatina logró reducción relativa significativa de 19% y reducción absoluta de 6,3% en los episodios CV más graves independientemente de la edad, sexo o las concentraciones séricas de lípidos<sup>(58)</sup>. Todos los pacientes con EAP deben reducir el cLDL sérico a < 2,5 mmol/l (100 mg/dl) y de forma óptima a < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) o una reducción del cLDL 50% cuando no se pueda alcanzar las cifras objetivo<sup>(20,21)</sup>.

Además de las pruebas que indican que las estatinas mejoran el pronóstico CV de los pacientes con EAP de extremidades inferiores, varios estudios han descrito efectos preliminares positivos de las estatinas en la claudicación intermitente<sup>(59)</sup>. El aumento de la distancia máxima recorrida varió, de 50 a 100 m. En un metaanálisis, la estimación del efecto conjunto estuvo a favor de los agentes reductores de lípidos, con un incremento relevante en la máxima distancia recorrida de 163 m<sup>(59)</sup>.

### 2. Fármacos antiplaquetarios y antitrombóticos

El metaanálisis de la Antithrombotic Trialists' Collaboration combinó la información de 42 estudios aleatorizados en 9.706 pacientes con claudicación intermitente, angioplastia o cirugía de revascularización arterial periférica. Durante el seguimiento, la incidencia de muerte vascular, infarto del miocardio no mortal y enfermedad vascular cerebral no mortal, se vieron significativamente reducidas en 23%, con el uso de fármacos antiplaquetarios<sup>(60)</sup>. El ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis bajas (75-150 mg al día) fue al menos tan eficaz como en dosis diarias más altas. La eficacia del clopidogrel comparado con el AAS se estudió en el ensayo aleatorizado CAPRIE, que incluía un subgrupo de 6.452 pacientes con EAP de extremidades inferiores<sup>(61)</sup>. A los 1,9 años de seguimiento, la incidencia anual combinada de muerte vascular, infarto de miocardio no mortal y enfermedad vascular cerebral no mortal en el grupo con EAP de extremidades inferiores era de 3,7% y 4,9%, respectivamente, en los grupos sometidos a clopido-

grel y AAS, con una reducción significativa del 23,8% con clopidogrel. Estos beneficios fueron mayores en los pacientes con EAC o ACV incluidos. Los pequeños beneficios de la terapia antiplaquetaria dual no justifican su recomendación para pacientes con EAP debido al alto riesgo de hemorragia<sup>(62,63)</sup>.

El uso de fármacos antiplaquetarios está indicado en pacientes con EAP de extremidades inferiores para mejorar la supervivencia libre de episodios. En cambio, los datos sobre los beneficios potenciales de los fármacos antiplaquetarios para mejorar los síntomas clínicos son escasos. En un reciente metaanálisis<sup>(59)</sup>, se agruparon los datos de los estudios que evaluaron cinco fármacos (ticlopidina, cloricromeno, mesoglicano, indobufeno y defibrotida), con un aumento significativo en la máxima distancia recorrida de 59 m. Los datos disponibles son demasiado dispares para llegar a una conclusión.

### 3. Fármacos antihipertensivos

Las cifras de presión arterial deben ser controladas adecuadamente según las actuales Guías de la ESC/Sociedad Europea de Hipertensión<sup>(64)</sup>. En general, se recomienda una presión arterial objetivo 140/90 mmHg, y 130/80 mmHg en pacientes con diabetes o enfermedad renal crónica. No obstante, el último objetivo se ha refutado recientemente<sup>(65)</sup>. El tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) ha demostrado un efecto beneficioso que va más allá de la disminución de la presión arterial en el grupo de riesgo alto. En el ensayo HOPE, el tratamiento con el IECA ramipril redujo significativamente los eventos cardiovasculares en 25%, en pacientes con EAP sintomática, sin fracción de eyección baja conocida o insuficiencia cardíaca<sup>(66)</sup>. El ensayo ONTARGET reveló que el telmisartán era equivalente al ramipril en estos pacientes<sup>(67)</sup>. Por otra parte, un metaanálisis de 11 estudios controlados, concluyó que los bloqueadores beta no afectan negativamente la capacidad de deambulación o los síntomas de claudicación intermitente en pacientes con EAP de extremidades inferiores de leve a moderada<sup>(68)</sup>. Tras 32 meses de seguimiento en 490 pacientes con EAP y antecedentes de infarto de miocardio, se vio que los bloqueadores beta causaron un importante descenso relativo de

## ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA DE EXTREMIDADES INFERIORES. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

casi el 53% en la aparición de nuevos episodios coronarios<sup>(43)</sup>. Según las guías de la ESC, teniendo en cuenta los efectos cardioprotectores en el entorno perioperatorio de un régimen de bloqueo beta en dosis bajas, los bloqueadores beta están recomendados para pacientes que tienen programada una cirugía vascular<sup>(69)</sup>.

En una reciente revisión, los fármacos antihipertensivos no varían unos de otros en lo que a su efecto en la claudicación intermitente se refiere<sup>(70)</sup>. Sin embargo, según un reciente metaanálisis de cuatro estudios, los beneficios del IECA en la distancia recorrida a pie son inciertos y la principal expectativa de indicar este tipo de fármaco reside en la mejora pronóstica general de estos pacientes<sup>(71)</sup>. De forma relevante, los bloqueadores beta no tienen un efecto negativo en la claudicación<sup>(72,73)</sup>.

**Tabla 4. Recomendaciones para pacientes con Enfermedad Arterial Periférica de extremidades inferiores: Tratamiento General.**

Recomendaciones	Clase	Nivel
Se debe recomendar a todos los pacientes fumadores con EAP que abandonen el hábito <sup>(45)</sup> .	I	B
Se debe reducir el cLDL de todos los pacientes con EAP a < 2.5 mmol/l (100 mg/dl) y de forma óptima a < 1.8 mmol/l (70 mg/dl) o al menos el 50% cuando no se pueda alcanzar el nivel objetivo.	I	C
La presión arterial de todos los pacientes con EAP debería estar controlada a ≤ 140/90 mmHg <sup>(64)</sup> .	I	A
Los bloqueadores beta no están contraindicados en pacientes con EAP de los miembros inferiores y deberían considerarse en el caso de enfermedad concomitante de las arterias coronarias y/o insuficiencia cardíaca <sup>(69,74)</sup> .	Ila	B
La terapia antiplaquetaria está recomendada para pacientes con EAP sintomática <sup>(60)</sup> .	I	C
La concentración de HbA1c en pacientes con EAP y Diabetes debería mantenerse en ≤ 6.5%.	I	C
Para pacientes con EAP, se recomienda un enfoque multidisciplinario para establecer la estrategia de tratamiento.	I	C

### 4. Cilostazol

El cilostazol es un inhibidor de la fosfodiesterasa III. En un análisis conjunto de nueve ensayos (1.258 pacientes) en el que se compara con placebo<sup>(75)</sup>, se observó una mejoría absoluta de +42,1 m ( $p < 0,001$ ) durante un seguimiento medio de 20 semanas. En otro metaanálisis<sup>(82)</sup>, la distancia máxima recorrida aumentó un promedio de 36 m con 50 mg/día de cilostazol y casi el doble (70 m) con la dosis de 100 mg. La mejora en la calidad de vida también se ha descrito en pacientes que claudican<sup>(76)</sup>. Debido a sus propiedades farmacológicas, no se debe administrar en caso de insuficiencia cardíaca. Los efectos secundarios más frecuentes son cefalea, diarrea, mareo y palpitaciones.

### 5. Naftidrofurilo

El naftidrofurilo está disponible en Europa desde hace varios años. Es un antagonista del receptor de 5-hidroxitriptamina tipo 2 que reduce la cantidad de eritrocitos y la agregación plaquetaria. Se examinó la eficacia del naftidrofurilo en un metaanálisis con cinco estudios que incluyeron 888 pacientes: la distancia recorrida a pie, sin dolor aumentó significativamente en 26% frente al placebo<sup>(77)</sup>. Un reciente análisis Cochrane<sup>(78)</sup> ha confirmado este efecto positivo en la claudicación intermitente. La calidad de vida mejoró también con el tratamiento con naftidrofurilo<sup>(79)</sup>. Leves trastornos gastrointestinales es el efecto secundario observado con más frecuencia.

### 6. Pentoxifilina

Este inhibidor de la fosfodiesterasa es uno de los primeros fármacos que demostró que mejoran la deformidad de los glóbulos blancos y rojos y, como consecuencia, disminuyen la viscosidad de la sangre. En un reciente metaanálisis<sup>(59)</sup> en el que participaron 788 pacientes, se documentó un aumento significativo de la máxima distancia recorrida (+59 m).

### 7. Carnitina y propionil-L-carnitina

Es probable que estos fármacos afecten al metabolismo del músculo isquémico. En dos ensayos multicéntricos<sup>(80,81)</sup>, el propionil L-carnitina mejoró la distancia recorrida a pie y la calidad de vida más que el placebo. Se espera que los

ensayos adicionales evalúen su eficacia en grupos amplios de pacientes.

### 8. Buflomedil

El buflomedil puede causar inhibición de la agregación plaquetaria y mejorar la deformación de los glóbulos rojos; también tiene efectos adrenolíticos 1 y 2. En un reciente estudio controlado con placebo y 2.078 pacientes<sup>(82)</sup>, se demostró mejoría sintomática significativa. No obstante, en un reciente metaanálisis<sup>(83)</sup> se ha calificado éstos resultados como «moderadamente» positivos, con cierto grado de sesgo en la publicación. La franja terapéutica de las dosis es estrecha, con riesgo de convulsiones<sup>(84)</sup>. Recientemente, algunos países europeos han retirado del mercado el buflomedil por los potenciales efectos adversos importantes y las dudas sobre sus beneficios.

### 9. Otros tratamientos

Otros agentes farmacológicos evaluados son el inositol, los proteoglicanos y las prostaglandinas. Aunque se observan resultados positivos, se precisa de confirmación ulterior. Un reciente metaanálisis no ha mostrado mejora significativa en la distancia recorrida a pie con el uso de ginkgo biloba<sup>(85)</sup>. La compresión neumática intermitente puede ser un tratamiento relevante de la EAP de extremidades inferiores sintomática. En una revisión<sup>(86)</sup>, se describieron datos concordantes en varios estudios que mostraban un aumento en el flujo (13-240%) en las arterias poplíteas o infrageniculares. El dolor en reposo y la distancia recorrida a pie también mejoraron. En un pequeño ensayo aleatorizado reciente, en el que se comparó un dispositivo portátil para compresión neumática intermitente con el mejor tratamiento médico, la distancia máxima recorrida a pie mejoró en 50% (90 m)<sup>(87)</sup>.

### Tratamiento endovascular

La revascularización endovascular para el tratamiento de pacientes con EAP de miembros inferiores ha evolucionado rápidamente durante la última década, y ahora se puede ofrecer como una opción de tratamiento menos invasiva, a un mayor número de pacientes. Cada vez son más los centros a favor de un primer abordaje endovascular en éstos pacientes, debido a la baja morbilidad y mortalidad

en comparación con la cirugía vascular, reservando ésta última en caso de fracaso. La estrategia de tratamiento óptima entre la intervención endovascular y la quirúrgica se debate con frecuencia debido a la falta de estudios controlados, con poder estadístico. Asimismo, debido al rápido desarrollo, es difícil llevar a cabo una evaluación exhaustiva de las nuevas opciones de tratamiento endovascular en estudios clínicos diseñados adecuadamente. Otro problema es la falta de definiciones uniformes sobre el objetivo, lo que hace que la comparación directa entre los estudios resulte difícil<sup>(88)</sup>.

La selección de la estrategia de revascularización más adecuada debe determinarse en función de cada caso, en un centro vascular especializado, en estrecha colaboración con un especialista endovascular y un cirujano vascular. Las principales puntos que tener en cuenta son la idoneidad de las características anatómicas (**Tabla 5**), las comorbilidades, la disponibilidad, la experiencia local y las preferencias del paciente.

Aunque la revascularización está indicada en pacientes con isquemia crítica de las extremidades, las pruebas del beneficio del tratamiento endovascular, a largo plazo, sobre el ejercicio supervisado y el mejor tratamiento médico, no son concluyentes, sobre todo en pacientes con claudicación de leve a moderado<sup>(89)</sup>. No obstante, los avances en el tratamiento endovascular en EAP de las extremidades inferiores han llevado a muchos médicos a considerar indicaciones menos convencionales para la intervención percutánea. La revascularización endovascular también está indicada en pacientes con claudicación limitante del estilo de vida, cuando las características clínicas indican una probabilidad razonable de mejoría sintomática con respuesta inadecuada a la terapia conservadora, en las lesiones aortoiliacas aún sin tratamiento conservador inicial extensivo.

El principal contratiempo de las intervenciones endovasculares en comparación con la cirugía, es la menor permeabilidad del vaso a largo plazo. La permeabilidad primaria tras la angioplastia es mayor en lesiones de la arteria iliaca común y menor a nivel distal, con presencia de lesiones

## ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA DE EXTREMIDADES INFERIORES. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

múltiples y difusas, con una permeabilidad de mala calidad, con diabetes e insuficiencia renal. Actualmente no hay un método establecido, además de la implantación de stents, para mejorar al menos la permeabilidad intermedia de la angioplastia. El uso de los balones liberadores de fármacos parece prometedor; no obstante, los escasos datos actuales no justifican su recomendación.

En general, las intervenciones endovasculares no están indicadas como terapia profiláctica en

Tabla 5. Clasificación de la lesión según el *TransAtlantic Inter Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) (Norgren et al)*.

Tipo de Lesión	Descripción
<b>Tipo A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estenosis unilateral o bilateral de AIC (Arteria Iliaca Común).</li> <li>• Estenosis de la AIE (Arteria Iliaca Externa) unilateral o bilateral pequeña y corta (<math>\leq 3</math> cm).</li> </ul>
<b>Tipo B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estenosis corta (<math>\leq 3</math> cm) de la aorta infrarrenal</li> <li>• Oclusión de la AIC unilat.</li> <li>• Estenosis simple o múltiple de 3-10 cm que afecta a AIE pero no se extiende a la AFC (Arteria Femoral Común).</li> <li>• Oclusión de la AIE unilateral que no afecta a los orígenes de la Iliaca interna o la AFC.</li> </ul>
<b>Tipo C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oclusión de la AIC bilateral.</li> <li>• Estenosis de la EIA bilateral de 3-10 cm que no se extiende a AFC.</li> <li>• Estenosis de la EIA unilateral que se extiende a la AFC.</li> <li>• Oclusión de la EIA unilateral que afecta al origen de la iliaca interna y de la AFC.</li> <li>• Oclusión de la EIA unilateral calcificada con o sin afeción de los orígenes de a AI interna o la AFC.</li> </ul>
<b>Tipo D</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oclusión infrarrenal aortoiliaca.</li> <li>• Enfermedad difusa que afecta a Ao y ambas arterias ilíacas y requiere tratamiento.</li> <li>• Estenosis múltiple difusa que afecta a la AIE, AFC y AIC, unilateral.</li> <li>• Oclusiones unilaterales tanto d AIC como de AI.</li> <li>• Oclusiones bilaterales de la AIE.</li> <li>• Estenosis iliaca en pacientes con AAA (Aneurisma Aorta Abdominal) que requieren tratamiento no aptos para endoinjerto.</li> <li>• Otras lesiones que requieran cirugía abierta aórtica o iliaca.</li> </ul>

pacientes asintomáticos. Los pacientes sometidos a revascularización endovascular por claudicación o isquemia crítica de las extremidades deben inscribirse en un programa de vigilancia clínica.

Los objetivos principales de la implantación de stents son: a) mejorar un resultado primario insuficiente (estenosis residual, retroceso elástico, disección que limite el flujo), y b) mejorar la permeabilidad a largo plazo. La implantación de stents generalmente debe evitarse en zonas de pliegues (articulaciones de rodillas y caderas), aunque recientemente se han desarrollado stents especiales. La implantación de stents debe evitarse en un segmento apto como posible zona de implantación de un bypass.

### Lesiones poplíteas-femorales

Tipo de Lesión	Descripción
<b>Tipo A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estenosis simple <math>\leq 10</math> cm de longitud.</li> <li>• Oclusión simple <math>\leq 5</math> cm de longitud.</li> </ul>
<b>Tipo B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesiones múltiples (estenosis u oclusiones), cada una <math>\leq 5</math> cm.</li> <li>• Estenosis simple u oclusión <math>\leq 15</math> cm que no afecta a la arteria poplítea infrageniculada.</li> <li>• Lesiones simples o múltiples en ausencia de vasos tibiales continuos para mejorar el tracto de entrada de un bypass distal.</li> <li>• Oclusión muy calcificada <math>\leq 5</math> cm de longitud</li> <li>• Estenosis poplíteas simple.</li> </ul>
<b>Tipo C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estenosis múltiple u oclusiones <math>&gt; 15</math> cm con o sin mucha calcificación.</li> <li>• Estenosis u oclusiones recurrentes que necesitan tratamiento de dos intervenciones endovasculares.</li> </ul>
<b>Tipo D</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oclusión total crónica de AFC o AFS (Arteria Femoral Superficial) (<math>&gt; 20</math> cm y que afecte a la arteria poplíteas).</li> <li>• Oclusión total crónica de la arteria poplíteas y los vasos próximos de trifurcación.</li> </ul>

### 1. Segmento Aortoiliaco

La enfermedad arteriosclerótica obstructiva de la aorta distal y las arterias ilíacas se trata preferiblemente con técnicas endovasculares y se puede recomendar como primera opción para todas las lesiones aortoiliacas de la clasificación TASC tipo A-C.

**Tabla 6. Recomendaciones para la revascularización de pacientes con lesiones aortoiliacas**

Recomendaciones	Clase	Nivel
Cuando la revascularización está indicada, se recomienda una estrategia endovascular como primera opción en todas las lesiones aortoiliacas TASC tipo A-C.	I	C
En manos de un equipo con experiencia, se puede considerar un abordaje endovascular primario en las lesiones aortoiliacas TASC tipo D en pacientes con comorbilidades graves.	IIb	C
Se puede considerar la implantación primaria de stents en vez de implantación de stents condicionales para las lesiones aortoiliacas.	IIb	C

La baja morbilidad y mortalidad, así como la tasa de éxito de la técnica > 90%, justifican el abordaje endovascular como primera opción. En centros con experiencia, las lesiones TASC tipo D también se tratan primariamente por vía percutánea. La principal limitación para recomendar la estrategia endovascular como primera opción, es la escasa información científica disponible.

El único ensayo aleatorizado que compara la implantación primaria de stents, con la implantación de stent condicional en caso de gradiente de presión persistente tras angioplastia sola, no demostró ningún beneficio de la implantación primaria de stents<sup>(90)</sup>. Según se desprende de anteriores metaanálisis, la implantación de stents puede estar recomendada como terapia primaria para oclusiones y estenosis ilíacas comunes y externas<sup>(103)</sup>. Los índices de permeabilidad con la implantación de stents en las arterias ilíacas se comparan favorablemente con los de la revascularización quirúrgica<sup>(91)</sup>.

La opción de escoger stents expansibles por balón frente a stents autoexpansibles principalmente se determina por la preferencia del operador. Las principales ventajas de los stents expansibles por balón son la mayor fuerza radial y la implantación

más precisa, que es especialmente importante en las lesiones en bifurcación<sup>(92)</sup>. En la arteria ilíaca externa (AIE), se prefiere una estrategia de implantación de stents primaria utilizando los autoexpansibles en lugar de stents condicionales, debido al menor riesgo de disección y retroceso elástico. En caso de duda sobre la importancia hemodinámica de las lesiones ilíacas limítrofes en su morfología, se debería medir los gradientes de presión en reposo y con hiperemia inducida<sup>(93)</sup>.

## 2. Segmento Femoropoplíteo

Uno de los principales problemas que hay con el tratamiento endovascular en este segmento es la elevada prevalencia de enfermedad difusa. Además, distintas fuerzas mecánicas actúan sobre la arteria femoral superficial. Esta arteria se deforma repetidamente en múltiples direcciones por los movimientos de la pierna. Sin embargo, la elevada tasa de éxito de la técnica debida a los desarrollos técnicos y a la gran experiencia del operador, en combinación con el bajo riesgo, hacen del tratamiento endovascular la opción preferida incluso en lesiones femoropoplíteas largas y complejas.

El panorama del tratamiento endovascular de la enfermedad femoropoplíteo ha cambiado por completo con el desarrollo de stents autoexpansibles de nitinol. La estrategia anterior consistía en utilizar stents como opción de tratamiento sólo en caso de fracaso inicial con angioplastia transluminal percutánea (ATP) o recurrencia tardía. No obstante, según un elevado número de estudios aleatorizados, la implantación primaria de stents de nitinol puede recomendarse como la primera línea de tratamiento de las lesiones de la arteria femoral superficial de longitud intermedia debido a la mejoría de la permeabilidad intermedia<sup>(94,95)</sup>. La tasa de reestenosis después de 1-2 años es 20-30% más baja tras la implantación de stents primarios en comparación con la angioplastia.

La decisión de colocar un stent en la arteria femoral superficial se basa principalmente en la indicación clínica de revascularización, la longitud y complejidad de la lesión. En caso de isquemia crítica de las extremidades, la implantación de stents puede aplicarse más liberalmente para salvar

**ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA DE EXTREMIDADES INFERIORES. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.**

la extremidad y curar la úlcera. En el pasado, había gran preocupación por las fracturas del stent. Se han identificado varios factores de riesgo de fractura del stent como: cantidad y longitud de los stents implantados, stents solapados, cantidad de calcificación y técnica de despliegue<sup>(96)</sup>. La mayor resistencia a las fracturas de los stents de última generación en combinación con la producción de stents de nitinol largos (hasta 20 cm de longitud), amplía las posibilidades de tratamientos endovasculares seguros en caso de lesiones más difíciles y complejas.

La reestenosis del stent es el principal contratiempo de la implantación de stents. Hasta la fecha no hay pruebas que confirmen que el diseño del stent influya en la tasa de reestenosis. Una angioplastia aislada con balón de las lesiones por reestenosis tiene un índice de fracaso muy elevado. Se han estudiado otras modalidades de tratamiento, pero no hay ningún ensayo aleatorizado en pacientes con reestenosis del stent que confirme que una técnica es mejor que otra. Algunos estudios han investigado los stents liberadores de fármacos en la arteria femoral superficial, y hasta la fecha no se ha observado ninguna ventaja en comparación con stents de nitinol de metal sin recubrir<sup>(97)</sup>. Los primeros estudios con balones liberadores de fármacos en las arterias femoropoplíteas demostraron una mejora en los índices de permeabilidad a corto plazo en comparación con la simple angioplastia con balón<sup>(98)</sup>. Los stents recubiertos (injertos con stent) son una opción posible para el tratamiento de las lesiones complejas de la arteria femoral superficial, con resultados comparables a los de la cirugía de revascularización femoropoplítea protésica por encima de la rodilla<sup>(99)</sup>.

**3. Arterias Infrapoplíteas**

La mayoría de los pacientes con isquemia crítica de las extremidades tiene enfermedad multisegmental que afecta las arterias infrapoplíteas. Por lo tanto, salvar la extremidad es la indicación primaria para el tratamiento endovascular de las lesiones infrapoplíteas, aunque la angioplastia de estas arterias no suele estar indicada en pacientes con claudicación intermitente. Cada vez hay más pruebas que avalan la recomendación de hacer una angioplastia

**Tabla 7. Recomendaciones para la revascularización de pacientes con lesiones femoropoplítea**

Recomendaciones	Clase	Nivel
Cuando la revascularización está indicada, se recomienda una estrategia endovascular como primera opción en todas las lesiones femoropoplíteas TASC tipo A-C.	I	C
Se debería considerar implantación primaria de stent en las lesiones femoropoplíteas TASC tipo B.	Ila	A
Se puede considerar un abordaje endovascular primaria en las lesiones TASC tipo D si el paciente tiene comorbilidades graves y está disponible un intervencionista con experiencia.	Ilb	C

a pacientes con isquemia crítica de las extremidades en quienes al menos se pueda restablecer el flujo en línea recta hasta el pie, en una arteria del tercio medio de la pierna, según el angiograma preintervencional y siempre y cuando estemos ante un caso con comorbilidades graves<sup>(100)</sup>.

La ATP primaria sigue siendo el tratamiento de elección, ya que ofrece resultados clínicos aceptables y el costo del procedimiento es bajo<sup>(101)</sup>. La tasa de extremidades salvadas es definitivamente más alta que la de permeabilidad angiográfica después de una intervención inicialmente exitosa por debajo de la rodilla. Por lo tanto, la permeabilidad a largo plazo no es obligatoria en pacientes con isquemia crítica de las extremidades con mejoría clínica persistente. La implantación de stents en los vasos infrapoplíteos suele reservarse para casos en que los resultados distan de ser óptimos tras la ATP. El uso de stents liberadores de fármacos está asociado a tasas de reestenosis favorables<sup>(294)</sup>; el stent liberador de sirolimus expansible por balón está aprobado en Europa para esta indicación.

**Tratamiento quirúrgico**

La cirugía vascular ofrece distintas técnicas de revascularización para la isquemia de las extremidades inferiores. La cirugía de revascularización ofrece el abordaje quirúrgico más común para la

Tabla 8. Recomendaciones para la revascularización de pacientes con lesiones Infrapoplíteas

Recomendaciones	Clase	Nivel
Cuando se indica revascularización en el segmento infrapoplíteo se debería considerar la estrategia endovascular como primera opción	Ila	C
En las lesiones infrapoplíteas, la angioplastia es la técnica preferida y la implantación debería considerarse solo en caso de ATP insuficiente	Ila	C

enfermedad oclusiva difusa y crea nuevos conductos siguiendo las rutas anatómicas o extraanatómicas. En algunos casos, la endarterectomía local con o sin implantación de parches, puede restaurar la perfusión sanguínea. Se pueden utilizar distintos materiales de injerto. Los injertos autólogos en la vena o la arteria son las mejores opciones, pero no siempre están disponibles o no son aplicables. En estos casos, se consideran los injertos protésicos. Los homoinjertos representan la tercera opción para la sustitución vascular, especialmente en caso de complicaciones infecciosas. Los pacientes con necrosis extensa o gangrena infecciosa, así como los no ambulatorios, pueden verse favorecidos de la amputación primaria. La amputación es el último paso quirúrgico para resolver la isquemia irreversible de las extremidades, y permite que el paciente se recupere con rehabilitación y prótesis. En pacientes críticos, la analgesia adecuada y otras medidas de apoyo pueden ser también la mejor opción. Se pueden considerar otras opciones quirúrgicas adyuvantes. La reconstrucción de la piel es útil para cubrir extensas zonas de tejido perdido. El uso de la simpatectomía lumbar es polémico y no está respaldado por pruebas.

### 1.- Enfermedad aortoiliaca

El bypass aortoiliaco o bifemoral suele recomendarse para la enfermedad aortoiliaca difusa. En algunos casos, cuando el abordaje abdominal es arriesgado, puede considerarse el retroperitoneal modificado o el bypass unilateral con cruce femorofemoral. Otras alternativas quirúrgicas extra anatómicas son los bypass axilo(bi)femorales o torácico(bi)femorales. La estrategia quirúrgica depende del sitio de la lesión y de las posibilidades técnicas. En comparación con el bypass aortofemoral, los bypass extraanatómicos presentan peores índices de permeabilidad y más riesgo de complicaciones.

Los índices primarios de permeabilidad de un bypass aortobifemoral, a los 10 años, está entre 80 y 90%<sup>(102)</sup>.

### 2.- Enfermedad infrainguinal

Cuando la enfermedad infrainguinal es la causa de la claudicación, la conveniencia de la intervención se debate más que con la enfermedad aortoiliaca, en función del nivel de los síntomas, la calidad de la arteria femoral profunda y sus colaterales, así como el estado hemodinámico local. En caso de isquemia crítica de las extremidades, cualquier vaso permeable próximo, como las arterias femorales comunes, ilíacas o las superficiales, las arterias femorales profundas y arterias poplíteas, pueden servir como vaso de entrada para la reconstrucción arterial distal. Los injertos autólogos de vena (injerto de vena reverso o in situ o la vena safena contralateral), ofrecen los mejores resultados en cuanto a permeabilidad<sup>(103)</sup>. Los injertos protésicos pueden utilizarse si la vena autóloga no está disponible. Se describen resultados contradictorios sobre la utilidad de los manguitos de las venas para mejorar la permeabilidad del injerto<sup>(104,105)</sup>. En un reciente metaanálisis<sup>(106)</sup> que contó con datos de siete ensayos contemporáneos (1.521 pacientes), comparó el dacrón con los bypass femoropoplíteos de politetrafluoroetileno, los índices primarios de permeabilidad acumulados fueron similares a los 3 años (60,2% y 53,8%, respectivamente) y a los 5 años (49,2% frente a 38,4%). Agrupando los tres estudios que incluyeron exclusivamente bypass femoropoplíteo por encima de la rodilla, se vio un menor riesgo de oclusión primaria con los injertos de dacrón (HR = 0,71 frente a politetrafluoroetileno; p = 0,003), aunque todavía es pronto y hay que esperar resultados a largo plazo. Los datos conjuntos y ponderados para los índices primarios de permeabilidad a 1, 3 y 5 años para bypass fémoro distal

**ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA DE EXTREMIDADES INFERIORES.  
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.**

(tibial o pedio) son, respectivamente, 85%, 80% y 70% para el bypass venoso y del 70%, 35% y 25% con el injerto protésico. En un ensayo con injertos por encima de la rodilla, los índices primarios de permeabilidad secundarios a los 4 años fueron significativamente mejores con el uso de la vena safena (73% y 90%, respectivamente) en comparación con el politetrafluoroetileno (ambos 47%;  $p < 0,05$ ) y dacrón (54% y 60%; ambos,  $p < 0,01$ ). Dos ensayos que compararon los injertos inversos o in situ de vena safena en la arteria poplítea por encima y por debajo de la rodilla no fueron, en lo que a permeabilidad primaria y secundaria y supervivencia se refiere, muy distintos de los de un miembro intacto. Tres ensayos que compararon el politetrafluoroetileno con la vena umbilical humana obtuvieron índices de permeabilidad secundarios significativamente más elevados con esta<sup>(107)</sup>. Al comparar los injertos de politetrafluoroetileno con y sin un manguito de la vena, no se observó ninguna diferencia en los injertos por encima de la rodilla. No obstante, la permeabilidad primaria para el bypass por debajo de la rodilla fue mayor con una prótesis de politetrafluoroetileno con bypass en el manguito venoso al cabo de 2 años<sup>(103,108)</sup>. Sólo un ensayo aleatorizado ha comparado la angioplastia con el bypass infrainguinal. En el ensayo BASIL (Bypass frente a Angioplastia contra isquemia grave de la pierna), en 452 pacientes con isquemia grave de las extremidades debido a enfermedad infrainguinal, sometidos a angioplastia o bypass infrainguinal. El objetivo primario fue la supervivencia sin amputación. Los puntos finales secundarios incluían mortalidad por todas las causas, morbilidad, reintervención, calidad de vida y gastos de hospital<sup>(109)</sup>. La mortalidad al cabo de 30 días fue similar en ambos grupos (5% para cirugía y 3% para angioplastia). No obstante, la cirugía se asoció a mayor morbilidad (57% frente a 41%), principalmente debido a infarto de miocardio e infección de la herida. Además, la cirugía era más costosa durante el primer año, debido a la estancia más larga en el hospital. La supervivencia sin amputaciones a los 6 meses fue similar con ambas estrategias. Los pacientes a los que se practicó angioplastia presentaron mayor índice de fracasos (20% vs 3% al primer año), lo que resultó en mayores índices de reintervención (27% frente a 17%). Estos resultados

indican que la revascularización quirúrgica es superior a la angioplastia en pacientes con venas de buena calidad para un bypass. Publicaciones recientes, con periodos de seguimiento más largo (3 años)<sup>(92)</sup>, indican que no hubo diferencia significativa en la sobrevida sin amputaciones o general entre las dos estrategias. No obstante, para los pacientes que sobrevivieron durante al menos 2 años, la estrategia de revascularización con cirugía como primera opción, se asoció a aumento significativo en la supervivencia total posterior con tendencia a la mejora en la supervivencia sin amputación. Un ensayo que compara la implantación de stents con bypass protésico femoral por encima de la rodilla, no encontró ninguna diferencia en los índices primarios y secundarios de permeabilidad a los 12 meses<sup>(99)</sup>. Se necesitan más ensayos que comparen la implantación de stents infrainguinales con la cirugía.

Otra reconstrucción quirúrgica infrainguinal es la profundoplastia, la corrección de la estenosis en el origen de la arteria femoral profunda. Puede considerarse como un procedimiento de tracto de entrada, en vez de un bypass distal, en presencia de una entrada proximal excelente, estenosis > 50% en el tercio proximal de la arteria femoral profunda y flujo colateral excelente en los vasos tibiales. La amputación secundaria debe realizarse cuando la revascularización ha fracasado y la reintervención ya no es posible o cuando la extremidad sigue deteriorándose por infección o necrosis, a pesar de un injerto permeable. Los objetivos de la amputación secundaria son: alivio del dolor isquémico, eliminación completa de los tejidos infectados, enfermos o necróticos y fabricación de un muñón adecuado para la deambulacion con prótesis.

**Tabla 9. Recomendaciones para la revascularización quirúrgica de pacientes con enfermedad arterial de los miembros inferiores**

Recomendaciones	Clase	Nivel
Cuando se considera la cirugía para revascularizar lesiones infraílicas, la vena safena autóloga es el injerto de elección <sup>(103,110)</sup> .	I	A

### 3. Vigilancia

Tras cualquier procedimiento de revascularización debe llevarse a cabo la vigilancia clínica que incluye: evaluación clínica y seguimiento de la presión del tobillo. Aunque no existe un protocolo de vigilancia consensuado, la monitorización regular de la extremidad revascularizada puede permitir una pronta intervención profiláctica (p. ej., reparación de un bypass arterial con alto riesgo de oclusión según ecografía dúplex) y mejorar la permeabilidad a largo plazo<sup>(111)</sup>. No obstante, en un ensayo multicéntrico en 594 pacientes con injerto de vena, un programa de vigilancia sistemática con dúplex no demostró beneficios en términos de permeabilidad del injerto y tasa de supervivencia de la extremidad y fue menos económico que la vigilancia clínica<sup>(112)</sup>. La ecografía dúplex puede ser útil para elegir injertos protésicos de alto riesgo, que pueden necesitar anticoagulantes a largo plazo para disminuir el riesgo de trombosis del injerto<sup>(113)</sup>, pero estos datos se basan en series observacionales y requieren ensayos que los confirmen.

### 4. Terapia antiplaquetaria y anticoagulante tras la revascularización

Además de los beneficios potenciales de los agentes antiplaquetarios para disminuir los episodios de ECV mortales o no mortales en pacientes con EAP de extremidades inferiores, también se proponen estos fármacos tras la revascularización para mejorar los índices de permeabilidad. En un metaanálisis de 16 estudios, el efecto de la terapia antiplaquetaria administrada posterior a la cirugía se evaluó en pacientes con bypass infrainguinal<sup>(113)</sup>. El tratamiento antiplaquetario con AAS o una combinación de AAS y dipiridamol, tuvo un efecto general positivo en la permeabilidad primaria 12 meses después del procedimiento (OR = 0,59; IC95%, 0,45- 0,79). El análisis de un subgrupo indicó que era más probable que los pacientes con injerto protésico se beneficiasen de la administración de los inhibidores de plaquetas que los tratados con injertos venosos<sup>(113)</sup>. El ensayo multicéntrico y prospectivo holandés BOA<sup>(114)</sup> distribuyó a 2.690 pacientes con bypass en las extremidades inferiores en dos grupos: anticoagulante (con razón internacional normalizada [INR] objetivo en 3-4,5) frente a terapia antiplaquetaria (AAS 80 mg/día).

Las tasas totales de permeabilidad no difirieron, pero los resultados en un análisis de subgrupo indicó que el anticoagulante oral mejoraba la permeabilidad del injerto de vena en comparación con AAS. Por otra parte, el AAS mejoró la permeabilidad del injerto protésico frente al anticoagulante. En particular, el riesgo de hemorragia importante se encuentra 2 veces por encima en el grupo anticoagulante. En otro ensayo<sup>(115)</sup>, en 665 pacientes sometidos a bypass femoropoplíteo, se indicó AAS (325 mg/día) más warfarina (INR objetivo, 1,4-2,8) o sólo AAS (325 mg/día). Este ensayo no demostró ninguna mejora en términos de permeabilidad del injerto con la terapia dual. No obstante, los resultados favorecen la terapia combinada en pacientes con bypass protésico, aún cuando el riesgo hemorrágico se duplicó. En otro estudio, se comparó warfarina (INR, 2-3) + AAS (325 mg/día) con AAS sola (325 mg/día) en 56 pacientes con injertos venosos de alto riesgo (definidos como un conducto venoso subóptimo con mala permeabilidad arterial y reintervenidos). A los 3 años, las tasas de permeabilidad y extremidad salvada fue significativamente mayor en quienes recibían warfarina y AAS, aún cuando la tasa de hemorragia fue más elevada. Recientemente, el ensayo, doble ciego CASPAR evaluó la eficacia del AAS más clopidogrel frente a AAS sola, para aumentar la permeabilidad primaria, las extremidades salvadas y la supervivencia en pacientes que recibían revascularización con injerto por debajo de la rodilla<sup>(116)</sup>. Entre los 851 pacientes incluidos, casi el 70% tenía un injerto venoso y 30% un injerto protésico. Después de un seguimiento medio de 1 año, en general no se observó diferencia entre los dos grupos en cuanto al resultado primario combinado. El análisis de subgrupo estaba a favor de un efecto beneficioso de clopidogrel + AAS en injertos protésicos. El número necesario para tratar (NNT) con la terapia antiplaquetaria dual para salvar una de las extremidades tras la cirugía por debajo de la rodilla, fue muy bajo, estimado en 10,2 pacientes. Se ha evaluado el papel del anticoagulante después de la ATP con balón infrainguinal e implantación de stents en tres ensayos prospectivos aleatorizados<sup>(117)</sup>. Ninguno de estos ensayos demostró una mejora significativa en la permeabilidad arterial con el uso de la terapia anticoagulante, a la vez que

## ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA DE EXTREMIDADES INFERIORES. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

las complicaciones hemorrágicas aumentaron<sup>(117)</sup>. Aún no se puede recomendar la terapia anticoagulante sistemática tras la ATP de las extremidades inferiores o la implantación de stents.

**Tabla 10. Recomendaciones para la terapia antiplaquetaria y anticoagulante tras la revascularización**

Recomendaciones	Clase	Nivel
La terapia antiplaquetaria con AAS está recomendada ante EAP de miembros inferiores en todos los pacientes con angioplastia para reducir el riesgo de episodios vasculares isquémicos.	I	C
La terapia antiplaquetaria dual AAS y una tienopiridina durante al menos 1 mes está recomendada tras la implantación infrainguinal de stents de metal sin recubrir.	I	C
El tratamiento antiplaquetario con AAS o una combinación de AAS y dipiridamol está recomendado tras la cirugía de bypass infrainguinal <sup>(113)</sup> .	I	A
El tratamiento antitrombótico con antagonistas de la Vitamina K puede considerarse después de trasplante autólogo para bypass venoso infrainguinal <sup>(114)</sup> .	IIb	B
La terapia antiplaquetaria dual de AAS y clopidogrel puede considerarse en caso de bypass con injerto protésico por debajo de la rodilla <sup>(116)</sup> .	IIb	B

### 5. Terapia de células madre y génica para la revascularización

El desarrollo de nuevas terapias para estimular la neovascularización, conocida como angiogénesis terapéutica, se basa en el uso de factores angiogénicos o células madre para promover la revascularización y remodelación de colaterales con el objetivo de mejorar los síntomas y evitar la amputación. Aunque varios ensayos han descrito un alivio de los síntomas isquémicos, mejoría funcional y prevención de amputaciones<sup>(118,119)</sup>, otros no han conseguido confirmar esta temprana promesa de eficacia<sup>(120,121)</sup>.

En el trasplante autólogo de células en humanos, la médula ósea y la sangre periférica son ricas fuentes de células madre y progenitoras. Actualmente la médula ósea es la fuente de células madres más frecuentemente utilizada en los ensayos de reparación clínica, porque es fácil de conse-

guir y no se necesitan complejos pasos de purificación. Otra ventaja es que contiene una variedad de células madre y progenitoras con supuesta superioridad sobre un solo tipo seleccionado de célula progenitora. Con los distintos tipos de células que se puede utilizar para la terapia de células madre, aún no está claro cuáles son las más prometedoras<sup>(122)</sup>. En un reciente metaanálisis de 37 ensayos, la terapia celular autóloga fue eficaz en mejorar los índices indirectos de isquemia, los síntomas subjetivos y los puntos finales duros (curación de la úlcera y amputación); los pacientes con Tromboangieitis Obliterante mostraron mayores beneficios que los pacientes con enfermedad arteriosclerótica de las extremidades inferiores<sup>(122)</sup>.

El estudio TAMARIS es el mayor ensayo, controlado con placebo, de terapia génica en isquemia crítica de las extremidades, que incluyó más de 520 pacientes, de 30 países, con isquemia crítica de las extremidades y lesiones en la piel, no elegibles para revascularización estándar. Este estudio no encontró ninguna diferencia estadística entre los dos grupos en cuanto al objetivo de eficacia primaria sobre

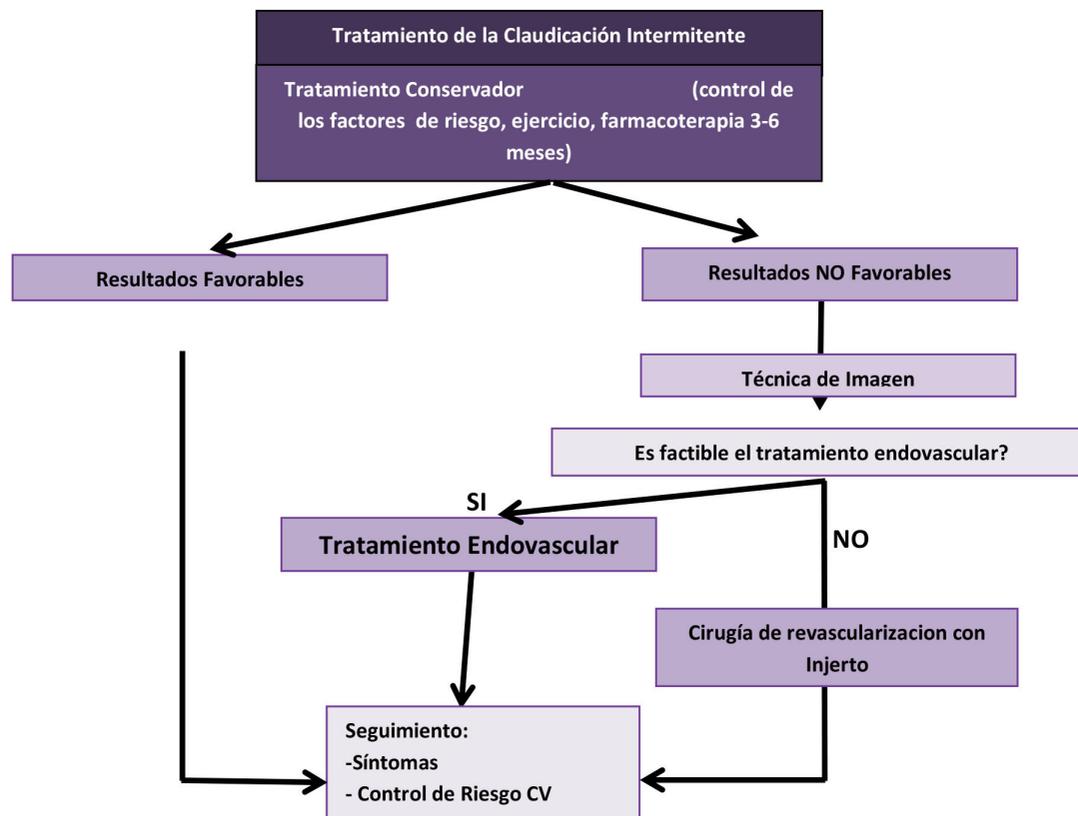
**Tabla 11. Recomendaciones para los pacientes con claudicación intermitente**

Recomendaciones	Clase	Nivel
Está indicada la terapia de ejercicio supervisado <sup>(47)</sup> .	I	A
Está indicada la terapia de ejercicio no supervisado cuando la terapia de ejercicio supervisado no es factible o no está disponible.	I	C
Para los pacientes con claudicación intermitente y síntomas que afectan las actividades cotidianas se puede considerar el tratamiento farmacológico <sup>(87,91,95)</sup> .	IIIb	A
En caso de claudicación intermitente con escasa mejoría tras la terapia conservadora, se debería considerar revascularización.	IIa	C
Para los pacientes con claudicación intermitente discapacitante que afecta sus actividades cotidianas y lesiones causales en aorta-ílfacas, la revascularización (endovascular o quirúrgica) debería considerarse como primera opción terapéutica junto con el tratamiento del factor riesgo.	IIa	C
La terapia con células madre/génica no está indicada.	III	C

muerte o primera amputación importante en la pierna tratada ( 37% frente a 33,2%;  $p = 0,48$ )<sup>(123)</sup>. Actualmente, la terapia génica angiogénica y la

terapia de células madre siguen en investigación y es demasiado pronto para hacer recomendaciones firmes.

Figura 2. Algoritmo para el tratamiento de la claudicación intermitente (Rev Esp Cardiol 2012; 65 (2) ;172).



**Referencias**

1. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg J, McDermott M, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013. 382(9901):1329-40.
2. Kullo IJ, Bailey KR, Kardia SL, Mosley TH, Boerwinkle E, Turner ST, Ethnic differences in peripheralarterial disease in the NHLBI Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study. *Vasc Med* 2003;8(4):237-42.
3. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J* 2014;35:2864-72.
4. Wahlgren CM, Magnusson PK, Genetic influences on peripheral arterial disease in a twin population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:678-82.
5. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297(11):1197-206.
6. Khawaja FJ, Kulli IJ, Novel markers of peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2009;14(4):381-92
7. Chen Q, Smith CY, Bailey KR, Wennberg PW, Kullo IJ. Disease location is associated with survival in patients with peripheral arterial disease. *J Am Heart Assoc* 2013;2(5)
8. Arain FA, Ye Z, Bailey KR, et al. Survival in patients with poorly compressible leg arteries. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(4):400-7.
9. Kannel WB. The demographics of claudication and the aging of the American population. *Vasc Med* 1996;1(1):60-4.
10. Lijmer JG, Hunink MG, Van den Dungen JJ, Loonstra J, Smit AJ. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med Biol*. 1996;22:391-8.
11. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33(Suppl 1):S1-75
12. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CC, Cawood EH, Prescott RJ, et al. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol*. 1992;135:331-40.
13. Criqui MH. Peripheral arterial disease —epidemiological aspects. *Vasc Med*. 2001;6:3-7.
14. Ingolfsson IO, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Thorgeirsson G, Sigfusson N. A marked decline in the prevalence and incidence of intermittent claudication in Icelandic men 1968-1986: a strong relationship to smoking and serum cholesterol—the Reykjavik Study. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:1237-43
15. Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 1992;326:381-6
16. Murabito JM, Evans JC, D’Agostino RB Sr, Wilson PW, Kannel

## ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA DE EXTREMIDADES INFERIORES. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

- WB. Temporal trends in the incidence of intermittent claudication from 1950 to 1999. *Am J Epidemiol.* 2005;162:430-7.
17. Stoffers HE, Rinkens PE, Kester AD, Kaiser V, Knottnerus JA. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *Int J Epidemiol.* 1996;25:282-90.
  18. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA.* 2001;285:2481-5
  19. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet.* 2001;357:1729-37.
  20. Fiehler J, Jansen O, Berger J, Eckstein HH, Ringleb PA, Stingele R. Differences in complication rates among the centres in the SPACE study. *Neuroradiology* 2008;50:1049-53.
  21. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med.* 2006;355:1660-71.
  22. Ricotta JJ, Wall LP, Blackstone E. The influence of concurrent carotid endarterectomy on coronary bypass: a case-controlled study. *J Vasc Surg.* 2005;41:397-401.
  23. Cywinski JB, Koch CG, Krajewski LP, Smedira N, Li L, Starr NJ. Increased risk associated with combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass graft surgery: a propensity-matched comparison with isolated coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006;20:796-802.
  24. Stoffers HE, Kester AD, Kaiser V, Rinkens PE, Kitslaar PJ, Knottnerus JA. The diagnostic value of the measurement of the ankle-brachial systolic pressure index in primary health care. *J Clin Epidemiol.* 1996;49:1401-5.
  25. Baker JD, Dix DE. Variability of Doppler ankle pressures with arterial occlusive disease: an evaluation of ankle index and brachial-ankle pressure gradient. *Surgery.* 1981;89:134-7.
  26. Schroder F, Diehm N, Kareem S, Ames M, Pira A, Zwettler U, et al. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2006;44:531-6.
  27. Koelemay MJ, Den Hartog D, Prins MH, Kromhout JG, Legemate DA, Jacobs MJ. Diagnosis of arterial disease of the lower extremities with duplex ultrasonography. *Br J Surg.* 1996;83:404-9.
  28. Collins R, Cranny G, Burch J, Aguiar-Ibanez R, Craig D, Wright K, et al. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease. *Health Technol Assess.* 2007;11:iii-iv, xi-xiii, 1-184.
  29. Winter-Warnars HA, Van der Graaf Y, Mali WP. Interobserver variation in duplex sonographic scanning in the femoropopliteal tract. *J Ultrasound Med.* 1996;15:421-8.
  30. Koelemay MJ, Legemate DA, Van Gorp JA, De Vos H, Balm R, Jacobs MJ. Interobserver variation of colour duplex scanning of the popliteal, tibial and pedal arteries. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001;21:160-4.
  31. Bandyk DE, Chauvapun JP. Duplex ultrasound surveillance can be worthwhile after arterial intervention. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* 2007;19:354-9.
  32. Ferris BL, Mills JL Sr, Hughes JD, Durrani T, Knox R. Is early postoperative duplex scan surveillance of leg bypass grafts clinically important? *J Vasc Surg.* 2003;37:495-500.
  33. Ouwendijk R, De Vries M, Stijnen T, Pattynama PM, Van Sambeek MR, Buth J, et al. Multicenter randomized controlled trial of the costs and effects of noninvasive diagnostic imaging in patients with peripheral arterial disease: the DIPAD trial. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190:1349-57.
  34. Hingorani A, Ascher E, Marks N. Preprocedural imaging: new options to reduce need for contrast angiography. *Semin Vasc Surg.* 2007;20:15-28.
  35. Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MJ. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2009;301:415-24.
  36. Poon E, Yucel EK, Pagan-Marin H, Kayne H. Iliac artery stenosis measurements: comparison of two-dimensional time-of-flight and three-dimensional dynamic gadolinium-enhanced MR angiography. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;169:1139-44
  37. Clement DL, Van Maele GO, De Pue NY. Critical evaluation of venous occlusion plethysmography in the diagnosis of occlusive arterial diseases in the lower limbs. *Int Angiol.* 1985;4:69-74.
  38. Ho KY, De Haan MW, Kessels AG, Kitslaar PJ, Van Engelshoven JM. Peripheral vascular tree stenoses: detection with subtracted and nonsubtracted MR angiography. *Radiology.* 1998;206:673-81.
  39. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:185-92.
  40. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, Van der Worp HB, De Borst GJ, et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375:985-97.
  41. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2010;363:11-23.
  42. Roffi M, Sievert H, Gray WA, White CJ, Torsello G, Cao P, et al. Carotid artery stenting versus surgery: adequate comparisons? *Lancet Neurol.* 2010;9:339-41.
  43. SSYLVA Study Investigators. Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVA): study results. *Stroke.* 2004;35:1388-92.
  44. Jenkins JS, Patel SN, White CJ, Collins TJ, Reilly JP, McMullan PW, et al. Endovascular stenting for vertebral artery stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:538-42.
  45. Hill MD, Shrive FM, Kennedy J, Feasby TE, Ghali WA. Simultaneous carotid endarterectomy and coronary artery bypass surgery in Canada. *Neurology.* 2005;64:1435-7.
  46. Brown KR, Kresowik TF, Chin MH, Kresowik RA, Grund SL, Hendel ME. Multistate population-based outcomes of combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass. *J Vasc Surg.* 2003;37:32-9.
  47. Dubinsky RM, Lai SM. Mortality from combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass surgery in the US. *Neurology.* 2007;68:195-7.
  48. Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. *Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. Hypertension.* 1998;31:823-9.
  49. Van de Ven PJ, Kaatee R, Beutler JJ, Beek FJ, Woittiez AJ, Buskens E, et al. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomised trial. *Lancet.* 1999;353:282-6.
  50. Webster J, Marshall F, Abdalla M, Dominiczak A, Edwards R, Isles CG, et al. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. *Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. J Hum Hypertens.* 1998;12:329-35.
  51. Van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derck FH, Deinum J, Postma CT, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. *Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. N Engl J Med.* 2000;342:1007-14.
  52. Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2009;361:1953-62.

53. Schwarzwald U, Hauk M, Zeller T. RADAR—a randomised, multi-centre, prospective study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with haemodynamically relevant atherosclerotic renal artery stenosis. *Trials*. 2009;10:60.
54. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, Mali WP, Buskens E, Beek FJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150:840-8, W150-W151.
55. Balzer KM, Pfeiffer T, Rossbach S, Voiculescu A, Modder U, Godehardt E, et al. Prospective randomized trial of operative vs interventional treatment for renal artery ostial occlusive disease (RAOOD). *J Vasc Surg*. 2009;49:667-74.
56. Naylor R, Cuffe RL, Rothwell PM, Loftus IM, Bell PR. A systematic review of outcome following synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass: influence of surgical and patient variables. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003;26:230-41.
57. Kolh PH, Comte L, Tchana-Sato V, Honore C, Kerzmann A, Mauer M, et al. Concurrent coronary and carotid artery surgery: factors influencing perioperative outcome and long-term results. *Eur Heart J*. 2006;27:49-56.
58. Byrne J, Darling RC 3rd, Roddy SP, Mehta M, Paty PS, Kreienberg PB, et al. Combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting in patients with asymptomatic high-grade stenoses: an analysis of 758 procedures. *J Vasc Surg*. 2006;44:67-72.
59. Kougiass P, Kappa JR, Sewell DH, Feit RA, Michalik RE, Imam M, et al. Simultaneous carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting: results in specific patient groups. *Ann Vasc Surg*. 2007;21:408-14.
60. Char D, Cuadra S, Ricotta J, Bilfinger T, Giron F, McLarty A, et al. Combined coronary artery bypass and carotid endarterectomy: long-term results. *Cardiovasc Surg*. 2002;10:111-5.
61. Leng GC, Fowkes FG. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol*. 1992;45:1101-9.
62. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Dolan NC, et al. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA*. 2001;286:1599-606.
63. Stein R, Hriljac I, Halperin JL, Gustavson SM, Teodorescu V, Olin JW. Limitation of the resting ankle-brachial index in symptomatic patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med*. 2006;11:29-33.
64. Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. *J Vasc Surg*. 2008;48:1197-203.
65. Hiatt WR, Cox L, Greenwalt M, Griffin A, Schechter C. Quality of the assessment of primary and secondary endpoints in claudication and critical leg ischemia trials. *Vasc Med*. 2005;10:207-13.
66. Ouriel K, McDonnell AE, Metz CE, Zarins CK. Critical evaluation of stress testing in the diagnosis of peripheral vascular disease. *Surgery*. 1982;91:686-93.
67. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg*. 2000;31:S1-296.
68. Regensteiner JG, Gardner A, Hiatt WR. Exercise testing and exercise rehabilitation for patients with peripheral arterial disease: status in 1997. *Vasc Med*. 1997;2:147-55.
69. Koelemay MJ, Den Hartog D, Prins MH, Kromhout JG, Legemate DA, Jacobs MJ. Diagnosis of arterial disease of the lower extremities with duplex ultrasonography. *Br J Surg*. 1996;83:404-9.
70. Visser K, Hunink MG. Peripheral arterial disease: gadolinium-enhanced MR angiography versus color-guided duplex US—a meta-analysis. *Radiology*. 2000;216:67-77.
71. Quinn SF, Sheley RC, Semonsen KG, Leonardo VJ, Kojima K, Szumowski J. Aortic and lower-extremity arterial disease: evaluation with MR angiography versus conventional angiography. *Radiology*. 1998;206:693-701.
72. Nelemans PJ, Leiner T, De Vet HC, Van Engelsehoven JM. Peripheral arterial disease: meta-analysis of the diagnostic performance of MR angiography. *Radiology*. 2000;217:105-14.
73. Koelemay MJ, Lijmer JG, Stoker J, Legemate DA, Bossuyt PM. Magnetic resonance angiography for the evaluation of lower extremity arterial disease: a metaanalysis. *JAMA*. 2001;285:1338-45.
74. Barnes RW. Noninvasive diagnostic assessment of peripheral vascular disease. *Circulation*. 1991;83:I20-7.
75. Watson L, Ellis B, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD000990.
76. Gardner AW, Poehlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. *JAMA*. 1995;274:975-80.
77. Bendermacher BL, Willigendael EM, Teijink JA, Prins MH. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD005263.
78. Hiatt WR, Wolfel EE, Meier RH, Regensteiner JG. Superiority of treadmill walking exercise versus strength training for patients with peripheral arterial disease. Implications for the mechanism of the training response. *Circulation*. 1994;90:1866-74.
79. Hodges LD, Sandercock GR, Das SK, Brodie DA. Randomized controlled trial of supervised exercise to evaluate changes in cardiac function in patients with peripheral atherosclerotic disease. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2008;28:32-7.
80. Claeys R, Bogaert M, Clement D. Study on the non-drug, conservative treatment of intermittent claudication. *T Geneeskunde*. 1982;38:585-8.
81. Treat-Jacobson D, Bronas UG, Leon AS. Efficacy of arm-ergometry versus treadmill exercise training to improve walking distance in patients with claudication. *Vasc Med*. 2009;14:203-13.
82. Pande RL, Hiatt WR, Zhang P, Hittel N, Creager MA, McDermott M. A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication. *Vasc Med*. 2010;15:181-8.
83. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, et al. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38:463-74.
84. O'Donnell ME, Badger SA, Sharif MA, Young IS, Lee B, Soong CV. The vascular and biochemical effects of cilostazol in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2009;49:1226-34.
85. Lehert P, Comte S, Gamand S, Brown TM. Naftidrofuryl in intermittent claudication: a retrospective analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1994;23 Suppl 3:S48-52.
86. Backer T, Vander Stichele R, Lehert P, Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication: meta-analysis based on individual patient data. *BMJ*. 2009;338:b603.
87. Spengel F, Clement D, Boccalon H, Liard F, Brown T, Lehert P. Findings of the Naftidrofuryl in Quality of Life (NIQOL) European study program. *Int Angiol*. 2002;21:20-7.
88. Brevetti G, Diehm C, Lambert D. European multicenter study on propionyl-L-carnitine in intermittent claudication. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1618-24.
89. Hiatt WR, Regensteiner JG, Creager MA, Hirsch AT, Cooke JP, Olin JW, et al. Propionyl-L-carnitine improves exercise performance and functional status in patients with claudication. *Am J Med*. 2001;110:616-22.
90. Leizorovicz A, Becker F. Oral buflomedil in the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral arterial obstructive disease: a randomized, placebocontrolled, 4-year study. *Circulation*. 2008;117:816-22.
91. De Backer TL, Bogaert M, Vander Stichele R. Buflomedil for

## ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA DE EXTREMIDADES INFERIORES. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

- intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD000988. 270. De Backer TL, Vander Stichele RH, Van Bortel LM. Bias in benefit-risk appraisal in older products: the case of buflomedil for intermittent claudication. *Drug Saf.* 2009;32:283-91.
92. De Buyzere ML, Clement DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008;50:238-63.
93. Shahin Y, Mazari F, Chetter I. Do angiotensin converting enzyme inhibitors improve walking distance in patients with symptomatic lower limb arterial disease? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Surg.* 2011;9:209-13.
94. Bogaert MG, Clement DL. Lack of influence of propranolol and metoprolol on walking distance in patients with chronic intermittent claudication. *Eur Heart J.* 1983;4:203-4.
95. Paravastu SC, Mendonca DA, Da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38:66-70.
96. Nicolai SP, Kruidenier LM, Bendermacher BL, Prins MH, Teijink JA. Ginkgo biloba for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2):CD006888.
97. Labropoulos N, Wierks C, Suffoletto B. Intermittent pneumatic compression for the treatment of lower extremity arterial disease: a systematic review. *Vasc Med.* 2002;7:141-8.
98. De Haro J, Acin F, Florez A, Bleda S, Fernandez JL. A prospective randomized controlled study with intermittent mechanical compression of the calf in patients with claudication. *J Vasc Surg.* 2010;51:857-62.
99. Diehm N, Baumgartner I, Jaff M, Do DD, Minar E, Schmidli J, et al. A call for uniform reporting standards in studies assessing endovascular treatment for chronic ischaemia of lower limb arteries. *Eur Heart J.* 2007;28:798-805.
100. Spronk S, Bosch JL, Den Hoed PT, Veen HF, Pattynama PM, Hunink MG. Intermittent claudication: clinical effectiveness of endovascular revascularization versus supervised hospital-based exercise training—randomized controlled trial. *Radiology.* 2009;250:586-95.
101. Klein WM, Van der Graaf Y, Seegers J, Moll FL, Mali WP. Long-term cardiovascular morbidity, mortality, and reintervention after endovascular treatment in patients with iliac artery disease: The Dutch Iliac Stent Trial Study. *Radiology.* 2004;232:491-8.
102. Bosch JL, Hunink MG. Meta-analysis of the results of percutaneous transluminal angioplasty and stent placement for aortoiliac occlusive disease. *Radiology.* 1997;204:87-96.
103. Kashyap VS, Pavkov ML, Bena JF, Sarac TP, O'Hara PJ, Lyden SP, et al. The management of severe aortoiliac occlusive disease: endovascular therapy rivals open reconstruction. *J Vasc Surg.* 2008;48:1451-7.
104. Grenacher L, Rohde S, Ganger E, Deutsch J, Kauffmann GW, Richter GM. In vitro comparison of self-expanding versus balloon-expandable stents in a human ex vivo model. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2006;29:249-54.
105. Tetteroo E, Van der Graaf Y, Bosch JL, Van Engelen AD, Hunink MG, Eikelboom BC, et al. Randomised comparison of primary stent placement versus primary angioplasty followed by selective stent placement in patients with iliac-artery occlusive disease. Dutch Iliac Stent Trial Study Group. *Lancet.* 1998;351:1153-9.
106. Schillinger M, Sabeti S, Dick P, Amighi J, Mlekusch W, Schlager O, et al. Sustained benefit at 2 years of primary femoropopliteal stenting compared with balloon angioplasty with optional stenting. *Circulation.* 2007;115:2745-9.
107. Dick P, Wallner H, Sabeti S, Loewe C, Mlekusch W, Lammer J, et al. Balloon angioplasty versus stenting with nitinol stents in intermediate length superficial femoral artery lesions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;74:1090-5.
108. Scheinert D, Scheinert S, Sax J, Piorowski C, Braunlich S, Ulrich M, et al. Prevalence and clinical impact of stent fractures after femoropopliteal stenting. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:312-5.
109. Duda SH, Bosiers M, Lammer J, Scheinert D, Zeller T, Oliva V, et al. Drug-eluting and bare nitinol stents for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral artery: long-term results from the SIROCCO trial. *J Endovasc Ther.* 2006;13:701-10.
110. Tepe G, Zeller T, Albrecht T, Heller S, Schwarzwalder U, Beregi JP, et al. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *N Engl J Med.* 2008;358:689-99.
111. Kedora J, Hohmann S, Garrett W, Munschaur C, Theune B, Gable D. Randomized comparison of percutaneous Viabahn stent grafts vs prosthetic femoral-popliteal bypass in the treatment of superficial femoral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2007;45:10-6.
112. Laird JR, Katzen BT, Scheinert D, Lammer J, Carpenter J, Buchbinder M, et al; RESILIENT investigators. Nitinol stent implantation versus balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral artery and proximal popliteal artery: twelvemonth results from the RESILIENT randomized trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3:267-76.
113. Ferraresi R, Centola M, Ferlini M, Da Ros R, Caravaggi C, Assaloni R, et al. Longterm outcomes after angioplasty of isolated, below-the-knee arteries in diabetic patients with critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37:336-42.
114. Conrad MF, Kang J, Cambria RP, Brewster DC, Watkins MT, Kwolek CJ, et al. Infrapopliteal balloon angioplasty for the treatment of chronic occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2009;50:799-805.
115. Siablis D, Karnabatidis D, Katsanos K, Diamantopoulos A, Spiliopoulos S, Kagadis GC, et al. Infrapopliteal application of sirolimus-eluting versus bare metal stents for critical limb ischemia: analysis of long-term angiographic and clinical outcome. *J Vasc Interv Radiol.* 2009;20:1141-50.
116. Chiu KW, Davies RS, Nightingale PG, Bradbury AW, Adam DJ. Review of direct anatomical open surgical management of atherosclerotic aorto-iliac occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;39:460-71.
117. Twine CP, McLain AD. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(5):CD001487.
118. Griffiths GD, Nagy J, Black D, Stonebridge PA. Randomized clinical trial of distal anastomotic interposition vein cuff in infrainguinal polytetrafluoroethylene bypass grafting. *Br J Surg.* 2004;91:560-2.
119. SCAMICOS. PTFE bypass to below-knee arteries: distal vein collar or not? A prospective randomised multicentre study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;39:747-54.
120. Takagi H, Goto SN, Matsui M, Manabe H, Umemoto T. A contemporary metaanalysis of Dacron versus polytetrafluoroethylene grafts for femoropopliteal bypass grafting. *J Vasc Surg.* 2010;52:232-6.
121. Johnson WC, Lee KK. A comparative evaluation of polytetrafluoroethylene, umbilical vein, and saphenous vein bypass grafts for femoral-popliteal aboveknee revascularization: a prospective randomized Department of Veterans Affairs cooperative study. *J Vasc Surg.* 2000;32:268-77.
122. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, et al; BASIL Trial Participants. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: an intention-to-treat analysis of amputation-free and overall survival in patients randomized to a bypass surgery-first or a balloon angioplasty-first revascularization strategy. *J Vasc Surg.* 2010;51:S5-17.
123. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1925-34. Document downloaded from <http://www.elsevier.es>, day 29/07/2017. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited. *Artículo especial / Rev Esp Cardiol.* 2012;65(2):172.e1-e57 49.

## “Infierno Tiroideo”: Otro ejemplo de la frecuente disociación clínica / paraclínica en la Tiroiditis Sub-Aguda de Quervain

*Fernando Carrera, Patricia Pérez, Jeanninne Rodríguez, Neidymar Tejera, Abril Sarmiento,  
José Barbar, Franchesca Rodríguez, Tibusay Artigas, Sabrina Maldera*

Ralls y colaboradores, en la década de los 80 describieron por primera vez el “Infierno Tiroideo” como un patrón de mosaico de distintos colores secundario a las vibraciones tisulares producidas por los shunts arterio – venosos.

Esta descripción coincide con la del eco doppler tiroideo de la paciente aquí presentada (**Figura 1**), de 18 años de edad, sin antecedentes patológicos, quien refiere inicio de enfermedad actual 17 días previos al ingreso con aumento de volumen, rubor y calor en región cervical y episodios eventuales de palpitations autolimitadas y disnea a pequeños esfuerzos, al ingreso FC: 86 lpm, Fr: 18 Rpm, TA: 130/70 mmHg, durante la

evaluación física se evidencian ruidos respiratorios disminuidos en base derecha y crepitantes ipsilaterales con Tope oscilante en + 9 cm, edema grado 1 en miembros inferiores e hiperhidrosis palmar.

Radiológicamente se evidenció velamiento del receso costo-frénico derecho y redistribución del lecho vascular (**Figura 2**).

Se le practicó punción – aspiración, por aguja fina de la glándula tiroides que fue informada como: Tiroiditis Granulomatosa Sub - Aguda de Quervain. Se inició tratamiento con propanolol, furosemida e hidrocortisona, con mejoría clínica de la disnea y palpitations.



\* Servicio de Medicina Interna I, Universidad Central de Venezuela, Hospital Vargas de Caracas, Venezuela.

## **EVESCAM, Conceptos Básicos y Contexto Global**

*Juan P. González-Rivas*

### **Introducción**

El Estudio Venezolano de Salud Cardio-Metabólica (EVESCAM) fue un estudio poblacional, observacional, transversal y de muestreo aleatorio poliestratificado por conglomerados, diseñado para evaluar la salud cardiometabólica de sujetos de  $\geq 20$  años entre julio 2014 y enero 2017<sup>(1,2)</sup>. Para entender el contexto global en el que se desarrolló el EVESCAM y algunos conceptos básicos presentamos esta breve narrativa.

### **Conceptos Básicos**

#### **Prevalencia versus Incidencia**

Ambas definiciones son comúnmente confundidas e intercambiables, cosa que es incorrecta. El EVESCAM es un estudio transversal, los datos aportados son una “fotografía” en el tiempo de una población, permitiéndonos conocer la proporción o prevalencia con la que cierta condición, factor de riesgo o hábito, se presenta en una población en un periodo de tiempo determinado<sup>(3)</sup>, calculándose con la siguiente fórmula:

$$\text{Prevalencia} = \frac{\text{Casos (Factor Riesgo)}}{\text{Población}} \times 100$$

Si la prevalencia es una “fotografía” la incidencia es una “película”, debido a que nos presenta el número de nuevos casos que aparecen en una población en el tiempo (ej. Meses o años)<sup>(3)</sup>, y se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{Incidencia} = \frac{\text{Población al inicio}}{\text{Nuevos Casos (Tiempo)}} \times 100$$

### **Estandarización por Edad**

Otro concepto interesante por entender es la estandarización o ajuste por edad. La prevalencia de la mayoría de los factores de riesgo cambia con la edad, usualmente, a mayor edad mayor prevalencia. Por ello, si el promedio de edad en una muestra obtenida para un estudio es mayor que el promedio de edad para la población general la prevalencia de dicho factor será más elevada (o más baja, dependiendo del caso), impidiendo que su resultado pueda generalizarse al resto de la población. Para evitar este efecto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ofrece una pirámide poblacional mundial con el objetivo de que sea utilizada como modelo (patrón)<sup>(4)</sup>, por lo que se recalcula dicha prevalencia por la proporción de cada grupo etario propuesto por la OMS y de esta manera se permite generalizar a la población los resultados y poder compararlos con los obtenidos en otras parte del mundo.

### **Carga de una Enfermedad**

Cuanto afecta una enfermedad o factor de riesgo a una población puede ser medido como la carga que ella genera sobre su sistema de salud pública. Tradicionalmente representado por los valores de morbilidad o mortalidad. Actualmente el indicador más usado para determinar la carga de una condición es los “Años de Vida Ajustado por Discapacidad” (DALY- Disability-Adjusted Live Year). Son una medida de cuántos años pierde un individuo por incapacidad o muerte prematura con respecto a su “ideal” expectativa de vida<sup>(5)</sup>. Ejemplo: si un hombre tiene una expectativa de vida de 70 años y fallece a los 60 años por un infarto son 10 años de vida perdidos por cardiopatía

isquémica; si además, a los 50 años había presentado un accidente cerebrovascular, se le suman los 10 años que vivió con discapacidad. En total, el sujeto perdió 20 años de vida saludable, 10 por muerte más 10 por incapacidad.

**Contexto Global**

Desde el punto de vista epidemiológico las enfermedades pueden categorizarse en tres grandes grupos: a) comunicables, maternas, neonatal y nutricional; b) no comunicables; y c) accidentales y violentas. La tendencia de salud mundial se dirige a un descenso crudo del número de DALYs en el grupo (a), un aumento crudo del grupo (b), y una estabilización cruda del grupo (c). Sin embargo, la tasa global de DALYs ajustadas por edad y por cada 100.000 habitantes, representando esto la anulación del efecto del envejecimiento y crecimiento poblacional, demuestra una reducción continua y significativa de los tres grupos desde 1990 hasta 2015, demostrando como la salud mundial está mejorando<sup>(6)</sup>.

Las principales cargas de enfermedades globales comparada con la carga Venezolana se presentan en la **tabla 1**. Lamentablemente, la violencia interpersonal, que ocupa la posición 30 mundialmente, es la principal causa de DALY para Venezuela en 2015 (**Tabla 1**).

La carga del grupo de factores de riesgo cardiometabólico se presenta en la **tabla 2**. En Venezuela los hábitos relacionados con el cigarrillo y el consumo de alcohol muestran un comportamiento diferente, el consumo de cigarrillo refleja una menor carga en Venezuela, contrario al mayor consumo de alcohol<sup>(7)</sup>.

**Tendencia Global de los Factores de Riesgo Índice de Masa Corporal**

El promedio ajustado por edad del índice de masa corporal mundial se ha incrementado linealmente desde 1975 a 2014 en ambos sexos; de 21,7 kg/m2 a 24,2 kg/m2 en hombres y 22,1 kg/m2 a 24,2 kg/m2 en mujeres. En consecuencia, la prevalencia de bajo peso descendió durante este periodo de 13,8% a 8,8% en hombres y de 14,6% a 9,7% en mujeres; la obesidad aumentó de 3,2% a 10,8% en

**Tabla 1. Carga de Enfermedades Globales y Venezolanas Representadas en DALY durante 2015<sup>(6)</sup>**

	Global	Venezuela
<b>1</b>	<b>Cardiopatía isquémica</b>	Violencia interpersonal
<b>2</b>	<b>Enfermedad cerebrovascular</b>	<b>Cardiopatía isquémica</b>
<b>3</b>	Infección respiratoria baja	Deficiencia de hierro
<b>4</b>	Dolor de espalda y cuello	Lesiones en la vía
<b>5</b>	Nacimiento pretérmino	Dolor lumbar y de cuello
<b>6</b>	Enfermedades diarreicas	<b>Diabetes</b>
<b>7</b>	Enfermedades del órgano sensorial	Enfermedades del órgano sensorial
<b>8</b>	Encefalopatía neonatal	Anomalías congénitas
<b>9</b>	Lesiones en la vía	<b>Enfermedad cerebrovascular</b>
<b>10</b>	HIV/SIDA	Enfermedad renal crónica
<b>11</b>	<b>Diabetes</b>	...
<b>30</b>	Violencia interpersonal	...

El grupo de patologías relacionadas a condiciones cardiometabólicas evaluadas en el EVESCAM es resaltado en negrita.

**Tabla 2. Carga de los Factores de Riesgo Cardiometabólico Modificables, Globales y Venezolanas Representadas en DALY durante 2015<sup>(7)</sup>**

	Global	Venezuela
<b>1</b>	Presión arterial elevada	<b>1</b> Presión arterial elevada
<b>2</b>	Cigarrillo	<b>2</b> Elevación de la glucemia
<b>3</b>	Elevación de la glucemia	<b>3</b> Elevación del índice de masa corporal
<b>4</b>	Elevación del índice de masa corporal	<b>5</b> Uso de alcohol
<b>7</b>	Colesterol total elevado	<b>6</b> Cigarrillo
<b>9</b>	Uso de alcohol	<b>7</b> Colesterol total elevado

hombres y 6,4% a 14,9% en mujeres, haciendo que el número de sujetos con obesidad aumente de 104 millones a 641 millones durante este periodo<sup>(8)</sup>.

---

## **EVESCAM, CONCEPTOS BÁSICOS Y CONTEXTO GLOBAL**

### **Diabetes**

Desde 1980 a 2014 la prevalencia de diabetes globalmente ha aumentado proporcionalmente a la prevalencia de obesidad, de 4,3% a 9,0% en hombres y de 5,0% a 7,9% en mujeres; representando un aumento de 108 millones a 422 millones. Este crecimiento ha sido más acentuado en países en desarrollo que en países desarrollados<sup>(9)</sup>.

### **Hipertensión**

Los países occidentales de altos ingresos y los del continente Asiático pasaron de tener los valores más altos del mundo en 1975 a los más bajos en el 2015. Aunque el promedio de presión arterial también ha disminuido en las mujeres de Europa Central y Oriental, América Latina y el Caribe, Medio Este y norte de África, se ha incrementado en el Este y Sureste de Asia, Oceanía y África Subsahariana<sup>(10)</sup>. Esta tendencia a la reducción en países de altos y medios ingresos es a pesar del envejecimiento de la población y del aumento del índice de masa corporal. La causa de ello es desconocida, pero podemos plantear que los países de altos y medios ingresos se benefician más de las estrategias de prevención y tratamiento.

### **Conclusión**

Globalmente la salud está mejorando. La epidemia de hipertensión arterial comienza a mostrar reducción a pesar del envejecimiento de la población, pero, la obesidad y la diabetes mantienen un ascenso continuo. En medio de este escenario se desarrolló el EVESCAM, sus resultados nos permitirán conocer nuestra situación epidemiológica relacionada a los factores de riesgo cardiometabólico y poder compararnos con el resto del mundo.

### **Referencias**

1. 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.
2. 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.
3. Lunar L, Serafin M, Da Silva R. Prevalencia del Síndrome Metabólico en Venezuela: el estudio Sind-Met Venezuela. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo* 2006;4:33-4.
4. Marynell Torres, Mery Guerra-Velásquez, Eduardo Reyna-Villasmil, et al. Triglicéridos Plasmáticos en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo. *MedULA* 2007;16:34 - 9.
5. McKay J, M. Eriksen, al. e. *El Atlas del Tabaco*. Atlanta: American Cancer Society. 2006.
6. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1603-58.
7. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1659-724.
8. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) (González-Rivas J.; Nieto-Martínez, R.; Imperia B.; study group members)*. *Lancet* 2016;387:1377-96.
9. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) (González-Rivas J.; Nieto-Martínez, R.; Imperia B.; study group members)*. *Lancet* 2016;387:1513-30.
10. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants (González-Rivas J.; Nieto-Martínez, R.; Imperia B, Eunice Ugel; study group members). *Lancet* 2017;389:37-55.

## Estudio Venezolano de Salud Cardio-Metabólica (EVESCAM). Resultados Generales Presentados en el XVII Congreso Venezolano de Medicina Interna 2017

Ramfis Nieto-Martínez<sup>1,2,\*</sup>, María Inés Marulanda<sup>3,4</sup>, Juan P. González-Rivas<sup>5</sup>,  
Eunice Ugel<sup>6</sup>, Maritza Durán<sup>7</sup>

### Resumen

**Antecedentes:** Ningún estudio ha evaluado la prevalencia nacional de factores de riesgo cardio-metabólico en Venezuela. **Objetivo:** El EVESCAM (Estudio Venezolano de Salud Cardio-Metabólica) fue diseñado para evaluar la prevalencia de los factores de riesgo cardiometabólico en sujetos con  $\geq 20$  años de las 8 regiones del país. **Métodos:** Estudio transversal, fueron reclutados un total de 4,454 participantes entre julio de 2014 y febrero de 2017, usando un muestreo multi-etápico estratificado por conglomerados. Fueron evaluados 3,445 (tasa de respuesta 77,3%), con una pérdida de

datos de sólo 0,7%, para una muestra final de 3,420 participantes. Los datos fueron recolectados en los hogares y en centros de campo de la comunidad por personal entrenado. Luego de firmar el consentimiento informado, se aplicaron cuestionarios (clínicos, demográficos, actividad física, nutricionales y psicológicos), medidas antropométricas (peso, altura y circunferencia abdominal), grasa corporal por bioimpedancia, fuerza de aprehensión de la mano, presión arterial, electrocardiograma y mediciones bioquímicas (Prueba de tolerancia a la glucosa oral y perfil lipídico)<sup>(1,2)</sup>.

- 
- 1 Geriatric Research, Education, and Clinical Center (GRECC), Miami VA Healthcare System, Miami, FL, USA. South Florida Veterans Affairs Foundation for Research & Education. Miami, USA. Telephone: email: nietoramfis@gmail.com
  - 2 Department of Physiology, School of Medicine, Universidad Centro-Occidental "Lisandro Alvarado" and Cardio-metabolic Unit 7, Barquisimeto, Venezuela.
  - 3 Endocrine Associates of Florida, Research Department, Orlando, Florida, USA.
  - 4 Internal Medicine Department, Universidad de Carabobo and Guerra Méndez Medical Center, Valencia, Venezuela.
  - 5 The Andes Clinic of Cardio-Metabolic Studies, Mérida, Venezuela.
  - 6 Public Health Research Unit, Department of Social and Preventive Medicine, School of Medicine, Universidad Centro-Occidental "Lisandro Alvarado", Barquisimeto, Venezuela.
  - 7 Internal Medicine Department, Clínica Avila, Caracas, Venezuela.

**ESTUDIO VENEZOLANO DE SALUD CARDIO-METABÓLICA (EVESCAM). RESULTADOS GENERALES PRESENTADOS EN EL XVII CONGRESO VENEZOLANO DE MEDICINA INTERNA 2017**

Resultados: Prevalencias Crudas y Ajustadas por Edad y Sexo

Factor	Hombres		Mujeres		Total	
	Cruda	Ajustada	Cruda	Ajustada	Cruda	Ajustada
Prevalencia (%)						
Diabetes (glucemia ayunas $\geq 126$ mg/dL o PTGO $\geq 200$ mg/dL o autoreporte)	19,1	14,5	15,2	11,7	16,4	12,4
Prediabetes (gluemia ayunas 100-125 mg/dL o PTGO 140-199 mg/dL)	38,7	37,0	37,0	33,1	37,5	34,3
Hipertensión ( $\geq 140/90$ mmHg o autoreporte)	49,6	37,9	46,3	36,3	47,4	36,7
Hipercolesterolemia ( $\geq 200$ mg/dL)* †	14,9	12	20,9	16	19	14,8
Hipertrigliceridemia ( $\geq 150$ mg/dL)* †	22,5	21,4	19,4	15,8	20,4	17,3
HDL-c bajo ( $<40$ mg/dL)* †	67	68,3	50,7	52,7	55,8	57,4
Obesidad (IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> ) *†	20	20,7	27,3	25,9	25,1	24,4
Sobrepeso (IMC $\geq 25-29$ kg/m <sup>2</sup> ) *†	38,1	36,7	34,3	31,8	35,5	33
Inactividad Física ( $< 150$ min/semana, moderada intensidad)	33,1	29,5	43,4	41,9	40,2	38,2
Fumador Actual *†	16,3	17,5	8,3	6,9	10,8	10

Abreviaturas: HDL-c: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; PTGO: Prueba de tolerancia a la glucosa oral con 75g de glucosa anhidra \*Diferencias estadísticamente significativas en las prevalencias crudas entre géneros  $p < 0,05$ . † Diferencias estadísticamente significativas en las prevalencias ajustadas entre géneros  $p < 0,05$ .

### Conclusión

Con respecto a reportes previos sub-nacionales de Venezuela, en el EVESCAM se observó una prevalencia más elevada de diabetes, prediabetes, hipertensión, inactividad física y colesterol HDL bajo; en contraste con una prevalencia mas baja de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, obesidad y consumo actual de cigarrillos.

### Referencias

1. 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.
2. 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.

## Grupo de estudio EVESCAM. Pasado, presente y futuro

*Ramfis Nieto*

### **El pasado**

En conferencias e introducciones de artículos y tesis se mencionaba frecuentemente que los datos de prevalencia de hipertensión arterial, diabetes, obesidad y otras enfermedades no comunicables y factores de riesgo cardiovascular provenían de otros países, ya que no había datos disponibles en Venezuela. Después de 1999, comenzaron a publicarse datos, pero muchos, como resúmenes en congresos o artículos en revistas no indizadas de menor accesibilidad. En Venezuela, los esfuerzos de muchos investigadores y tesis de estudiantes de medicina se han enfocado en medir la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en poblaciones que acuden a ambulatorios o centros de salud de la comunidad, lo cual limita su representatividad. Además, se carece de una metodología para guiar las inquietudes científicas de estudiantes y noveles investigadores.

Entendiendo la necesidad de generar datos provenientes de la población general, la primera fase de nuestro plan de investigación fue determinar la prevalencia de los factores de riesgo cardiometabólico en Venezuela. Inicialmente, reportamos los hallazgos en una comunidad rural andina<sup>(1,2)</sup>. Posteriormente, coordinando el esfuerzo de varios investigadores nacionales, desarrollamos un estudio transversal sub-nacional llamado Estudio Venezolano de Síndrome Metabólico, Obesidad y

el Estilo de Vida (VEMSOLS por sus siglas en inglés) en el cual fueron evaluados 1.392 adultos de cinco municipios pertenecientes a tres regiones del país. El VEMSOLS fue el primer estudio que reportó la prevalencia de factores de riesgo cardiometabólico (FRCM) en más de una región de Venezuela y se han publicados sus resultados<sup>(3-8)</sup>. Posteriormente, en un intento de recopilar la data disponible en Venezuela, se publicó la prevalencia de FRCM de todos los estudios hasta el 2014<sup>(9)</sup> y se calculó la prevalencia ponderada de algunas de estas condiciones<sup>(10)</sup>.

### **El presente**

La necesidad de datos epidemiológicos representativos de toda Venezuela nos motivó a diseñar y desarrollar un estudio nacional. Así, bajo la estructura organizativa de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna (SVMI) entre el 2014 y 2017 se realizó el Estudio Venezolano de Salud Cardiometabólica (EVESCAM) y se conformó el Grupo de estudio EVESCAM<sup>(11,12)</sup>.

Algunos de los principales resultados son presentados en otro artículo de esta edición. La información generada en el EVESCAM proporcionará las bases del conocimiento para diseñar políticas de prevención en salud cardiometabólica en Venezuela. Además, los datos del VEMSOLS y del EVESCAM han contribuido al análisis global realizado por el Grupo Colaborativo de Factores de Riesgo de Enfermedades No Comunicables (NCD-RisC por sus siglas en inglés) del Colegio Imperial de Londres<sup>(13-17)</sup>. El grupo NCD-RisC es la principal fuente de datos de enfermedades no comunicables de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

1 South Florida Veterans Affairs Foundation for Research & Education and Geriatric Research, Education and Clinical Center (GRECC), Miami VA Healthcare System, Miami, FL, USA.

2 Department of Global Health and Population. Harvard TH Chan School of Public Health. Harvard University, Boston, Massachusetts, USA.

3 Departamento de Fisiología. Decanato de Medicina "Dr. Pablo Acosta Ortiz". Universidad Centro-Occidental "Lisandro Alvarado" y Unidad Cardiometabólica 7, Barquisimeto, Venezuela.

---

## GRUPO DE ESTUDIO EVESCAM. PASADO, PRESENTE Y FUTURO

Con el objetivo de incentivar la investigación y aumentar la productividad, surgió la iniciativa de crear un instructivo que permitiera la participación organizada de colaboradores en la fase de análisis y escritura de manuscritos. Posteriormente, se fue diseñando un modelo de implementación llamado Pirámide de Investigadores<sup>(18)</sup>, y se han incorporado 40 colaboradores de 7 Facultades de Medicina de Universidades nacionales. En el año 2017 fueron presentadas 19 comunicaciones orales en el congreso de la SVMII y 2 publicaciones en revistas indizadas, y se proyecta este año una cantidad superior. Esta estrategia también está siendo implementada internacionalmente y ha provisto un marco conceptual para la incorporación de estudiantes de medicina, profesores e investigadores noveles de la Universidad de Panamá, Clínica Mayo (Rochester), Universidad de Miami Miller y la Escuela Chan de Salud Pública de la Universidad de Harvard.

### Nuestro equipo de investigación

La estructura organizativa del equipo de EVESCAM incluye: (a) Institución coordinadora: Sociedad Venezolana de Medicina Interna (SVMII), Caracas, Venezuela; (b) Centro coordinador: Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" Facultad de Medicina (UCLA) y Unidad Cardiometabólica, Barquisimeto, Venezuela, que también es el Centro Central de Lectura y Análisis de Datos; (c) Centros de campo: Facultades de Medicina de siete universidades nacionales; (d) Investigadores y coordinadores nacionales (n=16); (e) Consultores internacionales (n = 4); (f) Coordinadores regionales (n=11); (g) Coordinadores regionales de reclutamiento (n=13); (h) Reclutadores, entrevistadores y examinadores físicos certificados (n = 215); (i) Personal del Laboratorio Central y procesadores de muestras de sangre (n = 4) y (j) Personal administrativo (n = 1), para un total de 264 miembros. El equipo EVESCAM está integrado por personal totalmente capacitado. Se aplica una preparación rigurosa a los alumnos para que el reclutamiento y las mediciones se puedan llevar a cabo con precisión. El Comité Directivo (compuesto por los investigadores principales y co-investigadores de la institución coordinadora y del centro coordinador) proporciona la dirección científica y los procedi-

mientos del EVESCAM. Además, el grupo de estudio EVESCAM mantiene trabajo colaborativo con investigadores de diversas instituciones en Estados Unidos (Boston, New York, Memphis, Miami, Rochester, San Diego), Perú, Colombia, México, Brasil, España, Ecuador, Panamá, Uruguay, y próximamente en Japón, Irán, Líbano e India.

### El futuro

El enfoque de nuestro grupo de estudio EVESCAM se ha ido moviendo del espectro clínico al epidemiológico. Conocemos que los factores de riesgo fisiológicos y conductuales de enfermedad cardiovascular (ECV) tales como malos hábitos nutricionales, hipertensión arterial, hiperglucemia y obesidad generaron la mayor cantidad de muertes y discapacidad combinadas en Venezuela en año 2015<sup>(19)</sup>. Sin embargo, estos factores están influenciados por las condiciones en las cuales las personas nacen, crecen, viven, trabajan y envejecen, es decir, por los determinantes sociales de salud (DSS)<sup>(20)</sup>. De los DSS, especialmente el estado socioeconómico (ESE) puede modificar el riesgo cardiovascular. Un ESE bajo, medido por el nivel de ingreso y educación se ha asociado con una mayor frecuencia de ECV y diabetes<sup>(21)</sup>. Una revisión sistemática del tema mostró que pertenecer al ESE bajo y/o vivir en un país de medianos/bajos ingresos aumenta el riesgo de desarrollar ECV y diabetes tipo 2<sup>(22)</sup>.

Existe consenso en que la pobreza es la causa subyacente más importante de muertes, enfermedades y discapacidades evitables e interactúa con otros DSS<sup>(23)</sup>. Venezuela enfrenta una difícil situación económica y política con escasez de alimentos y medicinas, lo cual puede empeorar las condiciones socioeconómicas de la población y modificar el riesgo cardiometabólico. Por tanto, nos preguntamos: ¿Hasta qué punto el riesgo de ECV se ha modificado en cada estrato socioeconómico en las condiciones actuales de Venezuela? y nos planteamos el objetivo de evaluar el cambio temporal (2015/2017 al 2018/2019) del riesgo de ECV pronosticado a 10 años en adultos de la cohorte del EVESCAM pertenecientes a cuatro ESE de Venezuela. Nuestra hipótesis es que, en las poblaciones más vulnerables (por ejemplo, ESE más bajo

o de mayor pobreza), se registrará un mayor incremento en el riesgo de ECV a 10 años y/o los factores de riesgo individuales durante este período.

Esta propuesta fue presentada dentro del Programa Lown de Salud Cardiovascular de la Escuela de Salud Pública Chan de la Universidad de Harvard, bajo el título "Efecto del estado socioeconómico sobre el riesgo cardiometabólico en Venezuela: Estudio de cohorte EVESCAM", y el proyecto fue seleccionado entre varios a nivel mundial y galardonado para ser desarrollado entre el 2018 y 2019. Este estudio incorporará nuevos DSS como inseguridad alimentaria, acceso a medicamentos y eventos estresantes de la vida. (<https://www.hsph.harvard.edu/lownscholars/current-lown-projects/>).

### Conclusión

La situación de Venezuela es un modelo natural y la plataforma del EVESCAM ofrece una oportunidad crítica para evaluar el efecto de la situación actual en la salud cardiometabólica de la población. El plan a largo plazo es que el seguimiento de la cohorte EVESCAM se convierta en una herramienta para capturar periódicamente el impacto de los DSS en el riesgo CV en una muestra representativa de todo el país. Nuestro grupo de estudio espera evaluar la eficacia, validar y adaptar el marco de concepto de la Pirámide de Investigadores en diversos contextos. Emulando el exitoso modelo del Sistema de Orquestas de Venezuela, esperamos que la Pirámide de investigadores se establezca como el Sistema de Ciencia de Venezuela contribuyendo a la formación e incorporación de nuevos talentos al mundo científico.

### Referencias

- Nieto-Martínez RE, González JP, García RJ, Ugel E, Osuna D, Salazar L. Prevalencia de hipertensión arterial y dislipidemias en adultos del páramo del estado mérida y su relación con obesidad. Resultados preliminares del estudio vemsols. *Avances Cardiol*. 2011;31:193-200
- González-Rivas J, Nieto-Martínez R, García R, Ugel E, Osuna D, L. S. Prevalencia de síndrome metabólico, obesidad y alteración de la glucemia en ayunas en adultos del páramo del estado mérida, venezuela (estudio vemsols). *Med Interna (Caracas)*. 2012;28:262-267.
- Nieto-Martínez R, Mechanick JI, Brajkovich I, Ugel E, Risques A, Florez H, Gonzalez-Rivas JP. Prevalence of diabetes in three regions of venezuela. The vemsols study results. *Prim Care Diabetes*. 2017.
- González-Rivas J, Brajkovich I, Ugel E, Risquez A, Nieto-Martínez R. Prevalence of dyslipidemias in three regions from venezuela: The vemsols study results. In press. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2018
- 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 vemsols study. *Investigacion clinica*. 2016;57:237 - 245
- González-Rivas J, García-Santiago R, Mechanick J, Nieto-Martínez R. O chimó, uma preparação de tabaco sem fumaça, está associado a uma frequência mais baixa de hipertensão em indivíduos com diabetes tipo 2. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 2017;30:373-379
- González-Rivas J, Nieto-Martínez R, García-Santiago R, Ugel E, Mechanick J. Chimo, a smokeless tobacco preparation, is associated with a higher frequency of type 2 diabetes *Investigacion clinica*. 2017;58:250-258
- Nieto-Martínez R, Gonzalez-Rivas JP, Ugel E, Brajkovich I, Risquez A, Garvey WT, Mechanick JI. Application of the aace/ace advanced framework for the diagnosis of obesity and cardiometabolic disease staging in a general population from 3 regions of venezuela: The vemsols study results. *Endocr Pract*. 2018;24:6-13
- Nieto-Martínez R, Hamdy O, Marante D, Marulanda M, Marchetti A, Hegazi R, Mechanick J. Transcultural diabetes nutrition algorithm (tdna): Venezuelan application. *Nutrients*. 2014;6:1333-1363
- Nieto-Martínez R, Gonzalez-Rivas JP, Lima-Martinez M, Stepenka V, Risquez A, Mechanick JI. Diabetes care in venezuela. *Ann Glob Health*. 2015;81:776-791
- Nieto-Martínez RE, Marulanda MI, Ugel E, Durán M, González JP, Patiño M, López-Gómez L, Monsalve P, Marcano H, Barengo N, Aschner P, Flórez H. Estudio venezolano de salud cardiometabólica (evescam): Descripción general y muestreo. *Med Interna (Caracas)* 2015;31:102-111
- Nieto-Martínez R, Marulanda MI, González-Rivas JP, Ugel E, Durán M, Barengo N, Aschner P, Patiño M, L. L-G, Monsalve P, Marcano H, Florez H. Cardio-metabolic health venezuelan study (evescam): Design and implementation. *Investigacion clinica*. 2017;58:56-69
- 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) (brajkovich, i.; gonzález-rivas j.; nieto-martínez, r.; study group members)*. Published online november 15, 2016 [http://dx.Doi.Org/10.1016/s0140-6736](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736). *The Lancet*. 2016
- A century of trends in adult human height. *Ncd risk factor collaboration (ncd-risc) (brajkovich, i.; gonzález-rivas j.; nieto-martínez, r.; study group members)*. *eLIFE*. 2016;5:1-29
- Worldwide trends in diabetes since 1980: A pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Ncd risk factor collaboration (ncd-risc) (brajkovich, i.; gonzález-rivas j.; nieto-martínez, r.; study group members)*. *Lancet*. 2016;387:1513-1530.
- Effects of diabetes definition on global surveillance of diabetes prevalence and diagnosis: A pooled analysis of 96 population-based studies with 331,288 participants (brajkovich, i.; gonzález-rivas j.; nieto-martínez, r.; study group members). *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:624-637
- Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: A pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Ncd risk factor collaboration (ncd-risc) (brajkovich, i.; gonzález-rivas j.; nieto-martínez, r.; study group members)*. *Lancet* 2016;387:1377-1396
- González-Rivas J, Ugel E, Mechanick J. Pirámide de investigadores del evescam: Un proyecto académico para mejorar la productividad científica en venezuela. *Med Interna (Caracas)* 2017;33:117 - 118
- Global burden disease study 2015. (gbd 2015). Results. Seattle, united states: Institute for health metrics and evaluation (ihme), 2016. Available from: [Http://ghdx.Healthdata.Org/gbd-results-tool](http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool).

---

**GRUPO DE ESTUDIO EVESCAM.  
PASADO, PRESENTE Y FUTURO**

20. Commission on the social determinants of health. Closing the gap in a generation: Health equity through action on the social determinants of health. Final report of the commission on social determinants of health. Geneva: World health organization; 2008.
21. Yu VL, Raphael D. Identifying and addressing the social determinants of the incidence and successful management of type 2 diabetes mellitus in canada. *Can J Public Health*. 2004;95:366-368
22. Sommer I, Griebler U, Mahlkecht P, Thaler K, Bouskill K, Gartlehner G, Mendis S. Socioeconomic inequalities in non-communicable diseases and their risk factors: An overview of systematic reviews. *BMC Public Health*. 2015;15:914
23. Merson MH, Black RE, Mills AJ. *International public health. Diseases, programs, systems, and policies*. Gaithersburg, Maryland: Aspen Publisher, Inc.; 2001.

## Hidroxiclороquina y retinopatía en pacientes reumatológicos

Joseph Alexander González Sapiani, Salvany del Valle Hernández Ramírez,  
Ivette Josefina Montes de Oca Peña

### Resumen

**Objetivo:** relacionar el uso de hidroxiclороquina con la presencia de retinopatía en pacientes reumatológicos. **Métodos:** se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo, de revisión de historias clínicas de pacientes reumatológicos en tratamiento con hidroxiclороquina. Se seleccionaron aquellos con evaluación oftalmológica previa al inicio del tratamiento y estudios como la OCT-SD. Se recolectaron variables clínico epidemiológicas, cálculo de dosis diaria y acumulada del fármaco, y duración del tratamiento.

**Resultados:** se revisaron 150 historias, de las cuales 47 cumplieron con los criterios de inclusión; 44 (93,6%) eran del género femenino y 3 (6,4%) del género masculino. La edad promedio fue de  $47 \pm 14$  años. La hipertensión arterial fue la comorbilidad más frecuente. La patología reumatológica más frecuente fue el Lupus (53,2%). La dosis diaria de hidroxiclороquina fue  $\leq 6,5$  mg/kg/día en los 47 pacientes; el tiempo promedio de consumo fue de 5 años; y la dosis acumulada promedio fue de  $498,5 \pm 503,68$  gramos. Se detectó toxicidad retiniana en 18 pacientes (38,3%), de los cuales: 17(36,2%) tuvo daño precoz y 1 (2,1%) daño moderado. Se observó relación estadística significativa entre toxicidad retiniana y dosis acumulada menores a 1.000 gramos ( $p = 0,032$ ) y un tiempo de consumo mayor o igual a 5 años ( $p = 0,045$ ). **Conclusiones:** las alteraciones iniciales en las capas externas de la retina ayudan a la

detección precoz de toxicidad retiniana por hidroxiclороquina, siendo la OCT-SD un método sensible y fácil de realizar en la práctica clínica.

**Palabras clave:** retinopatía; toxicidad retiniana; hidroxiclороquina; tomografía de coherencia óptica.

### Hydroxychloroquine use and retinopathy in rheumatologic patients

Joseph Alexander González Sapiani, Salvany del Valle Hernández Ramírez, Ivette Josefina Montes de Oca Peña

#### Abstract

**Objective:** To establish the relationship between the use of hydroxychloroquine and retinopathies in rheumatologic patients. **Methods:** This is a retrospective, descriptive study of the medical charts of rheumatologic patients' who were receiving hydroxychloroquine. We selected patients previously seen in ophthalmologic services, and ophthalmologic coherence tomography (SD OCT) had been realized. We collected clinical and epidemiologic variables such as daily doses, accumulated doses and prescription duration. **Results:** we selected 47 medical charts; the female gender is 44 and three gender male. Mean age was  $47 + 14$  years. Hypertension was the most frequent comorbidity. Lupus was the most frequent rheumatologic illness. Hydroxychloroquine daily dose was  $< 6.5$  mg/Kg/day and treatment's mean duration was 5 years; average accumulated dosage was  $498.5 + 503.68$  grs. We established retinal toxicity in 18 patients (38.3%), in which 17 (36.2%) had early damage, and 1(2.1%) had moderated damage. There was a statistical correlation between retinal toxicity and accumulated doses of less than 1.000 grs. ( $p: 0.032$ ) as well as with time of use  $> 5$  years

\* Medicina Interna, Universidad Central de Venezuela, Hospital Domingo Luciani, Caracas, Venezuela

---

## HIDROXICLOROQUINA Y RETINOPATÍA EN PACIENTES REUMATOLÓGICOS

(*p*:0.045) **Conclusions:** *Early alterations of retinal superficial layers help in the detection of early retinal toxicity due to hydroxychloroquine use. OCT-SD is a feasible and sensible study in daily medical practice.*

**Key words:** *retinopathy; retinal toxicity; hydroxychloroquine; rheumatologic patients; OCT-SD.*

### Introducción

La hidroxycloroquina inicialmente empleada como agente antipalúdico, se utiliza en la actualidad principalmente en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico y cutáneo, artritis reumatoide y en menor medida, en otras enfermedades autoinmunes del tejido conectivo. Su prescripción por reumatólogos, dermatólogos y especialistas en enfermedades autoinmunes sistémicas es creciente dada su eficacia y menor toxicidad. La retinopatía por hidroxycloroquina es una entidad que aunque afecta a un pequeño número de personas tratadas con este fármaco, con una incidencia del 0,5-3,5%, conlleva a alteraciones maculares permanentes y en la actualidad, no tiene tratamiento; siendo la única medida terapéutica la retirada del fármaco<sup>(1-2)</sup>.

La retinopatía por hidroxycloroquina se caracteriza por una maculopatía bilateral con la presencia de escotomas para centrales, y en el fondo de ojo la típica se observa la imagen denominada en “ojo de buey”, consistente en un anillo parafoveal de despigmentación del epitelio retiniano, rodeado por un halo de hiperpigmentación. Dado que al principio, la fovea no se ve afectada, la agudeza visual en estos pacientes puede ser normal. No obstante, si el tratamiento con hidroxycloroquina continúa, la atrofia del epitelio pigmentario de la retina y el área de alteración funcional se extienden a la fovea, con la consiguiente pérdida de agudeza visual. En casos avanzados, la degeneración puede afectar a toda la retina con pérdida de la visión periférica y nocturna<sup>(3)</sup>.

El mecanismo por el cual la hidroxycloroquina produce toxicidad retiniana no es bien conocido; sin embargo, se sabe que ésta se une con la melanina en el epitelio pigmentario de la retina, lo cual

contribuye a prolongar su efecto tóxico<sup>(4)</sup>. Una vez instaurada la retinopatía, el cese de la administración de hidroxycloroquina no conlleva a mejoría y en algunos pacientes el deterioro visual puede seguir avanzando durante años. Por ello, la detección precoz de la retinopatía por hidroxycloroquina, es fundamental<sup>(5)</sup>.

La retinopatía por hidroxycloroquina presenta una incidencia baja. El primer caso fue publicado en 1963 por Braum-Vallon<sup>(6)</sup>, estimándose en promedio 47 casos para el 2005 en todo el mundo. Una de las series mayores de pacientes reumatológicos, estudiada hasta el momento y, realizada en la región sur del estado de California en Estados Unidos, ha mostrado que de 1.207 pacientes tratados con hidroxycloroquina sólo 1 presentó retinopatía, lo que resulta en una incidencia de 0,08%<sup>(7)</sup>. En un estudio posterior realizado en Grecia, con una cohorte oftalmológica de 526 pacientes, la incidencia de retinopatía irreversible por hidroxycloroquina fue del 0,38%<sup>(1)</sup>.

En la actualidad no existen registros sobre incidencia y prevalencia de la toxicidad retiniana por hidroxycloroquina en pacientes con enfermedades del tejido conectivo en nuestro país. Es por ello que el siguiente trabajo de investigación tuvo como objetivo relacionar la presencia de retinopatía asociada al uso de hidroxycloroquina en los pacientes con enfermedades reumatológicas que acuden a la consulta de Medicina Interna del Hospital Dr. Domingo Luciani, con la finalidad de determinar la relación entre la duración y dosis del tratamiento con la aparición de lesión retiniana, para la detección precoz de pacientes con lesión subyacente sin afección de la fovea y cuya visión a este nivel está conservada, previniendo un daño mayor.

### Planteamiento y delimitación del problema

En vista de la baja incidencia de toxicidad retiniana por uso de hidroxycloroquina a nivel mundial, la ausencia de estadísticas nacionales que nos permitan saber la magnitud del problema, la falta de evaluación oftalmológica rutinaria en estos pacientes y la posibilidad de daño irreversible que condiciona disminución de la agudeza visual, afectando la calidad de vida del paciente reumatológico, el

siguiente trabajo de investigación intentó responder y aportar información en relación a ¿cuál es la frecuencia de la retinopatía y su relación con el uso de hidroxycloroquina en los pacientes reumatológicos que acudieron a la consulta de Medicina Interna del Hospital Domingo Luciani en el período 2013-2015?. Así como determinar si ¿el empleo de técnicas oftalmológicas como la tomografía de coherencia óptica permite detectar de forma precoz lesiones iniciales a nivel de la retina, y finalmente, tratar de determinar si existe mayor frecuencia de retinopatía asociada al uso de hidroxycloroquina según la dosis acumulada y la duración del tratamiento.

### **Objetivos**

Relacionar el uso de hidroxycloroquina con la presencia de retinopatía en pacientes reumatológicos de la consulta de Medicina Interna del Hospital Dr. Domingo Luciani durante período 01 de enero del 2013 – 31 de diciembre del 2015.

### **Aspectos éticos**

Se trata de un estudio descriptivo, sin intervención de ningún tipo, por lo tanto se respetan los cuatro principios bioéticos básicos fundamentales de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia. Respetando el secreto médico y la confidencialidad de los pacientes.

### **Métodos**

Se realizó un estudio de tipo descriptivo.

### **Población y muestra**

La población estuvo constituida por pacientes con patología reumatológica que acudieron a la consulta de Medicina Interna del Hospital Domingo Luciani en el periodo comprendido entre 1 enero 2013 – 31 diciembre 2015. El muestreo fue intencional y no probabilístico, y estuvo conformado por la selección de historias clínicas del área de archivo de historias médicas de los pacientes reumatológicos que acudieron a la consulta de Medicina Interna durante el periodo ya mencionado.

### **Criterios de inclusión**

Pacientes con patología reumatológica de cualquier género y edad, que consuman o hayan consu-

mido hidroxycloroquina como parte del tratamiento inmunomodulador para su enfermedad reumatológica de base, evaluados por el servicio de oftalmología y por la consulta de Medicina Interna de nuestro centro en el período ya mencionado.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes sin evaluación oftalmológica.
- Pacientes con alteraciones oftalmológicas previo al inicio del tratamiento con hidroxycloroquina.
- Pacientes con patología reumatológica que acudan a otras consultas.

### **Procedimientos**

El universo de estudio fueron las historias clínicas de los pacientes reumatológicos de la consulta de Medicina Interna registradas en el departamento de historias médicas de la institución, de donde se recogió la información detallada de las variables clínicas y epidemiológicas.

- Se seleccionaron los pacientes reumatológicos que consumían hidroxycloroquina y se dividieron por género.
- Se cuantificó la dosis de hidroxycloroquina consumida por el paciente así como el tiempo de duración del tratamiento, a través de la revisión de la historia clínica.
- Se determinó a través de la revisión de historias clínicas la presencia de alteraciones visuales como: distorsión visual, xeroftalmia, alteraciones en las pruebas de color, o presencia de escotomas reportadas en la historia.
- Se comparó el grupo de pacientes que desarrolló retinopatía con consumo de hidroxycloroquina con el grupo que no la desarrolló a pesar del consumo de dicho medicamento, mediante la revisión de la evaluación oftalmológica presente en la historia clínica de los pacientes seleccionados.
- Se tomaron en cuenta la presencia de alteraciones en la funduscopia, perimetría computarizada 10-2, y sobre todo hallazgos de retinopatía en la tomografía de coherencia óptica. Posteriormente se analizaron los resultados obtenidos.

## HIDROXICLOROQUINA Y RETINOPATÍA EN PACIENTES REUMATOLÓGICOS

### Tratamiento estadístico

Se calculó el promedio y la desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las variables nominales se calcularon sus frecuencias y porcentajes. Las comparaciones de las variables continuas según las variables nominales se hicieron mediante la prueba no paramétrica de Mann Whitney; en el caso de las variables nominales se aplicó la prueba de chi-cuadrado de Pearson, en el caso de las tablas 2x2 se aplicó la prueba exacta de Fisher.

Se consideró como valor significativo si  $p \leq 0,05$ . Los datos fueron analizados con SPSS versión 20. Así mismo se utilizó Statgraphics Centurion 15.2 para la realización de los gráficos.

### Resultados

Fueron revisadas un total de 150 historias registradas en el departamento de historias médicas, del período comprendido entre el 1 de enero del 2013 al 31 de Diciembre del 2015, de las cuales sólo 47 cumplieron con los criterios de inclusión.

En relación con las características epidemiológicas de la población de los 47 pacientes estudiados, 44 (93,6%) eran del género femenino y 3 (6,4%) del género masculino (**Tabla 1**).

El rango de edades estuvo comprendido entre los 22 y 82 años, con una media de  $47 \pm 14$  años (**Tabla 2**) siendo el grupo entre 40 y 60 años (34%) el que tuvo mayor número de pacientes.

La frecuencia de comorbilidades estuvo representada por hipertensión arterial (57%), otros (43%), enfermedad renal crónica (28%) y diabetes mellitus tipo 2 (6%). El grupo de otros incluyó osteoporosis, osteoartritis, hipotiroidismo y neoplasias. La patología reumatológica más frecuente fue el Lupus (53,2%) y síndrome de superposición;(24,5%) siendo el LUPUS el más prevalente dentro de este subgrupo.

Se observó que la mayoría de los pacientes (66%) no refería alteraciones en la esfera oftalmológica. La dosis diaria de hidroxycloroquina (HCQ) fue  $\leq 6,5$  mg/kg/día en los 47 pacientes estudiados; el tiempo promedio de consumo de HCQ fue de  $5,2 \pm 5,6$  años, con un rango de 1 a 33 años (**Tabla 3**).

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes de la muestra de estudio

Variabales	%	Valor absoluto
<b>Género</b>		
Femenino	93,6	44
Masculino	6,4	3
<b>Comorbilidades</b>		
Hipertensión Arterial	57	28
Enfermedad renal crónica	28	13
Diabetes mellitus tipo 2	6	3
Otros*	43	20
<b>Patología Reumática</b>		
Lupus	53,2	26
AR**	4,3	2
Superposición	24,5	12
Sjögren	4,3	2
Artritis indiferenciada	2,1	1
Esclerodermia	2,1	1
Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo	4,3	2
Dermatomiositis	2,1	1
<b>Toxicidad retiniana</b>		
Daño precoz	36,2	17
Daño moderado	2,1	1
No concluyente	8,5	4
Sin daño	53,2	25

\* Osteoporosis, osteoartritis, hipotiroidismo, neoplasias.

\*\* Artritis reumatoide.

Tabla 2. Edad de los pacientes

Edad (años)	
Promedio	47
Desviación Estándar	14
Coefficiente de Variación	29,27%
Mínimo	22
Máximo	82

Tabla 3. Tiempo de Consumo de Hidroxycloroquina

Tiempo de Consumo (años)	
Promedio	5,2
Desviación Estándar	5,46
Coefficiente de Variación	104,96%
Mínimo	1
Máximo	33

La dosis acumulada promedio de HCQ fue de 498,52± 503,68 gramos, con un rango de dosis mínima de 73 gramos y máxima de 2.409 gramos (Tabla 4). La mayor parte de los pacientes manejaron dosis acumuladas entre 300 y 700 gramos (31,9%).

Tabla 4. Dosis Acumulada de HCQ	
Dosis Acumulada de HCQ (gramos)	
Promedio	498,52
Desviación Estándar	503,68
Coefficiente de Variación	101,03%
Mínimo	73
Máximo	2409

Se detectó toxicidad retiniana por OCT-SD en 18 de los 47 pacientes evaluados, lo cual representó el 38,3% de los casos; los cuales se dividieron en dos grupos: daño precoz (36,2%) y daño moderado (2,1%). En 4 (8,5%) pacientes el estudio no fue concluyente (Tabla 1). No se encontró asociación estadística significativa entre los pacientes que presentaron toxicidad retiniana con su edad, presencia de comorbilidades asociadas, el tipo de enfermedad reumatológica y la dosis diaria de HCQ con una  $p > 0,05$ . Por otra parte se pudo observar una relación estadística significativa entre pacientes con toxicidad retiniana y dosis acumulada de HCQ menores a 1.000 gramos ( $p = 0,032$ ) y con un tiempo de consumo del fármaco mayor o igual a 5 años ( $p = 0,045$ ) (Tabla 5).

### Discusión

Nuestro estudio mostró una frecuencia de toxicidad retiniana en pacientes en tratamiento con hidroxiclороquina del 38,3%. Esta frecuencia fue superior a la encontrada en la mayoría de los estudios previos<sup>(1-2,8)</sup>. Esto puede deberse tanto a la ausencia de evaluación estandarizada para la detección de toxicidad retiniana, como a la utilización de nuevos métodos diagnósticos de gran precisión como la OCT-SD que permite una detección precoz. Por otra parte, nuestra población de estudio, al proceder de un entorno de investigación clínica pudiera presentar mayor gravedad, lo que explicaría que la frecuencia de retinopatía sea mayor.

La existencia de patologías sistémicas o específicas que afecten la función hepática o renal, incre-

Tabla 5. Significancia Estadística para retinopatía según grupos de variables

Significancia de Variables	P - Valor	
HTA*	0,44	
DM**	0,301	
ERC†	0,288	
Comorbilidades	Osteoporosis	0,271
	Osteoartritis	0,731
	Hipotiroidismo	0,248
	Neoplasia	0,26
	LES††	0,283
	AR	0,26
Enfermedades Reumatológicas	SJ‡	0,731
	Dermatomiositis	0,26
	EITC‡‡	0,301
	Sarcoidosis	0,431
	ES	0,431
	art ind	0,431
	Superposición	0,881
Dosis diaria de HCQ	0,662	
Dosis acumulada de HCQ	0,032	
Tiempo de Consumo	0,045s	
Edad	0,446s	

\*Hipertensión arterial, \*\*Diabetes mellitus 2, † enfermedad renal crónica, ††lupus eritematoso sistémico, ‡ síndrome de Sjogren, ‡‡ enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, || esclerodermia.

menta la retención tisular del fármaco y en consecuencia el riesgo de toxicidad. Sin embargo, no se encontró relación directa entre la presencia de retinopatía con alteración renal o hepática. Aunque se evidenció mayor frecuencia de retinopatía en pacientes con hipertensión arterial, esta no fue estadísticamente significativa. En contraste con los estudios revisados donde la inducción del estrés oxidativo y disfunción endotelial, en el contexto de la hipertensión arterial, actúan como promotores del daño vascular progresivo y de las complicaciones ateroscleróticas y trombóticas en las paredes vasculares.

Entre los factores de riesgo asociados a toxicidad retiniana por hidroxiclороquina, los más importantes son la duración del tratamiento, la dosis diaria y la dosis acumulada, aunque encontramos resultados contradictorios en los diferentes ensayos. En el presente estudio logramos evidenciar un

---

## HIDROXICLOROQUINA Y RETINOPATÍA EN PACIENTES REUMATOLÓGICOS

amplio rango de dosis acumuladas necesarias para producir retinopatía tóxica, evidenciándose mayor frecuencia de retinopatía con dosis acumuladas menores de 1.000 gramos; siendo esta asociación estadísticamente significativa.

Resultados similares se evidenciaron en los estudios de Mavrrikakis I, et al.<sup>(1-2)</sup> quienes encontraron toxicidad retiniana con dosis acumuladas de 700 y 730 gramos. De igual forma, Ruther K, et al.<sup>(9)</sup> encontraron una alta variabilidad de dosis acumuladas necesarias para producir retinopatía tóxica, siendo en el caso de hidroxiclороquina de 57 a 1.190 gramos. Por último, Jhonson MW y Vine AK<sup>(10)</sup>, no encontraron evidencia de retinopatía en 8 pacientes con dosis acumuladas entre 1.054 y 3.923 gramos; sin embargo, un paciente presentó daño precoz con una dosis acumulada de 600 mgrs.

Pudimos observar una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de toxicidad retiniana con una duración del tratamiento con antipalúdicos igual o mayor a 5 años. Este hallazgo coincide notablemente con los encontrados por Mavrrikakis I, et al.<sup>(1-2)</sup> quienes no encontraron toxicidad en los primeros 5 años de tratamiento con hidroxiclороquina; y Wolfe F, et al.<sup>(11)</sup> quienes encontraron un riesgo de toxicidad bajo en los primeros 7 años de exposición, siendo 5 veces mayor posterior a los 7 años de tratamiento.

En cuanto a las implicaciones clínicas de nuestros hallazgos, a todos los pacientes en los que se detectó toxicidad retiniana se les omitió el tratamiento, cambiando este por un fármaco inmunosupresor según la enfermedad de base y el criterio clínico del médico tratante hasta lograr realizar los estudios complementarios que confirmaran la presencia del daño retiniano.

Nuestro estudio no estuvo exento de limitaciones por el diseño retrospectivo y en el tamaño de la muestra, que pudo condicionar la falta de identificación de factores de riesgo asociados a toxicidad retiniana secundaria a hidroxiclороquina.

En resumen, las alteraciones iniciales en las capas externas de la retina ayudan a la detección

precoz de toxicidad retiniana, siendo especialmente útil ya que la OCT-SD está disponible en nuestro centro, es altamente sensible y fácil de realizar en la práctica clínica como método de pesquisa. En pacientes con OCT-SD alterada, el campo visual con estímulo rojo y la electrorretinografía ayudan a confirmar el diagnóstico en estadios precoces.

### Conclusiones

El presente trabajo constituye el primer estudio sobre retinopatía por hidroxiclороquina realizado en el Hospital General del Este Dr. Domingo Luciani. En cuanto al género predominó el femenino. El promedio de edad estuvo dado por  $47 \pm 14$  años, presentando la mayor cantidad de pacientes el grupo entre 40 y 60 años.

La comorbilidad más frecuente observada fue la hipertensión arterial, así mismo la patología reumatológica más frecuente fue el Lupus seguido por el síndrome de superposición; siendo el RUPUS el más prevalente dentro de este subgrupo.

El tiempo promedio de consumo de HCQ fue de 5 años, con un rango de 1 a 33 años, y la dosis acumulada promedio de HCQ fue de  $498,5 \pm 503,68$  gramos, con un rango de dosis mínima de 73 gramos y máxima de 2.409 gramos.

La mayoría de los pacientes no refirió presencia de alteraciones visuales.

Se observó presencia de toxicidad retiniana por OCT-SD en 18 de los 47 pacientes evaluados, presentando daño precoz la mayoría de ellos; sin embargo en 4 de los pacientes, el estudio no fue concluyente debido alteraciones a la hora de realización de la prueba.

No hubo asociación estadísticamente significativa entre los pacientes que presentaron toxicidad retiniana con la edad, presencia de comorbilidades asociadas, tipo de enfermedad reumatológica ni dosis diarias de HCQ. Por otra parte se pudo observar una relación estadísticamente significativa entre pacientes con toxicidad retiniana y dosis acumulada de HCQ menores a 1.000 gramos y con un tiempo de consumo del fármaco mayor o igual a 5 años.

**Referencias**

1. Mavrikakis I, Sfrikakis PP, Mavrikakis E, Rougas K, Nikolaou A, Kostopoulos C, et al. The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: a reappraisal. *Ophthalmology*. 2003 Jul; 110(7):1321-6. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12867385](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12867385).
2. Mavrikakis M, Papazoglou S, Sfrikakis PP, Vaiopoulos G, Rougas K. Retinal toxicity in long term hydroxychloroquine treatment. *Ann Rheum Dis*. 1996 Mar;55(3):187-9. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1010126pdf/annrheumd00348-041pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1010126pdf/annrheumd00348-041pdf).
3. Mititelu M, Wong BJ, Brenner M, Bryar PJ, Jampol L, Fawzi AA. Progression of hydroxychloroquine toxic effects after drug therapy cessation. New evidence from multimodal imaging. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131:1187-1197. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23887202](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23887202).
4. Ramsey MS, Fine BS. Chloroquine toxicity in the human eye: Histopathologic observations by electron microscopy. *Am J Ophthalmol*. 1972;73:229-235. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4335678](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4335678).
5. Sisternes L, Hu J, Rubin DL, Marmor MF. Localization of damage in progressive hydroxychloroquine retinopathy on and off the drug: inner versus outer retina, parafovea versus peripheral fovea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 May;56(5):3415-26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2602412>
6. Yam JCS, Kwok AKH. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Hong Kong Med J*. 2006;12:294-304. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16912357](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16912357)
7. Levy GD, Munz SJ, Paschal J, Cohen HB, Pince KJ, Peterson T. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1,207 patients in a large multicenter outpatient practice. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1482-1486. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9259429](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9259429)
8. Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythamatosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jun;62(6):775-84. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20535788](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20535788).
9. Ruther K, Foerster J, Berndt S, Schroeter J. [Chloroquine/hydroxychloroquine: variability of retinotoxy cumulative doses]. *Ophthalmologie*. 2007 ;104(10):875-9. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17653725](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17653725).
10. Jhonson MW, Vine AK. Hydroxychloroquine therapy in massive total doses without retinal toxicity. *Am J Ophthalmol*. 1987;104:139-144. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3618711](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3618711).
11. Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythamatosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jun;62(6):775-84. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20535788](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20535788).

## Disfunción tiroidea inducida por amiodarona en pacientes portadores de arritmias

Chien Yang Hung<sup>1</sup>, Raúl E La Salle<sup>1,2</sup>, Ana M Chacín<sup>1,2</sup>, Giuseppina Bracchitta<sup>1,2</sup>, Haydeé Oliveros<sup>1,2</sup>, Mai-Lyng Hung<sup>3</sup>, Amilcar J. Pérez<sup>4</sup>

### Resumen

**Objetivo:** Evaluar la presencia de disfunción tiroidea en pacientes con arritmias cardíacas tratados con Amiodarona (AMD) **Métodos:** se realizó el estudio en 24 pacientes que presentaron arritmias supra-ventriculares o ventriculares tratados con AMD, atendidos en el Servicio de Medicina Interna de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” durante el período julio 2015 – abril 2016. Se les determinaron T3L, T4L y TSH a manera de tamizaje previo a la administración de AMD y fueron citados y divididos en 3 grupos de 3, 6 y 12 meses de tratamiento de AMD con determinación del perfil tiroideo en la consulta. **Resultados:** El hipotiroidismo inducido por AMD (HIA) se presentó en 20,83% (n=5), siendo más frecuente en aquellos pacientes masculinos que tenían 3 meses de tratamiento y que recibían una dosis de 1400 mg/semanal. La tirotoxicosis inducida por AMD (TIA) se presentó en 8,33% (n=2) ambos masculinos con dosis de 1400 mg/semanal. No se encontró asociación entre HIA y TIA con el tiempo, dosis, grupo etario ni género (P>0,05). T3L, T4L y TSH registraron el mayor y menor promedio a los 12 y 3 meses (P< 0,05); 12 y 6 meses; 3 y 12 meses respectivamente. **Conclusión:** La frecuencia de HIA fue de 20,83 % y TIA de 8,33 %. No hubo asociación estadísticamente significativa entre la HIA o TIA con la duración de consumo, dosis, grupo etario ni género. La TSH presentó el mayor promedio a los 3 meses, la T3L y T4L a los 12 meses.

**Palabras clave:** Amiodarona; disfunción tiroidea; arritmia cardíaca.

### Thyroid dysfunction induced by Amiodarone in patient with arrhythmias

Chien Yang Hung<sup>1</sup>, Raúl E La Salle<sup>1,2</sup>, Ana M Chacín<sup>1,2</sup>, Giuseppina Bracchitta<sup>1,2</sup>, Haydeé Oliveros<sup>1,2</sup>, Mai-Lyng Hung<sup>3</sup>, Amilcar J. Pérez<sup>4</sup>

### Abstract

**Objective:** to evaluate the presence of thyroid dysfunction in patients with cardiac arrhythmia who were treated with Amiodarone (AMD). **Methods:** the study was done in 24 patients who were treated for supraventricular or ventricular arrhythmia at the Department of Internal Medicine of Hospital “Dr. Enrique Tejera” in Valencia, Venezuela from July 2015 to April 2016. FT3, FT4 and TSH were measured to the administration of AMD. The patients were divided in 3 groups according to time of use of the drug as follows: 3, 6 and 12 months, and their thyroid function was measured at each of these periods. **Results:** 20.83 % (n=5) presented Amiodarone induced hypothyroidism (AIH), which was more frequent in males at 3 months of treatment and who received 1400 mg weekly. Amiodarone induced thyrotoxicosis (AIT) was found in 8.33% (n=2) also in male patients using 1400mg weekly. There was no association between AIH or AIT and duration, dose of AMD, age or gender. (p>0.05) FT3, FT4 and TSH registered their higher and lower averages on 12 and 3 months (P < 0,05); 12 and 6 months; 3 and 12 months respectively. **Conclusion:** AIH's frequency was 20.83 % and 8.33% for AIT. There was no statistically significant association between AIH or AIT and duration, dose of AMD, age or gender.

\* Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, Valencia, Estado Carabobo, Venezuela.

1. Postgrado de Medicina Interna “José Enrique López”, Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela.  
2. Servicio de Medicina Interna, Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, Valencia, Venezuela.  
3. Centro de Investigación Médica y Biotecnológica de la Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela.  
4. Departamento de Salud Pública y Desarrollo Social, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela.

*TSH average measure was higher at 3 months and the FT3 and FT4 at 12 months.*

**Key words:** *Amiodarone; thyroid dysfunction; heart arrhythmia.*

### Introducción

La Amiodarona (AMD) es un derivado benzo-furánico y su estructura química se asemeja a las hormonas tiroideas con alto contenido de yodo<sup>(1)</sup>. Constituye un potente fármaco antiarrítmico que desempeña un papel muy importante en el manejo de arritmias cardíacas como fibrilación auricular, taquicardia supraventricular paroxística y arritmias ventriculares<sup>(2)</sup>.

Es un fármaco liposoluble; su metabolito activo, la desetilamiodarona (DAMD) se acumula en los tejidos adiposos, pulmón, miocardio y músculo esquelético. Ésta alta fijación tisular deja como consecuencia una vida media de aproximadamente 100 días, con efecto que perdura aún posterior a su discontinuación<sup>(1)</sup>. Es así que produce efectos adversos, y en la esfera endocrina, puede causar disfunción tiroidea inducida por amiodarona (DTIA)<sup>(3,4,5)</sup>.

En Venezuela, es considerable la población de pacientes que padecen de fibrilación auricular (FA), taquicardia supraventricular y otras arritmias ventriculares. Se estima que existen aproximadamente 230.000 casos de FA<sup>(6)</sup>, y muchos de ellos requieren de este fármaco para el control del ritmo o de la frecuencia cardíaca.

En el Servicio de Medicina Interna de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” (CHET), se atienden diariamente pacientes con arritmias cardíacas que requieren del manejo con AMD, tanto en el área de emergencia como en los departamentos de hospitalización y consulta ambulatoria de medicina interna. Por ello, dadas las potenciales reacciones adversas que puedan aparecer con el uso de este medicamento, surge la necesidad de realizar una investigación en esta área para evaluar la presencia de DTIA en los pacientes que acuden a la CHET.

Se han realizado diversos estudios relacionados

a la DTIA. Martino y cols concluyeron que la AMD origina DTIA que podría expresarse en 2 formas: hipotiroidismo (HIA) ó tirotoxicosis inducida por la AMD (TIA). Respecto a la primera, existe un descenso de la T3 libre y T4 libre y aumento de hormona estimulante de la tiroides (TSH); y en la tirotoxicosis, un ascenso de triyodotironina (T3) libre y tiroxina (T4) libre con disminución de la TSH. El HIA y la TIA pueden ocurrir en pacientes sin patologías tiroideas previas como también en individuos con alteraciones tiroideas subyacentes asintomáticas, como tiroiditis de Hashimoto que predispone al HIA y la enfermedad de Graves que lo hace por TIA<sup>(3)</sup>.

Rosene y cols evidenciaron que la DAMD y la AMD son inhibidores no competitivos de la enzima desiodinasa 2, la cual al ser inhibida impide la conversión de T4 libre a T3 libre, habrá menor cantidad de T3 libre, disminuyendo la retroalimentación negativa al hipotálamo y por ende originaría una elevación de TSH<sup>(7)</sup>. Asimismo, Lee y cols observaron en pacientes chinos que existe alta frecuencia de DTIA con 87 (22%) que padecieron de HIA y 24 (6%) desarrollaron TIA; también en este estudio, los individuos que presentaron ascenso del nivel basal de TSH, tuvieron mayores riesgos de sufrir HIA. No hubo diferencia entre los géneros, pero los pacientes jóvenes mostraron mayor riesgo de padecer TIA<sup>(8)</sup>.

Farhan y cols encontraron que el HIA es más frecuente en mujeres con anticuerpos antiperoxidasa tiroidea positivos, por lo cual se debe realizar determinación de perfil tiroideo antes y durante el tratamiento con AMD<sup>(9)</sup>. Uchida y cols encontraron una prevalencia de TIA tipo 2 de 5,8%; No hubo relación de la TIA con el género ni dosis acumulada de AMD y que un inicio de farmacoterapia con AMD antes de los 63,5 años constituye un factor de riesgo para el desarrollo de la mencionada disfunción tiroidea<sup>(10)</sup>.

Cada molécula de AMD posee 2 átomos de yodo y ocupa el 37,5 % de su peso. En una ingesta diaria de 200 mg, 75 mg pertenecen al yodo y diariamente se desiodiniza 10 % de la molécula, lo que se traduciría en la liberación de 7 mg de yodo

## DISFUNCIÓN TIROIDEA INDUCIDA POR AMIODARONA EN PACIENTES PORTADORES DE ARRITMIAS

orgánico a la circulación. Lo anterior representa un exceso de 200 veces el requerimiento diario del mencionado ión<sup>(1)</sup>.

Respecto a su farmacodinamia, es un medicamento antiarrítmico perteneciente a la clase III de fármacos antiarrítmicos por su propiedad de bloquear los canales de potasio. No obstante se ha descubierto que bloquea los canales de sodio y de calcio, y a alta dosis bloquea de forma no competitiva los alfa y beta adrenoceptores. Todos estos mecanismos de acción prolongan en el corazón el período refractario, deprimen la velocidad de conducción a través del nodo atrioventricular y de las vías accesorias en sentido anterógrado y retrógrado. Asimismo, disminuye la frecuencia sinusal (debido al bloqueo beta adrenérgico y del canal de calcio) y prolonga la duración del potencial de acción y del período refractario de todos los tejidos cardíacos y así dificulta la aparición de arritmias por reentrada<sup>(4,11,12)</sup>.

La AMD genera efectos adversos en la tiroides por 2 mecanismos:

- 1. Efecto secundario al yodo:** una sobrecarga de la dosis de yodo produce alteraciones en la síntesis de las hormonas tiroideas y en la autoregulación tiroidea, produciendo por consiguiente HIA o TIA. En el primer caso, se debe a la inhibición de la síntesis de hormonas tiroideas producto del exceso de yodo intratiroideo, lo que se conoce como efecto Wolff-Chaikoff, el cual es habitualmente temporal en sujetos normales, produciéndose un fenómeno de "escape" en aproximadamente dos semanas. No obstante en pacientes con patologías tiroideas subyacentes como tiroiditis autoinmune o bocio, no pueden manejar una sobrecarga de yodo (falla en escape al efecto Wolff-Chaikoff) y esto llevará a un aumento sostenido en los niveles séricos de TSH, lo que podrá ocasionar el crecimiento de la glándula<sup>(3)</sup>.

En el segundo caso de la TIA, el exceso de yodo altera los mecanismos de autoregulación tiroidea, llevando por ende a una autonomía glandular y a una sobreproducción de hormonas tiroideas<sup>(14)</sup>.

- 2. Efectos secundarios a su estructura:** la AMD y la DAMD inhiben las desiodinasas, en donde el bloqueo de la desiodinasa tipo 1 y 2 impide la conversión de T4 libre a T3 libre, genera una disminución de la T3 libre sérica en un 30 % y un incremento de T4 libre y T3 reversa; se produce un aumento del nivel de TSH debido a la inhibición de la desiodinasa tipo 2. Por otra parte, el fármaco disminuye el transporte intracelular de T4 y disminuye la unión de T3 libre a sus receptores y la DAMD presenta efecto citotóxico sobre las células foliculares tiroideas<sup>(7,12)</sup>.

Se conocen 2 tipos de DTIA: HIA y la TIA. El HIA es más frecuente en pacientes con patología tiroidea autoinmune subyacente como Tiroiditis de Hashimoto, en ancianos<sup>(12)</sup>, sexo femenino<sup>(9)</sup> y en zonas con ingesta suficiente de yodo<sup>(16)</sup>. La etiopatogenia indica que se debe al efecto inhibitorio prolongado del yodo y del metabolito activo de AMD, la DAMD sobre la glándula tiroides<sup>(11,12)</sup>. Aparece generalmente entre los 6 a 18 meses del uso de este medicamento. En cuanto a las manifestaciones clínicas, produce el mismo cuadro clínico del paciente con hipotiroidismo pero son más sutiles, como piel seca, letargia, intolerancia al frío e incapacidad de concentración<sup>(1,12)</sup>.

En relación a la TIA, este cuadro ocurre con mayor frecuencia en zonas con ingesta insuficiente de yodo<sup>(15)</sup>, en el sexo masculino y en pacientes relativamente más jóvenes<sup>(10)</sup>. Existen 2 tipos de TIA: la TIA tipo 1 y tipo 2. Con respecto al tipo 1, ocurre en pacientes con patología tiroidea subyacente. En este caso existe aumento de síntesis de hormonas tiroideas debido al exceso del yodo ante la autonomía de la glándula tiroidea (según el efecto de Jow Basedow). Así mismo, se subdivide en 2 subtipos: el tipo A, cuya causa es la sobrecarga de yodo en paciente con bocio multinodular tóxico, y el tipo B en paciente con enfermedad de Graves. Referente a la TIA tipo 2, se debe a la toxicidad química inducida por el propio medicamento. No obstante, generalmente la TIA se genera por etiopatogenias mixtas que imposibilita una clasificación clara<sup>(16)</sup>.

Los pacientes con TIA presentan signos y síntomas del hipertiroidismo como palpitaciones, pérdida del peso, hiperhidrosis, hiperquinesia y diarrea, pero muchos de ellos pueden ser asintomáticos y en ciertas ocasiones se expresa solamente con la aparición o reaparición de una arritmia<sup>(17)</sup>. Muchos de estos cuadros no son diagnosticados por estar enmascarados por el efecto betabloqueante de la AMD<sup>(1)</sup>. Por todo ello, se planteó como objetivo evaluar la presencia de disfunción tiroidea en pacientes con arritmias cardíacas que consumían Amiodarona, atendidos en el Servicio de Medicina Interna de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera durante el período julio 2015 – abril 2016.

**Métodos**

**Pacientes**

Se realizó un estudio de tipo descriptivo y de nivel comparativo, con un diseño no experimental y prospectivo. La población estuvo conformada por pacientes con edades  $\geq 21$  años, que presentaron arritmias supraventriculares o ventriculares, quienes fueron tratados con AMD en el Servicio de Medicina Interna de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera entre julio 2015 – abril 2016. La muestra fue seleccionada de forma no probabilística y dirigida.

Los criterios de inclusión fueron: **1.** Pacientes con edad  $\geq 21$  años; **2.** Presentaron arritmias supraventriculares o ventriculares en tratamiento con AMD y **3.** Pacientes sin patologías tiroideas previas con niveles de T3 libre (T3L), T4 libre (T4L) y hormona estimulante de tiroides (TSH) normales previo al estudio.

Los criterios de exclusión fueron: **1.** Pacientes que padecen de arritmias supraventriculares o ventriculares no tratadas con AMD; **2.** Pacientes a los que no fuera posible determinar los niveles séricos de T3L, T4L y TSH; **3.** Portadores de patología tiroidea; **4.** Pacientes  $< 21$  años y **5.** Administración de otros medicamentos que puedan alterar los niveles séricos de hormonas tiroideas.

Una vez diagnosticada la arritmia en los pacientes, se les extrajo una muestra para análisis de T3L, T4L y TSH a manera de tamizaje previa a la administración de AMD.

Se obtuvo una muestra inicial de 28 pacientes, los cuales fueron citados al azar a los 3, 6 y 12 meses posteriores al inicio de fármaco, a una razón de 13 personas aproximadamente por grupo. No obstante 4 pacientes no acudieron a su respectiva cita, por lo que la muestra final quedó conformada por 24 pacientes. Se procedió a realizar interrogatorio para obtener los datos personales como edad, sexo, fecha y lugar de nacimiento; síntomas relacionados con el HIA y la TIA. Se realizó el examen físico y se diagnosticaron con el apoyo del electrocardiograma el tipo de arritmia cardíaca que ameritó la administración de AMD.

Toda la información fue registrada en un instrumento de recolección de datos representado por una ficha de registro (**Figura 1**) que contiene los siguientes aspectos: datos personales (edad, sexo, dirección, teléfono, fecha y lugar de nacimiento), resultado de electrocardiograma, examen físico, interrogatorio por aparato y sistema, niveles séricos de T3L, T4L y TSH; tiempo y dosis de administración de AMD.

Figura 1. Ficha de registro

**FICHA DE REGISTRO**

DISFUNCION TIROIDEA EN PACIENTES CON ARRITMIAS CARDIACAS TRATADOS CON AMIODARONA "CIUDAD HOSPITALARIA DR. ENRIQUE TEJERA" JULIO 2015- ABRIL 2016

Fecha: \_\_\_\_\_

**1. DATOS PERSONALES**

NOMBRES Y APELLIDOS	SEXO
C.I.	TELEFONOS
LUGAR Y FECHA DE NACIMIENTO	DIRECCION:
EDAD	

**2. ANTECEDENTE PERSONALES**  
 PATOLOGIA CARDIOVASCULAR SI ( ) NO ( )  
 ¿CUAL? \_\_\_\_\_

**3. INTERROGATORIO POR APARATO Y SISTEMA**

TIROTOXICOSIS	HIPOTIROIDISMO
Taquicardia	Piel seca
Palpitación	Letargia
Pérdida del peso	Intolerancia al frío
Hiperhidrosis	Capacidad de concentración alterada
Hiperkinesia	Mixadema
Diarrea	Arritmia
Insuficiencia cardíaca	Otros síntomas
Arritmia	
Otros síntomas:	

**4. EXAMEN FISICO**  
 Frecuencia cardíaca: \_\_\_ lpm Frecuencia respiratoria: \_\_\_ rpm Presión arterial : \_\_\_ mmHg  
 Temperatura: \_\_\_ °C  
 DATOS POSITIVOS: \_\_\_\_\_

**5. ELECTROCARDIOGRAMA**  
 TIPO DE ARRITMIA CARDIACA: \_\_\_\_\_

**6. USO DE AMIODARONA**  
 TIEMPO DE INICIO: \_\_\_\_\_ DOSIS: \_\_\_\_\_  
 SEMANAS ACUMULADAS DE INGESTION : \_\_\_\_\_ SEMANAS

**7. NIVEL SERICO DE HORMONAS TIROIDEAS**  
 Fecha del estudio: \_\_\_\_\_

T3 LIBRE	
T4 LIBRE	
TSH	

## DISFUNCIÓN TIROIDEA INDUCIDA POR AMIODARONA EN PACIENTES PORTADORES DE ARRITMIAS

### Determinación del nivel sérico de hormonas tiroideas

Bajo condiciones de ayuno, se tomaron muestras de sangre venosa 10cc previo al inicio de la administración de la AMD y fueron almacenados en un tubo de ensayo. Se centrifugaron a 2.500 r.p.m por 10 minutos para la obtención del suero, y ulteriormente divididos en 2 alícuotas de 3cc. Una alícuota de la muestra fue utilizada para la determinación de TSH, T3L, T4L y la otra alícuota fue rotulada con nombre y código del paciente y congelada a -40 °C hasta su procesamiento.

Las determinaciones de T3L, T4 L y TSH se realizaron con kit de hormonas tiroideas mediante método de ELISA (Microwells marca ®AccuBind de Monobind Inc. Lake Forest, USA).

En relación a la dosis de AMD administrada, se agruparon los pacientes en 2 grandes grupos: el primer grupo corresponden a aquellos que recibieron dosis de mantenimiento de AMD con 1400 mg semanal (equivalente a 200 mg/día) y en el segundo fueron incluidos los pacientes que recibieron dosis inferior a 1400 mg semanal.

Se definió el HIA la presencia de nivel sérico de TSH > 6,82  $\mu$ UI/mL (rango normal 0,28 – 6,82  $\mu$ UI/mL) con nivel sérico de T3L (rango normal: 1,4 – 4,2 pg/mL) y T4L (rango normal: 0,8 – 2,0 ng/dL) en el límite inferior o bajo. Y se diagnosticó la TIA cuando presenta bajo nivel sérico de TSH acompañado de nivel sérico de T3L y T4L en el límite superior normal o alto.

### Análisis estadísticos

Una vez recopilados los datos se sistematizaron en una tabla maestra en Microsoft ®Excel, para luego mediante el procesador estadístico Statgraphics Plus 5.1 analizarlos con las técnicas de la estadística descriptiva univariada a partir de tablas de distribución de frecuencias y de medias según el objetivo propuesto.

Una vez demostrada la tendencia a la normalidad a través de la prueba de Kolmogorov - Smirnov, a los indicadores del perfil tiroideo se les calculó media aritmética  $\pm$  error estándar, valor

mínimo, máximo y coeficiente de variación, se compararon según el tiempo de consumo de la AMD a través del análisis de varianza (ANOVA) y según la dosis consumida, a través de la prueba de hipótesis para diferencia entre medias (t student).

### Resultados

En los 28 pacientes con arritmia cardíaca, inicialmente incluidos en el estudio, se registró una edad promedio de 67,54 años  $\pm$  2,25; variabilidad promedio de 11,88 años; edad mínima de 39 años, y máxima de 92 años; y un coeficiente de variación de 18% (serie homogénea entre sus datos). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los promedios de edad de ambos géneros ( $t = 0,09$ ;  $P = 0,9320 > 0,05$ ). El grupo de edad más frecuente fue el comprendido entre 61 y 70 años (35,71%  $n=10$ ) seguidos de aquellos pacientes con 71 y 80 años (25%  $n=7$ ). En cuanto al género, predominó el masculino (64,29%  $n=18$ ). El tipo de arritmia más frecuente y en ambos géneros fue la fibrilación auricular con un 64,29% ( $n=18$ ) femenino (6/10) y masculino (12/18). La taquicardia ventricular se encontró en 5 pacientes (17,86%) y fue frecuente en el sexo masculino.

La hormona T3L registró un promedio general de 1,87 pg/mL  $\pm$  0,14; valor mínimo de 1,2 pg/mL; máximo de 3,5 pg/mL; y un coeficiente de variación de 39% (serie moderadamente heterogénea). No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los promedios de edad de ambos géneros ( $t = -1,14$ ;  $P = 0,2659 > 0,05$ ). La T4L registró un promedio general de 1,49 ng/dL  $\pm$  0,10; valor mínimo de 0,8 ng/dL; máximo de 2,8 ng/dL; y un coeficiente de variación de 37% (serie moderadamente heterogénea). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los promedios de edad de ambos géneros ( $t = -0,18$ ;  $P = 0,8585 > 0,05$ ) (Tabla 1).

Se registró un promedio general de TSH de 1,23  $\mu$ UI/mL  $\pm$  0,28; valor mínimo de 0,2  $\mu$ UI/mL; máximo de 6,6  $\mu$ UI/mL y un coeficiente de variación de 118% (serie altamente heterogénea). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los promedios de edad de ambos géneros ( $t = 0,28$ ;  $P = 0,7799 > 0,05$ ). La

Tabla 1. Distribución por grupo etario, género y tipo de arritmia cardíaca

Grupo de edad	Género				Total	
	Femenino		Masculino		f	%
	f	%	f	%	f	%
≤ 50	0	0	1	3,57	1	3,57
51 – 60	3	10,71	3	10,71	6	21,43
61 – 70	2	7,14	8	28,57	10	35,71
71 – 80	4	14,29	3	10,71	7	25
>80	1	3,57	3	10,71	4	14,29
Tipo de arritmia	f	%	f	%	f	%
Fibrilación Auricular	6	21,43	13	46,43	19	67,86
Taquicardia Ventricular	2	7,14	3	10,71	5	17,86
Taquicardia Supraventricular	1	3,57	1	3,57	2	7,14
Fibrilación Ventricular	0	0	1	3,57	1	3,57
Síndrome de Taqui Bradi	1	3,57	0	0	1	3,57
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>35,71</b>	<b>18</b>	<b>64,29</b>	<b>28</b>	<b>100</b>

TSH sólo se presentó elevada en 2 pacientes (8,33%); la T3L se presentó baja en 2 pacientes (8,33%) y alta sólo en 1 (4,17%). La T4L se presentó baja en un 12,50% (3 casos) y sólo un paciente la presentó alta (4,17%)(Tabla 2).

Tabla 2. Frecuencia de las alteraciones de la función tiroideas inducidas por amiodarona.

TSH	f	%
Alto	2	8,33
Normal	22	91,67
T3L	f	%
Alto	1	4,17
Bajo	2	8,33
Normal	21	87,5
T4L	f	%
Alto	1	4,17
Bajo	3	12,5
Normal	20	83,33
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>83,33</b>

De los 24 pacientes que quedaron en la muestra final, 5 presentaron HIA (20,83%) y 2 , TIA (8,33%). Al relacionar la DTIA con el grupo etario y el sexo, se observó que el HIA fue más frecuente en aquellos pacientes con 51 y 70 años (4 casos) y del género masculino (4 casos). La TIA se presentó en sólo 2 pacientes masculinos, uno con menos de 50 años y el otro entre 61 y 70 años. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de DTIA y el grupo etario ( $X^2=15,17$ ; 8 gl;  $P= 0,0560 > 0,05$ ), tampoco según el género ( $X^2=2,52$ ; 2 gl;  $P= 0,2842 > 0,05$ ) (Tabla 3).

Cuando se compararon los valores séricos de T3L, T4L y TSH con el tiempo de ingestión de AMD, se evidenció que la T3L registró el mayor promedio en aquellos pacientes que habían tomado AMD por 12 meses, mientras que el menor promedio lo registraron aquellos con 3 meses de

## DISFUNCIÓN TIROIDEA INDUCIDA POR AMIODARONA EN PACIENTES PORTADORES DE ARRITMIAS

Tabla 3. Relación entre la presencia de disfunciones tiroideas inducidas por amiodarona según grupo etario y sexo

Alteración Grupo etario	Sano		Hipotiroidismo		Tirotoxicosis		Total	
	f	%	f	%	f	%	f	%
≤ 50	0	0	0	0	1	4,17	1	4,17
51 – 60	4	16,67	2	8,33	0	0	6	25
61 – 70	7	29,17	2	8,33	1	4,17	10	41,67
71 – 80	5	20,83	0	0	0	0	5	20,83
>80	1	4,17	1	4,17	0	0	2	8,33
Género	f	%	f	%	f	%	f	%
Femenino	8	33,33	1	4,17	0	0	9	37,5
Masculino	9	37,5	4	16,67	2	8,33	15	62,5
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>70,83</b>	<b>5</b>	<b>20,83</b>	<b>2</b>	<b>8,33</b>	<b>24</b>	<b>100</b>

consumo, siendo tal diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0,05$ ). En cuanto a la T4L, aunque el mayor promedio lo registraron aquellos pacientes que ya llevaban 12 meses consumiendo AMD mientras que el menor promedio lo registraron aquellos pacientes con 6 meses de consumo, tal diferencia no fue estadísticamente significativa ( $P > 0,05$ ). En cuanto a la hormona TSH, el mayor promedio lo registró el grupo de pacientes que llevaba consumiendo AMD por 3 meses, sin embargo tal diferencia no fue estadísticamente significativa ( $P > 0,05$ )(Tabla 4).

Al clasificar la presencia de alteraciones del perfil tiroideo según la dosis de AMD, los 2 pacientes con niveles de TSH alto recibían dosis de 1400 mg/semana. De los dos pacientes con niveles de T3L bajos, uno recibía 1400 mg/semana y el otro menos de 1400 mg/semana. De los 3 pacientes que presentaron niveles bajos de T4L, 2 casos recibían dosis de 1400 mg/semana y uno solo menos de 1400 mg/semana. No se registraron diferencias estadísticamente significativas entre los promedios de los

valores séricos del perfil tiroideo según la dosis de amiodarona consumida ( $P > 0,05$ )(Tabla 5).

Asimismo al clasificar la presencia de DTIA según el tiempo de consumo y la dosis recibida, se evidenció que el HIA se presentó en un 20,83% (5 casos), siendo más frecuente en aquellos pacientes que tenían 3 meses consumiendo el fármaco (4 casos) y que recibían una dosis de 1400 mg/semana (4 casos). La TIA se presentó en sólo 2 pacientes (8,33%), de los cuales uno, tenía 3 meses y el otro 12 meses consumiendo el fármaco; además ambos recibían una dosis de 1400 mg/semana. Sin embargo no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre las variables de estudio ( $P > 0,05$ ) Tiempo ( $X^2=3,41$ ; 4 gl;  $P= 0,4916 > 0,05$ ). Dosis ( $X^2=0,91$ ; 2 gl;  $P= 0,6345 > 0,05$ )(Tabla 6).

Ninguno de los pacientes con HIA ( $n=5$ , 20,83%) presentó el cuadro clínico clásico de hipotiroidismo, y tampoco se evidenció bocio; 2 presentaron elevación de la TSH acompañada de T3L y T4L bajos; 3 con T4L bajo, TSH aún normal y uno de ellos con T3L bajo; a 3 se le realizó nueva determinación de hormonas tiroideas 3 meses después, con normalización de los mismos, no se suspendió la AMD; se suspendió la AMD a 1 cambiándolo a un betabloqueante para el manejo de la fibrilación auricular y 1 falleció de forma súbita.

De los pacientes que presentaron TIA 8,33% ( $n=2$ ), 1 presentó los signos y síntomas de hipertiroidismo: taquicardia, palpaciones, pérdida de

Tabla 4. Comparación de los valores séricos de T3L, T4L y TSH con el tiempo de ingestión de amiodarona.

Tiempo de ingestión	3 meses	6 meses	12 meses	F	P valor
	$\bar{X} \pm Es$ (n=13)	$\bar{X} \pm Es$ (n=3)	$\bar{X} \pm Es$ (n=8)		
T3L	1,59 ± 0,19	2,23 ± 0,41	3,07 ± 0,32	9,05	<b>0,0015*</b>
T4L	1,31 ± 0,22	1,27 ± 0,15	1,39 ± 0,12	0,06	0,9454
TSH	3,82 ± 1,28	2,67 ± 0,79	1,68 ± 0,49	0,89	0,4271

Tabla 5. Presencia de alteraciones del perfil tiroideo según la dosis de amiodarona consumida

Dosis	1400 mg/semana		< 1400 mg/semana		Total	
	f	%	f	%	f	%
<b>TSH</b>						
Alto	2	8,33	0	0	2	8,33
Bajo	0	0	0	0	0	0
Normal	16	66,67	6	25	22	91,67
$\bar{X} \pm Es$	2,94 +/- 1,99		3,0 +/- 2,25		t = 0,03 P = 0,9746	
<b>T3L</b>						
Alto	1	4,17	0	0	1	4,17
Bajo	1	4,17	1	4,17	2	8,33
Normal	16	66,67	5	20,83	21	87,5
$\bar{X} \pm Es$	2,22 +/- 0,94		2,15 +/- 0,53		t = 0,14 P = 0,8886	
<b>T4L</b>						
Alto	1	4,17	0	0	1	4,17
Bajo	2	8,33	1	4,17	3	12,5
Normal	15	62,5	5	20,83	20	83,33
$\bar{X} \pm Es$	1,33 +/- 0,57		1,33 +/- 0,32		t = 0,02 P = 0,9850	
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>75</b>	<b>6</b>	<b>25</b>	<b>24</b>	<b>83,33</b>

Tabla 6. Clasificación de la presencia de alteraciones tiroideas inducidas por amiodarona según el tiempo de consumo y la dosis recibida

Alteración	Sano		Hipotiroidismo		Tirotoxicosis		Total	
	f	%	f	%	f	%	f	%
<b>Tiempo de consumo</b>								
3 meses	8	33,33	4	16,67	1	4,17	13	54,17
6 meses	2	8,33	1	4,17	0	0	3	12,5
12 meses	7	29,17	0	0	1	4,17	8	33,33
<b>Dosis (mg/semana)</b>								
1400	12	50	4	16,67	2	8,33	18	75
<1400	5	20,83	1	4,17	0	0	6	25
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>70,83</b>	<b>5</b>	<b>20,83</b>	<b>2</b>	<b>8,33</b>	<b>24</b>	<b>100</b>

peso, ansiedad, exacerbación de la arritmia con bocio clínicamente observable y ecografía tiroidea que reportó bocio difuso; se le suspendió la AMD cambiándolo por un betabloqueante para el manejo de la fibrilación auricular (FA) y se le inició metazolol 30 mg OD, con mejoría progresiva del cuadro clínico y de los valores de las hormonas tiroideas; El segundo paciente, presentó síntomas de hipertiroidismo, se le discontinuó la AMD,

indicándole un betabloqueante para el manejo de la FA.

### Discusión

Según las investigaciones realizadas en otros países, la incidencia de TIA oscila entre 1% a 23% y la de HIA comprende entre 1% a 32%<sup>(20)</sup>. Se observó en el presente estudio una frecuencia de TIA de 8,33 % e HIA de 20,83 %. Así mismo, la

## DISFUNCIÓN TIROIDEA INDUCIDA POR AMIODARONA EN PACIENTES PORTADORES DE ARRITMIAS

frecuencia del HIA fue mayor comparada con la de la TIA, lo cual concuerda con los estudios realizados en otros países con suficiente ingesta de yodo<sup>(10,19)</sup>. Es importante resaltar que la frecuencia de la DTIA puede variar según la etnia e ingesta de yodo de un espacio geográfico determinado. Generalmente el HIA predomina en una región con ingesta suficiente de yodo mientras que la TIA predomina en sitios con déficit del dicho elemento. En este estudio no se realizó la determinación de yodo previo a la administración de la AMD ya que se piensa que la ingesta de yodo en esta región central de Venezuela es suficiente ya que se añade yoduro a la sal comestible.

No obstante no se observó una relación estadísticamente significativa entre el HIA o TIA con el género, A pesar de esto, predominó la TIA en el sexo masculino, que coincide con lo reportado en el estudio realizado por Cohen-Lehman y cols.<sup>(14)</sup> Mientras que el HIA fue más frecuente en el sexo masculino y no en el femenino, lo cual difiere con las demás investigaciones. Así mismo no se obtuvo relación estadísticamente significativa de HIA o TIA con algún grupo etario. Según Uchida y cols y Ahmed y cols, la edad menor de 62 años, constituye un factor de riesgo para la aparición de TIA, aunque el mecanismo fisiopatológico aún no ha sido esclarecido<sup>(10,20)</sup>. Estas diferencias entre el resultado de este estudio y los reportados previamente pudiesen estar justificadas por la muestra relativamente reducida del estudio comparado con otras investigaciones.

Del mismo modo no se debe olvidar que los estudios de DTIA revisados, fueron realizados en otros países, por lo que no se descarta que la frecuencia y el predominio de HIA o TIA en un género determinado evidenciado en este estudio, corresponde a la situación real en Venezuela, el cual necesitaría de futura investigación de mayor envergadura para verificar este planteamiento.

En relación a los cambios de los niveles séricos de hormonas tiroideas, ya se encuentra documentado que las mayores variaciones de las mismas ocurren entre los 3 a 6 meses posterior al inicio de la AMD. Ante la inhibición de la 5<sup>ª</sup> deiodinasa 2 hay una inhi-

bición de la conversión de T4 en T3 por lo que se presenta descenso de T3 con aumento de T4<sup>(7,12)</sup>. Tal fenómeno se observó en este estudio en donde se registró el menor promedio de T3L en el grupo de 3 meses con leve aumento en el promedio de T4L. Así mismo, debido a esa inhibición de la deiodinasa 1 y 2 en los tejidos periféricos y en la glándula pituitaria respectivamente, que disminuye los niveles de T3L. Por ello, según el mecanismo de retroalimentación, se registró el mayor grado de variación (mayor promedio, pero ubicado aún dentro del rango normal) de TSH en el grupo de 3 meses.

En este estudio se encontraron 5 casos de HIA. Ninguno de ellos presentaba el cuadro clínico propio del hipotiroidismo. Es importante resaltar que la administración de la AMD genera ascenso transitorio de TSH sérico<sup>(7)</sup> y no necesariamente representa una verdadera disfunción del eje tiroideo<sup>(12)</sup> por lo que es difícil establecer un punto de corte para plantear HIA durante la terapia con AMD. Fujiwara y cols plantearon que la TSH en paciente con AMD esté entre 1,0 UI/ml - 20 UI/ml<sup>(21)</sup>, y Takeuchi empleó como corte de la TSH valor de  $\geq 20$  UI/ml para definir los casos de HIA<sup>(22)</sup>. De los 5 casos de HIA, 2 presentaron TSH elevada pero ninguno tuvo TSH  $\geq 20$  UI/ml, esta se midió en 6,82 a 20 UI/ml. En 1 caso hubo un descenso aislado de T4L. Estos 3 pacientes posteriormente se les normalizó la TSH y la T4L por lo que se considera que presentaron hipotiroidismo transitorio.

En cuanto a los 2 casos de TIA, un paciente presentó bocio confirmado mediante la clínica y la ecografía tiroidea en donde reportó bocio difuso y alta vascularización de tiroides, se considera que probablemente se trate de TIA tipo I con patología tiroidea previamente silente, que requeriría de determinaciones de anticuerpo antitiroideo para completar el estudio. Pero no es objetivo de este estudio de discernir si se trate de TIA tipo I o II. Se le discontinuó la AMD y se le inició metimazol con mejoría clínica del cuadro.

En el ámbito internacional existe controversia si la dosis y el tiempo de consumo de AMD guardan relación con la aparición de DTIA. Según un estudio previo, la administración de una dosis diaria de

AMD mayor a 150 mg/día es un factor de riesgo asociado con la aparición de DTIA<sup>(22)</sup>. Sin embargo, Farhan y cols, no evidenciaron asociación entre la DTIA con la dosis ni con la duración del tratamiento<sup>(9)</sup>. En la presente investigación, se observó que hubo mayor frecuencia de HIA en aquellos pacientes que consumían 1400 mg semanal (equivalente a 200 mg/día) a los 3 meses de inicio de AMD. Del mismo modo los 2 casos de TIA ocurrieron en aquellos que se administraban 200 mg/día. Sin embargo no se encontró asociación estadísticamente significativa al estudiar la relación entre HIA y TIA con la dosis ni con la duración de consumo de AMD. Esto, posiblemente se deba al tamaño reducido de la muestra, pero tampoco se descarta que estos hallazgos sean lo que realmente representa la situación de la muestra de venezolanos.

En conclusión, se encontró que 20,83 % de los pacientes, presentó HIA y 8,33 % TIA. No hubo asociación entre la disfunción tiroidea inducida por la amiodarona con la dosis ni con la duración de consumo de la misma. La TSH presentó el mayor promedio a los 3 meses; la T3L y T4L a los 12 meses. Se considera que la frecuencia y el predominio de HIA o TIA en un género determinado evidenciados en este estudio, podrían corresponder a la situación real en Venezuela, lo cual necesitaría de una futura investigación para verificar este planteamiento.

Así mismo, de acuerdo a los resultados de este estudio, se plantean las siguientes recomendaciones: **1.** Solicitar la determinaciones de T3L, T4L, TSH, anticuerpo antiperoxidasa, antitiroglobulina y ecografía tiroidea previa a la administración de AMD. También, realizar controles de las hormonas tiroideas cada 6 meses para lograr el diagnóstico precoz de la DTIA; **2.** Evitar en lo posible el uso prolongado de la AMD en vista de las reacciones adversas que ésta pudiera ocasionar y **3.** Realizar una futura investigación sobre DTIA, con diseño prospectivo y muestra de mayor tamaño.

### Referencias

- Paz Ibarra JL. Disfunción tiroidea inducida por amiodarona. *An Fac med.* 2011;72(1):69-78.
- Testa A, Ojetti V, Migneco A, Serra M, Ancona C, De Lorenzo A, et al. Use of amiodarone in emergency. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2005; 9: 183-190.
- Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev.* 2001; 22: 240-54.11
- Flores J, Armijo J, Mediavilla A. *Farmacología humana.* 4ta ed. España: Editorial Masson; 2003.
- Park HS, Kim YN. Adverse effects of long-term amiodarone therapy. *Korean J Intern Med.* Sep 2014; 29(5): 571-573.
- González D. Fibrilación auricular y ACV van juntos [Internet]. Venezuela: El Universal [citado 26 mar 2013]. Disponible en: <http://www.eluniversal.com/vida/130326/fibrilacion-auricular-y-acv-van-juntos-imp>
- Rosene ML, Wittmann G, Arrojo e Drigo R, Singru PS, Lechan RM, Bianco AC. Inhibition of the type 2 iodothyronine deiodinase underlies the elevated plasma TSH associated with amiodarone treatment. *Endocrinology.*2010; 151: 5961-70.
- Lee KF, Lee KM Lee, Fung TT. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in the Hong Kong Chinese population. *Hong Kong Med J.* 2010; 16:434-9.
- Farhan H, Albulushi A, Taqi A, Al-Hashim A, Al-Saidi K, Al-Rasadi K, et al. Incidence and Pattern of Thyroid Dysfunction in Patients on Chronic Amiodarone Therapy: Experience at a Tertiary Care Centre in Oman. *Open Cardiovasc Med J* 2013; 7: 122-126.
- Uchida T, Kasai T, Takagi A, Sekita G, Komiya K, Takeno K, et al. Prevalence of Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis and Associated Risk Factors in Japanese Patients. *Int J Endocrinol.* 2014; 2014: 534904. doi: 10.1155/2014/534904.
- Marti-Almor J, Bazan V, Valles E, Benito B. Tratamiento antiarrítmico farmacológico en fase crónica de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2013; 13(C):21-26
- Rizzo L, Bruno O. Amiodarona y disfunción tiroidea. *Medicina.* 2011; 71: 63-74.
- Eng PH, Cardona GR, Fang S L, Previti M, Alex S, Carrasco N et al. Escape from the Acute Wolff-Chaikoff Effect Is Associated with a Decrease in Thyroid Sodium/Iodide Symporter Messenger Ribonucleic Acid and Protein. *Endocrinology.* 1999; 140: 3404-3410
- Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, Klein I. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol*2010; 6: 34-41.
- Martino E, Safran M, Aghini-Lombardi F, Rajatanavin R, Lenziardi M, Fay M, et al. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *Ann Intern Med.* 1984 Jul; 101(1):28-34.
- Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2529-35.
- Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009; 23: 735-51.
- Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med.*1997; 126:63-73.
- Ross I, Marshall D, Okreglicki A, Isaacs S, Sharlene N. Amiodarone-induced thyroid dysfunction. *SAMJ* 2005; 95: 3
- Ahmed S, Van Gelder I, Wiesfeld A, Van Veldhuisen D, Links T. Determinants and outcome of amiodarone associated thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011 Sep;75(3):388-94.
- Fujiwara Y, Sakai S, Iwakura T, Matsuoka N, Koabayashi H, Hino M, et al. The effects of amiodarone on the thyroid function. *Shinzo* 2013; 45: 1101 - 1109
- Takeuchi D, Honda K, Shinohara T, Inai K, Toyohara K, Nakanishi T. Incidence, Clinical Course, and Risk Factors of Amiodarone-Induced Thyroid Dysfunction in Japanese Adults With Congenital Heart Disease. *Circ J* 2015; 79: 1828 - 1834

## Síndrome de Bazex: Acroqueratosis Paraneoplásica Secundaria a Cáncer de Próstata

Carrera F., Pérez P., Padilla T., Barbar J., Sarmiento A., Rodríguez J., Terraza D., Salazar A., Maldera S.

### Resumen

La piel puede ofrecer el primer síntoma guía en el 1% de los pacientes con neoplasias internas. Las manifestaciones cutáneas de malignidades internas se pueden producir por invasión directa de la piel por el tumor y por diseminación metastásica, pero existen mecanismos indirectos que inducen la aparición de signos y síntomas cutáneos no relacionados con el tumor primitivo. El Síndrome de Bazex es una rara dermatosis descrita por Bazex y colaboradores en 1965. Se caracteriza por la presencia de placas eritematosas, psoriasiformes, que típicamente afectan a las manos, los pies, la nariz y los pabellones auriculares. La inexperiencia puede motivar retrasos en el diagnóstico, haciendo que la neoplasia asociada se encuentre en estadios avanzados en el momento del diagnóstico. Se discute un caso clínico de un paciente masculino de 53 años de edad, hipertenso, quien acude por presentar lesiones cutáneas tipo placas hipertróficas, hiperpigmentadas, descamativas y dolorosas con fondo eritematoso acompañados de secreción hialina amarillenta en regiones acrales y cuero cabelludo. La biopsia cutánea reportó granulocitosis y aumento del espesor de la capa córnea; en los cultivos bacteriano y micológico de tejido dérmico creció flora habitual. La biopsia prostática diagnosticó adenocarcinoma prostático Gleason 4/5. Se inició hormonoterapia y se realizó prostatectomía total, con mejoría clínica significati-

va posterior al inicio del tratamiento. La acroqueratosis de Bazex es un proceso muy infrecuente, con pocos casos descritos en la literatura. Su reconocimiento temprano podría permitir el diagnóstico de la neoplasia asociada en estadios más precoces y conducentes a un tratamiento más temprano.

**Palabras clave:** Síndrome de Bazex; Cáncer de próstata; Síndromes paraneoplásicos.

### **Bazex Syndrome: Paraneoplastic Acrokeratosis Secondary to Prostatic Cancer**

Carrera F., Pérez P., Padilla T., Barbar J., Sarmiento A., Rodríguez J., Terraza D., Salazar A., Maldera S.

### **Abstract**

The skin can show the first symptom in 1% of patients with internal neoplasias. Cutaneous manifestations of internal malignancies can be caused by direct invasion of the skin by the tumor and by metastatic dissemination, but there are indirect mechanisms that induce the appearance of cutaneous signs and symptoms unrelated to the primitive tumor. Bazex Syndrome is a rare dermatosis described by Bazex et al. in 1965. It is characterized by the presence of erythematous, psoriasiform plaques, which typically affect the hands, feet, nose, and ear-lobes. The lack of experience may carry diagnostic delays and the associated neoplasia could be at advanced stages when diagnosed. We describe here the case of a 53-year-old male patient, who consulted for cutaneous lesions. These were hypertrophic, hyperpigmented, scaly and painful plaques with an erythematous background accompanied by a yellowish hyaline secretion in the hands, feet and scalp. A skin biopsy was

---

\* Servicio de Medicina I. Hospital Vargas. Caracas, Venezuela

*done that reported granulocytosis and increased thickness of the corneal layer; in addition, bacterial and mycological culture of dermal tissue were negative. The prostate biopsy diagnosed a prostate adenocarcinoma, Gleason 4/5. Hormone therapy was started and total prostatectomy was performed, with significant clinical improvement. Bazex acroqueratosis is a very rare process, with few cases described in the literature. Its early recognition could allow the diagnosis of the associated neoplasia in earlier stages, leading to earlier treatment.*

**Key words:** *Bazex Syndrome; Prostate Cancer; Paraneoplastic phenomena.*

### Introducción

La piel puede ofrecer el primer síntoma guía en el 1% de los pacientes con neoplasias internas. Esto, junto a una historia clínica detallada, supone una importante alerta de la presencia de un tumor maligno. El Síndrome de Bazex es una rara dermatosis descrita por Bazex y cols. en 1965. Se caracteriza por la presencia de placas eritematosas, psoriasiformes, que típicamente afectan a las manos, los pies, la nariz y los pabellones auriculares. Este proceso se asocia a neoplasias internas, especialmente a carcinoma epidermoide del tracto digestivo superior, o a metástasis de los ganglios linfáticos cervicales por tumor de origen desconocido. Es un marcador específico de neoplasia subyacente, y generalmente afecta a varones blancos de mediana edad<sup>(1)</sup>. Las manifestaciones clínicas incluyen placas rojo violáceas, psoriasiformes, de márgenes muy bien definidos, característicamente simétricas, bilaterales y de distribución acral: afecta a las manos, pies, orejas, nariz y en casos más extensos a los codos y las rodillas. La hiperpigmentación predomina en personas de piel oscura<sup>(1)</sup>. La piel está engrosada en los dedos y el hélix auricular.

Las manifestaciones cutáneas de malignidades internas se pueden producir por invasión directa de la piel por el tumor y por diseminación metastásica, pero existen mecanismos indirectos que inducen la aparición de signos y síntomas cutáneos no relacionados con el tumor primitivo. Algunos de ellos cursan de forma aislada, pero otros forman

parte de síndromes paraneoplásicos complejos; ambos son indicativos de la presencia de una neoplasia subyacente. Curth, en 1976, propuso una serie de criterios requeridos para establecer una relación entre una dermatosis y un proceso maligno. Actualmente los síndromes paraneoplásicos se definen como aquellos procesos que preceden (el tumor puede estar presente, pero no diagnosticado), acompañan o siguen a la aparición de un cuadro maligno sin evidenciarse la presencia de células tumorales del mismo y siguiendo un curso paralelo. La incidencia general se estima entre el 7-15% de pacientes con tumores malignos. Los síndromes paraneoplásicos cutáneos reflejan la interacción existente entre las células tumorales (tanto del tumor primitivo como de sus metástasis) y el huésped. La patogenia de estos procesos no está aclarada en su totalidad, pero se atribuye a la producción excesiva o a la depleción de sustancias biológicamente activas, factores de crecimiento, hormonas y otros mediadores no identificados producidos por el tumor o a interacciones antígeno-anticuerpo con una respuesta aberrante por parte del huésped a varios tipos de cáncer.

Según las descripciones iniciales realizadas en 1965 por Bazex y Griffiths<sup>(1)</sup>, el síndrome comprende 3 fases. El primer estadio se caracteriza por una erupción simétrica y eritemato-descamativa de carácter pruriginoso en las zonas distales de los dedos de las manos y de los pies, seguida de afectación de las orejas y la nariz. Posteriormente la zona periungueal se vuelve hiperqueratósica y las uñas, distróficas, con onicolisis asociada. En este estadio la enfermedad tumoral generalmente es asintomática y la clínica dermatológica suele preceder entre 2 y 6 meses a la misma. El segundo y tercer estadios corresponden a una afectación ganglionar con progresión de las lesiones cutáneas, que se extienden centripetamente hacia el resto de las extremidades y el tronco. Desde el punto de vista histológico, las lesiones corresponden a hiper y paraqueratosis, acantosis y degeneración vacuolar de queratinocitos, con infiltración perivascular de predominio linfomonocitario en la dermis papilar. La inmunofluorescencia directa puede mostrar depósitos focales de inmunoglobulinas, C3 o fibrina en la

## SINDROME DE BAZEX:

### ACROQUERATOSIS PARANEOPLÁSICA SECUNDARIA A CÁNCER DE PRÓSTATA

membrana basal. En general, el diagnóstico es clínico, y se basa en la historia del paciente y en la característica distribución de las lesiones, por las que se pueden excluir otras enfermedades como la psoriasis acral, la pitiriasis rubra pilaris, el lupus eritematoso y la enfermedad familiar hiperqueratósica palmoplantar.

La patogenia del síndrome es incierta. Varios autores señalan un mecanismo autoinmunitario, en el que habría un antígeno común entre las células tumorales y epidérmicas. Otras explicaciones se basan en la estimulación de factores de crecimiento (factor transformador del crecimiento tipo alfa) producidos por el tumor, que desencadenarían el efecto patogénico en la epidermis, fundamentalmente interviniendo en la generación de hiperqueratosis. Esta enfermedad cutánea no responde a tratamientos esteroideos ni queratolíticos, y las lesiones se resuelven en el 90% de los casos, parcial o totalmente, con el tratamiento efectivo de la neoplasia, aunque se han descrito casos de mejoría parcial con retinoides (etretinato). La acroqueratosis de Bazex es un proceso muy infrecuente, con pocos casos descritos en la literatura. La inexperiencia puede motivar retrasos en el diagnóstico, haciendo que la neoplasia asociada se encuentre en estadios avanzados en el momento del diagnóstico. Su reconocimiento temprano podría permitir el diagnóstico de la neoplasia asociada en estadios más precoces, subsidiarios de tratamientos eficaces.

#### Presentación del caso

Masculino de 53 años de edad, natural del estado Sucre y procedente del estado Miranda, con antecedente conocido de hipertensión arterial desde hace 10 años y en tratamiento regular con losartan potásico, quien refiere inicio de enfermedad actual 22 días previos a su ingreso a emergencia por presentar lesiones cutáneas tipo placas hipertróficas, hiperpigmentadas, descamativas y dolorosas con fondo eritematoso acompañados de secreción hialina amarillenta en regiones acrales y cuero cabelludo, por tal motivo se decide su ingreso (**Figura 1**).

#### Antecedentes Familiares

**Padre:** fallecido a los 74 años por cáncer de colon. **Hábitos Psicobiológicos:** Niega hábitos

Figura 1. Hiperqueratosis Plantar, Paroniquia y Onicodistrofia



tabáquicos, alcohólicos y uso de ilícitas, **ocupación:** agricultor, refiere exposición a insecticidas y metales pesados hace 25 años. **Examen Funcional:** pérdida de peso aproximadamente 15 kg en 6 meses, sin hiporexia, dolor en hipogastrio de leve intensidad, que cede con el reposo y tenesmo vesical y disminución del calibre del chorro miccional desde hace dos años, sin hematuria.

**Examen Físico:** TA: 150/90 mmHg, FC: 94 x', FR: 16 x', Pulso: 93 x', T: 37,8°C. Piel: Seca, turgor y elasticidad disminuidos, placas hipertróficas, hiperpigmentadas, descamativas y dolorosas con fondo eritematoso acompañados de secreción hialina amarillenta en regiones acrales y cuero cabelludo (**Figura 2**).

Figura 2. Hiperqueratosis palmar, osteodistrofia



**Cardiopulmonar:** Tórax simétrico, expansibilidad conservada, frémito vocal indemne, ruidos respiratorios conservados, sin agregados respiratorios, vibraciones vocales conservadas, Ruidos cardíacos rítmicos y regulares sin soplos ni galopes, ápex no visible, palpable en sexto espacio intercostal con línea axilar anterior izquierda. **Abdomen:** Excavado, blando, depresible, ruidos Hidroaéreos presentes, no se palpan visceromagalias, doloroso a la palpación profunda en hipogastrio.

**Neurológico:** Sin hallazgos patológicos

Los exámenes complementarios de laboratorio se presentan en las **tablas 1 y 2**.

La biopsia cutánea reportó granulocitosis y aumento del espesor de la capa córnea; El cultivo bacteriano y micológico de tejido dérmico mostraron flora habitual. La biopsia prostática dió como resultado un adenocarcinoma prostático Gleason 4/5, Se inició hormonoterapia y se realizó prostatectomía total, con mejoría clínica significativa posterior al inicio del tratamiento.

## Referencias

1. J.G. Zarzour, S. Singh, A. Andea, J.A. Cafardi Acrokeratosis paraneoplástica (Bazex syndrome): Report of a case associated with small cell lung carcinoma and review of the literature J Radiol Case Rep, 5 (2011), pp. 1-6  
<http://dx.doi.org/10.3941/jrcr.v5i9.785>
2. Acrokeratosis paraneoplástica (Bazex syndrome) occurring with acquired ichthyosis in Hodgkin's disease. Br J Dermatol. 1995;133:322-5.
3. Acrokeratosis paraneoplástica- a new cutaneous marker of malignancy. Br J Dermatol. 1980;103: 301-6.
4. Bazex syndrome (paraneoplastic acrokeratosis). An analytic review. Medicine (Baltimore). 1991;70:269-80.
5. Hsu YS, Lien GS, Lai HH, Cheng YS, Hu CH, Hsieh UC, et al. Paraneoplastic Acrokeratosis (Bazex syndrome) with adenocarcinoma of the colon: report of a case and review of the literature. J Gastroenterol. 2000;35:460-4.
6. Sarkar B, Knecht R, Sarkar C, Weidauer H. Bazex syndrome (acrokeratosis paraneoplástica). Eur Arch Otorhinolaryngol. 1998; 255:205-10.
7. Martin RW, Cornitius TG, Naylor MF, Neldner KH. Bazex's syndrome in a woman with pulmonary adenocarcinoma. Arch Dermatol. 1989;125:847-8.
8. Lomholt H, Therstrup-Pedersen K. Paraneoplastic skin manifestations of lung cancer. Acta Derm Venereol. 2000;80:200-2.
9. Bologna JL, Brewer YP, Cooper DL. Bazex syndrome (acrokeratosis paraneoplástica): an analytic review. Medicine (Baltimore). 1991;70:269-80.

Tabla 1. Exámenes de laboratorio

Hematología							
Hemoglobina	9,8	Leucocitos	5,4	Granulocitos	4,1	Monocitos	0.1
Hematocrito	30	Plaquetas	320	Eosinófilos	0.0	Linfocitos	1,2
VCM	86,3	HCM	21,2	VAN	4100	HCMC	
Bioquímica Sanguínea							
Glicemia	93	BUN		26		Creatinina	1,4
TGO	85	TGP		91		LDH	249

Tabla 2. Serología y marcadores tumorales

Serología					
VIH	Negativo	VDRL	Negativo	Hepatitis b	Negativo
Marcadores Tumorales					
PSA L	11	PSA T	23	CEA	482
Bilirrubina T	1,1	Directa	.9	Indirecta	0.2
Proteínas T	6,2	Albumina	2,9	Globulina	3,3

## Linfoma No Hodgkin primario Testicular\*

Raimondo Caltagirone, Luis Dulcey, Jesús González, Jair García, Aixa Díaz, César León,  
Javier Cordero, Jonathan Pineda, José Sampayo, Claire Luces, Héctor Moreno

### Resumen

Los linfomas constituyen un grupo diverso de neoplasias malignas, que se originan del sistema linfático<sup>(1)</sup>. Aproximadamente el 85% se agrupan dentro de los denominados Linfomas No Hodgkin (LNH). Los LNH constituyen un numeroso grupo de linfomas derivados de la transformación neoplásica de los linfocitos B, T y Células NK, provenientes de diversas zonas que comprometen los folículos linfáticos en los nódulos linfáticos o en el sistema linfoide extranodal<sup>(2)</sup>. Las localizaciones extra ganglionares primarias representan más de 10% de los casos y los sitios más frecuentes comprenden estómago, intestino delgado, orofaringe, piel, hígado y cerebro; además de otras bastante raras como ano, corazón, músculos y encías. Los linfomas testiculares primarios son muy raros, representan aproximadamente el 5% de todas las neoplasias testiculares malignas, menos del 1% de los LNH y el 4% de los LNH extra nodales<sup>(3)</sup>. Esta neoplasia constituye el tumor maligno testicular más frecuente en sujetos ancianos. La presentación clínica típica es una masa testicular unilateral acompañada en ocasiones de hidrocele y dolor agudo escrotal. A continuación presentamos un caso que requirió de la participación de múltiples especialidades de nuestra institución para un manejo conjunto y finalmente el paciente falleció.

**Palabras clave:** Linfoma; tumor testicular; Linfoma No Hodgkin extranodal; quimioterapia.

### Non Hodgkin Primary Testicular Lymphoma

Raimondo Caltagirone, Luis Dulcey, Jesús González,  
Jair García, Aixa Díaz, César León, Javier Cordero,  
Jonathan Pineda, José Sampayo, Claire Luces,  
Héctor Moreno

### Abstract

The lymphomas constitute a diverse group of malignant neoplasms, which originate from the lymphatic system<sup>(1)</sup>. Approximately 85% are grouped into the so-called Non-Hodgkin's Lymphomas (NHL). NHL are a large group of lymphomas derived from the neoplastic transformation of B, T and NK cells of different areas with involvement of lymphatic follicles in the lymph nodes or the extranodal lymphoid system<sup>(2)</sup>. The primary extraganglionic sites represent more than 10% of the cases and the most frequent sites include stomach, small intestine, oropharynx, skin, liver and brain; others, quite rare, are anus, heart, muscles and gums. Primary testicular lymphomas are extremely rare, accounting for approximately 5% of all malignant testicular neoplasms, less than 1% of NHL and 4% of extranodal NHL<sup>(3)</sup>. This neoplasm constitutes the most frequent testicular malignant tumor in elderly subjects. The typical clinical presentation is a unilateral testicular mass, sometimes accompanied by hydrocele and acute scrotal pain. We present a case which required the participation of multiple specialties of our institution for management but the patient finally died.

**Key words:** Lymphoma; testicular tumor; extranodal non-Hodgkin's lymphoma; chemotherapy.

\* Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida, Venezuela.

### Introducción

Los tumores testiculares suponen el tumor más frecuente en el varón entre los 20 y 35 años, representando sólo entre el 1 y el 2% de los tumores del hombre, y el 4% de las neoformaciones genitales. La estirpe histológica más frecuente es la germinal, variando según las series entre el 85% y el 90,4%. Dentro de los tumores germinales los más frecuentes son los seminomatosos (60-65%), aunque en otras series la frecuencia de los tumores germinales no seminomatosos es superior con respecto a la de los seminomatosos. El linfoma testicular constituye entre el 1 y el 9% de los tumores testiculares según las series, siendo el tumor testicular maligno más frecuente en los varones mayores de 50 años, representando entre el 25 y 50% de los casos. La afectación testicular secundaria por linfoma no Hodgkin se encuentra entre el 0,14% y el 1,25%, que aumenta hasta el 4% en linfomas tipo Burkitt encontrándose infiltración linfoide en el 18% de las necropsias. Dentro de los linfomas más agresivos, la mayor frecuencia la tienen los linfomas difusos de células B grandes que comprenden entre el 35 a 40% de los LNH. Son más frecuentes en hombres que en mujeres de mediana edad. La mayor parte de los linfomas testiculares corresponden a LNH difusos de células B grandes, muy agresivos, con buena respuesta a la quimioterapia en estadios tempranos, sin embargo con alto porcentaje de recaídas y pobre pronóstico, Presentan metástasis extra ganglionares, incluyendo piel, SNC, anillo de Waldeyer, testículo contra lateral, pulmones, y muy inusual el compromiso a músculo. En Venezuela, en una serie de 720 LNH evaluados en el Centro de Quimioterapia Oncológica y Hematología recopilada entre los años 1980 y 2006, el 40% correspondieron a linfomas difusos de Células B grandes.

En los últimos años se están estudiando distintas alteraciones genéticas relacionadas con la aparición de tumores testiculares en general (presencia de isocromosoma en el brazo corto del cromosoma 12) y del linfoma testicular en particular (delección del brazo largo del cromosoma 6) así como su posible valor pronóstico. En este sentido, también se han abierto diferentes líneas de investigación sobre

la relación de estos tumores y posibles alteraciones del HLA (anomalías estructurales cromosómicas del HLA I y HLA II DR/DQ) la expresión de determinadas sustancias por parte de las células tumorales (desadherina) y otros desórdenes moleculares (hipermetilación de BRCA1, VHL) entre otros.

Macroscópicamente, el aspecto del linfoma testicular suele ser el de una masa carnosa, blanco-grisácea con focos extensos de necrosis y hemorragia, que desplaza de modo difuso al parénquima testicular, aunque habitualmente respeta la vaginal. De difícil diferenciación con el seminoma, si bien en éste es menos frecuente la extensión a estructuras extratesticulares. Microscópicamente, es común observar invasión vascular<sup>(4)</sup>.

Desde el punto de vista histopatológico, en su mayoría se trata de linfomas no Hodgkin difuso de grado intermedio-alto de malignidad e inmunofenotipo B<sup>(5)</sup>, aunque de modo excepcional se han descrito casos de linfoma de células T (Natural Killer)<sup>(6)</sup>, incluso en pacientes pediátricos, todos ellos de gran agresividad.

La LDH está elevada, y aunque no es un marcador específico, su valor está directamente relacionado con la actividad y volumen tumoral. Otros marcadores tumorales relacionados con otras estirpes de tumores testiculares como la Alfa-fetoproteína, la B-HCG o el CEA, no están elevados en el linfoma testicular<sup>(7,8)</sup>.

### Presentación del Caso

Se trata de paciente de género masculino de 46 años de edad natural de Maracay y procedente de Mérida, con antecedentes familiares de diabetes, ningún otro patológico personal, quien inició enfermedad actual aproximadamente 8 meses antes de su ingreso dado por aumento de volumen en región inguinal izquierda asociado a dolor de aparición insidiosa localizado en testículo izquierdo, de moderada intensidad, de carácter urente, que irradia a muslo izquierdo, cedía parcialmente ante la ingesta de AINES. Es sometido a orquidectomía radical izquierda. El resultado histológico reporta Tumor de células germinales tipo Seminoma anaplásico difuso, extensivo a epidídimo y cordón espermático, sin

## LINFOMA NO HODGKIN PRIMARIO TESTICULAR

embargo se decide realizar estudio ampliado de biopsia con resultado de Inmunohistoquímica que evidenció LNH Difuso de Células B Grandes, por ello recibe cinco ciclos de quimioterapia en centro privado. En los últimos 5 meses de evolución de su enfermedad presenta pérdida de aproximadamente 16 kilogramos de peso e hipoacusia bilateral, y desde hace 1 mes, ptosis palpebral derecha con proptosis del mismo lado, así como adenomegalias látero-cervicales e inguinal izquierda, astenia, adinamia e hiporexia, el paciente ingresa en Marzo de 2017 a nuestra institución Hospital Universitario de los Andes Mérida.

### Examen físico

Al ingreso: regulares condiciones generales, hidratado, TA 110/70mmHg, Fc 85 x', Fr 16 x'. Ptosis palpebral derecha con proptosis, pupilas anisocóricas, midriasis derecha no reactiva, reflejo fotomotor alterado. Conglomerado ganglionar laterocervical derecho de 5 x 5 cm aproximadamente, de consistencia pétreo, adherido a planos profundos, adenomegalia en región látero cervical izquierda de 8 x 10 cm aproximadamente de iguales características ya descritas. Tumoración inguinal izquierda multilobulada de aproximadamente 15 x 10 cm de diámetro, a la palpación de consistencia pétreo y no dolorosa, fijada a planos profundos. A nivel de su esfera neurológica tendencia a la somnolencia, afectación de pares craneales III, VI, VII derechos. Resto sin cambios. Los paraclínicos de ingreso muestran la siguiente hematología: Hemoglobina: 12.9 g/dL Hematocrito: 39%, los Glóbulos Blancos: 14.000 con 83% de neutrófilos: Plaquetas 209.000.

Exámenes de laboratorio: creatinina de 0.7mg/dl, úrea 16.46mg/dl. Los electrolitos fueron normales y la LDH fue de 131 U/L. La serología para HIV de cuarta generación fue negativa y el VDRL no reactivo. El uroanálisis realizado tampoco mostró alteraciones en el sedimento.

La Radiografía de tórax PA y L no mostró alteración alguna. El calcio sérico, el fósforo, así como las bilirrubinas y otros paraclínicos de química sin alteraciones. En la Tomografía Computada de Pelvis del 5/10/2016 se aprecia un conglome-

rado ganglionar izquierdo con infiltración a los planos profundos incluido el músculo sin comprometer estructuras óseas (**Figura 1**).

Figura 1. TC Abdómino Pélvica 5/10/2016



Los diagnósticos de ingreso fueron los siguientes

1. Linfoma no Hodgkin primario de testículo en fase de recaída estadio IV de Ann Arbor.
  - 1.1 Metástasis Cerebral a descartar.
  - 1.2 Síndrome de desgaste orgánico.

En vista de las alteraciones de la esfera neurológica, de un mes de evolución, se realiza una Tomografía Cerebral sin contraste, la cual muestra una lesión ocupante de espacio radiolúcida a nivel de la región del cono óptico derecho, que llega a ocupar el agujero óptico ipsilateral (**Figura 2**).

Figura 2. TC Cerebral



### Discusión

Ante la evidencia de LNH de inicio extra nodal cuya primera aparición es testicular, dicha presentación es bastante atípica, se inicia esquema de quimioterapia, cumpliendo 5 Ciclos, sin respuesta satisfactoria como ha ocurrido en los reportes encontrados en la literatura. Ante los hallazgos clínicos posteriores de aparición de adenomegalias látero-cervicales e inguinales, se toma nueva biopsia donde se reporta LNH difuso de células B grandes y medianas. Se maneja en conjunto con el servicio de Hematología, iniciando Protocolo de Quimioterapia R-DHAPE I Ciclo para enfermedad avanzada (Estadio IV). Presenta evolución tórpida, falleciendo a los 8 días de finalizado el ciclo de quimioterapia.

Es de resaltar la presentación inusual del LNH, extra nodal, primario de testículo, siendo lo habitual iniciar con una presencia nodal e infiltración posterior al testículo<sup>(9)</sup>, por lo que decidimos presentar este caso clínico, con infiltración al cono óptico derecho, con efecto de masa en los músculos extra-oculares. Este paciente nos demuestra una vez más el carácter agresivo de los LNH difusos de células B grandes, presentándose con mayor frecuencia en el sexo masculino de mediana edad, con desenlace fatal a pesar de la combinación de orquiectomía más Quimioterapia<sup>(10)</sup>, siendo muy similar su evolución en comparación a lo reportado en la literatura al respecto. El presente caso se presenta de forma anecdótica en vista de la extrema rareza de su naturaleza con el fin de compararlo con los lectores remitiéndolos a revisar el tema más ampliamente en las publicaciones de expertos sobre el tema a fin de enriquecer su formación clínica.

### Referencias

1. Eloy C, Segura J, Escudero C, Borrero J. Linfoma b difuso de células grandes primario testicular. Presentación de 3 casos y revisión de la literatura. *Rev esp patol* 2015;48:97-102 - doi: 10.1016/j.patol.2014.08.002.
2. Ahmad S, Idris S, Follows G, Williams M. Primary testicular lymphoma. *Clin oncol (r coll radiol)*. 2012 jun;24(5):358-65.
3. Richie J.: Neoplasias testiculares. En: Campbell de Urología. Ed. Panamericana 1994; 30: 1220- 1262. Argentina.
4. Asensio Aj, Besses C, Palacin A.: Linfoma primario testicular. Presentación de 3 casos. *Med Clin* 1994 sep 24; 103 (9): 339-341.
5. Cheah C, Wirth A, Seymour J. Primary testicular lymphoma. *Blood*. 2014 jan 23;123(4):486-93.
6. Soto Delgado M, Varo Solis C, Juárez Soto A.: Consideraciones sobre los tumores de testículo: nuestra experiencia. *Arch Esp Urol* 1999 mar; 52 (2): 123-131; discussion 132.
7. Charnsangavej C: lymphoma of the genitourinary tract. *Radiol clin north am* 1990 jul; 28 (4): 865-877.
8. Duncan pr, checa f, gowing nf.: extranodal non-hodgkin's lymphoma presenting in the testicle: a clinical and pathologic study of 24 cases. *Cancer* 1980 apr 1; 45 (7): 1578-1584.
9. Niitsu N, Umeda M. Clinical features of testicular non-Hodgkin lymphoma: focus on treatment strategy. *Acta Oncologica* 1998;37:677-680.
10. Paladugu RR, Bearman RM, Rappaport H. Malignant lymphoma with primary manifestation in the gonad. A clinic pathologic study of 38 patients. *Cancer* 1980;45:561-571.

**Índice acumulativo de tablas de contenido,  
materias y autores  
Med Interna (Caracas) Volumen 33, 2017**

*Mario J. Patiño Torres, Ronaima Blanco*

**Tablas de contenido**

<p><b>Med Interna (Caracas) 2017; 33(1): 1-67</b></p> <p><b>INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES ..... II</b></p> <p><b>EDITORIAL</b> Estudio Venezolano de Salud Cardiometabólica "Lo que parecía inalcanzable es una hermosa realidad: por amor a Venezuela" María Inés Marulanda ..... 1</p> <p><b>ARTÍCULOS DE REVISIÓN</b> Metformina, el fármaco paradigma del siglo XXI José Ildefonso Arocha Rodulfo, Trina Navas Blanco, Gestne Aure, Anselmo Palacios ..... 4</p> <p><b>GALERÍA DE IMÁGENES</b> Agenesia renal izquierda en paciente con quiste renal derecho gigante Asanty Cabrera ..... 19</p> <p>Neumonía a focos múltiples Careli Ascanio ..... 19</p> <p><b>MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD</b> Cuidados del enfermo al final de la vida: actuación del médico internista Luis Claudio Urosa Páez ..... 20</p> <p><b>TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN</b> Autocuidado y Adherencia al Tratamiento en pacientes con Diabetes Mellitus Víctor A. Oliveira M, Susan Trujillo ..... 24</p> <p>Diagnóstico molecular de Fibrosis Quística en Venezuela Karen Y. Sánchez L, Elizabeth de Mendonca .....35</p>	<p><b>ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MEDICINA INTERNA EN VENEZUELA</b> La carga económica de las condiciones cardíacas en Venezuela Bryce Stevens, Lynne Pezzullo, Lara Verdian, Josh Tomlinson, Alice George, José Antonio Parejo... 42</p> <p><b>PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS</b> Síndrome de Waterhouse Friderichsen secundario a meningococemia fulminante Fernando J. Carrera Viñoles, Patricia R, Pérez Montaño, Luisa Malavé de Burgos ..... 51</p> <p>Meningitis de etiología mixta: tuberculosa y bacteriana por germen no identificado Maritza Segovia, Damara Prieto, Gabriela Páez, Bárbara D'Uva, Salvatore Verlezza, Trina Navas .. 54</p> <p><b>ÍNDICE ACUMULATIVO. MATERIAS Y AUTORES</b> Índice acumulativo de tablas de contenido, materias y autores. Volumen 32 # 1-4, año 2016 Mario J. Patiño Torres, Ronaima Blanco ..... 62</p> <p><b>Med Interna (Caracas) 2017; 33(2): 69-116</b></p> <p><b>INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES..... II</b></p> <p><b>EDITORIAL</b> XXIII Congreso Venezolano de Medicina Interna. Unidos por Venezuela José Rolando Ayala Hernández ..... 69</p> <p><b>ARTÍCULOS DE REVISIÓN</b> Síndrome antifosfolípido catastrófico Elizabeth Hernández Maurice ..... 72</p>
---	---

**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

**Med Interna (Caracas) 2017; 33(3): 117-194**

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

**EDITORIAL**

Pirámide de Investigadores del EVESCAM  
Juan P. González Rivas ..... 117

Reporte de un caso inusual de Difteria Cutánea con Compromiso Mucoso y Síndrome del Vértex Orbitario  
Eva Essensfeld de Sekler ..... 119

**ARTÍCULOS DE REVISIÓN**

Consenso: Dislipidemia Aterogénica en Latino América: Prevalencia, causas y tratamiento  
Academia Latino Americana para el estudio de los Lípidos (ALALIP)..... 121

**GALERÍA DE IMÁGENES**

Carcinoma Renal metastásico  
Alida Navas, Ester Ruz, Wili Fuentes ..... 140

**TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN**

Análisis Epidemiológico de las patologías en mujeres de edad reproductiva que acudieron a un Hospital General tipo IV (2015-2016)  
Gabriela Páez, Yelenia Ruíz, Eva Essensfeld de Sekler..... 141

Síndrome de Guillain-Barré e Infección por Virus Zika en Ciudad Bolívar, Venezuela (2015- 2016)  
Alida M. Navas C, Ziul K Ramos, Pedro Lanza, José Allong, Ángel Granados ..... 156

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MEDICINA INTERNA EN VENEZUELA**

Resúmenes de los trabajos preliminares del Proyecto EVESCAM de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna  
Pirámide de Investigadores del EVESCAM (Estudio Venezolano de Salud Cardiometabólica) ..... 162

**PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS**

Virus de Inmunodeficiencia Humana - ¿estado de hipercoagulabilidad? Presentación de dos casos  
Greymar A. González, Alejandro J. Oirdobro, Elizabeth Hernández. M, Dalila Marcano, Lucia Amendola..... 180

Caso inusual de Difteria Cutánea con Compromiso Mucoso y Síndrome del Vértex Orbitario  
María Fabiola Chirinos, Andrés Puerta, Jeny Padrino, Mariangel Rocha, María Gabriela Sánchez, María Francia Silveira, Jeydel Salazar, María Alejandra Abreu, Hans Cordsen, Trina Navas Blanco ..... 185

---

**ÍNDICE ACUMULATIVO DE TABLAS DE CONTENIDO,  
MATERIAS Y AUTORES, MED INTERNA (CARACAS) VOLUMEN 33, 2017**

**Med Interna (Caracas) 2017; 33(4): 195-250**

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

**EDITORIAL**

Maritza Durán ..... 195

**ARTÍCULOS DE REVISIÓN**

Disfunción tiroidea subclínica  
Marcos Palacio Rojas, Roberto Añez, Trina Núñez  
Nava, Erick Mejía Fernández, Ruddy Alcivar  
Banguera, Rosalimary Rojas Páez, Santiago  
Maldonado Parra ..... 197

Embolía pulmonar en el embarazo y puerperio: una  
patología mortal  
Alida Navas, Alba E. Pérez ..... 208

**GALERÍA DE IMÁGENES**

Pielonefritis enfisematosa en paciente diabética  
Alida Navas, Yamir Brazon..... 215

**MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y  
COMUNIDAD**

Educación médica en Venezuela: visión diacrónica  
Mario J. Patiño Torres..... 216

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE  
LA MEDICINA INTERNA EN VENEZUELA**

Sarampión: una enfermedad reemergente en  
Venezuela  
Ana Carvajal, José Félix Oletta L, Alejandro  
Rísquez ..... 224

**PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS**

Manifestación inusual de carcinoma neuroendocri-  
no de células no pequeñas  
Diana C. De Oliveira Gomes, Rocío Iglesias  
Fortes, Fátima K. Piñero Gutiérrez, Katherine A.  
Rosales Pereira, Leidy C. de Jesús Henriques, Erik  
L. Dávila Alcalá, Fabian J. Zanella C. .... 244

## Índice de Materias

### A

Análisis Epidemiológico de las patologías en mujeres  
de edad reproductiva que acudieron a un  
Hospital General tipo IV (2015-2016)  
2017; 33(3): 141-155  
Autocuidado y Adherencia al Tratamiento en  
pacientes con Diabetes Mellitus  
2017; 33(1): 24-34

### C

Café e Hipertensión Arterial en la Población de los  
Andes de Venezuela. Resultados preliminares  
del Estudio EVESCAM  
2017; 33(2): 104-109  
Caso inusual de Difteria Cutánea con Compromiso  
Mucoso y Síndrome del Vértex Orbitario  
2017; 33(3): 185-194  
Crisis humanitaria y escasez de Medicamentos: Guía  
práctica para los pacientes con Diabetes  
Mellitus e Hipertensión Arterial  
2017; 33(2): 85-94  
Cuidados del enfermo al final de la vida: actuación del  
médico internista  
2017; 33(1): 20-23

### D

Diagnóstico molecular de Fibrosis Quística en  
Venezuela  
2017; 33(1): 35-41  
Disfunción tiroidea subclínica  
2017; 33(4): 197-207  
Dislipidemia Aterogénica en Latino América:  
Prevalencia, causas y tratamiento  
2017; 33(3): 121-139

### E

Educación médica en Venezuela: visión diacrónica  
2017; 33(4): 216-223  
Embolía pulmonar en el embarazo y puerperio: una  
patología mortal  
2017; 33(4): 208-214

### G

Galería de Imágenes.  
Agenesia renal izquierda en paciente con  
quistes renal derecho gigante  
2017; 33(1): 19  
Carcinoma Renal metastásico  
2017; 33(3): 140

Litiasis Renal Gigante 2017; 33(2): 84	<b>P</b>
Neumonía a focos múltiples 2017; 33(1):19	Prevalencia de enfermedad arterial periférica con la determinación del índice tobillo-brazo en pacientes con artritis reumatoide 2017; 33(2): 95-103
Pielonefritis enfisematosa en paciente diabética 2017; 33(4): 215	<b>R</b>
<b>H</b>	
Hematuria macroscópica por Angiomiolipoma Renal en paciente con Síndrome de cascanueces asintomático 2017; 33(2): 110-116	Resúmenes de los trabajos preliminares del Proyecto EVESCAM de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna 2017; 33(3): 162-179
<b>I</b>	<b>S</b>
Índice acumulativo de tablas de contenido, materias y autores. Volumen 32 # 1-4, año 2016 2017; 33(1): 62-67	Sarampión: una enfermedad reemergente en Venezuela 2017; 33(4): 224-243
<b>L</b>	Síndrome antifosfolípido catastrófico 2017; 33(2): 72-83
La carga económica de las condiciones cardíacas en Venezuela 2017; 33(1): 42-50	Síndrome de Guillain-Barré e Infección por Virus Zika en Ciudad Bolívar, Venezuela (2015- 2016) 2017; 33(3): 156-161
<b>M</b>	Síndrome de Waterhouse Friderichsen secundario a meningococemia fulminante 2017; 33(1): 51-53
Manifestación inusual de carcinoma neuroendocrino de células no pequeñas 2016; 32(1): 28-36	<b>V</b>
Meningitis de etiología mixta: tuberculosa y bacteriana por germen no identificado 2017; 33(1):54-61	Virus de Inmunodeficiencia Humana - ¿estado de hipercoagulabilidad? Presentación de dos casos 2017; 33(3): 180-184
Metformina, el fármaco paradigma del siglo XXI 2017; 33(1): 4-18	

## Índice de Autores

<b>A</b>	<b>B</b>
Abreu MA. 2017; 33(3): 185-194	Barros E. 2017; 33(2): 84
Academia Latino Americana para el estudio de los	Brazon Y. 2017; 33(4): 215
Lípidos (ALALIP) 2017; 33(3): 121-139	<b>C</b>
Alcivar Banguera R. 2017; 33(4): 197-207	Cabrera A. 2017; 33(1): 19
Alida M. Navas C. 2017; 33(3): 156-161	Carrera Viñoles FJ. 2017; 33(1): 51-53
Allong J. 2017; 33(3): 156-161	Carvajal A. 2017; 33(4): 224-243
Amendola L. 2017; 33(3): 180-184	Chirinos MF. 2017; 33(3): 185-194
Añez R. 2017; 33(4): 197-207	Constantino Ch. R. 2017; 33(2): 95-103
Arocha Rodulfo JI. 2017; 33(1): 4-18	Cordsen H. 2017; 33(3): 185-194
Ascanio C. 2017; 33(1): 19	
Aure G. 2017; 33(1): 4-18	
Ayala Hernández JR. 2017; 33(2): 69-71	

**ÍNDICE ACUMULATIVO DE TABLAS DE CONTENIDO,  
MATERIAS Y AUTORES, MED INTERNA (CARACAS) VOLUMEN 33, 2017**

<b>D</b>		<b>N</b>	
D'Uva B.	2017; 33(1): 54-61	Navas A.	2017; 33(2): 84
Da Silva C. JM.	2017; 33(2): 95-103	Navas A.	2017; 33(3): 140
Dávila A. E.	2017; 33(2): 110-116	Navas A.	2017; 33(4): 208-214
Dávila Alcalá EL.	2017; 33(4): 244-250	Navas A.	2017; 33(4): 215
de Jesús Henriques LC.	2017; 33(4): 244-250	Navas Blanco T.	2017; 33(1): 4-18
de Mendonca E.	2017; 33(1): 35-41	Navas Blanco T.	2017; 33(3): 185-194
De Oliveira Gomes DC.	2017; 33(4): 244-250	Navas T.	2017; 33(1): 54-61
Durán M.	2017; 33(2): 104-109	Nieto-Martínez R.	2017; 33(2): 104-109
Durán M.	2017; 33(4): 195	Núñez Nava T.	2017; 33(4): 197-207
<b>E</b>		<b>O</b>	
Essenfeld de Sekler E.	2017; 33(3): 119-120	Oirdobro AJ.	2017; 33(3): 180-184
Essenfeld de Sekler E.	2017; 33(3): 141-155	Oletta L. JF.	2017; 33(4): 224-243
		Oliveira M. VA.	2017; 33(1): 24-34
<b>F</b>		<b>P</b>	
Figuroa Alfaro EG.	2017; 33(2): 104-109	Padrino J.	2017; 33(3): 185-194
Fortes RI.	2017; 33(4): 244-250	Páez G.	2017; 33(1): 54-61
Fuentes W.	2017; 33(3): 140	Palacio Rojas M.	2017; 33(4): 197-207
<b>G</b>		Palacios A.	2017; 33(1): 4-18
Gabriela Páez G.	2016; 32(2): 99-105	Parejo JA.	2017; 33(1): 42-50
George A.	2017; 33(1): 42-50	Patiño Torres MJ.	2017; 33(1): 62-67
Gómez M.	2017; 33(2): 95-103	Patiño Torres MJ.	2017; 33(4): 216-223
González GA.	2017; 33(3): 180-184	Pérez AE.	2017; 33(4): 208-214
González Rivas JP.	2017; 33(3): 117-118	Pérez Montaña PR.	2017; 33(1): 51-53
González-Rivas JP.	2017; 33(2): 104-109	Pezzullo L.	2017; 33(1): 42-50
Granados A.	2017; 33(3): 156-161	Piñero F.	2017; 33(2): 110-116
Grupo Cuatro por Venezuela:		Piñero Gutiérrez FK.	2017; 33(4): 244-250
Mattiuzzi G., Villamizar R.,		Pirámide de Investigadores	
Machado E., Dini E.,		del EVESCAM (Estudio	
Navas H., Machado I.,		Venezolano de Salud	
Hassan I., Téllez A., Arias Y.,		Cardiometabólica)	2017; 33(3): 162-179
Míguez J., Puerta A., Pérez A.,		Prieto D.	2017; 33(1): 54-61
Martínez M., Martín D.,		Puerta A.	2017; 33(3): 185-194
Simons G., Maestre C.,		<b>R</b>	
Podlinsky A., Pizzi R., Merino I.,		Ramos ZK.	2017; 33(3): 156-161
Pérez G., Navas T	2017; 33(2): 85-94	Renal Gigante L.	2017; 33(2): 84
<b>H</b>		Rísquez A.	2017; 33(4): 224-243
Hernández E. M.	2017; 33(3): 180-184	Rocha M.	2017; 33(3): 185-194
Hernández Maurice E.	2017; 33(2): 72-83	Rojas Páez R.	2017; 33(4): 197-207
		Rosales Pereira KA.	2017; 33(4): 244-250
<b>L</b>		Ruíz Y.	2017; 33(3): 141-155
Lanza P.	2017; 33(3): 156-161	Ruz E.	2017; 33(3): 140
<b>M</b>		<b>S</b>	
Malavé de Burgos L.	2017; 33(1): 51-53	Salazar J.	2017; 33(3): 185-194
Maldonado Parra S.	2017; 33(4): 197-207	Salazar L.	2017; 33(2): 95-103
Marcano D.	2017; 33(3): 180-184	Sánchez L. KY.	2017; 33(1): 35-41
Marulanda MI.	2017; 33(1): 1-3	Sánchez MG.	2017; 33(3): 185-194
Marulanda MI.	2017; 33(2): 104-109	Segovia M.	2017; 33(1): 54-61
Mejía Fernández E.	2017; 33(4): 197-207	Silva Rivera JA.	2017; 33(2): 104-109
Mora D.	2017; 33(2): 84	Silveira MF.	2017; 33(3): 185-194
		Stevens B.	2017; 33(1): 42-50

<b>T</b>	
Tomlinson J.	2017; 33(1): 42-50
Trujillo S.	2017; 33(1): 24-34

<b>U</b>	
Ugel E.	2017; 33(2): 104-109
Urosa Páez LC.	2017; 33(1): 20-23
Uztáriz De Laurentiis AC.	2017; 33(2): 104-109

<b>V</b>	
Valencia Portillo JU.	2017; 33(2): 104-109
Vera M.	2017; 33(2): 104-109
Verdian L.	2017; 33(1): 42-50
Verlezza S.	2017; 33(1): 54-61
Vilera Vivas AA.	2017; 33(2): 104-109

<b>Z</b>	
Zanella C. FJ.	2016; 32(4): 306-309