Med Interna (Caracas) 2007;23(1):1-2

Síndrome metabólico

*Virginia Salazar Matos**

Aproximadamente 2 500 americanos mueren diariamente por enfermedades cardiovasculares (ECV). Cada año, las ECV demandan más vidas que las principales 4 causas de muerte combinadas. A pesar del avance en la terapia convencional, el riesgo residual de ECV continúa elevado, siendo éste hecho alarmante y a nivel mundial.

La prevalencia en el mundo del síndrome metabólico se ha incrementado dramáticamente en años recientes y el conjunto de anormalidades metabólicas involucradas, resultan en un aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular. En la actualidad, aproximadamente 47 millones de residentes de EE.UU tienen síndrome metabólico (SM)[1].

El síndrome X, inicialmente acuñado por Reaven en 1988 y luego conocido desde 1999 con el nombre de síndrome metabólico X, se caracteriza por una constelación de factores de riesgo para ateroesclerosis interrelacionados, de origen metabólico, que incluyen: obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica (aumento de triglicéridos, Apo B, lipoproteínas pequeñas y densas LDLc, y disminución de HDLc), presión arterial elevada (HTA), nivel de glicemia elevada, estado proinflamatorio y protrombótico (aumento de PAI-1, factor VII, fibrinógeno, factor vWF y moléculas de adhesión) y disfunción endotelial, que promueven enfermedad coronaria aterosclerótica e incrementan el riesgo de diabetes mellitus (DM) tipo 2[1].

La obesidad central y la resistencia a la insulina parecen ser los factores de riesgo predominantes. La adiposidad abdominal, es considerada una grasa de "alto riesgo" y está asociada con resistencia a la insulina, hiperglicemia, dislipidemia, HTA y estado protrombótico y/o proinflamatorio[1].

La inflamación en el SM surge primariamente del incremento del tejido adiposo visceral. La obesidad visceral conduce a la alteración del balance fisiológico normal de las adipoquinas, a la resistencia a la insulina, a la disfunción endotelial y a un estado proaterogénico[2].

La adiponectina, es una proteína exclusivamente secretada por el tejido adiposo, involucrada en el metabolismo de la glucosa y los lípidos. Una vez liberada en la sangre, aumenta el transporte, oxidación y disipación de los ácidos grasos en el músculo esquelético, reduciendo los niveles de lípidos intramiocelulares, mejorando así la sensibilidad de la insulina y corrigiendo la hiperglicemia asociada a la obesidad[2,3].

Los niveles de adiponectina en sangre están disminuidos bajo condiciones de obesidad, resistencia a la insulina y DM tipo 2, características presentes en el SM. En la actualidad, esta hormona es ampliamente reconocida como la clave

* Médico Internista. Coordinador docente del Posgrado Universitario de Medicina Interna del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Caracas, Venezuela.

determinante en la sensibilidad de los tejidos a la insulina y de protección contra la obesidad asociada al SM[4].

Aunque las evidencias clínicas sugieren una relación entre inflamación crónica y stress oxidativo como el principal mecanismo responsable para la disfunción endotelial y las complicaciones cardiovasculares en los pacientes con SM, poco se conoce acerca del rol determinante de cada componente del SM en tales alteraciones. Lo que sí se ha demostrado es que estos pacientes tienen protección antioxidante disminuida e incremento de la peroxidación lipídica. Además en ellos, también se ha observado una fuerte asociación entre el incremento de la grasa abdominal almacenada, esteatosis hepática y las alteraciones del sistema oxidativo[5,6].

Comparado con sujetos control, los pacientes con SM tienen mayor circunferencia abdominal, valores de HOMA y de presión sistólica, y niveles de colesterol HDL más bajos y de triglicéridos más altos. Los niveles de nitrotirosina, considerado un buen marcador para la formación de peroxinitritos endógenos, son más elevados, mientras que la vasodilatación mediada por el flujo dependiente del endotelio, es más bajo en sujetos con SM comparados con el control. Los niveles de nitrotirosina están directamente asociados con la circunferencia abdominal, niveles de triglicéridos, presión arterial sistólica y glucosa en ayunas, por lo que se presume que el stress oxidativo que acompaña al SM está relacionado tanto con resistencia a la insulina como a disfunción endotelial, estableciéndose una conexión que es altamente deletérea en las funciones vasculares[6].

A pesar de los notables avances en el tratamiento de los componentes del SM, la prevalencia de eventos coronarios y de DM tipo 2, permanecen elevados. Tradicionalmente la terapia de primera línea para individuos con SM, está dirigida a los factores de riesgo cardiovascular, principalmente niveles elevados del colesterol lipoproteína de baja densidad (LDLc), HTA y DM; enfatizando, por supuesto, las modificaciones en el estilo de vida. Sin embargo, ante las recientes evidencias clínicas, se plantea una alentadora alternativa terapéutica basada en el aumento de los niveles séricos de adiponectina y la restitución e incremento de la sensibilidad a la insulina.

REFERENCIAS

1. Ritchie SA, Connell JM. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2006 Nov 14; [Epub ahead of print]
2. Tjokroprawiro A. New Approach in The Treatment of T2DM and Metabolic Syndrome (Focus on a Novel Insulin Sensitizer). Acta Med Indones. 2006;38(3):160-166.
3. Vasseur F, Meyre D, Froguel P. Adiponectin, type 2 diabetes and the metabolic syndrome: Lessons from human genetic studies. Expert Rev Mol Med. 2006;8(27):1-12.
4. YamauchiT, et al. Cloning de Adiponectin receptors that mediate anti diabetic metabolic effects. Nature. 2003;423:762-769.
5. Palmieri VO, Grattagliano I, Portincasa P, Palasciano G. Systemic oxidative alterations are associated with visceral adiposity and liver steatosis in patients with metabolic syndrome. J Nutr. 2006;136(12):3022-3026.
6. Esposito K, Ciotola M, Schisano B, Misso L, Giannetti G, Ceriello A, Giugliano D. Oxidative stress in the metabolic syndrome. J Endocrinol Invest. 2006;29(9):791-795.

Med Interna (Caracas) 2007;23(1):3-6

Antonio Sanabria, El Internista y Profesor Universitario más prolífico en la publicación de libros de texto venezolanos sobre Clínica Médica

*Carlos Moros Ghersi**

El reciente fallecimiento del Dr. Antonio Sanabria, representa para la medicina interna nacional una irreparable pérdida, no sólo por sus inestimables aportes a la asistencia, la docencia y a la investigación en nuestra especialidad, sino porque sin duda alguna, su interés en difundir los conocimientos sobre la clínica médica lo llevó a realizar grandes esfuerzos que culminaron con la publicación de libros de textos que lo convirtieron en un auténtico líder en Venezuela en la difícil tarea de editar ese tipo de libros. Además esa iniciativa tuvo la singularidad de lograr que esas obras dirigidas por él y con importantes contribuciones personales fuese en su totalidad el producto del aporte de médicos venezolanos con la intención de que se constituyeran en lecturas indispensables de estudiantes y de profesionales como así ha ocurrido.

Su obra "Clínica Semiológica y Propedéutica" en cuatro tomos es un fiel exponente de lo antes señalado. Sanabria pasa así a la historia de la medicina nacional y de la medicina interna en particular, como el más prolífico Internista y Profesor Universitario en emprender y consolidar este tipo de empresa.

Antonio Sanabria fue brillante desde sus estudios médicos que culminaron en la UCV en 1942 con la obtención de la calificación de sobresaliente en todas las materias, lo cual complementó de manera muy destacada con su Tesis de Grado, premiada con Diploma y publicada en "Anales de la Universidad, así como también en los "Anales del Instituto de Medicina Experimental".

Dr. Antonio Sanabria

Ingresa luego como Instructor de la Universidad Central de Venezuela, en el Departamento de Medicina del Hospital Vargas de Caracas, única sede para entonces de la enseñanza clínica. En dicho hospital el Dr. Sanabria efectuó su labor como Profesor de la Cátedra de Clínica Cardiológica con categoría asistencial de Adjunto y también en la

* Ex-presidente de la SVMI, Ex-rector de la UCV y actual Gobernador del Capítulo de Venezuela del American College of Physicians (ACP).

Cátedra de Clínica Médica II, obteniendo en ese devenir los ascensos a Profesor Agregado y Asociado y luego, cuando es fundado en 1956 el Hospital Universitario de Caracas, se traslada a esa institución y en 1958 alcanza la categoría de Profesor Titular de la Cátedra de Clínica Médica "B" .

Ya ninguno de sus discípulos lo llamaba Dr. Sanabria, sino Maestro Sanabria. Es la espontánea expresión que surge de quienes reciben sus enseñanzas y de los profesores que lo acompañan en su Cátedra y en las otras dependencias del Departamento Médico y del Hospital. Maestro por la profundidad de sus conocimientos que con el objetivo cierto de que sus alumnos aprendieran, dispensaba con una gran capacidad didáctica. Maestro por sus cualidades humanas, por su trato respetuoso hacia los demás, por la defensa de los principios fundamentales de la educación médica, por su firme posición en las discusiones. Maestro por su cumplimiento del deber, por su ejemplarizante actitud de ayudar a quienes tienen creatividad y ensayan programas y proyectos, lo cual hace con una visión amplia, entusiasta, serena y carente de egoismo y de la postura de trabas que limiten su ejecución. Todo ello en el contexto de un gran sentido del humor, que constituyó siempre una grata característica de sus conversaciones informales.

Su dedicación al estudio, a la creación de conocimientos y a la difusión de los mismos no tuvo límites en su vida. Como docente, formó centenares de profesionales de la medicina en pregrado así como también Especialistas en Medicina Interna en el Curso de Posgrado del Hospital Universitario de Caracas. En la Escuela Luis Razetti de la Facultad de Medicina de la UCV fue Jefe de la Cátedra de Clínica y Terapéutica Médica "B" por más de 15 años, Jefe Encargado de la Cátedra de Clínica y Terapéutica Médica "C", Profesor del Posgrado de Medicina Interna en el Hospital Universitario desde sus inicios en 1959 y Director del mismo en 1980. Realizó también actividades de enseñanza en los Posgrados de Cardiología, de Anestesiología, de Obstetricia y de Hematología.

Pero el Dr. Antonio Sanabria trascendió en sus labores docentes a la Facultad de Medicina y fue así, Fundador de la Cátedra de Medicina Interna para Odontólogos en la Facultad de Odontología de la UCV. En el cumplimiento de esa tarea ratificó nuevamente su interés de dar aportes sustanciales para el aprendizaje al escribir textos: "Lecciones de Medicina Interna para Odontólogos" y "Lecciones de Semiología para Odontólogos".

Igualmente se desempeñó como profesor invitado en diferentes cursos, entre ellos, en el Posgrado de Periodoncia de la Facultad de Odontología, de Microscopia Electrónica de la Universidad de Los Andes, en el Curso de Estructura y Función Celular de la Universidad Simón Bolívar y en el Curso de Introducción a la Microscopia Electrónica del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC).

En lo que respecta a su labor investigativa, Antonio Sanabria tuvo una destacada y excepcional actividad que abarcó el campo de la clínica, específica de su actividad profesional así como también la investigación básica. Sus trabajos originales se iniciaron por poco tiempo después de su graduación como médico y de su ingreso a la UCV y continuaron durante toda su existencia, de manera que hace pocos años, en 2002, publicó un libro en conjunto con su hijo médico también, Enrique Sanabria, sobre Anatomía Patológica. Ciento cuarenta y nueve (149) trabajos científicos contenidos en libros y en revistas nacionales e internacionales constituyen un aporte invalorable a la medicina nacional, especialmente a la Medicina Interna y algunos de ellos representaron acorde a su Currículum Vitae, la primera descripción en Venezuela de determinadas afecciones, entre ellas el síndrome de Pick, la coartación de la aorta, la hipotensión ortostática y la amiloidosis cardíaca primitiva, esta última en colaboración con el Dr. Armando Tremarias.

Igualmente otras. Sanabria adquiere igual connotación como, el "Aspecto del Bloqueo de Rama en la IV Derivación" que fue laureado en 1942 con Medalla de Oro y Diploma en el Concurso Heberto Cuenca. También realizó el primer estudio electrocardiográfico en la literatura mundial, acerca de las modificaciones electrocardiográficas en la Bilharziosis.

Al leer la lista completa de sus trabajos originales, asombra la capacidad del Maestro Sanabria en el abordaje de las diversas patologías que integran el campo de la medicina interna en sus aspectos diagnósticos y terapéuticos y su gran experiencia en trabajos experimentales. Son tan densas y numerosas esas publicaciones que sería muy difícil en un trabajo

como este, su enumeración total pero como muestra de esa dedicación a la creación de conocimientos es importante señalar algunas otras, además de las anotadas anteriormente, como sus estudios sobre: la Ultraestructura del *Tripanosoma cruzi* en el miocardio del ratón, la investigación sobre la Miocarditis chagásica experimental, Ultraestructure of *Tripanosoma cruzi in mouse liver*, Anatomía patológica de la insuficiencia renal aguda, sobre la farmacología clínica de los glucósidos cardioactivos, Historia natural y tratamiento de las cirrosis hepáticas en Venezuela, Estudios experimentales acerca de la acción de la cisterna en el corazón del sapo, sobre la acción del Tiuracilo en el corazón, Histofisiología del hígado normal, Hipertensión arterial, Enfermedades del miocardio y sobre muchos otros temas.

Fue investigador voluntario en la Cátedra de Farmacología por varios años, del Instituto de Investigaciones Médicas (Fundación Luis Roche), Investigador Ad Honorem del Instituto de Investigaciones Científicas (IVIC), de cuyo Consejo Directivo formó parte, Coordinador del Grupo de Trabajo de Investigación Científica de la Facultad de Medicina, Miembro Principal de la Comisión Técnica del Ciencias Médicas del Consejo de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (Conicit), Fundador y Vicepresidente de Fundaciencia y Fundador y Profesor Ad Honorem del Instituto de Estudios Avanzados (IDEA). Fue invitado en numerosas ocasiones como Ponente en diversos Congresos Nacionales e Internacionales

En muchas ocasiones escribió temas fundamentales para los estudiantes de medicina pero además sus libros de clínica médica ya mencionados, son una muy significativa e inestimable colaboración a la formación de una literatura nacional sobre clínica médica con fines docentes para pre y posgrado. Tuvo igualmente manifiesto interés en la aplicación de los sistemas audiovisuales para el aprendizaje, de manera que sus trabajos sobre enseñanza de la medicina comprenden así, además de sus 32 publicaciones docentes, 44 trabajos audiovisuales. Por su creatividad y decidida participación en estas actividades fue Fundador y Asesor Científico del Centro Audiovisual de la Facultad de Medicina de la UCV.

El Maestro Sanabria, dotado de una gran receptividad para acoger iniciativas que permanentemente surgen en las instituciones, apoyó sin vacilaciones proyectos fundamentales para el progreso y avance de la Medicina Interna entre ellos, la Unidad de Hipertensión Arterial del Hospital Universitario de Caracas promovida por uno de los discípulos que más apreció, el Dr. Francisco Fragachán.

Dotado de una excelente cultura general e interesado además en los temas de Historia de la Medicina, el Dr. Sanabria es autor de 4 libros sobre ilustres médicos venezolanos, entre ellos el referente al Dr. José Gregorio Hernández y “Beauperthuy, Ensayo Biográfico”, con la Sra. Rosario de Benedetti.

Recibió muy diversos e importantes reconocimientos, premios y condecoraciones, entre éstas últimas, Orden José María Vargas (UCV) Primera Clase, Bolívar y Bello (IVIC), Orden 27 de Junio Primera Clase.

Fue designado Profesor Honorario de la Facultad de Medicina de la UCV, Director Eméritus de la Unidad de Hipertensión Arterial y Miembro Titular Honorario de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.

Por otra parte, Antonio Sanabria fue un amigo excepcional tanto por la elevada valorización que le dio siempre a sus vínculos con las personas a quienes les brindó su afecto, respeto y consideración como también por la permanente preocupación que mostró por los problemas que pudieran tener sus allegados de manera, que buscaba la forma de expresar sus consideraciones y consejos. En mi caso personal, fui su alumno cuando en 1956 trasladaron la mayoría de las Cátedras de Clínica Médica del Hospital Vargas al recién fundado Hospital Universitario y posteriormente tuve el honor de ser su amigo. Tuve su más caluroso apoyo durantes mis gestiones como Decano de la Facultad de Medicina de la UCV y como Rector de dicha institución. En esta última posición el Dr. Antonio Sanabria me dió uno de los mejores consejos que he recibido. En efecto, durante el primer año de la gestión de las autoridades rectorales que tuve el honor de presidir como Rector, se presentó una difícil situación en la universidad, en relación con un problema serio en una de las facultades y aparecían con frecuencia comentarios públicos críticos que a nuestro juicio no se ajustaban a la realidad. Esta situación nos llevaba a generar frecuentes declaraciones sin obtener a veces totalmente los resultados esperados. El Dr. Sanabria,

atento siempre estos pormenores acudió a visitarme y en medio de la conversación me habló del asunto y me dijo que aunque lo que pasaba era importante, el tenía la convicción de que estábamos realizando un gran trabajo por la UCV y que el mismo sería de beneficio para la institución por lo cual era vital que no nos distrajéramos y por eso perdiéramos el impulso que le estábamos dando a la institución por lo cual —agregó— no debíamos estar en forma excesiva intentando aclarar la situación sino profundizar la labor. Para completar su consejo, me recordó lo que decía Abraham Lincoln en las ocasiones en las cuales recibía los más duros comentarios, en el sentido de que esos momentos, cuando las opiniones le eran adversas, era difícil convencer a la gente con declaraciones y que por eso no insistió en aparecer esclareciendo hechos por la prensa sino que continuó su trabajo con decisión y pasión convenciendo con sus obras a la larga como es del conocimiento universal, de la efectividad de su labor. Gran consejo; seguí ese camino continué en conjunto con el equipo rectoral laborando intensamente, llevando a cabo nuestro programa sin intentar en forma angustiosa y rutinaria aclarar públicamente el problema y los resultados acorde a las expresiones que recibimos al final de nuestro compromiso fueron positivos. Nunca olvidé ese gran consejo y tuve la oportunidad, ya finalizado el Rectorado, de expresarle mi agradecimiento público sobre el particular relatando esa conversación en una Reunión sobre Hipertensión arterial efectuada en Caracas, en la cual intervine en su etapa inicial.

Por lo expuesto en esta breve semblanza, se puede afirmar con toda propiedad que el Dr. Antonio Sanabria perteneció a esa excepcional cualidad de persona en la que se conjugan el profesor, el investigador, el maestro y el fiel amigo siempre dispuesto a la cooperación, a las causas nobles y a la solidaridad sin límites.

La Sociedad Venezolana de Medicina Interna se siente muy orgullosa de haber tenido entre sus miembros a una relevante figura como la del Dr. Antonio Sanabria. Por eso, la Junta Directiva de dicha Sociedad y la Editora y el Comité de Redacción de esta revista le ha dedicado esta Semblanza In Memoriam, que he tenido el honor de escribir. Ese afecto y admiración por el Maestro, lo hacemos llegar a su viuda Enriqueta García de Sanabria y a sus hijos Enrique y Antonio.

Descanse en paz Dr. Sanabria, sus valiosos libros para la enseñanza de la medicina interna, sus artículos científicos, sus clases en pre y posgrado, sus conceptos sobre la excelencia clínica necesaria en la formación del médico y la influencia que dejó en todos sus discípulos para hacer del paciente el eje central de las actividades docentes y asistenciales serán eternas porque precisamente, los hombres se hacen eternos cuando sus buenas acciones y sus trayectorias han sido dedicadas al servicio del hombre y de la comunidad como Ud lo hizo y en alto grado, durante toda su vida.

GALERÍA DE EX-PRESIDENTES DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA

Med Interna (Caracas) 2007;23(1):7

Eva Essenfeld de Sekler. 1988-1990.

Marcos Troccoli. 1990-1992.

Luis E. López Gómez. 1992-1994.

Rito Prado Perez. 1994-1996.

GALERÍA DE EX-PRESIDENTES DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA

Ramón Castro Alvarez. 1996-1998

Mario Ogni Cechini. 1998- 2001

Hector Marcano Amador
2001-2003 2003-2005

Trina Navas Blanco. 2005-2007

Med Interna (Caracas) 2007;23(1):9-14

Historia de la Medicina Interna en el Zulia

César A. Cuadra M., Orlando Arrieta, Ernesto García Mac Gregor

"Salvaguardar la memoria de quienes nos precedieron es, además de un deber moral, una fuente permanente de enseñanzas"

Capítulo Zuliano de Medicina Interna

1) De la fundación

El 8 de marzo de 1957, en un local del Hospital Central Dr. Urquinaona de Maracaibo, según reza en el acta original nº 1 y previa convocatoria realizada por el Dr. José Ángel Lamberti, se fundó el Capítulo Zuliano de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.

Meses antes, en mayo de 1956, el Dr. Henrique Benaín Pinto había impulsado, en Caracas, la creación de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna y era consecuencia natural su expansión al Estado Zulia, donde la Educación Médica y la Medicina Interna tenían desde hacía años un desarrollo realmente importante y sostenido.

Basta recordar que la primera cátedra de Clínica Médica en Venezuela se inició en el Zulia en 1894 y desde 1946, luego de la reapertura de la Universidad, se restablecieron en forma progresiva las otras Cátedras Clínicas, que para esa fecha de marzo de 1957 se encontraban funcionando plenamente bajo la dirección de importantes médicos internistas, muchos de ellos formados en el exterior.

En ese entonces Maracaibo era sede de numerosas Sociedades Científicas: Capítulo filial de La Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría (1946), Sociedad Venezolana de Ginecología y Obstetricia Seccional Zulia (1954), Capítulo Zuliano de la Sociedad Venezolana de Cirugía (1955), Círculo de Gastroenterólogos (1955), Capítulo Zuliano de La Sociedad Venezolana de O.R.L. (1955), Capítulo Zuliano de La Sociedad Venezolana de Gastroenterología (1956), Seccional Zuliana de La Fundación para el Avance de La Ciencia (1957), Capítulo Zuliano de Anestesiología (1957), y el Capítulo Zuliano de La Sociedad Venezolana de Dermatología y Lepra (1957).

La Sociedad Médico Quirúrgica del Zulia (fundada el 6 de agosto de 1917) constituía para la época, la agrupación médica más importante de la región y del país. De hecho, fue el punto de partida para la creación del Colegio de Médicos del Estado Zulia (19-09-1941) y génesis de la Federación Médica Venezolana (24-08-1945) y es necesario resaltar, que fue bajo su patrocinio y ante quien, se realizó la instalación y juramentación de La Junta Directiva del recién creado Capítulo Zuliano de Medicina Interna.

La reunión primigenia del 8 de marzo de 1957 fue convocada por el Dr. Lamberti a instancias de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna y a ello se refiere en su intervención inicial, recogida en el acta de la reunión, expresando: "que por comunicación recibida de La Sociedad Venezolana de Medicina Interna, fechada en Caracas el 20 de febrero de los corrientes (1957), se le había designado para organizar el Capítulo Zuliano de dicha sociedad

en el Estado Zulia y que la presente reunión cumplía con esa finalidad.". A continuación leyó los estatutos y los sometió a la consideración de los presentes para las modificaciones que se desearan.

Es preciso para una mejor comprensión de los alcances de esta reunión comentar algunos puntos en particular. Los asistentes que han quedado reseñados expresamente en el acta son: Dr. José Ángel Lamberti, Dr. Humberto Delgado Rivas, Dr. Omar Benítez, Dr. Omer Rumbos, Dr. Oscar Izquierdo, Dr. Gustavo Fuenmayor, Dr. Jaime Pérez, Dr. Oswaldo García Arenas y el Dr. Enrique Molina (Tabla 1).

Tabla 1

Asistentes a la primera reunión 08-03-57	
José A. Lamberti	Humberto Delgado Rivas
Omar Benitez	Oscar Izquierdo
Omer Rumbos Lares	Gustavo Fuenmayor
Jaime Pérez	Enrique Molina
Oswaldo García Arenas	

Sin embargo, es necesario aclarar, que esta lista inicial no es excluyente y otros médicos pudieron haber estado presentes y por alguna razón, desconocida, no aparecen incluidos. Los argumentos para esta afirmación son:

1. Cuando se menciona en el acta original al último de ellos (Dr. Enrique Molina) no se utiliza el "y" que habitualmente cierra cualquier lista de asistencia y además se deja la siguiente línea del acta en blanco.

2. En el momento de elegir la Junta Directiva quedó expresamente escrito "como el Dr. Adolfo Pons no aceptó la candidatura, se postuló al Dr. Gustavo Fuenmayor" y el hecho es, que el Dr. Adolfo Pons no aparece en la lista de asistentes, da la impresión entonces, que al menos, el ya mencionado Dr. Pons asistió y no está reseñado como tal.

3. Igual situación pudiera haber sucedido con los Drs. José Ordóñez Marín y Arístides Figuera Pérez, elegidos para esa primera Junta Directiva como Vocal y Tesorero respectivamente y tampoco incluidos como asistentes.

En esta misma reunión, el Dr. Humberto Delgado Rivas, futuro primer Vicepresidente, propuso que "la Junta Directiva, que por reglamento (capítulo III, artículo 13) debía constituirse con 11 miembros: Presidente, Vicepresidente, Secretario General, Secretario de actas y Correspondencia, Tesorero, Bibliotecario y 5 Vocales, fuera provisionalmente integrado por 7, eliminándose al Secretario General, al Bibliotecario y 2 Vocales y que además el capítulo se fundara bajo el patrocinio de la Sociedad Médico-Quirúrgica del Zulia, dado el tradicional funcionamiento de dicha sociedad en esta ciudad". Ambas proposiciones fueron aprobadas por unanimidad, acordándose enviar comunicación a La Junta Directiva de la antes mencionada Sociedad Médico-Quirúrgica del Zulia para ponerla en cuenta de lo aprobado en esta sesión inicial.

Seguidamente se acota que "el Dr. Lamberti leyó una lista (no detallada en el acta) de los médicos a los cuales se invitaría para agruparse en el seno de la sociedad. Esta lista fue aceptada y completada por los presentes" . Y es opinión de los autores que los asistentes a esta primera reunión y los integrantes de esa "lista inexistente", deben considerarse como los fundadores del Capítulo Zuliano de La Sociedad Venezolana de Medicina Interna.

A continuación el Dr. Oscar Izquierdo propuso que, la elección de la Junta Directiva se realizara inmediatamente y a tal fin sometió a consideración una plancha integrada por:

Presidente: Dr. José A. Lamberti C.

Vicepresidente: Dr. Humberto Delgado Rivas

Sec. de Actas y Corresp: Dr. Oswaldo García A.

Tesorero: Dr. Arístides Figuera Pérez

1º Vocal: Dr. José Ordóñez Marín

2º Vocal: Dr. Omar Benítez

3º Vocal: Dr. Gustavo Fuenmayor

En el acta se escribe literalmente "todos los presentes hicieron favorables comentarios sobre los candidatos; se sometió a votación y resultó aprobada en su totalidad", proclamándose de esa manera la primera Junta Directiva del Capítulo Zuliano de La Sociedad Venezolana de Medicina Interna en la forma propuesta por el Dr. Izquierdo. (Tabla 2).

Tabla 2

Primera Junta Directiva (1957 – 1958)	
Presidente:	Dr. José A. Lamberti Cano.
Vicepresidente:	Dr. Humberto Delgado Rivas
Secretario de Actas y Corresp:	Dr. Oswaldo García Arenas
Tesorero:	Dr. Arístides Figuera Pérez.
1º Vocal:	Dr. José Ordoñez Marín
2º Vocal:	Dr. Omar Benítez
3º Vocal:	Dr. Gustavo Fuenmayor

La reunión se clausuró a las 10 y 30 pm. El acta original está fechada en Maracaibo a los 27 días del mes de marzo de 1957 y firmada solamente por el Dr. José Lamberti.

Las primeras reuniones de la Junta Directiva nombrada, se realizaron los días 18 y 27 del mismo mes de marzo y de ellas cabe destacar las siguientes resoluciones:

a. El establecimiento de una cuota anual de 100 Bs por miembro y para ese momento, según informe del Tesorero Dr. Figuera Pérez, la cantidad que se recogió fue de Bs 4 900 .

b. La discusión del programa del acto solemne de instalación bajo el patrocinio de La Sociedad Médico Quirúrgica del Zulia, presidida para ese entonces por el Dr. Jesús Daniel Acosta Galbán. Este programa incluía entre otros aspectos: Palabras de un representante de la Junta Directiva Central y un agasajo en el Club del Comercio al concluir el acto y la posibilidad de que el grupo médico de la Creole ofreciera otro agasajo el domingo siguiente a la instalación, para este último punto se dirigió una carta a su director: Dr. Tulio Espinoza. Los Drs. Lamberti y Benítez formaban parte del personal médico de planta.

c. El Dr. Lamberti "se refirió igualmente a la buena acogida, que en general se le ha dispensado a la instalación del Capítulo Zuliano de la Sociedad, no obstante a que ciertos elementos, alegando razones personales, han presentado algunos obstáculos".

d. Se aprobó, además, mantener definitivamente la Junta Directiva con 7 miembros en lugar de 11 como lo establecía el reglamento de la Sociedad y poner en práctica los estatutos inmediatamente a partir del acto de instalación.

Al término el programa del acto de instalación quedó organizado de la siguiente forma:

1. Informe de Secretaría

2. Palabras del Presidente de La Sociedad Médico-Quirúrgica: Dr. José Daniel Acosta Galbán

3. Juramentación de la nueva Junta Directiva

4. Palabras del Dr. Henrique Benaím Pinto en representación de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna

5. Palabras de clausura por el Dr. José A. Lamberti, Presidente del Capítulo Zuliano de Medicina Interna.

El 30 de marzo de 1957 a las 7,20 minutos de la noche, en el Auditórium de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, se dió comienzo a la reunión convocada por la Sociedad Médico-Quirúrgica del Zulia para la instalación solemne y bajo su patrocinio, del Capítulo Zuliano de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.

La reunión estaba presidida por los Drs. Jesús D. Acosta Galbán y Jesús Villalobos, Presidente y Secretario respectivamente de la misma. Y los asistentes (Tabla 3) constituían lo más granado del mundo académico y médico zuliano, incluyendo al Dr. José Domingo Leonardo, Rector de la Universidad Nacional del Zulia, el Decano y demás autoridades de la Facultad de Medicina y los Presidentes de las Sociedades Científicas que para ese entonces funcionaban en el Zulia.

El Dr. Villalobos, inició la sesión leyendo la correspondencia enviada a la misma por el Capítulo Zuliano de Medicina Interna, donde se participaba su constitución y el deseo de fundarse bajo su patrocinio; leyó asimismo, la respuesta de la Junta Directiva, aceptando complacida el deseo del capítulo y fijando para el día 30 de marzo el acto solemne de instalación.

El siguiente punto del programa fue la proclamación y juramentación de la Junta Directiva del Capítulo Zuliano de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna: Ante el presidente de la Sociedad Médico - Quirúrgica del Zulia y en nombre de Dios y de la Patria, los Drs. José A. Lamberti, Humberto Delgado Rivas, Oswaldo García Arenas, Arístides Figuera Pérez, José Ordóñez Marín, Omar Benítez y Gustavo Fuenmayor, en sus respectivos cargos de Presidente, Secretario de Actas y Correspondencia, Tesorero y 1º, 2º y 3º Vocal, juraron cumplir con los reglamentos de la Sociedad Médico-Quirúrgica del Zulia y los estatutos de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.

A continuación el Dr. Henrique Benaín Pinto, en nombre de la Junta Directiva Central de La Sociedad pronunció el discurso de orden, "en muy bien ordenadas palabras hizo una brillante exposición sobre el significado de la medicina interna, su notable importancia en la medicina científica moderna, sus diferencias con la medicina general y sus relaciones con las diversas especialidades. Un nutrido aplauso demostró la aceptación unánime que las palabras del Dr. Benaim produjo en todos los presentes".

Tabla 3

Asistentes a la sesión de instalación (30 de julio de 1957)	
Dr. Jesús D. Acosta Galbán.	Presidente S.M.Q.Z.
Dr. Jesús Villalobos.	Secretario S.M.Q.Z.
Dr. José Domingo Leonardi.	Rector Universidad Nacional del Zulia
Dr. Humberto Delgado Rivas.	Decano Facultad de Medicina
Dr. Vinício Casas Rincón.	Director-Secretario Escuela de Medicina
Dr. Antonio Borjas Romero.	Presidente del Colegio de Médicos y del Capítulo Zuliano Sociedad Venezolana de Cirugía
Dr. Francisco Gómez Padrón.	Médico Jefe Unidad Sanitaria del Zulia y Presidente del Capítulo Zuliano de Salud Pública.
Dr. Enrique Molina.	Presidente del Capítulo Zuliano Sociedad Venezolana de Gastroenterología
Dr. Silvestre Rincón Fuenmayor.	Presidente Capítulo Zuliano de O.R.L.
Dr. Otto Lima Gómez	Junta Directiva Central.
Dr. Henrique Benaín Pinto	Junta Directiva Central
Dr. Augusto León Cechini	Junta Directiva Central.
Dr. Franz Rizquez	Junta Directiva Central.
Dr. Alberto Paez.	Presidente del Capítulo Zuliano Asociación Venezolana para el Avance de la Ciencia.

El Dr. José A. Lamberti, en su carácter de Presidente del Capítulo clausuró el acto, agradeciendo toda la colaboración que se había prestado para su fundación.

Cuando se revisa la lista de asistentes al acto de instalación, es obvia la presencia de invitados, que no pueden ser miembros del capítulo por tener una especialidad diferente a la medicina interna y otros que por su carácter de internistas probablemente formen parte de la lista, ya mencionada de los médicos, que el Dr. Lamberti propuso en la primera reunión a ser invitados a formar parte del Capítulo (Tablas 4 y 4a).

Tabla 4

Asistentes a la sesión de instalación (30 de julio de 1957	
Dr. Jesús D. Acosta Galbán.	Presidente S.M.Q.Z.
Dr. Jesús Villalobos.	Secretario S.M.Q.Z.
Dr. José Domingo Leonardi.	Rector Universidad Nacional del Zulia
Dr. Humberto Delgado Rivas.	Decano Facultad de Medicina
Dr. Vinício Casas Rincón.	Director-Secretario Escuela de Medicina
Dr. Antonio Borjas Romero.	Presidente del Colegio de Médicos y del Capítulo Zuliano Sociedad Venezolana de Cirugía
Dr. Francisco Gómez Padrón.	Médico Jefe Unidad Sanitaria del Zulia y Presidente del Capítulo Zuliano de Salud Pública.
Dr. Enrique Molina.	Presidente del Capítulo Zuliano Sociedad Venezolana de Gastroenterología
Dr. Silvestre Rincón Fuenmayor.	Presidente Capítulo Zuliano de O.R.L.
Dr. Otto Lima Gómez	Junta Directiva Central.
Dr. Henrique Benaín Pinto	Junta Directiva Central.
Dr. Augusto León Cechini	Junta Directiva Central.
Dr. Franz Rizquez	Junta Directiva Central.
Dr. Alberto Paez.	Presidente del Capítulo Zuliano Asociación Venezolana para el Avance de la Ciencia.

Tabla 4a

Otros asistentes	
Dr. José A. Lamberti.	Dr. Oswaldo García Arenas.
Dr. Arístides Figuera Pérez.	Dr. José Ordóñez Marin.
Dr. Omar Benítez.	Dr. Gustavo Fuenmayor.
Dr. Genebraldo Rincón Fuenmayor.	Dr. Jorge Hómez Chacín.
Dr. José R. Fortique.	Dr. Tulio Espinoza.
Dr. Carlos Araujo Herrera.	Dr. Carlos Castillo
Dr. Jesús R. Amado.	Dr. Alfonzo Araujo Belloso.
Dr. Jesús R. Ortiz	Dr. Omer Rumbos.
Dr. Jaime Pérez.	Dr. Oscar Izquierdo.
Dr. Hernán Fereira	Dr. Simón Schonfeld.
Dr. Humberto Gutiérrez	Dr. Luis Olano Vílchez.
Dr. Manuel Noriega Trigo.	Dr. Héctor Martínez del Castillo.
Dr. Juan María Paván López.	Dr. Alonso Núñez Montiel.
Dr. Dario Montiel Villasmil.	Dr. Rafael Ramírez Arria.
Dr. Luis Maggiolo Atencio.	Dr. J. Fernández Carroz.
Dr. Marcelino Pulgar.	Dr. Alberto Levy Romero.

Como se estableció anteriormente es a estos internistas, junto con los asistentes a la primera reunión del 07 de marzo a quienes se debe considerar como fundadores del Capítulo Zuliano de Medicina Interna (Tabla 5).

El acta original de esta reunión está fechada el 23 de abril de 1957, firmada por 6 de los 7 miembros de la Junta Directiva y hasta donde pudimos reconocer las firmas, parece faltar la del Dr. Omar Benítez.

Desde su instalación, hasta esta fecha de marzo de 2007, el Capítulo Zuliano de Medicina Interna ha funcionado ininterrumpidamente, con los naturales períodos, a través del tiempo, de mayor o menor actividad, manteniendo siempre su apoyo, influencia y guía a los internistas de la región, colaborando con los demás Capítulos de la Sociedad.

Es justo además reconocer que en sus actuales miembros permanece el espíritu emprendedor de los fundadores y es parte fundamental del patrimonio que garantiza un futuro de crecimiento y desarrollo de nuestra sociedad.

Tabla 5

Fundadores del Capítulo Zuliano de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna MEDICINA INTERNA	
José A. Lamberti	Humberto Delgado Rivas
Omar Benítez	Oscar Izquierdo
Omer Rumbos Lares	Gustavo Fuenmayor
Jaime Pérez	Enrique Molina
Oswaldo García Arenas	Hernan Fereira
Simón Schonfeld	Aristides Figuera Pérez
Luis Olano Vilchez	José Ordoñez Marin
Alberto Levy Romero	Adolfo Pons
Marcelino Pulgar	José Fernández Carroz
Jorge Homez Chacin	Humberto Gutiérrez
Alonso Nuñez Montiel	Juan M Pavan López

Med Interna (Caracas) 2007;23(1):15-24

Síndrome metabólico

María del Pilar Mateo

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM) fue reconocido por Reaven quien sugirió en su conferencia de Banting, en 1988, que no se trata de una enfermedad única sino de una asociación de problemas de salud que pueden aparecer de forma simultánea o secuencial en un mismo individuo, causados por la combinación de factores genéticos y ambientales asociados al estilo de vida en los que la resistencia a la insulina constituye el mecanismo fisiopatológico básico[1].

En la actualidad hay más de un billón de adultos con sobrepeso y al menos 300 millones de ellos son obesos. La epidemia de obesidad cada día es mayor y en la medida que la globalización progresa, también lo hace la obesidad, por eso es llamada globesidad.

En el mundo en desarrollo la obesidad puede considerarse el resultado de una serie de transformaciones de la alimentación, la actividad física, la salud y la nutrición, llamadas en conjunto "transición de la nutrición". Las sociedades se están alejando de sus alimentos y métodos de preparación para consumir alimentos procesados, más ricos en grasa y calorías, pobres en fibra y oligoelementos, en lo que se conoce como "transición cultural". Junto con esta transición, la tecnología avanzada y la evolución de las metrópolis han creado un "entorno obesogénico".

La prevalencia del SM varía del 1,6 % al 15 % de acuerdo a la población estudiada y del rango de edad. El estimado de prevalencia en EE.UU es del 22 %, varía del 6,7 % en las edades de 20- 43,5 años, a 43,5 % en los mayores de 60 años, no se han reportado diferencias por sexo (23,4 % en mujeres y 24 % en hombres). En Latinoamérica, Chile reporta una prevalencia para el año 2003 de 23 % en la población adulta, sin diferencia entre hombres (23%) y mujeres (22 %), con un aumento significativo con la edad en ambos sexos, encontrando 5 % en menores de 25 años y 48 % en mayores de 65 años México reporta en los hombres mayores de 65 años 27,5 % y 19,5 % en mujeres[2,3].

De acuerdo a la data NHANES III para adolescentes (12-19 años), el síndrome metabólico incrementó su prevalencia en más del 50 % (de 4,2 a 6,4), siendo mayor en hombres (9,1 %) que en mujeres(3,7 %)[1]. con una prevalencia de obesidad grado II de 38,7 % y obesidad morbida de 49,7 %[2-6].

En poblaciones de alto riesgo, como la de familiares de personas con diabetes, la prevalencia aumenta considerablemente hasta el 50 %, llega a más del 80 % en personas diabéticas y al 40 % en personas con intolerancia a la glucosa[6].

Criterios diagnósticos

Según la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (Año 2002) el SM tiene

Criterios mayores: resistencia a la insulina (medida por hiperinsulinemia dependiente de los niveles de glucosa), acantosis nigricans, obesidad abdominal (circunferencia abdominal >102 cm en hombres y > de 88 cm en mujeres), dislipemia (colesterol HDL < 45 mg/dL en mujeres y < 35 mg/dL en hombres o TG › 150 mg/dL), hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2, e hiperuricemia; y Criterios menores: hipercoagulabilidad, síndrome del ovario poliquístico, disfunción endotelial, microalbuminuria (>20 mg/dL), hígado graso no alcohólico y enfermedad cardíaca coronaria.

Los criterios de la OMS[7] incluyen obesidad, definida por el índice de masa corporal (> de 30 kg/m^2) y por el índice cintura/cadera (> 0,9-0,85 en varón y mujer respectivamente). En cambio, según el NCEP (Programa Nacional de Educación del Colesterol) se destaca la obesidad abdominal (medida por la circunferencia de la cintura) como mejor relación con el síndrome metabólico.

Teniendo en cuenta que la definición de obesidad según la OMS no se correlaciona equitativamente entre los diferentes grupos poblacionales, es necesario realizar ajustes; los valores indicativos de obesidad deben ser descendidos un 15 %-20 % en personas asiáticas y latinoamericanas; el IMC señala obesidad cuando supera 25 kg/m^2 y el índice cintura/cadera se redujo 0,05 cm en mujeres, con una circunferencia abdominal > 90 cm en hombres y 80 cm en mujeres. Los criterios de NCEP-ATPIII[8] y la Organización Mundial de la Salud[7] difieren en algunos puntos de vista. Tabla 1.

En abril del año 2005 la Federación Internacional de Diabetes (IDF) publicó una definición de síndrome metabólico que apoya las propuestas de Ilis-LA, buscando lograr un consenso para el diagnóstico de esta frecuente y peligrosa condición[9]. Tabla 2.

Tabla 1

Criterios diagnósticos

NCEP ATP III1	WHO1,2
3 o más de los siguientes	Insulinorresistencia y 2 o más
Circunferencia abdominal >102 cm en H, >88 cm en M	Obesidad central: WHR >0,9 en H, >0,85 en M y/o BMI >30 kg/m^2
Triglicéridos ≥150 mg/dL	Triglicéridos ≥ 150 mg/dL y/o HDL-C <35 mg/dL en H, <39 mg/dL en M
PA ≥130/≥85 mmHg	PA ≥140/90 mmHg
HDL-C <40 mg/dL en H, <50 mg/dL en M	Microalbuminuria: ≥20 μg/min o Albúmina: creatinina ≥30 mg/g
Glicemia en ayunas ≥110 mg/dL	

Tabla 2
Criterios diagnósticos de la IDF

Factor	Definición	Puntaje
Glicemia alterada	Glicemia ayunas >100 mg/dL Glicemia 2 horas >140 mg/dL o diabetes diagnosticada y tratada	2
HTA	PAS>130 mmHg o PAD >85 mmHg o HTA previamente diagnosticada y tratada	1
Hipertrigliceridemia	TG >150 mg/dL	1
Colesterol HDL bajo	HDLc <40 mg/dL en H y <50 mg/dL en M. o dislipemia en tratamiento	1
Obesidad central	Perímetro de cintura >94 cm para H y >80 cm para M, Relación cintura/cadera > 0,9 en H y >0,85 en M o IMC > 30 kg/ m^2	1

Para diagnosticar el síndrome metabólico se requiere de la suma de 3 o más factores, aunque la IDF acuerda que la presencia de obesidad central asociada con otro de los factores es suficiente.

Considerando que la circunferencia abdominal es el principal criterio para el diagnóstico de síndrome metabólico[10], se tomaron diversas mediciones de acuerdo al grupo étnico. Tabla 3.

Patogenia

La patogenia del SM no es bien conocida; la insulinorresistencia se considera como la responsable de la mayor parte de las anomalías presentes fundamentalmente de la hiperglicemia, la HTA, el aumento en la producción hepática de Apo B100, la VLDL, los triglicéridos y la estimulación de la proliferación endotelial por la acción sobre receptores endoteliales, causante del inicio del proceso de aterosclerosis[11].

La insulinorresistencia se define como la incapacidad de una cantidad conocida de insulina endógena o exógena para incrementar la entrada y utilización de la glucosa por los tejidos periféricos, especialmente hígado, músculo esquelético y tejido adiposo[12].

Los mecanismos moleculares causantes de la insulinorresistencia y el SM no están claros y se proponen: malnutrición fetal, que actuaría como estimulador del gen ahorrador, incremento en la adiposidad visceral, anomalías genéticas de una o más proteínas en la cascada de acción de la insulina, niveles reducidos de receptores de la insulina, defectos posreceptores, defecto en la señalización PI - 3 kinasa que causa reducción de traslocación de GLUT - 4 a la membrana plasmática, de la actividad tirosina kinasa por efecto inhibitorio de la proteína Fetuin A en músculo esquelético[13].

Las alteraciones en la estructura, función y regulación de factores de transcripción genética parecen ser esenciales en la patogénesis del SM, en especial la superfamilia de receptores nucleares de hormonas (PPAR y SREBPs) los cuales son blanco para hormonas como insulina y leptina, factores de crecimiento y señales de inflamación, que al parecer actúan como punto de convergencia de señales a un nivel de regulación genética.

Se plantea que hallazgos individuales de componentes del SM están parcialmente determinados por factores genéticos. La posible relación entre polimorfismo del gen PON y el grado de insulinorresistencia fue investigada por Barbieri en 213 sujetos saludables; al genotipo LL se le considera como un predictor significativo de insulinorresistencia, independientemente de la edad, sexo, IMC, triglicéridos en ayunas y colesterol- HDL[14] Poulsen estudió el impacto relativo de factores genéticos vs. ambientales para el desarrollo de los componentes del SM entre 303 pares de gemelos de edad avanzada masculinos y femeninos. La frecuencia de concordancia para intolerancia a la glucosa, obesidad y disminución de colesterol - HDL, resultó significativamente más elevada entre monocigóticos que entre dicigóticos lo cual indica que existe una influencia genética en el desarrollo de estos fenotipos[15].

Tabla 3

Medidas de la circunferencia abdominal

País - Grupo étnico	Circunferencia abdominal	
	Hombre	Mujer
Europeos(Arabes-Africanos) En EE.UU, el NCEP ATP III (102 cm, hombre; 88 cm, mujeres).	94 cm	80 cm
Sur asiáticos basado en los chinos, Malayos e indios-asiáticos. Aplicable a Sur y Centro América	90 cm	80 cm
Chinos	90 cm	80 cm
Japoneses	85 cm	90 cm

En relación con el fondo genético del individuo, el SM puede conducir al desarrollo de diabetes tipo 2, HTA, aterosclerosis acelerada o síndrome de ovario poliquístico[16].

La disfunción endotelial se señala como uno de los factores relacionados con la patogenia de la insulinorresistencia. El endotelio vascular representa un órgano metabólico y endocrino intensamente activo mediante la producción de péptidos hormonales vasoactivos, factores de crecimiento, citoquinas y regula el balance entre vasoconstricción / vasodilatación, coagulación / fibrinólisis, proliferación / apoptosis, adhesión / diapédesis de leucocitos[17]. El SM se asocia con cambios en la proliferación de células de la musculatura lisa y disfunción endotelial; se señala que la hiperinsulinemia anula la vasodilatación dependiente del endotelio en grandes arterias, probablemente por incremento del estrés oxidativo. Estos datos pueden aportar una nueva base fisiopatológica al enlace epidemiológico entre hiperinsulinemia / insulinorresistencia y aterosclerosis en seres humanos[18].

La microalbuminuria, marcador renal de daño endotelial y aterosclerosis temprana está asociada con diabetes, insulinorresistencia y adiposidad central. Diversos estudios demuestran que signos de disfunción endotelial temprana manifestados por microalbuminuria están fuertemente e independientemente asociados con adiposidad central y se deben considerar en el contexto del SM[19].

La producción del péptido leptina derivado del adipocito ha sido relacionada con adiposidad e insulinorresistencia y se afirma que variaciones interindividuales en las concentraciones de leptina plasmática están fuertemente relacionadas con los principales componentes del SM[20]. Hay datos epidemiológicos que soportan que la hiperleptinemia desempeña sinérgicamente con la hiperinsulinemia, una función central en la génesis de los factores componentes del SM y se observa una correlación entre hiperleptinemia e insulinorresistencia, independientemente de los cambios en el peso corporal[21].

Existe una fuerte asociación entre Fetuin A también conocida como Alfa2 Heremans-Schimid glicoproteína (AHSG, genéticamente localizada en el cromosoma que liga con el locus del síndrome metabólico), y el perfil lipídico aterogénico (cada aumento de 0,13 g/L se asocia con 40 % de incremento del riesgo de síndrome metabólico)[22].

BMJ Online First reporta este año 2006, que trabajos estresantes por largos períodos de tiempo duplican en los que los desempeñan el riesgo de desarrollar síndrome metabólico; los autores proponen que el efecto del stress sobre el sistema nervioso autónomo, actividad neuroendocrina y función adrenocortical pudieran estar involucrados.

Para entender el síndrome metabólico en toda su expresión es necesario conocer los efectos biológicos de la insulina[23]. Tabla 4.

Tabla 4

Efectos de la insulina

	Acción natural insulina	Estado de insulinorresistencia
Carbohidratos	Glucosa hepática	Hiperglicemia Hiperinsulinemia
Lípidos	Lipólisis / ↓ FFA – glicerol Lipogénesis HDL - Triglicéridos	Lipólisis / ↑ FFA-Glicerol- TG hepático / apo B-Hipertrigliceridemia HDL / ↑ LDL
Proteínas	↓ Gluconeogénesis ↓ Aminoácidos ↑ Síntesis de proteínas	↑ Gluconeogénesis ↑ Catabolismo proteico ↓ Síntesis proteica
Purinas	↑ Clearence ácido úrico ↓ Formación ácido úrico	Hiperuricemia

Han sido reportadas nuevas acciones biológicas de la insulina, especialmente vasculares, que condicionan vasodilatación y cardioprotección, con efecto antiaterosclerótico, antioxidante, antiinflamatorio, antitrombótico y profibrinolítico[23]. Ver Figura 1.

Tratamiento

El SM debe considerarse como entidad que necesita ser diagnosticada y tratada con drogas específicas que actúen mejorando la sensibilidad a la insulina, el ATP III enfatiza la importancia de tratar pacientes con SM para prevenir enfermedades cardiovasculares.

La atención del SM comprende 2 objetivos fundamentales:

1. Corregir la resistencia a la insulina: Reducción de peso, incrementar la actividad física, administrar drogas que disminuyan la resistencia a la insulina

2. Corrección de la dislipemia aterogénica: - Reducción del LDL.

3. Corrección de la hipertensión arterial

4. Administrar aspirina para corregir el estado protrombótico.

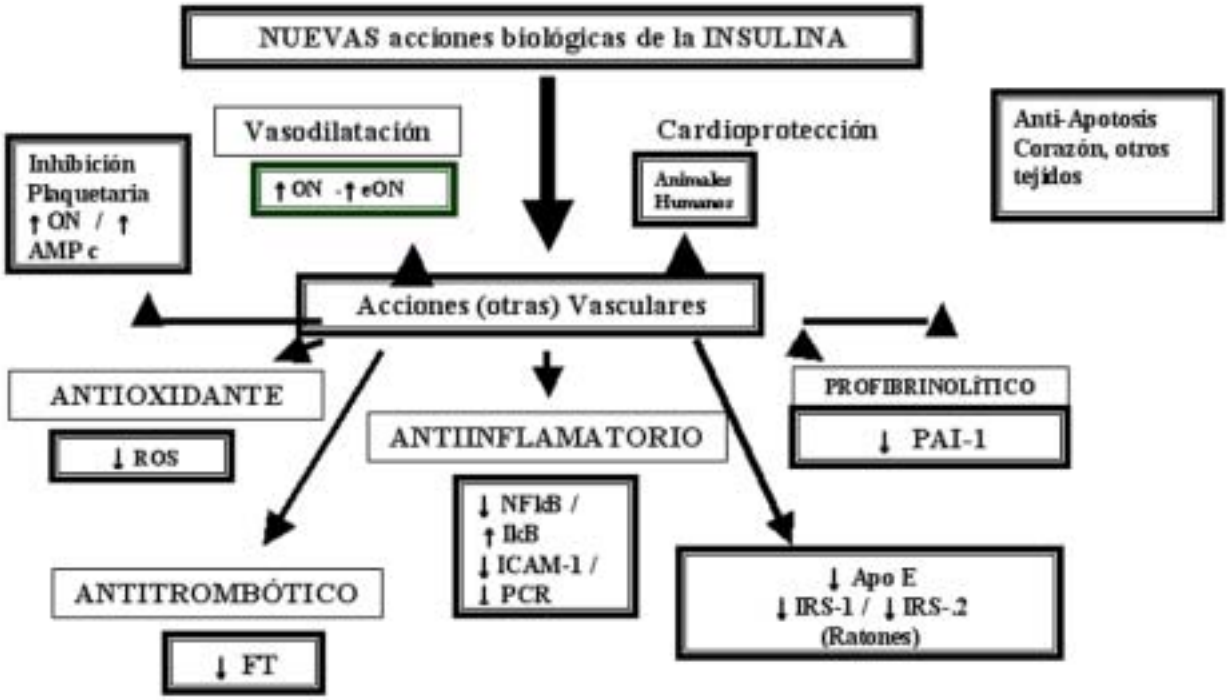


Figura 1.[23]

Cambios en el estilo de vida: es un punto clave para corregir la resistencia a la insulina. La reducción de peso y el incremento de la actividad física conducen a la reducción efectiva de todos los factores de riesgo cardiovasculares al mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular.

La dieta no aterogénica, recomienda la siguiente distribución porcentual de calorías de acuerdo a su origen: grasa saturada < 7 %, poliinsaturada 10 %, monoinsaturada 20 % para un total de grasas diarias de 25 % - 30 % del total de calorías; carbohidratos 50 %-60 %, fibra 20-30 g por día, proteínas 15 %, para mantener un balance equilibrado de nutrientes[24].

La dieta DASH aprobada para frenar la hipertensión arterial, reduce los factores de riesgo para SM, condicionando aumento de HDL, disminución de triglicéridos, disminución de la presión arterial, disminución del peso y de la glicemia posprandial e incluye una dieta rica en frutas, vegetales, rica en granos y baja en grasas, con reducción de la ingesta de sodio a 2 400 mg-día[25]. Continua vigente la dieta del mediterráneo[26] que mejora la resistencia a la insulina, los marcadores de inflamación y la función endotelial de pacientes con SM.

El ejercicio físico practicado al menos 30 minutos al día, incluyendo modalidades aeróbicas y de fortalecimiento muscular, previene el síndrome metabólico en una relación dosis-efecto adecuada para el grupo de edad[27,28].

Entre los efectos beneficiosos de la actividad física regular se señalan el aumento del HDL, disminución de VLDL y en algunos, de LDL-C, así como la disminución de la presión arterial y de la insulinorresistencia, lo que influye favorablemente en la función cardiovascular. Por otra parte, la reducción de peso, aun moderada (10 % del peso inicial), conduce a una disminución del LDL-C, mejora todos los factores de riesgo y disminuye el riesgo vascular global del paciente. Los beneficios de la disminución de la tensión arterial, disminución de los lípidos y control de la glicemia sobre la morbilidad y la mortalidad, han quedado bien demostrados por ensayos clínicos controlados a largo plazo, de manera que actualmente se recomienda el tratamiento agresivo de cada una de las comorbilidades del SM mediante regímenes de terapia combinada[29].

Tratamiento de la obesidad

El *orlistat*, es un inhibidor de la lipasa gastrointestinal que inhibe la absorción de 30 % de las grasas, produce pérdida de peso que se mantiene luego de dos años a pesar de una dieta eucalórica, comparado con placebo (P<0,001). Se obtiene un descenso de LDL-c, glucosa y concentración de insulina. No se encontraron beneficios en HDL-c. Y ha sido reportada mejoría de otros factores de riesgo cardiometabólico.

La sibutramina, es un inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina, que promueve la saciedad. El estudio STORM reclutó 605 obesos, se les indicó una dieta de 600 Kcal/día por 2 años, encontrando que 43 % de tratados mantuvieron el peso original, comparado con 16 % de pacientes que recibieron placebo (P<0,001). Fueron reportados beneficios en los factores de riesgo cardiometabólico[30].

El rimonabant a dosis de 20 mg- vo, es un inhibidor de la señal neuronal del receptor CB1 en el sistema endocanabinoide, localizado en el cerebro y periféricamente, especialmente en el tejido adiposo visceral. Los ensayos clínicos demuestran buenos resultados en la pérdida de peso y mejoría del perfil metabólico no dependiente de la pérdida de peso, sobre la HDLc, triglicéridos. Hba1c, insulina y adiponectina[31].

Drogas que actúan sobre la resistencia a la insulina

La metformina ha sido ampliamente utilizada en la práctica clínica como agente antidiabético porque reduce la producción hepática de glucosa y mejora los niveles de adiponectina y significativamente la sensibilidad a la insulina con efectos favorables adicionales sobre el perfil lipídico al reducir modestamente los niveles de colesterol y triglicéridos (triglicéridos en 24 %, colesterol-HDL en 10 %), reduce la hemoglobina A1c en 1,5 %-2 %. Se recomienda como fármaco de primera elección en diabéticos con IMC mayor del 27 %[32-35].

Las glitazonas o tiazolinendionas[35-38], actúan principalmente en la resistencia periférica a la insulina, en el muslo, célula adiposa y hepatocito, reduciendo la A1c en 1 %-1,5 %, mejoran el control

metabólico en pacientes con D2, reducen la resistencia a la insulina, no sólo en diabéticos tipo 2 sino también en condiciones no -diabéticas asociadas con insulinorresistencia como la obesidad, contribuyen a mejorar el pronóstico cardiovascular de pacientes con insulinorresistencia. Las glitazonas actúan como agonistas selectivas de receptores nucleares, receptor peroxisome proliferador activado gamma (PPAR), factor de transcripción que regula la expresión de genes específicos, especialmente en células grasas. Se ha demostrado que estos fármacos interfieren con la expresión y liberación de mediadores de insulinorresistencia originados en el tejido adiposo (ácidos grasos libres, adipocitoquinas: resistina, adiponectina, factor de necrosis tumoral alfa) de lo cual resulta una mejoría en la sensibilidad a la insulina, especialmente en músculo e hígado. Las glitazonas utilizadas son rosiglitazona y pioglitazona que entre sus efectos terapéuticos adicionales al control glicémico y mejoría en la sensibilidad a la insulina producen mejoría en la función endotelial, disminución en los niveles de ácidos grasos libres y disminución de la tensión arterial.

Tratamiento de la dislipidemia

El Grupo Latinoamericano de la Oficina Internacional de Información en Lípidos (ILIB LA)39, al elaborar sus nuevas guías con metodología de Medicina Basada en Evidencia, propone que el SM sea considerado como una condición de riesgo intermedio de enfermedad cardiovascular (riesgo de desarrollar una complicación cardiovascular del 10 % al 20 % proyectado a 10 años), de manera que las metas a lograr con el tratamiento hipolipemiante se corresponden con las propuestas por ATP III; LDL <130, HDL > 40, colesterol no HDL <160 y TG <200 preferiblemente <150 mg/dL. Para lograr estas metas deben iniciarse cambios terapéuticos en el estilo de vida (modificaciones en la dieta y actividad física, consumo de alcohol, proscripción del hábito de fumar) seguidos por tratamiento farmacológico.

A las estatinas y fibratos se les han conferido propiedades antiateroscleróticas y antitrombóticas[40]. Con su uso se ha observado mejoría del perfil aterogénico, de la reactividad vascular dependiente de endotelio y de la sensibilidad hepática a la insulina; esta última, por disminuir el exceso de acúmulo de lípidos en hígado y músculo. El tratamiento farmacológico con estatinas, una vez iniciado, debe ser mantenido de forma permanente, salvo raras excepciones. El uso de las estatinas traerá cada vez más beneficios cuanto más largo sea el tratamiento[41,42].

Control de la hipertensión arterial.

El tratamiento medicamentoso de la hipertensión arterial en el síndrome metabólico tiene por objetivo reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular y renal, así como prevenir el deterioro metabólico[43,44]. El tratamiento farmacológico debe ir acompañado siempre de medidas no farmacológicas: reducción del peso y del consumo de alcohol, abandono del tabaquismo, restricción de sal a menos de 3 g/d y educación sobre la importancia de la adherencia al tratamiento y automonitoreo frecuente de la tensión arterial.

La reducción de la presión arterial para valores inferiores a 130 mmHg/85 mmHg puede ser útil en pacientes con elevado riesgo cardiovascular. En pacientes diabéticos, los valores recomendados de la presión arterial están por debajo del 130/80 mmHg[45,46] y, en pacientes con proteinuria superior a 1g/24h, la meta debe ser inferior a 120/75 mmHg[46,47].

La prescripción del fármaco antihipertensivo debe hacerse teniendo en cuenta las características clínicas y metabólicas del paciente y las propiedades del medicamento. Tabla 5.

El esquema terapéutico en pacientes hipertensos con SM está centrado en la reducción de la presión arterial en corto plazo (tres a seis meses), a través de la monoterapia o la asociación de fármacos. Se considera que el 75 % de los pacientes necesita de la asociación de hipotensores y se sugiere que este esquema sea adoptado desde el inicio del tratamiento. Ya en los pacientes con diabetes mellitus y SM, se sugiere la utilización de bloqueadores del sistema renina-angiotensina como parte del esquema terapéutico. En casos de lesión renal con nivel de proteinuria superior a 1g/día, los niveles tensionales deben ser reducidos a valores inferiores a 120 mmHg/ 75 mmHg, por lo cual el esquema terapéutico debe incluir obligatoriamente un bloqueador del sistema renina-angiotensina.

Los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores de tipo I de

Tabla 5

Drogas hipotensoras y su acción sobre la insulina

Fármaco	Ins	Sens
Tiazidas		
ß bloqueantes no selectivos	⇑	⇓
ß bloqueantes cardioselectivos	⇑	⇓
IECA	⇑	⇓
Calcio antagonistas	⇓	⇑
Tiacida y ß Bloqueante	⇔	⇔
Tiacida e iECA	⇑	⇓
Bloqueantes AT1 (ARA 2)	⇔	⇑
	⇓	⇑

Ins= insulinemia. Sens= sensibilidad de la insulina.

la angiotensina II se recomiendan como antihipertensivos de elección en los pacientes con SM al producir vasodilatación y disminuir los niveles de noradrenalina circulantes (efecto simpaticolítico), lo que origina un incremento en la sensibilidad a la insulina y disminución en los niveles de insulina circulante; además se demuestra que disminuyen los niveles de colesterol total y de triglicéridos en plasma. Varios metaanálisis recientes sugieren que pueden ofrecer una ventaja especial en la prevención de complicaciones cardiovasculares adicionales al control de la tensión arterial y reducción de la microalbuminuria[48].

Tratamiento con aspirina

Metaanálisis de estudios y ensayos clínicos a gran escala soportan la prescripción de aspirina a bajas dosis, como estrategia en la prevención secundaria de complicaciones cardiovasculares en pacientes con SM y enfermedad cardiovascular[49,50].

Finalmente, es necesario enfatizar que la aplicación de medidas no farmacológicas así como de tratamientos farmacológicos emergentes pueden tener efectos beneficiosos en individuos con SM y/o DM por mejoría de la sensibilidad a la insulina y anomalías relacionadas, por lo que la identificación temprana de personas con SM y la implantación de estrategias terapéuticas apropiadas son necesarias para contener la nueva enfermedad cardiovascular epidémica relacionada con la diabetes[51].

REFERENCIAS

1. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37:1595-1607.
2. Aschner Chávez M, Izquierdo J, Sole J, Tarazona A, Pinzón JB, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in a rural and urban population in Colombia. Diab Res Clin Pract. 2002;57(Suppl)1:532.
3. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. Diabetes Care. 2004;27:2444-2449.
4. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults: Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2002;16(287):356-359.
5. Duncan GE, et al. Metabolic Syndrome. Diabetes Care. 2004;27:2438-2443.
6. Weiss R, et al. N Engl J Med. 2004;350:2362-2374.
7. Grundy SM, Brewer B, Cleeman JI, Smith JR SC, Lenfant C. Definition of the metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. Circulation. 2004;109:433-438.
8. Third report of the Nattional Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment panel III). Final Report Circ. 2002;106:3143-3421.
9. International-Diabetes-Federation. Available at http://www.idf.org/webdata/docs/Metac_syndrome_def.pdf. Accessed June 10, 2005. Br J Diabetes Vasc Dis. 2006;6(2):58-61.
10. Masuzaki H, Paterson J. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. Science. 2001;294(5549):2166-2170.
11. Anderson PJ, Critchley JA. Factor analysis of the metabolic syndrome: Obesity vs. insulin resistance as the central abnormality. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001;25(12):1782-1788.

12. Bloomgarden ZT. Definitions of the insulin resistance syndrome. Diabetes Care. 2004;27:824-830.

13. Muller-Wieland D, Knebel B. Insulin-regulated transcription factors: Molecular link between insulin resistance and cardiovascular risk factors. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001;25(Suppl 1):35-37.

14. Barbieri M, Bonafe M. LL - paraoxonase genotype is associated with a more severe degree of homeostasis model assement IR in healthy subjects. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:222-225.

15. Poulsen P, Vaag A. Genetic versus environmental etiology of the metabolic Syndrome among male and female twins. Diabetologia. 2001;44:537- 543.

16. Masuzaki H, Paterson J. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. Science. 2001;294(5549):2166-2170.

17. Baumgartner-Parzer SM. The endothelium as a metabolic and endocrine organs: Its relation with insulin resistance. Exp Clin Endocrinol. Diabetes. 2001;109(Suppl 2):166-179.

18. Arcaro G, Cretti A. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: Sites and mechanisms. Circulation. 2002;105:576-582.

19. Liese AD, Hense HW, Doring A. Microalbuminuria, central adiposity and hypertension in the non-diabetic urban population of the MONICA Augsburg Survey 1994/95. J Human Hypertens. 2001;15:799-804.

20. Leyva F, Godsland IF. Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. Arterioscler Throm Vasc Biol. 1998;18:928-933.

21. Zimmet P, Buyku EJ. Etiology of the metabolic syndrome: Potential role of insuline resistance, leptin resistance and other players. Ann NY Acad Sci. 1999;892:25-44.

22. Ix JH, Shlipak MG, Brandenburg V, et al. Association between human fetuin-A and the metabolic syndrome. Data from the Heart and Soul Study. Circulation. 2006;113:1760-1767.

23. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A. Circulation. 2005;111:1448-1454.

24. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report oft the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol. JAMA. 2001;285:2486-2497.

25. Barclay L, Vega Ch, Diet D. Diabetes care 6 diciembre 2005.

26. Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, Ghosh S, Singh R, Rastogi SS, et al. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomized singleblind trial. Lancet. 2002;360:1455-1461.

27. Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. JAMA. 1995;273:401-407.

28. Carroll S, Dudfield M. What is the relationship between exercise and metabolic abnormalities? A review of the metabolic syndrome. Sports Med. 2004;34:371-418.

29. Halpern A, Mancini MC. Treatment of obesity: An update on antiobesity medications. Obes Rev. 2003;4:25-42.

30. Br J Diabetes Vasc Dis. 2006;6(2):58-61.

31. Pi-Sunyer X, Despres J-P, Scheen A, Van Gaal L. Improvement of metabolic parameters with rimonabant beyond the effect attributable to weight loss alone: Pooled one-year data from the RIO (Rimonabant In Obesity and Related Metabolic Disorders) Program. J Am Coll Cardiol. 2006;47(4 Suppl A):362A. Abstract 849-3.

32. Orchard T, et al. Ann Intern Med. 2005;142:611-619.

33. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998;352:854-865.

34. Robinson AC, Burke J, Robinson S. The effects of metformin on glycemic control and serum lipids in Insulin-Treated NIDDM Patients with Sub optimal Metabolic Control. Diabetes Care. 1998;21:701-705.

35. Guías ALAD 2000 para el diagnóstico y manejo de la Diabetes Mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia. Rev Asoc Lat Diab. 2002;Supl 1(Ed Extraordinaria).

36. Reasner CA. Where thiazolinediones will fit. Diabetes Metab Res Rev. 2002;18(Suppl 2):530-535.

37. Pittas Ag, Greenberg AS. Thiazolidinediones in the treatment of diabetes. Expert Opin Pharmacother. 2002;3:529-540.

38. Marters FM, Visseren FL. Metabolic and additional vascular effects of thiazolinediones. Drug. 2002;62:1463-1480.

39. The ILIB LA guidelines executive summary. Lipid Digest Latinoamericana. 2002;8(1):2-8.

40. Malik J, Melenovsky V, Wichterle D, Heast T, Simek J, Ceska R, et al. Both fenofibrato and atorvastatin improve vascular reactivity in combined hyperlipemia. Cardiovasc Res. 2001;52:290-298.

41. Steinmetz A, Fenselau S, Scherezenmeir J. Treatment of dyslipoproteinemia in the metabolic syndrome. Exp Clin Endocrinolol Diabetes. 2001;109(4 Suppl):548-559.

42. Schindler Th, Cardenas J, Prior J,ºAlvaro Facta, et al. Relationship Between Increasing Body Weight, Insulin Resistance, Inflammation, Adipocytokine Leptin, and Coronary Circulatory Function. Am Coll Cardiol. 2006;47(6):1188-1195.

43. Feldman R. ACE Inhibitor versus ATi blockers in the treatment of hypertension and Syndrome X. J Cardiol. 2000;16 Suppl E:41E-44E.

44. Guidelines Subcommittee WHO-ISH: 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hypertension. 1999;17:151-183.

45. World Health Organization 1999 – International Society of Hypertension Guidelines for Management of Hypertension. Jhypertens. 1999;17:151-183.

46. Chobanian AV, Bakris GL, BlackHR, Cushman WC, Green LA, Izzo JR JL, et al. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003;42:1206-1252.

47. IV Directrizes Brasileñas de Hipertensión Arterial. Arq Bras Cardiol. 2004;82(Suppl 4):1-40.

48. Dahlof B, Devereux R, Kjeldsen S, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomized trial against atenolol. Lancet. 2002;359:995-1003.

49. American Diabetes Association. Aspirin Therapy in Diabetes. Diabetes Care. 2000;(Suppl 1)23:561-562.

50. Hansson L, Zanchetti I A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet. 1998;351:1755-1762.

51. Reaven GM. Insulin resistance: Why is it important to treat?. Diabet Metab. 2001;27(2 Pt 2):247-253.

Med Interna (Caracas) 2007;23(1):25-30

Enseñanza de la genética en medicina interna

Aída Falcón de Vargas

La genética es la ciencia que estudia los fenómenos de la herencia y la variación. Su desarrollo fue evidente desde que contó con un marco conceptual adecuado, provisto por el monje austríaco Juan Gregorio Mendel (1822-1884), aunque sus concepciones permanecieron sin uso hasta su redescubrimiento en 1900. La genética humana tardó mucho en establecerse sobre bases sólidas. Tanto es así que sólo fue en 1956 cuando se comprobó fehacientemente que el número de cromosomas de la especie humana es de 46 cromosomas. Las grandes dificultades que presentaba estudiar la especie humana mediante la realización de análisis genéticos en nuestra especie (imposibilidad de realizar experimentos de cruzamiento u otros tipos de experimentación, número relativamente escaso de progenie, número de cromosomas relativamente alto, etc.), fueron totalmente superadas en la segunda mitad del siglo XX y en la actualidad, la especie humana es una de las especies mejor estudiadas.

El adelanto de la genética humana ha tomado un enorme impulso con la concreción del "Proyecto del Genoma Humano" que comenzó a desarrollarse en Estados Unidos en 1990 con la cooperación de muchos institutos de diversos países y cuya culminación en el año 2003 marcó un hito en esta disciplina. Este desarrollo explosivo de la genética humana ha tenido repercusiones en múltiples campos, desde el derecho y las ciencias políticas hasta la psicología, pero el campo principalmente influenciado ha sido el de la medicina, en todas sus especialidades, muy particularmente en las especialidades como la medicina interna, la pediatría y la gineco-obstetricia. En todas estas áreas existen perspectivas significativas de beneficio, pero también de confusiones y de perjuicios. Es por ello que es necesario realizar una somera recopilación del desarrollo histórico de algunos conceptos básicos de la genética humana, así como de los recientes adelantos de la especialidad.

Una reseña histórica del desarrollo de los conceptos de la Genética muestra que en su trabajo de 1865 Juan Gregorio Mendel predijo con exactitud una serie de fenómenos biológicos de gran importancia, y el mecanismo de transmisión de los "factores hereditarios", concepto puramente teórico, pero que se corresponde con los genes conocidos como tales en la actualidad. La "segregación de los genes" se corresponde con la separación de los cromosomas homólogos, de la entonces desconocida etapa de la meiosis, y la correspondiente separación de los "alelos" o variantes genéticas de esos cromosomas. La segregación de los alelos es visible en las "genealogías". El médico inglés Archibald Garrod (1858-1935), propuso la relación entre "genes y enzimas", dedujo acertadamente que los factores o genes mendelianos eran responsables de enfermedades hereditarias del metabolismo como la alcaptonuria, predijo también acertadamente que cada "enzima" era determinada por un gen y fundamentó el estudio de los "errores congénitos del metabolismo", como llamó a las mutaciones de esos genes correspondientes a enzimas.

Hacia mediados del siglo XX, la genética estaba comenzando a orientarse hacia la física y la química.

La conjunción del interés demostrado por los físicos y los químicos con los resultados de las investigaciones de la genética microbiana, llevó a que en 1944 se obtuviese la primera demostración de que la información hereditaria (es decir los genes) se encontraba en los ácidos nucléicos. El ADN como material hereditario.

Médico Internista. Genetista Clínico.

Fue demostrado por primera vez en bacterias (neumococos) por Oswald T. Avery y Maclyn McCarty, cuando en 1944 comprobaron que cierta información hereditaria de los neumococos residía en su ADN. En 1953, Rosalynd Franklin (1920-1958) en el King´s College en Londres, realizó durante 1952 y 1953 los más detallados y precisos estudios de difracción de rayos X de muestras de ADN; consiguió las pruebas experimentales de la estructura del ADN y ese mismo año, sobre las bases de esos datos y de las proporciones de bases demostradas por Erwin Chargaff (1905-2002), JD Watson y F. H. C. Crick propusieron el modelo de estructura del ADN consistente en dos hélices de sentido inverso con las bases dirigidas hacia adentro, que establece una complementariedad entre una hélice y la opuesta. Esta estructura, que sugiere el mecanismo de la autorreplicación del ADN y su función de reservorio de información a través de la secuencia de bases, fue verificada por numerosos experimentos. La información hereditaria está codificada en tripletes de bases; este "código genético" fue determinado finalmente en 1966 por el bioquímico norteamericano Marshall Niremberg (1927-), el bioquímico hindú-americano Hars G Khorana (1922-), y el bioquímico hispano-norteamericano Severo Ochoa (1905-1993) y otros. El paso de la información desde el ADN hasta las proteínas era intermediado por otra sustancia, el ácido ribonucléico (ARN) del tipo que se llamó "mensajero" (ARNm).

La decodificación de todo el ADN, es decir, su secuencia de bases, fue realizada por el Proyecto del Genoma Humano, que comenzó en 1990 y terminó con éxito en 2003. Esta secuenciación tiene numerosas consecuencias científicas y sociales y abre paso a una nueva etapa de estudio del conjunto de las proteínas humanas (proteoma humano).

La consecuencia inmediata del logro de la secuenciación completa del genoma humano es que se dispone de la secuencia de los 3 000 millones de bases nitrogenadas que constituyen el ADN humano. Estos tres mil millones de bases (Mb) están distribuidos en los 23 pares de cromosomas en forma proporcional al tamaño de cada una de ellos. A través de procedimientos de bio-informática se puede acceder a bases de datos y disponer inmediatamente de la secuencia de pares de bases de cualquier sector del ADN de todos los cromosomas humanos. El Centro Nacional de Información Biotecnológica de Estados Unidos, dispone de la base de datos más completa para estos fines. Uno de los objetivos de la secuenciación era conocer el número total de genes, lo que se logró en forma aproximada: alrededor de unos 35 000 genes; esto se debió a que para demostrar fehacientemente que una secuencia es un gen hay que demostrar que funciona como un gen, y demostrar la función es más difícil que la secuenciación. Uno de los resultados más importantes de la secuenciación es que ahora conocemos alrededor de 100 000 proteínas humanas; cada gen en promedio codifica tres proteínas humanas con diferentes combinaciones de sus regiones codificantes. El estudio de la estructura y función de cada proteína y de las propiedades fisiológicas y farmacológicas de las 100 000 proteínas humanas ("proteoma" humano) constituirá la tarea de las próximas décadas.

Las pruebas diagnósticas de enfermedades hereditarias, incluso para portadores, comenzaron a estar disponibles a medida que se fueron aislando ciertos genes importantes en medicina, y su número se ha ido incrementando gradualmente, a medida que se fueron descubriendo los cambios de bases, las pérdidas de bases u otras modificaciones de la secuencia del ADN correspondiente a un gen que impide su función normal (es decir "mutaciones" y que se asocian con una enfermedad determinada.

Algunas de las pruebas diagnósticas de ADN usadas actualmente para demostrar la existencia de mutaciones asociadas con la presencia real de una enfermedad, o en estado de portador de un gen mutado que pueda desembocar en el desarrollo de la enfermedad en el sujeto portador o en su descendencia pueden verse en el Tabla 1.

El papel del médico internista en el diagnóstico de enfermedades genéticas es de gran importancia y comienza desde la realización de una historia clínico genética integral con un interrogatorio detallado

Tabla 1

Diagnóstico molecular (ADN) en algunas enfermedades con mutaciones conocidas

Deficiencia de antitripsina-alfa 1 (enfermedad hepática y enfisema)
Esclerosis lateral amiotrófica (parálisis progresiva; eventualmente letal)
Enfermedad de Alzheimer
Ataxia-telangiectasias (enfermedad encefálica progresiva con pérdida del control muscular y desarrollo de tumores)
Enfermedad de Gaucher agrandamiento hígado y bazo con anormalidades de la médula ósea
Cáncer de mama y de ovario, tipo hereditario
Cáncer de colon hereditario no poliposo (tumores de desarrollo temprano del colon y otros órganos
Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (pérdida de la sensibilidad en las regiones distales de las extremidades)
Hiperplasia suprarrenal congénita (déficit hormonal, genitales ambiguos y seudo-hermafroditismo)
Enfermedad fibroquística o fibrosis quística (enfermedad de los pulmones y del páncreas con acumulación de moco espeso e infecciones crónicas
Distrofias musculares de Duchenne y Becker (debilidad y atrofia muscular moderada o grave)
Anemia de Fanconi (tipo C) (Anemia y leucemia con deformidad ósea)
Factor V-Leyden (de la coagulación)
Síndrome del cromosoma X frágil (factor etiológico de retardo mental genético)
Hemofilia A, hemofilia B (déficit de la coagulación sanguínea)
Enfermedad de Huntington (enfermedad neurológica de inicio temprana edad y letal)
Distrofia miotónica (debilidad muscular progresiva)
Neurofibromatosis tipo I (tumores múltiples benignos)
Fenilcetonuria (déficit enzimático con retardo mental)
Poliquistosis renal del adulto (enfermedad renal y hepática)
Síndromes de Prader-Willi y Angelman (déficit intelectual y motor)
Anemia falciforme (anemia con dolor e infecciones)
Ataxia espinocerebelosa, tipo1 (movimientos involuntarios, alteraciones del lenguaje y de los reflejos)
Atrofia muscular espinal (atrofia muscular grave y progresiva)
Talasemias (anemias por reducción de la síntesis de una hemoglobina)
Enfermedad de Tay-Sachs (neuropatía)

para identificar antecedentes familiares presentes en muchas generaciones, estableciendo inicialmente lo que se conoce como patrones de transmisión hereditaria. Seguidamente, esto se complementará con un examen físico adecuado y el diagnóstico de alteraciones por órganos y sistemas. El médico internista, por su amplia preparación integral, es tal vez uno de los profesionales más capacitados para orientar un caso de enfermedad genética.

Muchos trastornos frecuentes, tales como la diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, úlcera péptica, esquizofrenia, diversos tipos de cáncer, enfermedades con modelos de herencia multifactorial, heterogéneas, son del dominio del médico internista, y este debe estar preparado para el manejo de los diferentes aspectos relacionados con el diagnóstico, tratamiento y manejo de estas enfermedades.

Es por ello que se considera necesario incluir en la formación docente del médico internista, un programa de genética médica, el cual debe igualmente ser dictado a las diferentes especialidades y subespecialidades médicas.

El médico internista desempeña dentro del equipo de salud que maneja pacientes con enfermedades genéticas, una de las funciones más importantes, ya que por la naturaleza de su trabajo es responsable de la atención integral del paciente adulto. Aun cuando el pediatra diagnostica una gran cantidad de enfermedades genéticas de aparición temprana, es el médico internista quien diagnostica aquellas de aparición tardía.

Se considera que al hablar de padecimientos o enfermedades genéticas no debe considerarse la posibilidad de tratamientos, y esto, si bien era cierto en el pasado, en la actualidad no lo es, ya que existen

muchos tratamientos posibles para desórdenes hereditarios, los cuales pueden ser exitosos si estos se instituyen de manera oportuna, pudiendo prevenir daños irreparables. Los avances alcanzados en genética en la actualidad, permiten un control efectivo de diversos problemas genéticos, y en los próximos años, el impacto de la biología molecular permitirá establecer nuevas estrategias para el tratamiento de enfermedades genéticas.

El objetivo fundamental es el de modificar o prevenir la historia natural de la expresión génica, en un intento de lograr el equilibrio entre los factores hereditarios y las influencias ambientales, de manera que aquel individuo que esté afectado pueda desarrollar de modo óptimo su potencial genético, a pesar de poseer material deletéreo.

Los pacientes considerados candidatos para este tipo de tratamientos son los pacientes mendelianos simples, en los cuales se ha identificado una alteración bioquímica específica, lo que permite establecer tanto la anormalidad resultante como su defecto básico, debiendo ser consideradas las variantes alélicas y la heterogeneidad genética para proporcionar un tratamiento óptimo. Las consideraciones generales de manejo van desde el cambio de la expresión fenotípica, hasta la alta tecnología representada por la modificación directa o indirecta del material genético y que en esencia representan el tratamiento futuro de las enfermedades genéticas.

Es necesario entrenar al médico internista en la atención, diagnóstico, tratamiento de estas enfermedades.

El médico internista puede participar de las etapas iniciales del Asesoramiento Genético, el cual es un proceso de comunicación relacionado con problemas que se generan de la ocurrencia de una enfermedad hereditaria en una familia. Lleva implícita la participación de varios profesionales capacitados para ayudar al paciente y su familia en los siguientes aspectos:

- entender los mecanismos hereditarios por los cuales se produce el padecimiento y el riesgo de recurrencia en parientes específicos.
- conocer diversas opciones para evitar la recurrencia.
- elegir el curso de la acción que el o los consultantes consideren apropiada de acuerdo a los riesgos familiares, y actuar de acuerdo a esa decisión.
- realizar la mejor atención del paciente afectado y determinar los riesgos de recurrencia del padecimiento en estudio para el resto de los familiares.

Aunque el procedimiento, las fases y las metas del asesoramiento genético parecen fáciles de alcanzar, en la práctica, al conocerse en una familia el diagnóstico de una enfermedad hereditaria se produce una serie de reacciones, en ocasiones patológicas, en el paciente o en sus familiares, que el médico internista debe estar capacitado para manejar y orientar en las etapas iniciales, refiriéndolo al genetista clínico para su manejo posterior.

Todo lo anteriormente expuesto dio origen a numerosas reuniones de expertos en genética humana en la Organización Mundial de la Salud, quienes consideraron desde la década de los 80 que era imprescindible la formación en el área de la genética humana de los diferentes profesionales de la salud, particularmente aquellos que se preparaban para las especiales clínicas de la medicina como la medicina interna, la pediatría y la gineco-obstetricia.

En nuestro país han sido creadas varias cátedras de genética médica, siendo la más antigua la Unidad de Genética Médica de la Universidad del Zulia, la cual fue creada en el año 1971. Fue concebida como un proyecto conjunto de la Facultad de Medicina de LUZ y el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, a través del Hospital Universitario de Maracaibo. Los objetivos fundamentales de esta Unidad eran asistenciales, de investigación y docencia. Esta última se ha realizado a tres niveles:

Pregrado: Nivel Básico de fundamentos de la genética para todas las escuelas de la Facultad de Medicina (35 horas de contenido teórico-práctico) y un nivel clínico de aplicación de la genética en la práctica clínica.

Posgrado: Para la educación de posgrado se realizan:

- Cursos de Genética para los programas de

especialización (Medicina Interna, Pediatría, Gineco-Obstetricia y Salud Pública).

- Curso de Posgrado en Genética Médica.
- Programas de Educación Continua:

- Curso de Introducción a la Genética, con la finalidad de actualizar a los profesionales de la medicina en genética médica.
- Programas docentes especiales de 6 meses a 1 año de duración para capacitación de docentes en genética.
- Cursos para formación de técnicas especiales, como citogenética.
- Cursos periódicos de actualización en los últimos avances de la genética.

La cátedra de Genética Clínica de la Facultad de Medicina de LUZ se creó en 1975.

A partir del año 2000, se comienza a aplicar un nuevo currículo en la Facultad de Medicina con régimen anual; la materia se llama Genética y se imparte en el cuarto año de la carrera.

En el año 1974, se crea la Unidad de Genética del Hospital Vargas de Caracas, con actividades asistenciales, de investigación y docente.

Esta última se ha impartido a nivel de:

Pregrado: Nivel Básico de Fundamentos de la Genética para los estudiantes de la Escuela Vargas, de la Facultad de Medicina de la UCV (35 horas de contenido teórico-práctico) distribuidos en diversas materias del ciclo básico y un nivel clínico de aplicación de la Genética en la práctica Clínica, el cual se da en el cuarto año.

Posgrado: Para la educación de posgrado se realizan:

- Cursos de Genética para los programas de especialización (medicina interna, pediatría, gineco-obstetricia, infanto juvenil, psiquiatría, endocrinología, neurología).
- Programas de Educación Continua:

- Curso de Introducción a la Genética, con la finalidad de actualizar a los profesionales de la medicina en genética médica.
- Cursos para formación de técnicas especiales, como citogenética para médicos, biólogos y bioanalistas.
- Cursos periódicos de actualización en los últimos avances de la genética.

No existe en la Escuela Vargas Cátedra de Genética.

En la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo, se imparte docencia de:

- Pregrado: en las Escuelas de Medicina y Bioanálisis.
- Posgrado: se realizan cursos de genética para los programas de especialización (Medicina interna, pediatría, gineco-obstetricia).

En las Facultades de Medicina de la Universidad Centro-Occidental Lisandro Alvarado y en la Universidad de Oriente, se imparte docencia en forma similar a la impartida en las Facultades de Medicina antes mencionadas, no existiendo en ellas Cátedra de Genética, sino Unidades de Genética que cumplen labores asistenciales, de investigación y docencia.

La enseñanza de la genética en los niveles de pre y posgrado debe incrementarse, debido a la necesidad de formación de profesionales de la salud en el área. Deben crearse Cátedras de Genética en todas las Facultades de Medicina que coordinen esta enseñanza en forma armónica y organizada.

La Organización Mundial de la Salud recomienda la formación de personal en esta área, cuya preparación esté al nivel del desarrollo de la genética humana en la actualidad.

REFERENCIAS

1. Baker D, Sali A. Protein structure prediction and structural genomics. Science; 2001;294:93-96.
2. Base de datos Genome Machine II http://healthlinks.washington.edu/

3. Catálogo fundamental sobre los genes mendelianos y sus características

   http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim

4. Centro Internacional de Información Biotecnológica de los Estados Unidos

   http://www.ncbi.nlm.nih.gov/.

5. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial Sequencing and analysis of the human genome. Nature; 2001;409:860-921.

6. Mc Inerney J. DNA in Medicine. School base education. Am J Hum Genet. 1988;42(4):635-636.

7. Mc Kusick V. Medical Genetics: A 40-years perspective in the evolution of a medical specialty from a basic science. JAMA. 1993;270(19):2351-2356.

8. Medical Genetics Knowledge Base http://www.hslib.washington.edu/helix

9. Micklos DA, Freyer GS. DNA Science. A first course in recombinant DNA technology. Cold Spring Harbor Laboratory Press. 1990.

10. National Association for Rare Disorders (NORD)

    http://www.NORD~rdb.com/~orphan.

11. Office of rare diseases (NIH)http://cancernet.nci.nih.gov/ord/index

12. Pennissi E. The Human Genome. Science; 2001;291:1177-1180.

13. Riccardi V, Schmickel R. ASHG activities relative to education. Human Genetics is a component of medical school curricula. A report to the American Society of Human Genetics. Am J Hum Genet. 1988;42(4):639-643.

14. Tjio HJ, Levan A. The chromosome number of man. Hereditas; 1956;42:1-6.

15. Venter C. The sequence of the human genome. Science; 2001;291:1304-1351.

16. Watson JD, Crack FHC. Molecular structure of nucleid acids. A structure for deoxyrribose nucleic acid. Nature; 1953;171:737-738.

Med Interna (Caracas) 2007;23(1):31-49

Calidad de vida en pacientes diabéticos con neuropatía periférica*

*María Magdalena Briceño Rivero, Fabris Toldo, Adriana Genny, Luis Chacín***

RESUMEN

Introducción: *El impacto físico y emocional de la diabetes mellitus por su cronicidad, deteriora la calidad de vida de los que la padecen.* ***Objetivos:*** *Evaluar la calidad de vida en pacientes diabéticos que acuden a la Unidad de Diabetes del Hospital Vargas y la influencia del dolor neuropático en las actividades diarias.* ***Métodos:*** *Se realizó un estudio descriptivo, transversal, prospectivo, no experimental. El universo lo constituyeron los pacientes diabéticos que acuden a la Unidad de Diabetes del Hospital Vargas. La muestra fue de 145 pacientes. Se aplicó la Escala Visual Analógica y SF-36.* ***Resultados:*** *La alteración de la calidad de vida estuvo en 63 % de los pacientes con neuropatía periférica y en el 87,5% de los pacientes con dolor neuropático.* ***Conclusiones:*** *Es necesario considerar la calidad de vida para la evaluación médica y promoción de la salud en pacientes diabéticos, mejorar el control metabólico.*

Palabras clave: *Calidad de vida. Neuropatía diabética periférica. Dolor neuropático. SF-36. Escala analógica visual.*

ABSTRACT

Background: *The physical and emotional impact of diabetes mellitus due to the chronicity of the disease deteriorates the Quality of Life (QOL)of these patients.* ***Objectives:*** *To assess the QOL of the diabetic patients at the Diabetes Unit (Hospital Vargas, Caracas, Venezuela) and the influence of neuropathic pain in their daily activities.* ***Methods:*** *A descriptive, transcerse, prospective, non experimental study was carried on, in 145 patients. We used the Visual Analogic Scale and SF-36.* ***Results:*** *QOL was altered in 63 % of patients with peripheral neupathy and in 87 % of those with neuropathic pain.* ***Conclusions:*** *QOL must be considered in the medical assessment and health promotion of diabetic patients as well as to improve their metabolic control.*

Key words: *Quality of Life. Diabetic peripheral neuropathy. Neuropathic pain. SF.36. Visual Analogic Scale.*

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) representa una pandemia en salud pública. Su impacto físico y emocional a lo largo del proceso de cronicidad puede deteriorar la calidad de vida de las personas que la padecen. La prevalencia mundial de DM se estima en un 4,2 %, según King y col. En el año 2000 en el Continente Americano existían 35 millones de personas con DM y aproximadamente el 54 % vivía en América Latina y el Caribe. Las poblaciones de zonas urbanas presentan tasas de prevalencia dos veces más elevadas que las poblaciones de zonas rurales. Tal diferencia es importante en la medida en que conocemos la migración progresiva de la población rural a las áreas urbanas, y éste es un fenómeno altamente identificado en las Américas.

En relación con las cifras de prevalencia para Venezuela en el año 2000, se estimó entre el 5,1 % y 6 %.

* Trabajo presentado en las Jornadas de Egresandos de la SVMI en el Hospital "Miguel Pérez Carreño" en noviembre 2006 y galardonado con el premio Carlos Moros Ghersi que se otorga al mejor Trabajo Especial de Investigación

** Unidad de Diabetes del Hospital Vargas de Caracas,Venezuela.

Sin embargo, Venezuela no cuenta con un sistema de vigilancia epidemiológica óptimo, lo que se manifiesta a manera de sub-registro, y la información sobre morbilidad aunque es reflejo de la realidad que los datos aportan, se considera que está lejos de representar la verdadera dimensión de la situación de la diabetes mellitus en el país[1]. En la Unidad de Diabetes del Hospital Vargas de Caracas, con la estrategia dual de educación terapéutica y apoyo social, incluido la beca de insulina y el desaparecido Plan SUMED, se ha logrado una disminución de la hemoglobina glicosilada promedio de los pacientes diabéticos, hasta 8,1 % para el año 2004. Consideramos que esta mejoría en el control metabólico debe traducirse en una importante disminución de las complicaciones crónicas de la enfermedad[2].

A pesar de esto, la prevalencia de complicaciones crónicas sigue siendo alta, resultando la neuropatía diabética la más frecuente de todas. Actualmente, en la Unidad de Diabetes un 10 % de la población de diabéticos que se encuentra inscrita, resulta ser diabética tipo 1; proporción similar a la que se describe a nivel internacional.

El interés por la calidad de vida ha existido desde tiempos inmemoriales. Sin embargo, la aparición del concepto y la preocupación por la evaluación sistemática y científica del mismo es relativamente reciente. La idea comienza a extenderse en la década de los 60 hasta convertirse hoy en un concepto utilizado en ámbitos muy diversos.

Entre las ciencias de la salud, los avances de la medicina han permitido prolongar notablemente la vida, generando un incremento importante de las enfermedades crónicas. Ello ha llevado a poner especial acento en un término nuevo: calidad de vida relacionada con la salud. La meta de la atención en salud se está orientando no sólo a la eliminación de la enfermedad, sino fundamentalmente a mejorar la calidad de vida del paciente[3,4].

La diabetes es una de las enfermedades crónicas más costosa a nivel mundial y se ha convertido en una de las principales causas de consulta a servicios médicos. Es la cuarta condición de co-morbilidad en hospitales y es responsable de largos períodos de hospitalización[5]. En el Hospital Vargas, los egresos hospitalarios en el área médica para el año 2004 se correspondieron mayoritariamente al diagnóstico de diabetes mellitus, según el Departamento de estadísticas médicas.

La mayoría de los diabéticos fallecen por las complicaciones crónicas que se presentan al evolucionar le enfermedad en el tiempo, tal es el caso de enfermedades cardiovasculares, nefropatías y neuropatías[6].

Las motivaciones para investigar sobre el tema se basan en la tendencia ascendente, con creciente aumento del número de pacientes por año con DM, sumado a que se trata de una enfermedad de difícil atención y control, que involucra tanto al personal médico, al paciente, a su entorno, y aún considerando todos los avances en el tratamiento de la diabetes, la educación del paciente sobre su propia enfermedad sigue siendo la herramienta fundamental para lograr el eficiente control metabólico y así poder evitar las complicaciones[7,8].

Existe poca investigación dirigida a analizar los aspectos relacionados con la calidad de vida, aunque existe abundante literatura internacional al respecto, nosotros no conocemos ninguno hasta el momento publicado en Venezuela. La neuropatía periférica suele ser la primera y más frecuente complicación crónica que se presenta en los pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2, aproximadamente el 22 % de los pacientes presenta neuropatía de moderada a severa[9]. De acuerdo a estudio realizado en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna 2 del Hospital Vargas de Caracas, se reporta que la neuropatía periférica simétrica se diagnosticó en el 78,2 % en los pacientes con DM tipo 2 y en 78,8 % en pacientes con DM tipo 1[10]. Además, en la actualidad se realizan estudios de nuevas drogas que puedan mejorar el dolor neuropático, por lo que resulta interesante, conocer la calidad de vida de los pacientes diabéticos con neuropatía periférica dolorosa, para que sirva de base a estudios posteriores. Según un estudio de impacto de dolor neuropático en pacientes con DM tipo 2 se demostró que existe un efecto negativo muy importante sobre la calidad de vida de los pacientes[11].

La calidad de vida relacionada con la salud es una medida compuesta por el bienestar físico, mental y social, tal como lo percibe cada paciente y cada grupo sobre diversos componentes También se le ha definido como un concepto multidimensional subjetivo, de acuerdo con la valoración que el

paciente emite en relación con diferentes aspectos de su vida[12-16]. Se ha tomado como una de las variables finales para analizar la efectividad de las actuaciones médicas del personal de salud y de los programas sanitario-asistenciales. Su medición incorpora valores, creencias, experiencias de vida y limitaciones para el desarrollo de las actividades de la vida diaria. Resulta importante la información que los pacientes diabéticos poseen, ya que existe una relación inversa entre el nivel educacional de la población y el grado de afectación por la enfermedad que presentan[6,17].

La calidad de vida centrada en la salud, ha permitido desarrollar dos líneas de investigación fundamentales: la evaluación del impacto de los programas de salud y de las intervenciones terapéuticas y su relación costo-beneficio[1,18].

La diabetes puede afectar profundamente a la calidad de vida en términos de bienestar psicológico y social, de la misma forma que en términos físicos. Un estudio español que comparó diabéticos hospitalizados con la población general, evidenció una peor percepción de esos pacientes con relación a su calidad de vida[19,20].

Ese impacto, vivido por muchos pacientes después del diagnóstico de la enfermedad, puede estar ligado también al tratamiento, comúnmente compuesto de una rutina rígida de dieta, ejercicios físicos, auto monitorización y administración de medicamentos[21]. La diabetes puede afectar negativamente al bienestar físico por la aparición de complicaciones agudas y crónicas, por los síntomas físicos y por las exigencias del tratamiento[22]. En diabéticos tipo 2, las complicaciones parecen afectar la calidad de vida, pero no las acciones que intentan un control intensivo de la glicemia o presión arterial.

Desde el punto de vista psicológico, la cronicidad de la enfermedad y su difícil control pueden afectar al humor y a la auto-estima, generando frustración y síntomas ligados a la depresión y ansiedad. Existen investigaciones publicadas donde se demuestra la asociación entre la severidad de neuropatía periférica y síntomas depresivos[23].

Socialmente, la relación con familiares y amigos puede verse afectada frecuentemente por las imposiciones de la enfermedad. Restricciones dietéticas o sexuales pueden llevar a conflictos, contribuyendo a deteriorar el bienestar del paciente. La calidad de vida en las personas con diabetes puede ser mejorada por acciones clínicas como el control de la glicemia. Algunos estudios comprobaron que, incluso en pacientes con diabetes tipo 2, complicaciones crónicas, como neuropatía, nefropatía, enfermedad cardíaca e infarto, afectan negativamente a la calidad de vida. La calidad de vida en pacientes con diabetes ha sido un importante indicador de medida de los resultados del tratamiento, además de contribuir para la toma de decisiones terapéuticas y de distribución de recursos en las políticas de salud[24,25]. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), calidad de vida corresponde a la percepción del individuo de su posición en la vida en el contexto de su cultura y sistema de valores en que vive, en relación con sus objetivos, expectativas, modelos y preocupaciones[26,27].

Por lo tanto, el conocimiento del grado de deterioro de la calidad de vida en los pacientes diabéticos, permitirá la generación y evaluación de intervenciones preventivas y terapéuticas, aplicables por parte de los profesionales de la salud.

El propósito de esta investigación fue determinar el impacto de esta enfermedad sobre la calidad de vida, en una muestra de pacientes diabéticos con neuropatía periférica, que acudieron a la Unidad de Diabetes del Hospital Vargas de Caracas.

En esta unidad se han inscrito en los últimos 10 años, más de 5 000 pacientes con diabetes mellitus, y se estima que más de la mitad de los casos presenta algún tipo de neuropatía periférica. La muestra seleccionada es representativa para el estudio, correspondiendo a 80 pacientes. Se realizó un estudio descriptivo, ya que infiere la descripción de una realidad estudiada y las características de una determinada comunidad; y transversal, ya que determinó la calidad de vida de los pacientes en una medición.

Para identificar y medir la calidad de vida se requiere de patrones convencionales. Se utilizaron para tal efecto diferentes encuestas validadas internacionalmente sobre calidad de vida, como la SF-36 (Escala de San Francisco), la Escala Analógica Visual del Dolor, Inventario Breve del dolor, Escala de Satisfacción con el Tratamiento para el dolor, Cuestionario de salud sexual para hombres y Escala

del sueño. Se utilizó estadística descriptiva de acuerdo con el nivel de medición de las variables, expresadas en tablas y cuadros.

Por todo lo anteriormente expuesto, se llevó a cabo esta investigación que tuvo como propósito determinar la calidad de vida de los pacientes con diabetes mellitus y neuropatía periférica que acuden a la Unidad de Diabetes del Hospital Vargas de Caracas.

OBJETIVO

Evaluar la calidad de vida de los diabéticos con neuropatía periférica que acuden a la Unidad de Diabetes del Hospital Vargas de Caracas.

MÉTODOS

Tipo de estudio descriptivo, transversal y prospectivo.

Pacientes

En la presente investigación las unidades de análisis todos los pacientes diabéticos que acudieron a la consulta de la Unidad de Diabetes del Hospital Vargas de Caracas y constituyeron la población de estudio para la investigación planteada.

Cabe destacar, que la población de estudio en el presente caso, está conformada por 5 000 pacientes diabéticos inscritos en la Unidad de Diabetes del Hospital Vargas, para el primer trimestre del año 2005, de los cuales se estima que más de la mitad presente neuropatía.

Recolección de datos

Las investigadoras procedieron a asistir a la Unidad de Diabetes los días de las consultas y se identificaron los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión para el estudio: diagnóstico de DM tipo 1 o tipo 2, según criterios definidos, que fueran pacientes del Hospital Vargas de Caracas y que acudan a la consulta de los servicios de medicina interna, de cualquier edad y género, y que estuvieran dispuestos a participar en el estudio a través del consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron: diabetes gestacional y secundaria, otras causas de neuropatías como por ejemplo pacientes alcohólicos, con alteraciones nutricionales, familiares, inflamatorios; con insuficiencia renal con creatinina mayor o igual de 1,5 mg/dL, síndrome nefrótico, pacientes con amputación supracondílea de miembros inferiores, retinopatía diabética severa y edema macular con limitación visual, enfermedad psiquiátrica o cognitivas que dificulten la comprensión de los instrumentos diagnósticos de calidad de vida a ser aplicados y falta de colaboración del paciente. Se excluyeron pacientes con otras enfermedades crónicas severas como síndrome de inmunodeficiencia adquirida, cáncer, enfermedades inmunológicas u otras que puedan estar asociadas a la DM.

Se utilizó para el diagnóstico de neuropatía diabética la Escala de Toronto que es una evaluación sencilla que aporta un importante y valioso aspecto, como lo son los síntomas referidos por el paciente[28].

Síntomas	Test sensitivo
Dolor en pies	Pinchazo
Hormigueo en pies	Temperatura
Debilidad en pies	Toque suave
Adormecimiento de pies	Vibración
Ataxia	Posición
Síntomas en Miembros superiores	

Se evaluó la calidad de vida en 50 pacientes diabéticos sin complicaciones y se comparó con los pacientes diabéticos con neuropatía periférica dolorosa y asintomática. Se realizó historia clínica completa, haciendo énfasis en el examen neurológico. Se evaluó la presencia de sensibilidad protectora con el monofilamento de Semmes Weinstein (utilizando el Monofilamento de 10 g), este constituye un método fiable, técnicamente sencillo y que permite una evaluación rápida. Consiste en monofilamentos de nylon calibrados, de forma que su aplicación sobre la piel corresponde a una fuerza previamente determinada. Así, al filamento le corresponde una fuerza de 10 gramos y es útil para la exploración de la neuropatía sensitiva. Su sensibilidad en la detección de enfermos con neuropatía sensitiva es del 95 %-100 % y su especificidad, del 80 %[29].

Sensibilidad al dolor con puntas neurológicas desechables, un clavo de pulgada y media,

sensibilidad a la vibración con diapasón de 128 Hz y sensibilidad al tacto leve con mota de algodón. También se examinaron los reflejos osteotendinosos patelar y aquileano.

Se llevó a cabo una entrevista dirigida y se realizó un interrogatorio con un número fijo de preguntas que facilitó la comparación de las respuestas. Se elaboraron preguntas cerradas, con respuestas si o no, y de selección múltiple que admiten una serie de matices fijados de antemano.

Se aplicaron los siguientes instrumentos: Escala Analógica Visual (VAS), Inventario Breve del Dolor (BPI), Escala SF-36 de calidad de vida, Escala de satisfacción con el tratamiento para el dolor, Escala del sueño, estudio de resultados médicos, estratificación según el Método Graffar y un formato elaborado por las investigadoras para la recolección del resto de la información, donde se incluyeron toma de datos de la historia médica de cada paciente que acuda a la consulta de diabetes del Hospital Vargas.

Técnica de procesamiento y análisis de datos

Una vez finalizada la recolección de la información, se procedió a la codificación, tabulación y análisis estadísticos. Por ser una investigación de tipo descriptiva, se utilizó el análisis descriptivo unidimensional aplicando el estudio de cifras absolutas y relativas mediante el cálculo de porcentajes y la información se presentó en cuadros y tablas. En relación con la escala visual analógica del dolor, los resultados se cuantificaron en base a los milímetros marcados por los pacientes y se representarán en porcentajes[30].

El inventario breve del dolor contiene expresiones del dolor de 0-10 y los resultados se establecen cuantificando la evaluación subjetiva de los pacientes en base a valores absolutos y porcentajes.

En relación al cuestionario de salud sexual, se establece si los pacientes presentan o no disfunción sexual en el momento de la aplicación del instrumento, la neuropatía periférica contribuye a la disminución en la actividad de los reflejos, que son necesarios en la erección normal. Esto pudiera reflejar una pérdida de la información sensitiva aferente proveniente de la estimulación de las terminales nerviosas del pene, por una conducción defectuosa de sus nervios cutáneos. Por otra parte, la neuropatía autonómica peneana, también afecta la respuesta eréctil en el diabético[31-33].

La Escala SF-36 sobre calidad de vida, es un instrumento validado, que detecta estados positivos y negativos de salud aportados por el paciente[34]. La Escala de Calidad del Sueño evaluó de forma objetiva algunos parámetros que definen la calidad del sueño de los pacientes.

El Método Graffar Modificado permitió evaluar la condición socio-económica de los pacientes que acuden a la consulta de la Unidad de Diabetes del Hospital Vargas de Caracas[35].

La puntuación de los instrumentos se realizó de acuerdo a lo establecido para cada una de las escalas y analizada desde el punto de vista estadístico con el programa epi-info 2000, utilizando un intervalo de confianza de 95 %.

RESULTADOS

La edad de los pacientes diabéticos de nuestra muestra estaba comprendida entre 22 y 67 años. La mayoría de los pacientes se encontraba por debajo de los 50 años de edad, tanto en la muestra como en el grupo control, tal como se evidencia en las tablas 1 y 2.

En la tabla se demuestra que los pacientes incluidos poseen edades que van desde 22 años hasta 67 años. Asimismo la mayoría se encuentra por debajo de 50 años de edad.

Si se comparan desde el punto de vista estadístico la edad de los pacientes con y sin neuropatía periférica se obtiene una P = 0,80 lo que no es significativo.

La mayor cantidad de pacientes incluidos en el estudio fueron de sexo femenino, con un total de 91 pacientes para un 62 %, y la mayoría con diabetes mellitus tipo 2 para un total de 132 pacientes.

No hubo diferencia estadísticamente significativa comparando sexo y tipo de diabetes en ambos grupos de pacientes (con y sin neuropatía periférica) siendo para el grupo con neuropatía periférica la P = 0,51 y para el otro grupo de 0,72.

Tabla 1

Pacientes diabéticos con neuropatía periférica según tipo de DM y grupos de edad

Edad	Pacientes	%	DM Tipo 1		DM Tipo 2	
			Nº	%	Nº	%
21-30 años	10	10,41	4	40	6	6.97
31-40 años	24	25,02	6	60	18	20.9
41-50 años	25	26,04	0	0	25	29,0
51-60 años	23	23,95	0	0	23	26.7
Total	96	100	10	100	86	100

Tabla 2

Pacientes diabéticos sin neuropatía periférica según tipo de DM y grupos de edad

Edad	Pacientes	%	DM Tipo 1		DM Tipo 2	
			Nº	%	Nº	%
21-30 años	4	8	4	8	0	0
31-40 años	11	22	0	0	11	22
41-50 años	18	36	0	0	18	36
51-60 años	9	18	0	0	9	18
61 o más años	8	16	0	0	8	16
Total	50	100	4	8	46	92

El promedio de edad de los pacientes diabéticos tipo 1 fue de 28,28; y de los tipo 2 fue 48,6 años. La varianza de los diabéticos tipo 1 fue 31,45 con DS: 5,6; Mínimo 22 y máximo 39. La varianza de los DM tipo 2 fue 113,98 con DS: 10,67 Mínimo 28 y máximo 67 años. Si se comparan estos resultados resulta ser estadísticamente significativo con una P = 0,0024.

En el estudio se investigó sobre el tratamiento que reciben para el control metabólico los pacientes, tanto tipo 1 como DM tipo 2. Todos los pacientes diabéticos tipo 1 utilizan esquemas de insulina para su control metabólico, mientras que los pacientes diabéticos tipo 2 utilizan en el 52,3 % y el 39,5 % asociados a hipoglicemiantes orales (HGO) e insulina.

Ocurre de manera similar en relación con los pacientes sin neuropatía periférica; se observa como los pacientes diabéticos tipo utilizan esquemas de insulina para su control metabólico, mientras que los diabéticos tipo 2 se distribuyen en esquema de insulina en el 8 %, HGO + insulina 58 % o HGO en 32 %.

Los niveles promedios de hemoglobina glicosilada (A1C) de los pacientes diabéticos que acudieron a la consulta del Hospital Vargas en el año 2004 fue en promedio de 8,1 %. En el estudio se observó como promedio de 7,89 % en los pacientes con neuropatía periférica. Los pacientes sin neuropatía periférica el promedio de A1C fue de 7,7 %. Evidenciándose que los pacientes diabéticos tipo 1 se encontraron todos por debajo de 8 y el 84,6 % de los DM tipo 2 entre 7,1 % y 9 % de hemoglobina glicosilada. La comparación no fue estadísticamente significativa. Se aplicó el Graffar a cada uno de los pacientes de la muestra. Se observa en la Tabla 3 los pacientes diabéticos tipo 1 y 2 según la presencia de neuropatía.

Tabla 3

Pacientes con DM tipo 1 y 2 según Escala de Graffar Modificada y neuropatía periférica. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin neuropatía (P = 0,11)

Graffar	Sin neuropatía Diabetes	Con neuropatía Tipo 1	Total
2	0	0	0
3	0	1	1
4	2	5	7
5	2	4	6
Total	4	10	14
Diabetes tipo 2			
Graffar	Sin neuropatía	Con neuropatía	Total
2	3	3	6
3	6	12	18
4	25	47	72
5	12	24	36
Total	46	86	132

En cuanto a los síntomas de neuropatía periférica en los pacientes diabéticos tipo 1 según el sexo. Se evidencia que el 50 % de los casos manifestó parestesias como síntoma principal de neuropatía. En los pacientes diabéticos tipo 2 según el sexo, predominó el "ardor - dolor" como síntoma, seguido de parestesias, con un 39,5 % de los pacientes. No hubo diferencia estadísticamente significativa al comparar los síntomas (P = 0,57) o el género (P = 0,30) .

La distribución por tipo de DM, evidenciándose que de los 96 pacientes, 87 presentaron los síntomas sólo en los pies y solo 9 en manos y pies. Se puede observar en la Tabla 4.

Si se comparan los pacientes diabéticos con los tipo 2 según síntoma y su ubicación, no resulta estadísticamente significativo (P = 0,99).

Si se realiza la distribución de los signos de neuropatía periférica en los pacientes diabéticos tipo 1 según el sexo, se observa como predomina la hipoestesia con 6 de los 10 pacientes del grupo. Tabla 5. Si se comparan los pacientes según el signo no hay relación estadística significativa, así como tampoco con el género.

En el estudio también se investigó la localización de cada signo en los pacientes con neuropatía periférica y se realizó la distribución por tipo de DM, evidenciándose que de los 96 pacientes, 92 presentaron los signos sólo en los pies y 4 en manos y pies. Se puede observar en la Tabla 5. No hubo significancia estadística (P = 0,30).

En el estudio se estableció también la disfunción eréctil en los pacientes con y sin neuropatía diabética periférica, presentándose en el 36 % de la muestra, distribuida en la Tabla 6.

En la presente tabla se observa como en el estudio hay incluidos 55 pacientes masculinos, de los cuales 38 presentan neuropatía periférica y de ellos 16 refieren disfunción eréctil (29%); y de los 17 pacientes sin neuropatía periférica, sólo 4 reportaron disfunción sexual, para un 7,3 %.

En nuestro estudio, el grupo con mayor dolor se encontraba en los pacientes con neuropatía periférica que reportaron en la escala visual analógica, mayor de 31 mm (Figura 1). En la población de pacientes diabéticos sin neuropatía se encontró que el 90 % estaba en el grupo de 0 a 30 mm (Figura 2).

Al comparar ambos grupos de pacientes se obtuvo una diferencia altamente significativa desde el punto de vista estadístico (P = 0,0000).

Tabla 4

Pacientes con neuropatía periférica según tipo de DM y localización del síntoma neuropático

Síntoma/ Localización	Ardor/Dolor				Parestesias				Dolor punzante				Total DM 1 DM 2			
	DM 1		DM 2		DM 1		DM 2		DM 1		DM 2					
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Solo Pies	4	100	36	94	5	100	31	93	1	100	10	66	10	100	77	89
Manos y pies	0	0	2	6	0	0	2	7	0	0	5	33	0	0	9	11
Total	4	100	38	100	5	100	33	100	1	100	15	100	10	100	86	100

Tabla 5

Pacientes con neuropatía periférica según tipo de DM y ubicación del signo neuropático

Ubicación Signo	Hiperalgesia				Hipoestesia				Total			
	DM 1		DM2		DM 1		DM 2		DM 1		DM 2	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Solo pies	4	100	32	91	6	100	50	98	10	100	82	95
Manos y pies	0	0	3	9	0	0	1	2	0	0	4	5
Total	4	100	35	100	6	100	51	100	10	100	86	100

Tabla 6

Pacientes diabéticos de sexo masculino con y sin neuropatía periférica según disfunción eréctil

Descripción	Pacientes		Disfunción eréctil	
	Nº	%	Nº	%
Con neuropatía periférica	38	69	16	29
Sin neuropatía periférica	17	30	4	7,3
Total	55	100	20	36,3

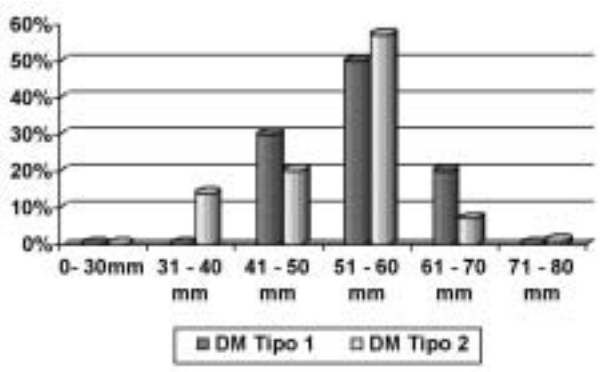


Figura 1. Pacientes diabéticos con neuropatía periférica según dolor neuropático (escala visual analógica).

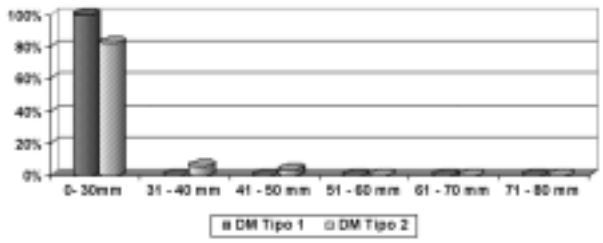


Figura 2. Pacientes diabéticos sin neuropatía periférica según escala visual analógica.

Si se comparan los resultados de la escala analógica visual de los pacientes con y sin neuropatía, se obtiene que el promedio de los pacientes con neuropatía fue de 51,1 en contraste con los que no tienen neuropatía que fue de 5,9; con una varianza de 101,1 y 155,3 para los pacientes con y sin neuropatía respectivamente. De igual manera la desviación estándar resultaron 10,0 y 12,4 respectivamente (con y sin neuropatía). Se obtuvo $P < 0,0000$, lo que es altamente significativo.

En relación al inventario breve del dolor se pudo obtener la interferencia del dolor con las actividades cotidianas de los pacientes.

En la Tabla 7 se observa como los pacientes con neuropatía se encuentran en su mayoría entre 1 y 7 puntos del dolor, lo que representa el 57 % de los pacientes.

El promedio de puntuación de los pacientes fue de 3,0, con varianza de 8,6, desviación estándar de 2,9 y mediana de 3. Valor mínimo de 0 y máximo de 20.

Tabla 7

Pacientes diabéticos con neuropatía periférica y calidad de vida según inventario breve del dolor

Puntos	Pacientes		DM Tipo 1		DM Tipo 2		Alteración de la calidad de vida
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
0	35	36,45	1	10	34	39,53	Ninguna
1-3	14	14,58	4	40	10	11,62	Leve
4-7	42	43,75	3	30	39	45,3	Moderado
8-10	5	5,2	2	20	3	3,4	Severo
Total	96	100	10	100	86	100	

En relación con los pacientes sin neuropatía, el 80 % se ubica en 0 puntos lo que representa ninguna alteración de la calidad de vida, en contraste a la alteración leve y moderada de la calidad de vida que predomina en el grupo con neuropatía periférica. (Tabla 8).

Al comparar pacientes con y sin neuropatía periférica se obtiene una P = 0,0000 lo cual resulta una diferencia altamente significativa.

El promedio de puntuación de los pacientes fue de 0,164; con varianza de 2,2; desviación estándar de 1,5 y valor mínimo de 0 y máximo de 7. Si se comparan estos valores con los obtenidos de los pacientes con neuropatía periférica resulta una P < 0,0000, lo cual es altamente significativo.

No hay diferencias entre diabéticos tipo 1 y tipo 2 en ninguno de los 2 grupos (con y sin neuropatía periférica).

Los pacientes del estudio que referían tener algún tratamiento para la neuropatía resultaron ser todos con DM tipo 2 con neuropatía periférica dolorosa, es decir más de 40 milímetros en la Escala Analógica Visual. Representa de 96 pacientes en total el 18,7 % de los pacientes. Este era AINES en 56 %, carbamazepina 3 (11%) y el resto, gabapentina.

Los pacientes diabéticos con neuropatía periférica con frecuencia presentan insomnio por los síntomas asociados a esta complicación de la enfermedad por lo que a continuación y en la Tabla 9 se presentan los resultados de la escala del sueño, donde se observa que de 96 pacientes con neuropatía periférica, 60 de ellos tardaron más de 30 minutos en conciliar el sueño, siendo estos en su mayoría diabéticos tipo 2.

En los 50 pacientes diabéticos sin neuropatía periférica se observó que 43 de ellos tardaban más de 30 minutos en dormirse y esto representa un 86 % de los pacientes, de los cuales 43 correspondían a ser diabéticos tipo 2, según se señala en la Tabla 9.

Tabla 8

Pacientes diabéticos sin neuropatía periférica y calidad de vida según inventario breve del dolor

Puntos	Pacientes		DM Tipo 1		DM Tipo 2		Alteración de la calidad de vida
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
0	40	80	4	100	36	78	Ninguna
1-3	8	16	0	0	8	17	Leve
4-7	2	4	0	0	2	4,3	Moderado
8-10	0	0	0	0	0	0	Severo
Total	50	100	4	100	46	100	

Tabla 9

Tiempo para conciliar el sueño en los pacientes con neuropatía periférica

Tiempo en dormirse	Total		DM tipo 1		DM tipo 2	
(min)	N°	%	N°	%	N°	%
Con neuropatía periférica						
10-15	30	31,25	1	10	29	30,20
16-30	6	6,25	0	0	6	6,25
31-45	18	18,75	4	40	14	14,58
46-60	29	30,20	3	30	26	27,08
Más de 60	13	13,54	2	20	11	11,45
Total	96	100	10	100	86	100
Sin neuropatía periférica						
10-15	4	8	4	100	0	0
16-30	3	6	0	0	3	6,5
31-45	18	36	0	0	18	39,1
46-60	10	20	0	0	10	21,7
Más de 60	15	30	0	0	15	32,6
Total	50	100	4	100	46	100

Si comparamos en el grupo con neuropatía periférica aquellos pacientes que tardan menos de 15 minutos con el resto encontramos una P = 0,0016 lo que es estadísticamente significativo. Si comparamos en el grupo con neuropatía periférica aquellos pacientes que se duermen en menos de 30 minutos con el resto del grupo la P = 0,0031. No hay diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2 de cada grupo.

Si investigamos las horas de descanso de los pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2 con y sin neuropatía periférica se observa como la mayoría de los pacientes en ambos grupos de tipo de diabetes se encuentran ubicados entre 3 y 7 horas de descanso nocturno, como se evidencia en la Tabla 10. Las comparaciones entre presencia o no de neuropatía y tipo de diabetes no fueron estadísticamente significativas.

La percepción general de la salud es uno de los puntos que investiga la escala utilizada en estudio, el SF-36. Esta es una medida de calidad de vida muy importante, ya que representa el reflejo del bienestar o no de cada persona, en este caso de los pacientes con y sin neuropatía periférica. De otra manera la percepción general de la salud es la valoración personal de la salud que incluye la salud actual, las perspectivas de salud en el futuro y la resistencia a enfermar (Tabla 11). Poco se encuentra en la literatura sobre investigaciones realizadas con este instrumento en pacientes diabéticos con y sin neuropatía periférica, sin embargo, en este estudio se observa como casi más de la mitad de los pacientes se encuentran en los renglones de 50 o menos puntos en la encuesta, reflejando una pobre calidad de vida de los mismos.

Lo contrario ocurrió en los pacientes del grupo control (Promedio: 65,6) donde se evidenció que la mayoría obtuvo un puntaje elevado en la escala, como se puede observar en la Tabla 11. La comparación según la presencia de neuropatía fue estadísticamente significativa (P = 0,0014). La comparación intragrupal (diabéticos tipo 1 con y sin neuropatía y diabéticos tipo 2 con y sin neuropatía) un fue estadísticamente significativa.

Se investigó además la limitación que pueden tener los pacientes incluidos en el estudio debido a su salud a través de algunas preguntas donde los diabéticos con y sin neuropatía reflejaban el grado en el que la salud física interfiere en el trabajo y otras actividades diarias incluyendo rendimiento menor que el deseado, limitación en el tipo de actividades realizadas o dificultad en la realización de actividades. Se distribuyeron los pacientes según tipo de DM, como se observa en la Tabla 12.

Tabla 10

Pacientes diabéticos Tipo 1 con y sin neuropatía periférica según horas de descanso

	N		SN		Total	
Horas	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Diabetes tipo 1						
2-3	0	0	0	0	0	0
3-5	0	0	7	70	7	50
5-7	3	75	2	20	5	35
Más de 7	1	25	1	10	2	14
Total	4	100	10	100	14	100
Diabetes tipo 2						
2-3	5	10,9	16	18,6	21	15,9
3-5	13	28,3	28	32,6	41	31,1
5-7	23	50	38	44,2	61	46,2
Mas de 7	5	10,9	4	4,7	9	6,8
Total	46	100	86	100	132	100

N: con neuropatía NS: sin neuropatía. Promedio en el grupo con neuropatía fue: 56,25.

Tabla 11

Pacientes diabéticos con y sin neuropatía periférica según tipo de DM y percepción general de la salud

Puntuación	Pacientes		DM Tipo 1		DM Tipo 2	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Con neuropatía periférica						
25	11	11,45	4	4,1	7	7.29
50	50	52,08	5	5,2	45	46,87
75	35	36,45	1	1,04	34	35,41
Total	96	100	10	100	86	99
Sin neuropatía periférica						
25	3	6	0	0	3	6,5
50	13	26	1	25	12	26
75	34	68	3	75	31	67
Total	50	100	4	100	46	100

En la tabla se observa como el 63 % de los pacientes se encuentra distribuido con menos o igual a 50 puntos en el grupo con neuropatía periférica mientras sólo el 26 % se encuentra en este renglón de los pacientes sin neuropatía. Si se compara el grupo con y sin neuropatía periférica se alcanza una diferencia estadística altamente significativa ($P < 0,0000$). No hubo diferencias al comparar DM tipo y tipo 2 en pacientes con ($P = 0,75$) y sin neuropatía ($P = 0,99$).

Este estudio a través del SF-36 investigó el grado en que los problemas emocionales interfieren en el trabajo u otras actividades diarias en los pacientes diabéticos. Esto se refleja en la Tabla 13. Se demostró diferencia significativa tanto al comparar los pacientes con y sin neuropatía periférica ($P = 0,021$) como la comparación entre tipo de diabetes ($P = 0,0003$).

El dolor es la primera causa de consulta de los pacientes. El dolor corporal se evalúa en el estudio como la intensidad del dolor y su efecto en el trabajo habitual, tanto fuera de casa como en el hogar, esto se mide con la encuesta de calidad de vida, el SF-36.

En la Tabla 14 se realizó la distribución según tipo de DM del dolor corporal de los pacientes con neuropatía periférica.

El promedio de puntuación de los pacientes fue de 60,92 con varianza de 812,9; desviación estándar de 28,51 y mediana de 67. Valor mínimo de 0 y máximo de 100.

En relación con los pacientes sin neuropatía periférica, se observa como la gran mayoría se encuentran por encima de 77,5 puntos. Se demuestra en la Tabla 15.

Si se compara pacientes con puntos de 0-45 con pacientes de 55-89 puntos y pacientes con 90 o más puntos se observa una P < 0,0000 estadísticamente significativa. No hay diferencias al comparar DM tipo 1 y tipo 2 en ambos grupos

Tabla 12

Calidad de vida en pacientes diabéticos con y sin neuropatía periférica según tipo de DM y limitación de las actividades por salud física afectada

Puntuación	Pacientes		DM Tipo 1		DM Tipo 2	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
		Con neuropatía periférica				
0	28	29,16	1	1,04	27	28
25	15	15,62	4	4,16	11	11
50	18	18,75	4	4,16	14	14,5
75	7	7,29	1	1,04	6	6,25
100	28	29,16	0	0	28	29,16
Total	96	100	10	100	86	100
		Sin neuropatía periférica				
0	0	0	0	0	0	0
25	0	0	0	0	0	0
50	13	26	1	25	12	26
75	21	42	2	50	19	41
100	16	32	1	25	15	32
Total	50	100	4	100	46	100

Tabla 13

Calidad de vida en pacientes diabéticos con y sin neuropatía periférica según tipo de DM y limitación del rol por problemas emocionales

Puntuación	Pacientes		DM Tipo 1		DM Tipo 2	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
		Con neuropatía periférica				
0	14	14,5	3	30	11	12,7
33	21	21,8	6	60	15	17,4
66	36	37,5	1	10	35	40,6
100	25	26	0	0	25	29
Total	96	100	10	100	86	100
		Sin neuropatía periférica				
0	0	0	0	0	0	0
33	9	18	0	0	9	18
66	21	42	2	50	19	38
100	20	40	2	50	18	36
Total	50	100	4	100	46	100

El promedio de puntuación de los pacientes sin neuropatía periférica fue de 84,87 con varianza de 132,4; desviación estándar de 11,50 y mediana de 90. Valor mínimo de 55 y máximo de 100.

Si se comparan estos resultados con los de aquellos pacientes con neuropatía se obtiene una diferencia estadísticamente significativa (P < 0,0000).

La salud mental incluyendo depresión, ansiedad, control de la conducta u bienestar general fue evaluada por medio del instrumento SF-36 en los pacientes del estudio. Ver Tabla 16.

Si se comparan pacientes con y sin neuropatía periférica se observa una P = 0,0000 lo cual representa una diferencia altamente significativa desde el punto de vista estadístico. No hay diferencias al comparar DM tipo 1 y tipo 2 en ambos grupos.

Del mismo modo, el sentimiento de energía y vitalidad, frente al sentimiento de cansancio y agotamiento, fue evaluado en los pacientes con neuropatía periférica, evidenciándose que 28 pacientes se ubicaron con menos de 40 puntos, lo que indica alteración de la calidad de vida. Véase Tabla 18.

Si se comparan pacientes con neuropatía y sin neuropatía periférica se obtiene una diferencia altamente significativa desde el punto de vista estadístico (P = 0,0000). No hay diferencias al comparar DM tipo 1 y tipo 2 en ambos grupos.

El grado en que la salud limita las actividades físicas, tales como el auto cuidado, caminar, subir escaleras, inclinarse, levantar o transportar objetos pesados y los esfuerzos moderados e intensos fueron explorados en el estudio a través del cuestionario de

Tabla 14

Calidad de vida en pacientes diabéticos con neuropatía periférica según tipo de DM y dolor corporal

Puntuación	Pacientes		DM Tipo 1		DM Tipo 2	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
0	2	2	0	0	2	2
12,5	3	3	1	1	2	2
20	9	9	1	1	8	8
32,5	9	9	1	1	8	8
40	6	6	0	0	6	6
45	8	8	2	2	6	6
55	10	10,4	2	2	8	8
67,5	5	5	2	2	3	3
77,5	19	19,7	0	0	19	19
90	12	12.5	1	1	11	11
100	13	13,5	0	0	13	13
Total	96	100	10	10,4	86	90

Tabla 15

Calidad de vida en pacientes diabéticos sin neuropatía periférica según tipo de DM y dolor corporal

Puntuación	Pacientes		DM Tipo 1		DM Tipo 2	
	Nº	%	Nºº	%	Nº	%
0-45	0	0	0	0	0	0
55	5	10	0	0	5	10,8
78,5	1	2	0	0	1	2,1
90	33	66	4	100	29	63
100	3	6	0	0	3	6,5
Total	50	100	4	100	46	100

calidad de vida.

En la Tabla 18, se evidencia que los pacientes con neuropatía se encuentran en su mayor parte por debajo de 44 puntos, lo que representa alteración de la calidad de vida, en contraste con los pacientes del grupo sin neuropatía periférica los cuales se encuentran en un 80 % por encima de 45 puntos.

Si se comparan pacientes con neuropatía y sin neuropatía periférica se obtiene una diferencia altamente significativa desde el punto de vista estadístico (P = 0,0000). No hay diferencias al comparar DM tipo 1 y tipo 2 en ambos grupos.

Tabla 16

Calidad de vida en pacientes diabéticos con y sin neuropatía periférica según tipo de DM y salud mental

Puntuación	Pacientes		DM Tipo1		DM Tipo 2	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Con neuropatía Promedio: 61,54						
0	3	3	0	0	3	3
24	11	11,4	3	3	8	8
44	18	18,7	5	5	13	13
64	31	32	1	1	30	31
84	27	28	1	1	26	27
100	6	6	0	0	6	6
Total	96	100	10	10,4	86	89,5
Sin neuropatía Promedio: 66						
0	0	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0	0
44	3	6	0	0	3	6,5
64	44	88	4	100	40	87
84	3	6	0	0	3	6,5
100	0	0	0	0	0	0
Total	50	100	4	100	46	100

Tabla 17

Vitalidad de los pacientes diabéticos con neuropatía periférica según tipo de DM

Puntuación	Pacientes		DM Tipo 1		DM Tipo 2	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Con neuropatía Promedio: 59,9						
0	2	2	1	1	1	1
40	25	26	1	1	24	25
60	31	32	6	6,25	25	26
70	19	19,7	1	1	18	18,7
80	16	16,6	0	0	16	16,6
100	3	3	1	1	2	2
Total	96	100	10	10	86	90
Sin neuropatía, Promedio: 63,3						
0	0	0	0	0	0	0
40	2	4	0	0	2	4,3
60	39	78	4	100	35	76
70	0	0	0	0	0	0
80	7	14	0	0	7	15
100	2	4	0	0	2	4,3
Total	50	100	4	100	46	89,5

En estudios de terapia paliativa, la calidad de vida se ha convertido en el principal o único punto de consideración. En nuestra investigación, de una población total de 96 pacientes con neuropatía periférica, 61 de ellos presentaron alteración de la calidad de vida, lo cual corresponde a 63,5 % y 35 pacientes (36,5%) no mostraron alteración en la calidad de vida aun con neuropatía periférica.

En el grupo control de 50 pacientes sin diagnóstico de neuropatía periférica, 38 pacientes no presentaron alteración de la calidad de vida y sólo 12 de ellos reportaron alteración de la calidad de vida según la Encuesta SF-36.

Finalmente, se observa que de los pacientes con neuropatía periférica, el 63,5 % se encontró ubicado en aquellos con alteración de la calidad de vida, mientras que los pacientes sin neuropatía periférica se encontraron ubicados en su mayoría (76 %) en el grupo sin alteración de la calidad de vida.

DISCUSIÓN

El grupo de pacientes evaluados en nuestro estudio estuvo conformado por 145 pacientes, mayoritariamente de sexo femenino (66 %), y gran parte de los cuales correspondieron a diabetes mellitus (DM) tipo 2 (89,5 %). El promedio de edad para los pacientes con DM tipo 1 fue de 28,8 años y para los pacientes con DM tipo 2 de 48,6 años.

Todos los pacientes con DM tipo 1 utilizan diversos esquemas de insulina para el control de la enfermedad, mientras que los pacientes con DM tipo 2 utilizan en su mayoría HGO (52 %) y 39,5 % se controlan con insulina + HGO. Es importante destacar que el 98 % de los pacientes es proveniente del área metropolitana de Caracas.

Desde los estudios UKPDS y DCCT se sabe que la hemoglobina glicosilada es el principal parámetro del control metabólico en los pacientes diabéticos, y mientras más bajo sea el porcentaje de A1C menos

Tabla 18

Calidad de vida en pacientes diabéticos con neuropatía periférica según tipo de DM y funcionamiento físico

Puntuación	Pacientes		DM Tipo 1		DM Tipo 2	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Con neuropatía Promedio: 42						
0-10	23	24	1	1	22	23
1-25	17	17,7	1	1	16	16,6
26-44	21	21	4	4	17	17,7
45-69	9	9	3	3	6	6,2
70-85	26	26	1	1	25	6
Total	96	100	10	10,4	86	89,5
Sin neuropatía Promedio: 54,72						
0-10	3	6	0	0	3	6,5
1-25	7	14	0	0	7	15
26-44	0	0	0	0	0	0
45-69	30	60	3	75	27	58,7
70-85	10	20	1	25	9	19,5
Total	50	100	4	100	46	100

complicaciones crónicas se van a producir en los pacientes. En el Hospital Vargas, con trabajo continuo de educación terapéutica y apoyo social se ha logrado disminuir los niveles promedios de hemoglobina glicosilada hasta 8,1 % en los últimos dos años. En nuestro estudio el promedio en los pacientes con neuropatía periférica fue de 7,8 % y sin neuropatía de 7,7 %.

En nuestro estudio seleccionamos pacientes con neuropatía periférica simétrica y un grupo control de pacientes diabéticos sin criterios clínicos de neuropatía. El grupo de pacientes con neuropatía fue evaluado de acuerdo a la presencia o ausencia de dolor neuropático para tratar de establecer la repercusión del dolor en la calidad de vida de estos pacientes. El dolor neuropático estuvo presente en el 87,5 % de los pacientes, de los cuales el 12 % presentaba dolor leve y apenas 18 recibían tratamiento para el mismo. Mark y col. concluyeron en su estudio que el 20 % de los pacientes con dolor neuropático lo describían como leve[36].

El síntoma más frecuente fue disestesia, parestesia o dolor urente o lancinante y su localización más frecuente fue distal en miembros inferiores con distribución en bota. La disfunción eréctil se presentó en el 42 % de los pacientes con neuropatía periférica y en el 23 % de los que no tenían neuropatía. En estudios internacionales el 34 % de los pacientes diabéticos presenta disfunción eréctil[37].

Según la Organización Mundial de la Salud, la calidad de vida corresponde a la "percepción del individuo de su posición en la vida en el contexto de su cultura y sistema de valores en que vive y en relación a sus objetivos, expectativas, modelos y preocupaciones[25].

En nuestro medio, el enfoque dado a la calidad de vida se limita a la calidad de vida relacionada con la salud, siendo un término utilizado cuando se intenta evaluar el impacto de la enfermedad y el tratamiento en la vida del paciente. Guyatt y col. definen Calidad de vida relacionada con la salud como una "medida de la opinión subjetiva individual teniendo en cuenta su salud, en las dimensiones físicas, psicológicas y sociales"[38].

El gran interés en la evaluación de resultados en términos de calidad de vida refleja la comprensión de que, en la mayoría de los casos, ésta constituye el resultado en salud más importante[39]. La Escala SF-36 de calidad de vida, es un instrumento de gran valor, validado internacionalmente, que detecta estados positivos y negativos de salud aportados por el paciente. Permite conocer diferentes áreas de la salud, entre las que se encuentran la percepción general de la salud, la función física y social del individuo, así como también la limitación del rol por problemas físicos o emocionales asociados.

También se evalúa la salud mental, sensación de vitalidad y dolor. Cabe destacar que en la revisión bibliográfica nacional no encontramos publicaciones de estudios previos que apliquen esta escala como instrumento de medición de la calidad de vida en pacientes diabéticos, y es por esto que los resultados de esta investigación cobran gran importancia ya que brindan una aproximación a la apreciación de la calidad de vida y sensación de bienestar de los pacientes diabéticos en población venezolana.

Para el médico puede ser de gran utilidad el conocimiento de la situación de salud actual, las perspectivas de salud en el futuro y la resistencia a enfermar, ya que permiten la intervención oportuna desde cualquier punto de vista. A nivel internacional se realizó un estudio sobre el impacto de la agudeza visual sobre la calidad de vida en pacientes diabéticos tipo 2 utilizando el SF-36[40].

En el instrumento utilizado mientras mayor sea la puntuación obtenida mejor resulta el estado de salud.

En nuestro estudio la percepción general de la salud en los pacientes diabéticos con neuropatía periférica presentó como promedio 56,2 y en los que no tienen neuropatía fue de 65,5.

La limitación del rol por problemas de salud física en los pacientes diabéticos con neuropatía periférica presentó como promedio 47,9 y en los que no tienen neuropatía fue de 76,5. Diferencia que refleja el grado en el cual la salud física interfiere de manera negativa en el trabajo, rendimiento y otras actividades diarias que dificultan el normal desarrollo de las acciones cotidianas en los pacientes diabéticos con neuropatía.

La limitación del rol por problemas de salud emocional en nuestro estudio tuvo como promedio 58 en los pacientes con neuropatía periférica y en los que no tienen neuropatía fue de 73,6.

Este estudio determinó que el dolor corporal evaluado en la Escala SF-36, tuvo como promedio 60,9 en los pacientes diabéticos con neuropatía periférica y en los que no tienen neuropatía fue de 86,3. Esta diferencia resulta considerable, se evidencia como los pacientes con neuropatía periférica ven afectado su trabajo habitual y actividades diarias en el hogar por el dolor.

La salud mental en nuestro estudio en los pacientes con neuropatía periférica tuvo como promedio 61,5 y en los que no tienen neuropatía fue de 66. A pesar de resultar valores cercanos se obtuvo una P altamente significativa al comparar ambos grupos (P = 0,0000012). Las referencias internacionales, por ejemplo en EE.UU el promedio de la población general es de 75. La salud mental comprende estados de depresión, ansiedad, control de la conducta y bienestar general.

Del mismo modo la sensación de energía y vitalidad en contraste con el agotamiento y el cansancio, presentó como promedio 59,9 en los pacientes diabéticos con neuropatía periférica y de 63,6 en los que no tienen neuropatía. Se obtuvieron valores relativamente próximos, sin embargo, se obtuvo una P = 0,00000058, lo que resulta altamente significativa desde el punto de vista estadístico al comparar ambos grupos.

En nuestro estudio el funcionamiento físico en los pacientes diabéticos con neuropatía periférica presentó como promedio 42 y en los que no tienen neuropatía fue de 54,7. Esto pone en evidencia como la salud de los pacientes con neuropatía periférica limita las actividades físicas como lo son el auto cuidado, caminar, subir escaleras y esfuerzos moderados.

Nuestro estudio demostró alteración de la calidad de vida en el 63,5 % de los pacientes con neuropatía periférica, dato que se correlaciona con investigaciones a nivel internacional[41-44].

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. Tomar en cuenta la calidad de vida para la evaluación de la asistencia médica, calidad del control y promoción de la salud en los pacientes diabéticos.
2. Mejorar la calidad del control metabólico y enfoque multisistémico de los pacientes en las consultas y unidades de diabetes del país como estrategia costo-efectivas para evitar o retardar las complicaciones crónicas.
3. Difundir la Escala SF-36 y la escala visual analógica como metodología para evaluar la repercusión de la neuropatía diabética periférica y el dolor neuropático en la calidad de vida del paciente diabético.
4. Mejorar el control de los pacientes diabéticos a nivel institucional, basados en el concepto del tratamiento integral en equipo y con base a la estrategia de educación terapéutica y apoyo social del paciente.
5. El dolor neuropático requiere mayor atención por parte del médico y al ser diagnosticado debe utilizarse el tratamiento específico con fines analgésicos cuando el paciente lo requiera.
6. Debe mejorarse la prevención terciaria del paciente diabético con neuropatía, que tiene limitaciones para la marcha, úlceras plantares, pie diabético de manera más eficiente.
7. Resulta necesario estudiar la calidad de vida en la población venezolana y específicamente en relación con enfermedades crónicas que conllevan a discapacidad, dolor u otras limitaciones que en forma evidente comprometen el trabajo habitual y actividades cotidianas. El impacto en la calidad de vida en los diferentes estratos locales, regionales y nacionales debe ser evaluado y ser utilizado como requisito fundamental para las intervenciones preventivas y curativas oportunas.

REFERENCIAS

1. De los Ríos Castillo J, Sánchez J, Barrios P, Guerrero V. Calidad de vida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Rev Méd IMSS. 2004;42(2):109-116.
2. Cerda FR, Rojas MA, Davila MI, Gonzalez G, Leal F. Hemoglobina glicosilada. Rev Salud Públ Nutric. 2002;3(1).
3. Gómez-Vela M, Sabeh E N. Calidad de vida. Evolución del concepto y su influencia en la investigación y la práctica Instituto Universitario de Integración en la

Comunidad, Facultad de Psicología, Universidad de Salamanca. Febrero 2006.

4. Varni JW, Burwinkle TM, Lane MM. Health-related quality of life measurement in clinical practice: An appraisal and precept for future research and application. Health Qual Life Outcomes 2005;3(1):34.
5. Garber A. Type 2 Diabetes Mellitus. Med Clin N Am. 2004;88.
6. Consenso Nacional de Diabetes tipo 2. Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo 2003.
7. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. JAMA. 2004;291(23):2847-2850.
8. The DCCT Research Group. Influence of intensive diabetes treatment on quality-of-life outcomes in the diabetes control and complications trial. Diabetes Care. 2003;19(3):195-203.
9. Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: Incidence of and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. Diabet Med. 2002;19:377-384.
10. Chacín Alvarez L. Diez años de avances en diabetes mellitus. Caracas, Venezuela. 2004.
11. Mark D, Sinead B, Rhys W, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2006;29:1518-1522.
12. Tierney L, McPhee S, Papadakis M. Current medical diagnosis and treatment. 1146-1148.
13. Levil L, Anderson L. Psychosocial stress: Population, environment and quality of life. Nueva York: SP Books Division of Spectrum Publications, Inc./UNAM. México.
14. Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, et al. Harrison. 14ª edición. Principios de Medicina Interna, Vol 1:60.
15. Andersen RM, Davidson PL, Ganz PA. Symbiotic relationships of quality of life, health services and others health research. Qual Life Res. 1994;3:365-371.
16. Fount A. Valoración de la calidad de vida en pacientes 1998; 42(1):17-27 con cáncer, Tesis doctoral, Universidad Autónoma de Barcelona, España, 1998.
17. Eva M, Benjamin MD. Now is the time to improve quality of diabetes care DOC News. 2005;2(8).
18. Cárdenas V, Pedraza C, Lerma Cuevas R. Calidad de vida en pacientes con Dm Tipo 2. Ciencia Uanl / 2005;VIII(3).
19. Ringdal GI, Ringdal K. Quality of life of cancer patients with different prognoses. Qual Life Res. 1994;3:143-154.
20. Sioufi L, Shaltout A. Mejorar la calidad de vida de los jóvenes con diabetes en Egipto. 2005;50.
21. Testa MA, Simonson DC. Assesment of quality of life outcomes. N Engl J Med. 1996;334:835-840.
22. Carral San Laureano F. Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ingresados en un hospital de tercer nivel. Rev Endocrino y Nutrición. 2000;47(4):108-112.
23. Vileikyte L, Leventhal H, Gonzalez JS, Peyrot M, Rubin RR, Ulbrecht JS, Garrow A. Diabetic peripheral neuropathy and depressive symptoms. Diabetes Care. 2005;28:2378-2383.
24. Hanestad BR, Albreksten G. Quality of life, perceived difficulties in adherence to a diabetes regimen, and blood glucose control. Diabet Med. 1991;8:759-764.
25. Coffey JD. Valuing health-related quality of life in diabetes. Diabetes Care. 2002;25(12):2238-2243.
26. Kotsanos JG, Vignati L, Huster W, Andrejasich C, Boggs MB, Jacobson AM, et al. Health-related Qualityof- Life Results From Multinational Clinical Trials of Insulin Lispro: Assessing benefits of a new diabetes therapy. Diabetes Care. 1997;20:948-958.
27. World Health Organization (WHO). WHOQOL. Measuring Quality of Life. WHO.
28. Lorne H. Zinman L, Mylan Ngo, Eduardo T. Ng, Khin T. Nwe, Sven Gogov, Vera Bril. Low-intensity laser therapy for painful symptoms of diabetic sensorimotor polyneuropathy: A controlled trial. Diabetes Care. 2004;20(2):320-326.
29. Marinello J, Carreño P, Estadella B. Procedimientos diagnósticos en el pie diabético. Tratado de pie diabético. 2004.
30. EuroQol Group. A new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy. 1990;16:199-208.
31. Truss MC, Djammilian MH,Tan HK, Hinrichs HH, Stief CG, Jonas U. Single potential analysis of cavernous electrical activity. Four years´ experience more than 500 patients with erectile dysfunction. Eur Urol. 1993;24:358-365.
32. The DCCT Research Group. Factor in development of diabetic neuropathy. Baseline analysis of neuropathy in feasibility phases of Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Diabetes. 1988;37:476-481.
33. Pickard RS, Powell PH, Schofield IS. The clinical application of dorsal perfile nerve cerebral-evoked response recording in the investigation of impotence. Br

J Urol. 1994;74:231-235.

34. Ware J, Sherbourne C. The MOS 36-Item short form health survey (SF36). I Med Care. 1992;30:473-483.

35. Castellanos M. Método Graffar Modificado para Venezuela. Folleto FUNDACREDESA.

36. Vileikyte L, Peyrot M, Bundy C, Rubin RR, Leventhal H, Mora P, et al. The development and validation of a neuropathy- and foot ulcer-specific quality of life instrument. Diabetes Care. 2006;29:1518-1522.

37. De Berardis G, MSCPHARMCHEM, Pellegrini F, MSCSTAT, Franciosi M, MSCBIOLS, et al. Longitudinal assessment of quality of life in patients with type 2 diabetes and self-reported erectile dysfunction. Diabetes Care. 2005;28:2637-2643.

38. Dauphinee-Wood S. Assessing quality of life in clinical research: From where have we come and where are we going? J Clin Epidemiol. 2002;52(4):355-363.

39. Polonsky WH. Understanding and assessing diabetes-specific quality of life. Diabetes Spectrum. 2000;13:36-39.

40. Philip M C, Simon J, Cull CA, Holman RR, FRCP. Assessing the impact of visual acuity on quality of life in individuals with Type 2 diabetes using the short Form-36. Diabetes Care. 2006;29:1506-1511.

41. Montori VM, Yaqian Grace Wang, Alonso-Coello P, Bhagra S. Systematic evaluation of the quality of randomized controlled trials in diabetes. Diabetes Care. 2006;29:1833-1838.

42. Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine: Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21stCentury. Washington, D.C., The National Academies Press, 2001.

43. Saaddine JB, Engelgau MM, Beckels GL, et al. A diabetes reportcard for the United States: Quality of care in the 1990s. Ann Intern Med. 2002;136:565-574.

44. Narayan KM, Benjamin E, Gregg EW, et al. Diabetes translation research: Where are we and where do we want to be? Ann Intern Med. 2004;140:958-963.

Med Interna (Caracas) 2007;23(1):50-64

Efecto del alendronato sódico en la prevención primaria de la osteoporosis inducida por glucocorticoides

*Marcos Duarte *, Sandra Pino *, Virginia Salazar ***

RESUMEN

Introducción: *La ingesta prolongada de glucocorticoides produce deterioro de la densidad mineral ósea y aumenta el riesgo de fracturas. Los bifosfonatos se han empleado para mejorar la masa ósea en las posmenopáusicas con osteoporosis y se han probado en pacientes con osteoporosis inducida por esteroides, con éxito.* ***Objetivos:*** *Determinar el efecto del alendronato sódico en pacientes sin osteoporosis, que van a recibir glucocorticoides o lo hayan recibido por al menos 3 meses.* ***Métodos:*** *Se realizó un estudio prospectivo, de intervención, controlado, aleatorizado, doble ciego, durante 9 meses, en 29 pacientes, de ambos sexos, mayores de 30 años de edad, que estaban recibiendo terapia con glucocorticoides. La muestra seleccionada se distribuyó al azar en dos grupos: el grupo experimental (A) que recibió alendronato sódico a dosis de 35 mg/semanal asociado a dosis diarias de 630 mg de calcio elemental + vitamina D 400UI; y el grupo control (B), que recibió sólo citrato de calcio y vitamina D en igual dosis. Se midieron los marcadores bioquímicos de remodelado óseo y de resorción ósea (N -Telopéptido) así como los de formación ósea (fracción ósea de la fosfatasa alcalina), al inicio, a los 3 meses y 9 meses del estudio; y se realizó densitometría ósea (DXA) al inicio y a los 9 meses del mismo.* ***Resultados:*** *En el grupo que recibió alendronato, se observó una disminución importante del marcador de resorción ósea y un aumento del marcador de formación ósea, siendo estas variaciones estadísticamente significativas con un valor de P < 0,05, con respecto a los valores basales. En cuanto a la densidad mineral ósea, en el grupo experimental se obtuvo un aumento del 89,2 % en la masa ósea, expresada por una modificación estadísticamente significativa (P< 0,05) del T score de -1,68 (basal) a -1,5 (a los 9 meses); mientras que en el grupo control se observó disminución del 6,9 %, con valor de T score basal de -1,69 a – 1,8 al final del estudio.* ***Conclusiones:*** *La combinación de alendronato sódico a dosis de 35 mg/semanal con citrato de calcio y vitamina D a dosis de 630 mg de calcio elemental/ 400 UI /día, incrementa la densidad mineral ósea en los pacientes que reciben terapia con glucocorticoides por tiempo prolongado.*

Palabras clave: Osteoporosis. Esteroides. Alendronato, Marcadores de reabsorción ósea.

ABSTRACT

Background: *Prolonged ingestion of glucocorticoids impairs bone mineral density with an increased risk of fractures. Biphosphonates have been used to improve bone mass in postmenopausal osteoporosis and have been tried in patients with steroid induced osteoporosis with success.* ***Objectives:*** *To assess the effect of alendronate in patients without osteoporosis who woukd receive glucocorticoids for a longer time or have taken them for at least 3 months.* ***Methods:*** *We carried on a prospective, randomized, doble blind, intervention study, during 9 months in 29 patients, of any gender, over 30 years-old and receiving corticosteroids. The sample was randomly divided in two groups: A received alendronate 35 mg weekly + a daily combination of 630 mg calcium citrate and 499 IU of vitamine D. B (control group)*

Presentado en las XXI Jornadas de Egresandos de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna en el Hospital Miguel Pérez Carreño, Noviembre 2006, Caracas.

Galardonado con la primera Mención Honorífica del Premio Dr. Carlos Moros Ghersi.

* Médico Residente del Posgrado de Medicina Interna. Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Caracas,Venezuela.

** Médico Adjunto del Servicio de Medicina Interna. Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Caracas, Venezuela.

received only calcium citrate+vitamine D at the same dosage. We measured biochemical markers for bone remodeling and resorption (N-telopeptide) as well as bone formation (bone fraction of alkaline phopatase) at baseline, 3 and 9 months. Densitometry was performed at begining and 9 months of the study. Results: In group A we found a statistically significant (decrease of resorption marker and an increase in bone formation marker: P<0.05 ofT score of - 1.68 (basal) to -1.5 (9 months). In group B there was a decrease of 6.9 %, with T basal score of -1.69 to – 1.8 at 9 months. ***Conclusions:*** *The combination of 35 mg of sodium alendronate weekly + a daily dosage of 630 mg of calcium citrate and 400 IU of vitamine D increased bone mineral density in patients with prolonged use of gucocorticoids.*

Key words: Osteoporosis. Steroids. Alendronate. Bone resorption markers

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis afecta a un alto porcentaje de la población mundial, por lo que representa un serio problema de salud pública, que genera elevados costos y mengua la calidad de vida de los pacientes afectados[1].

La osteoporosis es considerada en la actualidad una de las enfermedades epidémicas del nuevo milenio. Se define como una enfermedad esquelética con compromiso sistémico, de etiología multifactorial, progresiva, caracterizada por la disminución de la masa ósea y deterioro en la microarquitectura del tejido óseo, aumentando la fragilidad del hueso, con un consecuente aumento en el riesgo de fracturas[2-7].

Recientemente la osteoporosis fue definida por el Instituto Nacional de Salud (INS) de Estados Unidos (EE.UU), como una enfermedad que compromete la fortaleza del esqueleto y lo predispone a fracturas. Esta fortaleza ósea refleja la integración de 2 características: la densidad y la calidad ósea. La densidad ósea se mide en gramos del mineral por área o volumen y depende del pico de masa ósea (MOP) y de la pérdida de masa ósea, y la calidad ósea se refiere a la arquitectura del hueso, al recambio óseo, la mineralización y la acumulación de daño al esqueleto[1].

Es una enfermedad altamente prevalente a nivel mundial. En EUA se diagnosticaron para el año 2000, 10 millones de personas con la enfermedad (8 millones de mujeres y 2 millones de hombres) y 18 millones de personas, en riesgo de padecerla; estimándose para el año 2020, que más de 14 millones de Americanos presentaran osteoporosis y cerca de 47 millones, disminución de la masa ósea (osteopenia)[1,3].

En estudios realizados en la población venezolana en el año 2002, en el Centro UNILIME, adscrito a la Universidad de Carabobo, se reportó que el 25,6 % de las mujeres venezolanas mayores de 50 años presentan osteoporosis y el 40,4 %, osteopenia[8-10].

La prevalencia de osteoporosis y la incidencia de fracturas, varía según el género, la edad y la raza. Se ha demostrado que la probabilidad de que una persona de 50 años tenga una fractura de cadera es de 14 % en mujeres blancas, 6 % en hombres blancos, 6 % en mujeres negras y 3 % en hombres de raza negra; por lo que ésta es una enfermedad que afecta más frecuentemente en las mujeres caucásicas[5]. Además 50 % de las fracturas por osteoporosis, ocurren a nivel vertebral, 25 % en la cadera y otro 25 % en las muñecas[1].

Una fractura vertebral inicial es de enorme valor pronóstico no sólo para nuevas fracturas vertebrales, sino también como factor pronóstico de fractura de cadera y de mortalidad[11,12].

En la osteoporosis existe un imbalance entre el hueso formado y el eliminado, predominando este último, llevando a un incremento de la resorción ósea.

El contenido mineral óseo (CMO) presente en el esqueleto es directamente proporcional al acúmulo de mineral óseo logrado durante la fase de desarrollo y maduración esquelética (pico de masa ósea) y la subsiguiente proporción de hueso perdido. El calcio, como factor exógeno, es el principal elemento para alcanzar y consolidar la masa ósea pico (MOP), siendo además el principal componente mineral del hueso y representa el 2 % del peso corporal total[2,5].

Se estima que la pérdida de masa ósea en la premenopausia es de 0,3 % al año y aumenta a 2 %-3 % al año en posmenopausia. Esta característica sitúa a la posmenopáusica en un rango de mayor riesgo de fracturas, observándose 3/4 partes de todas las fracturas de cadera, en este grupo poblacional[13].

Los hombres tienen una MOP mayor y pierden menos masa ósea con la edad, aproximadamente 3 % a 5 % por década, lo cual explica por qué la incidencia de osteoporosis es menor en este género[1].

Son muchos los factores que inciden en determinar la MOP: genéticos, raciales, mecánicos, ambientales, nutricionales, hormonales e incluso locales del propio hueso[14]. Se estima que la influencia de la herencia en la masa ósea oscila entre un 50 % a 70 % y su relación puede estar asociada con variaciones en el gen receptor de la vitamina D[1,5,15].

Los factores de riesgo predictores de osteoporosis se dividen en: factores no modificables que incluyen: edad, sexo, raza, herencia, fracturas previas, estatura baja y estructura ósea pequeña; y los modificables: hipoestrogenismo; baja ingesta de calcio en la dieta; deficiencia de vitamina D; niveles disminuidos de testosterona en el hombre; consumo elevado de café, tabaco y alcohol; uso prolongado de esteroides, anticoagulantes y anticonvulsivantes; inmovilización prolongada y vida sedentaria[1,3,5,16,17].

La osteoporosis se clasifica en primaria y secundaria[2]. La osteoporosis primaria o de origen idiopático, que incluye la posmenopáusica y la senil o involutiva[5]. La osteoporosis secundaria siempre deberá sospecharse en mujeres pre y perimenopáusicas y en el sexo masculino[18,19]. Es aquella que se debe a enfermedades que afectan el tejido óseo y al metabolismo mineral o son debidas a la ingesta de medicamentos que aumenten la pérdida de masa ósea. Las causas secundarias de osteoporosis más frecuentes en el hombre incluyen: hipogonadismo, uso prolongado de glucocorticoides y el alcoholismo. En la mujer, el uso de glucocorticoides, hiperparatiroidismo primario, síndrome de mala absorción (por enteropatía por gluten o enfermedad celíaca), exceso de hormona tiroidea y administración de tratamiento anticonvulsivante[21], son las causas más sobresalientes[1,4,5]:

Los tumores y las enfermedades del sistema hematopoyético, tales como linfomas, leucemias, mieloma múltiple, pueden causar pérdida ósea debido a metástasis al hueso y a la producción de hormonas causadas por el tumor, como citocinas, péptido relacionado a paratohormona (PTH), dihidroxicolecalciferol, que aumentan la resorción ósea[1,3,5].

Los medicamentos que producen aumento en la resorción ósea, incluyen los glucocorticoides (cortisol y sus derivados sintéticos), la tiroxina, heparina, metotrexate, terapia anticonvulsiva. Las enfermedades del colágeno-vascular: LES, artritis reumatoide (AR) producen efectos deletéreos mayormente debido al tratamiento con esteroides.

Las técnicas utilizadas actualmente para medir la DMO son básicamente de tipo radiológico, siendo la más común y el método de elección, la introducida por Hologic en 1987, la densitometría ósea por absorciometría de rayos X de doble energía (DXA, DPX, DEXA), la cual realiza una valoración cuantitativa de la DMO, además de medir el CMO a nivel delcuerpo completo o en regiones específicas de éste[6,22, 23].

En números absolutos, el CMO se expresa en gramos por centímetros lineales (g/cm) y la DMO se expresa en gramos de contenido mineral óseo por área de superficie (g/cm^2). En condiciones normales, en adultos jóvenes en plenitud de su masa ósea pico (MOP), el valor normal de la DMO es de alrededor 1,1 a 1,2 g/cm^2 [23,24].

En densitometría se utiliza el sistema de puntuación estándar o "*standard score*" que establece el número de desviaciones estándar (DE) que la persona evaluada se aleja de una media de masa ósea de un grupo poblacional joven que ha alcanzado la máxima cantidad de hueso posible (MOP). Las DE se expresan en dos tipos de puntuaciones: T y Z. El valor o *score* T, toma como valores promedio de comparación a una población joven, del mismo sexo y de alrededor de 20 a 35 años, en el cual se estima que los integrantes de la misma han llegado entre un 90 % a 100 % de su MOP. Esta puntuación hace el diagnóstico de normalidad, osteopenia u osteoporosis[6,26,27].

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido como osteoporosis la "densidad mineral ósea (DMO) menor o igual a -2,5 DE por debajo de la media normal y la osteopenia como la DMO entre 1 y 2,5 DE por debajo de lo normal" [3,5,6,9,36]. Es decir, se considera osteopenia cuando la DMO está de -1 a –2,4 DE, no llegando a –2,5 que es osteoporosis. Se habla de osteoporosis complicada cuando además del criterio densitométrico, ya ha ocurrido por lo menos una fractura por esta causa[3].

Existe una relación inversa entre la DMO y el riesgo

de fractura, con un incremento del 2 % del riesgo de fractura, por cada reducción en la DE de la DMO[2].

En el hombre se diagnostica osteoporosis al tener un valor de T < -2,5, sólo si tiene 65 años o más de edad. Entre los 50 y 65 años de edad, es necesario además del valor T < -2,5 o menor, la presencia de algún factor de riesgo para fracturas. En todo hombre con causas que originan osteoporosis secundaria y baja masa ósea, puede hacerse el diagnóstico clínico de la enfermedad[37]. No puede hacerse el diagnóstico de osteoporosis en hombres menores de 50 años de edad sólo por datos densitométricos.

Además se contempla la no aplicación de los criterios de la OMS en mujeres sanas premenopáusicas y se recomienda en ellas la utilización del valor Z[32]. El diagnóstico de osteoporosis no puede ser basado únicamente en los valores de la DMO y debe acompañarse de causas conocidas de osteoporosis o de presencia de factor de riesgo para fracturas. En niños siempre se debe usar el valor de Z y si éste es menor a -2,5, se recomienda el término "baja masa ósea para su edad cronológica"[37].

El rápido interés despertado por la osteoporosis y las enfermedades metabólicas óseas, ha obligado al desarrollo de métodos accesibles para valorar el metabolismo óseo. Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo son un nuevo grupo de pruebas de laboratorio que estiman la función osteoclástica y osteoblástica, brindando información muy útil acerca de los eventos fisiopatológicos del remodelado óseo, que conducen a la disminución de la masa ósea[38]. La ventaja de los marcadores bioquímicos es que se pueden registrar cambios en los mismos a las 12 semanas de iniciado el tratamiento respectivo, mientras que con la densitometría ósea, cambios muy discretos se obtienen a los 6 meses y con mayor notoriedad, a los 12 meses[38,39].

Los marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo los podemos dividir en aquellos de formación ósea y los de resorción ósea[39] y son útiles en predecir la tasa de pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas[40], pero también se utilizan como predictores del riesgo de fractura de cadera, independiente del valor de la DMO. Además, de manera reciente, se han utilizado para monitorizar la eficacia de la terapia antirresortiva en pacientes con osteoporosis[28,40].

La administración de esteroides en la práctica clínica es frecuente y común por su versatilidad y gran utilidad en el tratamiento en diversas entidades clínicas donde están formalmente indicadas por períodos de tiempo variables. Se emplean como agentes farmacológicos siendo insustituibles en diferentes órganos y sistemas debido a sus efectos anti-inflamatorios e inmunosupresores[41]. Algunos estudios reportan a las enfermedades respiratorias como la principal causa para el consumo, por tiempo prolongado, de glucocorticoides orales en cerca de un 19 % a 40 % de los pacientes[42,43].

Su efectividad es indiscutible, pero su uso conlleva al riesgo de numerosos efectos adversos, de los cuales la osteoporosis es el más frecuente[41,44,45].

Algunos estudios han demostrado que sólo entre el 5 % al 15 % de los usuarios crónicos de glucocorticoides, reciben algún tipo de terapia de protección contra la osteoporosis.

La osteoporosis inducida por esteroides o secundaria a los mismos, es una de las principales causas de este problema en hombres y la primera causa secundaria a medicamentos[46]; representando el 25 % de los casos de osteoporosis[28,44].

La pérdida ósea que existe secundaria a la ingesta de estos fármacos es de carácter bifásico[43,45]; siendo rápida en un principio 10 %-12 % en el primer año y luego más lenta (3 % anual)[1,47-51]. Afecta predominantemente al hueso trabecular y es más intensa durante los primeros meses de tratamiento, en los que se llega a perder desde un 20 % a un 50 % de la masa ósea[42]. Tiende a estabilizarse después, y mejora de forma notable tras la suspensión del tratamiento.

La pérdida de masa ósea depende en gran medida del fármaco utilizado (la afectación ósea es proporcional a la potencia antiinflamatoria), de la dosis (diaria y acumulada) y de la duración del tratamiento[44, 52,53]. En adultos, las dosis superiores a 7,5 mg al día de prednisona (o una dosis equivalente de otros esteroides), provoca una pérdida significativa de masa osea[28,43,53-55]. Las dosis menores no parecen tener un efecto osteopenizante.

Sin embargo, se ha comprobado que el riesgo de sufrir una fractura aumenta también en los pacientes que toman dosis bajas de esteroides. La pauta de

administración también parece influir en ello. La administración continua parece ser más perjudicial que los ciclos cortos. No está demostrado que la pauta a días alternos sea menos lesiva que la pauta diaria[53-55].

No se sabe realmente si existe una dosis de glucocorticoide que sea a la vez, efectiva, segura y que no ocasione efectos adversos sobre el hueso. Sin embargo, se ha puesto de manifiesto cierto deterioro de la masa ósea y aumento del riesgo de fractura, con dosis menores de 2,5 mg/día de prednisolona (3,125 mg de prednisona), con aumento del riesgo conforme se administren dosis mayores, por encima de 7,5 mg/día, durante un período de al menos 4 a 6 semanas[42-45,49].

En relación con la vía de administración de los glucocorticoides, los estudios muestran diferentes resultados. Reciente revisión sobre los glucocorticoides inhalados no mostró a dosis convencionales y tratamientos que no se prolonguen más allá de 3 años, efectos sobre la DMO o riesgo de fractura vertebral, sin embargo, su administración a dosis elevada, se asoció al incremento de los marcadores de resorción ósea[56,57]. Otros autores refieren que dosis menores a los 400 µg/día de dipropionato de beclometasona o su equivalente, no presentan efectos sistémicos de importancia; mientras que a dosis superiores a los 800 µg/día, pueden producir cambios en la DMO[44,58].

Contrario a lo señalado anteriormente, un estudio practicado por Hughes y col.[59], indicó que el tratamiento en pacientes con asma moderada a severa, con altas dosis de esteroides inhalados (Propionato de fluticasona 1 000 µg/día o budesonida 800 µg BID), durante un período de un año, no se relacionó con disminución en la DMO, determinada en columna lumbar, cuello femoral o trocánter.

La remodelación ósea está regulada por factores sistémicos y locales, y los glucocorticoides son definitivamente hormonas con un significante impacto en el esqueleto[60].

La patogénesis de la disminución mineral ósea inducida por esteroides es compleja y multifactorial[49]. Los glucocorticoides disminuyen la absorción gastrointestinal de calcio, lo cual ocasionaría pequeñas elevaciones en los niveles plasmáticos de paratohormona (PTH). También tienen un efecto inhibidor sobre la actividad osteoblástica o formadora de hueso[1]. Sin embargo, esto no alcanza los niveles hormonales observados en el hiperparatiroidismo y los cambios esqueléticos en la osteoporosis inducida por glucocorticoides no se explicarían tan sólo por el exceso de PTH[45]. El tratamiento crónico con glucocorticoides ocasiona una redistribución de la secreción espontánea de PTH, reduciendo la liberación tónica y aumentando la liberación pulsátil de PTH, esta jugaría papel secundario en la fisiopatología de la osteoporosis inducida por glucocorticoides[60].

Los cambios esqueléticos en la osteoporosis inducida por glucocorticoides también son debido a efectos directos de estos sobre las células esqueléticas. Ellos regulan la expresión genética a través de mecanismos transcripcionales y postranscripcionales[45,61]. Estudios histomorfométricos, han demostrado tanto una marcada reducción en los índices de formación, como una disminución en la oposición mineral ósea y un tiempo de mineralización prolongado, pudiendo estar reducida la cantidad de hueso reemplazado en cada ciclo de remodelación hasta en un 30 %[43,44].

Los glucocorticoides tienen efectos sobre la formación ósea[62], inhibiendo la producción, proliferación, maduración y actividad de los osteoblastos, que son las células responsables de la producción de matriz ósea[44], a la vez que incrementan la apoptosis de osteoblastos maduros y osteocitos[44,63-65]. Por otro lado, hallazgos "*in vivo*" en animales y humanos, demuestran que existe, de forma temprana, aumento de la resorción ósea posterior a la exposición del glucocorticoide. Esto es el responsable de la rápida pérdida de masa ósea, además de la alteración en la calidad del hueso observada en humanos después de haber iniciado el tratamiento con glucocorticoides e incluso, también explicaría la efectividad de agentes antirresortivos en el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides[45].

La inhibición de la formación ósea es debida en parte a la disminución en la producción y acción de diferentes factores de crecimiento, hormonas sexuales y diversas citocinas.

Son varias las acciones inhibitorias de los glucocorticoides sobre el eje GH – IGF 1 como disminución del IGF – 1, que media la función osteoblástica[43,49,63,66], y de proteínas de unión al IGF

– 1, que tienen efectos estimuladores sobre la función ósea. También inhiben la proliferación y la diferenciación del osteoblastos al disminuir la expresión de proteínas como la BMP-2 y la Cbfa 1, ambas necesarias para la diferenciación de las células precursoras de osteoblastos[44,61,66].

La apoptosis acelerada de los osteocitos, podría ser la clave en la acción sobre la masa ósea de los glucocorticoides por las funciones que ejercen en la regulación de la calidad ósea, pudiendo explicar el incremento del riesgo de fractura que se produce al instaurar el tratamiento corticoesteroideo[44]. Este deterioro de la calidad ósea podría ser consecuencia de alteraciones en la resistencia ósea debido a un adelgazamiento de sus trabéculas y pérdida de conectividad entre las mismas[44].

Los glucocorticoides además interfieren en la formación de la matriz ósea al inhibir la expresión del gen de colágeno tipo I y al estimular la expresión de la colagenasa 3 por los osteoblastos y condrocitos. La colagenasa 3, degrada el colágeno tipo I y tipo II, principales constituyentes de la matriz ósea y cartilaginosa[46].

El efecto de estos fármacos sobre los osteoclastos está menos estudiado, ya que al carecer estas células de receptores para glucocorticoides, no pueden ejercer una acción directa sobre su actividad. Sin embargo, estos fármacos parecen estimular la diferenciación de sus precursores en la médula ósea y la capacidad de unirse a la superficie ósea, además de incrementar su apoptosis[44].

Recientemente se ha enfocado el interés sobre los efectos de los glucocorticoides sobre el receptor activador del factor nuclear – Kappa ß Rank[45]; el cual es un receptor de membrana de los osteoclastos que inicia la resorción ósea osteoclástica después de unirse a su ligando (RANKL)[66,67]; RANKL, que es el principal factor estimulador de los osteoclastos (también denominado ligando de osteoprotegerina OPGL), y la osteoprotegerina (OPG), el inhibidor clave de la resorción ósea, al funcionar como receptor soluble para el RANKL, sin desencadenar señales. De este modo, la resorción ósea estará regulada por el balance a nivel local entre OPG y RANKL. Los glucocorticoides producen una supresión de la síntesis de OPG[66,67], además de un aumento en la expresión de RANKL, y por tanto una estimulación de la osteoclastogenesis[44,66,68-70].

Los osteoblastos expresan otra molécula esencial para la osteclastogénesis de los humanos como es el factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF), la cual es importante para la maduración macrofágica. Esta se une a su receptor, c-fms, en los precursores osteoclásticos, proporcionando una especie de señal para su sobrevida y proliferación[70].

Los pacientes expuestos a glucocorticoides de forma crónica tienen marcadores óseos disminuidos, tales como osteocalcina y fosfatasa alcalina, sin elevación de la excreción de la desoxipiridina[56,58], y aquellos expuestos a regímenes de altas dosis esteroidea vía endovenosa, por breves períodos de tiempo, van a presentar de manera casi inmediata, disminución de los marcadores de formación ósea e incremento de los marcadores de resorción[71].

La terapéutica de la osteoporosis, así como de muchas otras patologías, se basa tanto en medidas farmacológicas como en las no farmacológicas, fundamentándose estas últimas en una educación sanitaria apropiada, dirigida a corregir los factores de riesgo modificables, como fomentar hábitos dietéticas y posturales saludables, realizar actividad física regular y adecuada a las posibilidades de cada enfermo, abandono de hábitos como tabaquismo y consumo de bebidas alcohólicas. Es de vital importancia asegurar una ingesta adecuada de calcio de alrededor de 1 500 mg de calcio/día[36,43,51,53,56].

Los suplementos de calcio y la vitamina D son beneficiosos en cualquier tipo de osteoporosis, incluída la inducida por glucocorticoides[63]. El aporte aislado de suplementos de calcio no es eficaz en la conservación de la masa ósea en los pacientes con osteoporosis[72-75].

Los metabolitos más activos de la vitamina D, como el calcitriol (1,25 dihidroxivitamina D), a dosis de 0,5 a 1 μg/día, junto con el aporte de calcio, han demostrado prevenir la pérdida de masa ósea, pero el riesgo de hipercalcemia, e hipercalciuria limita su uso[44,75].

Las dosis recomendadas para prevenir osteoporosis son de 1 500 mg/día de calcio elemental y 400 – 800 UI/día de vitamina D en la dieta o en forma de suplementos[43,56,75].

Los agentes antirresortivos suprimen la resorción ósea y han demostrado buena efectividad en el

tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica; la mayoría de los que se encuentran disponibles en la actualidad (bifosfonatos, calcitonina, además de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) y los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM)[44], han sido ensayados en osteoporosis inducida por esteroides. Los bifosfonatos, son los únicos agentes no hormonales, con efectividad en el tratamiento de la osteoporosis, puesto que han demostrado reducir tanto las fracturas vertebrales como las periféricas, reducen el recambio (turnover) óseo disminuyendo el número de sitios de remodelado activo donde tiene lugar la resorción excesiva. Sus principales mecanismos de acción son básicamente: los más antiguos y menos potentes como el etidronato y el clodronato, son captados por los osteoclastos y convertidos en análogos tóxicos de ATP. Por otro lado, los más potentes actúan inhibiendo la farnesildifosfato (FPP)- sintetasa; la cual es una enzima de la vía de síntesis de colesterol a partir del mevalonato, suprimen indirectamente el proceso de geranio-geranilación de las proteínas, lo que a su vez inhibe la actividad osteoclástica[76].

Son drogas estructuralmente similar a pirofosfato[77], en las que el oxígeno central ha sido sustituido por carbono, facilitando la fijación de hidroxiapatita, razón por lo cual pequeñas cantidades del fármaco que se absorba, pueden ejercer importantes efectos antirresortivos y modifica el proceso de remodelado óseo[76]. En síntesis, estos agentes inhiben la actividad osteoclástica y evitan la resorción ósea. Esto aumenta significativamente la DMO en la columna lumbar y fémur, reduciendo la tasa de fractura en estas zonas; por esta razón, los bifosfonatos tales como alendronato y etidronato, han recibido aprobación para el tratamiento y prevención de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.

Los efectos adversos relacionados al aparato digestivo superior son los más frecuentes, pueden incrementar ligeramente la frecuencia de erosiones y úlceras gástricas, describiéndose además casos de esofagitis y estenosis esofágicas[51,79]. Raramente se describen efectos adversos oculares (conjuntivitis, escleritis, uveítis)[78].

En pacientes con osteoporosis inducida por esteroides, la administración diaria de alendronato sódico ha demostrado incrementar significativamente la DMO, beneficio que no se relaciona con la edad, sexo o dosis de esteroides[80,81].

La administración semanal de alendronato sódico a dosis de 70 mg, ha demostrado aumentar la masa ósea en mujeres posmenopáusicas por lo que su uso fue aprobado por la Federación Americana de Drogas (FDA) como indicación en estos pacientes. Asimismo la dosis de alendronato sódico de 35 mg semanal, terapéuticamente equivalente a 5 mg diarios, también ofrece eficacia en aumentar la DMO con buena tolerancia oral, en la prevención de osteoporosis (Osteopenia)[81-83].

El alendronato y el risedronato son los bifosfonatos más recomendados en el tratamiento de la pérdida ósea inducida por glucocorticoides[1,46,84], en asociación con suplementos de calcio y vitamina D, sin embargo, ninguno ha sido probado en la prevención de la osteoporosis inducida por estos fármacos[45,85].

Estudios recientes, han demostrado que el uso cíclico intermitente de etidronato, combinado con suplementos de calcio y vitamina D, también incrementa la DMO en la columna lumbar, en pacientes con osteoporosis inducida por glucocorticoides[42,77,86,87].

La calcitonina puede ser efectiva en contrarrestar la pérdida ósea inducida por los glucocorticoides, en columna lumbar más que en cadera, pero no ha demostrado disminuir el riesgo de fracturas[85]. No se recomienda como tratamiento único en la prevención de osteoporosis en pacientes que inician glucocorticoides[44, 87].

A nivel mundial, se ha estimado que los costos de salud y tratamiento por osteoporosis aumentan en el futuro, hasta el presente existen 323 millones de individuos afectados y se proyecta que este número aumente a 1 555 millones, para el año 2050[88]. También se espera que estos cambios demográficos, incrementen el número de fracturas de cadera en las personas más jóvenes, de 35 años; por lo que se hace imperativo prevenir el desarrollo de esta enfermedad, al actuar sobre los factores riesgo que la favorecen[89].

En Latinoamérica el impacto de la osteoporosis es considerable y preocupante[91]. El número de fracturas de cadera para el año 2050 en mujeres y hombres de 50-64 años, se estima que aumentará en un 400 % y en grupos de edad mayores a 65 años, habrá un aumento del 700 %. En Venezuela, durante el año 1995, ocurrieron 9,6 fracturas de cadera al día y se

estima que para el año 2030 se registren 67 al día. De las personas que sufren una fractura de cadera, el 17 % fallece en los primeros 4 meses posteriores a la fractura.

Debido al gran impacto personal y social que producen la osteoporosis, es importante realizar estudios que demuestren la existencia de fármacos que al ser administrados antes del desarrollo de osteoporosis, en pacientes con DMO normal u osteopenia, pueda disminuirse o retardarse considerablemente el deterioro de la masa ósea y por consiguiente, el riesgo de fractura.

HIPÓTESIS

Si el uso crónico de glucocorticoides produce disminución de la DMO y aumenta el riesgo de fracturas, entonces el uso de terapia antirresortiva con alendronato, en pacientes sin osteoporosis, debería prevenir la osteoporosis inducida por estos fármacos.

OBJETIVOS

General

Determinar el efecto del alendronato sódico en pacientes sin osteoporosis que recibirán glucocorticoides o los estén tomando desde que tengan al menos 3 meses.

Específicos

1. Determinar si el uso de terapia antirresortiva en pacientes que inician el consumo de glucocorticoides previene la disminución de DMO.

2. Evaluar los efectos colaterales del alendronato sódico al emplearlo en conjunto con los glucocorticoides.

3. Determinar el tiempo en el cual se comienzan a observar cambios en la DMO de los pacientes en tratamiento esteroideo.

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, de intervención, al azar, doble ciego, controlado, con 29 pacientes con edades comprendidas entre los 30 y 60 años. La muestra consistió en pacientes voluntarios que recibirían tratamiento con glucocorticoides por tiempo prolongado (3 meses o más) y que se encontraban hospitalizados o acudieran a la consulta externa de los servicios de Medicina Interna, Neumonología, Nefrología, Hematología, Dermatología e Inmunología, del Hospital Militar ¨Dr. Carlos Arvelo¨, entre los meses de febrero a octubre 2006.

Criterios de inclusión

1. Pacientes de uno u otro sexo.

2. Mayores de 30 años

3. Recibiendo glucocorticoides en dosis mayores o iguales a 7,5 mg/d (prednisona o dosis equivalentes de otros esteroides), durante al menos 3 meses y que lo reciban por un año o más.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con osteoporosis demostrada por DMO.

2. Pacientes en tratamiento con bifosfonatos.

3. Depuración de creatinina menor o igual a 30 mL/min.

4. Indice de masa corporal (IMC) menor o igual a 18,5.

5. Gastritis crónica activa.

6. Embarazo o lactancia.

A todos los pacientes se les realizó: Historia clínica y exámenes complementarios que incluían: laboratorio general: Hematología completa, química sanguínea (glicemia, urea, creatinina, electrolitos) y depuración de creatinina en 24 horas; además densitometría ósea (método DXA) y marcadores de remodelado óseo (N- telopéptido y fosfatasa alcalina, fracción ósea).

Se dividió la muestra al azar en 2 grupos:

- Grupo A o experimental: que recibió alendronato

sódico a dosis de 35 mg por semana, en combinación con 2 tabletas de citrato de calcio y vitamina D (630 mg calcio elemental / 400UI) al día.

- Grupo B o control: sólo recibió 2 tabletas de citrato de calcio y vitamina D, a iguales dosis.

A la muestra seleccionada se le determinaron niveles de marcadores bioquímicos de remodelado óseo, tanto de formación: fosfatasa alcalina fracción ósea, como de resorción: N-Telopéptido, al inicio, a los 3 y 9 meses del estudio. La densitometría ósea se realizó al inicio y a los 9 meses del estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El diseño estadístico utilizado en el presente estudio consistió en la prueba de T para 2 muestras con varianzas iguales, al realizar comparaciones entre el grupo experimental y control en cuanto a los niveles de N-Telopéptido, fosfatasa alcalina fracción ósea y DMO. La prueba t de Student pareada con una cola, para comparar cada intervalo de las variables intragrupales y análisis de varianza (Anova), considerándola con significancia estadística $P< 0,05$. Todos los datos fueron analizados y procesados con la ayuda del programa Excel 2005 y office 2005.

El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución y se obtuvo el consentimiento informado y firmado de cada paciente antes de ser incluidos en el estudio.

RESULTADOS

Se seleccionaron 29 pacientes, pero en vista del fallecimiento de 2 pacientes, fue necesaria la exclusión de los mismos, al momento de realizar el presente análisis y discusión. Los 27 pacientes que completaron el presente estudio fueron distribuidos al azar en 2 grupos. El grupo A o experimental, estuvo conformado por 16 pacientes el cual recibió alendronato sódico más suplementos de calcio y vitamina D. El grupo B o control, constituido por 11 pacientes, recibió sólo suplementos de calcio y vitamina D.

El mayor porcentaje de pacientes incluidos en el estudio correspondió al sexo femenino (83 %), probablemente debido a que en este género predominan las patologías autoinmunes en tratamiento esteroideo.

En cuanto a la edad, se observa que el mayor número de pacientes evaluados corresponden al grupo etario comprendido entre los 30 y 39 años de edad (48,2 %). Es de hacer notar que la presente muestra está conformada en más del 70 % por individuos menores de 50 años, que reciben tratamiento esteroideo por tiempo prolongado. (Figura 1).

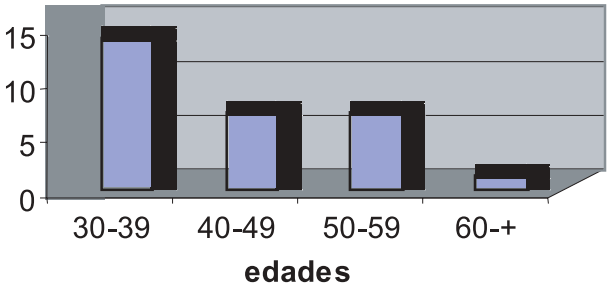


Figura 1. Distribución de la muestra según grupo etario.

Las patologías médicas por lo que los pacientes recibían esteroides fueron: Lupus eritematoso sistémico (LES), representado por un total de 12 pacientes (41,4 %), artritis reumatoide (AR), representando un 38 % y luego con menores porcentajes, patologías tales como: enfermedad mixta del colágeno (10,3 %), asma bronquial (6,9 %), y púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) (3,4 %). Se observa además que los pacientes con LES y AR representan un porcentaje cercano al 80 %. (Tabla 1).

Tabla 1

Patologías médicas

Enfermedad	Frecuencia	%
Lupus eritematoso sistémico	12	41,4
Artritis reumatoide	11**	38
Enfermedad mixta del colágeno	3	10,3
Asma	2	6,9
Púrpura trombocitopénica idiopática	1	3,4
fallecidos en este grupo		

Al analizar las características basales de ambos grupos se observa que tanto el grupo experimental (A), como el grupo control (B) se asemejan en casi todas las variables evaluadas (Tabla 2).

Tabla 2

Características basales de la muestra

Grupo	A (experimental)	B(control)
n	17	12
femeninos	14	10
masculinos	3	2
Edad (años)	42,77 ± 8,13	43,16 ± 10,54
Peso (kg)	69,24± 9,23	59,08±7,28
Talla (cm)	1,55±0,053	1,543±0,04
Fumadores	6	5
Raza (Blancos/ mestizos)	04 // 13	03 // 09
IMC	29,17±5	24,8±2,95
Hb (g/dL)	11,65±1,97	12,46±1,15
Hto (%)	36,21±5,91	40,98±3,7
Glic (mg/dL)	94,7±7,42	96,83±32,4
Bun (mg/dL)	21,65±4,83	21±2,52
Creat (mg/dL)	0,80±0,16	0,85±0,1
Dep Creat (mL/min)	88,12±10,41	89,83±7,1
Dens mineral ósea (T Score)	–1,64±0,51	–1,74±0,54
N Telopep (nMBCE/Mm)	63,24±15,17	47,82±4,81 *
FA Frac Osea (UI/L)	23,96±7,48	27,88±6,1

*P< 0,05

La excepción fue del marcador de resorción ósea N-telopéptido. Este valor basal del N telopéptido del grupo A fue mayor al obtenido en el grupo B, representando diferencias estadísticamente significativas, con valores de P= 0,02 y 0,04 al aplicar la t de Student con una y dos colas respectivamente; siendo explicada esta diferencia por errores en la dispersión de la muestra al trabajar con un grupo de n pequeña (menor a 30). Sin embargo, esta diferencia también demuestra que los pacientes del grupo A o experimental, desde el inicio del estudio, tenían mayor deterioro óseo, que los del grupo control, dada por una alta tasa de resorción ósea. Por otro lado, al comparar los valores medios basales entre ambos grupos, del marcador de formación ósea: fosfatasa alcalina- fracción ósea y de la densitometría ósea, se aprecia que aunque existen algunas diferencias éstas no son estadísticamente significativas.

Al evaluar las variables después de haber completado el período de estudio, es decir, a los 9 meses de administrado el tratamiento, se observa que los valores del marcador de resorción ósea N-Telopéptido, en el grupo A o experimental, disminuyen de manera sostenida, obteniéndose valores de P estadísticamente muy significativos (P< 0,01) al aplicar la t de Student entre el período basal y los 9 meses del estudio, siendo los valores de P< 0,05 al aplicarla entre los 0 y 3 meses y entre este último y los 9 meses. Este resultado demuestra que hubo una significativa reducción de la actividad osteoclástica del hueso, en el grupo que recibió tratamiento con alendronato.

Contrariamente, al evaluar el grupo que sólo recibió suplementos de calcio y vitamina D o grupo control, se observa en el marcador de resorción ósea, N-Telopéptido, un aumento en sus valores y ascenso en la pendiente, obteniendo valores estadísticamente significativos (P< 0,05) en todos los períodos en que se aplicó la prueba t de Student (basal, 3 meses y 9 meses), con lo cual se puede señalar que existe en este grupo de pacientes, un incremento de la actividad destructiva sobre el hueso, siendo reflejo de una mayor pérdida ósea en estos pacientes (Tabla 3).

Tabla 3

Comparación de los valores de N Telopéptido.

	Basal	3 meses	9 meses
Grupo A (Alendronato)	61,975	54,88	53,99
Grupo B (control)	47,19	49,85	53,21

Por otra parte, al analizar los valores del marcador de formación ósea: Fosfatasa alcalina- fracción ósea, en este grupo A o experimental, se aprecia un incremento lento pero continuo de sus valores (representado por la inclinación de la pendiente mostrada en el gráfico), desde el momento basal hasta los 9 meses del estudio, obteniéndose al igual que para el N telopéptido de este grupo, valores de

P estadísticamente significativa (P <0,02) al aplicar la prueba t entre el período basal y los 9 meses, registrando valores de P no significativos (P> 0,05) en los otros períodos. Con estos resultados se puede afirmar que el uso de la terapia con alendronato, en pacientes expuestos a tratamiento esteroideo, no sólo disminuye la pérdida o resorción ósea sino que además aumenta la formación de hueso, como se observa en la Tabla 4 y la Figura 2.

Tabla 4

Comparación de los valores de FA fracción ósea

	Basal	3 meses	9 meses
Grupo A (Alendronato)	23,6	27,14	30,25
Grupo B (control)	27,88	26,85	26,1

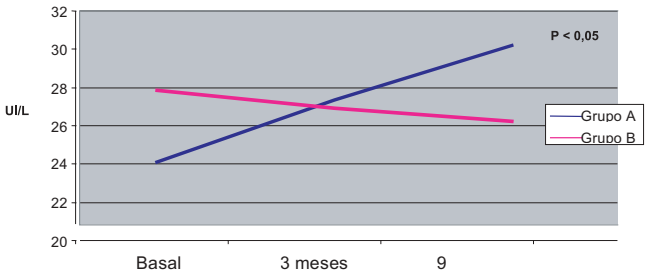


Figura 2. Comparación de los valores de FA ósea de ambos grupos.

Similarmente ocurre con el marcador de formación ósea: fosfatasa alcalina fracción ósea, el cual, como se aprecia en la Tabla 4 y Figura 2, tiene una tendencia a disminuir en el tiempo conforme se mantiene el tratamiento a base de esteroides, siendo esta disminución estadísticamente significativa (P< 0,05) durante todos los períodos en los cuales se midió la prueba t de Student. Con estos resultados se puede afirmar que los pacientes en tratamiento esteroideo, que sólo reciben tratamiento con calcio y vitamina D, la tasa de formación ósea disminuye y la de destrucción aumenta, es decir, pierden progresivamente masa ósea.

Al tomar en cuenta la variable densidad mineral ósea (DMO), se puede observar como se incrementa el valor de la misma en el grupo A o experimental, expresado por valores de T-score menos negativos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (P< 0,049) entre la etapa basal y los 9 meses de tratamiento. Este incremento significativo de los valores de DMO puede ser explicado por la acción inhibitoria que ejercen los fármacos antiresortivos, como el alendronato sódico, sobre los osteoclastos, disminuyendo así la pérdida de la masa ósea. (Figura 3).

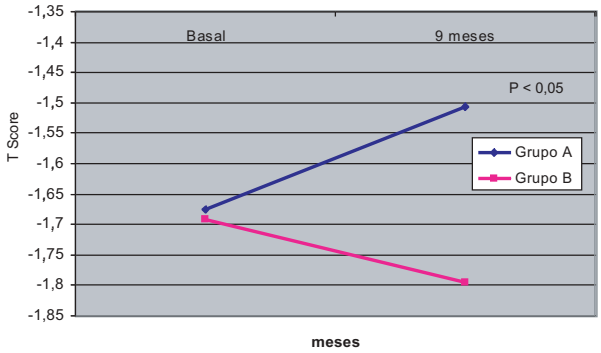


Figura 3. Comparación de DMO entre los grupos A y B durante el período de estudio.

Contrariamente, ésta misma variable (DMO) en el grupo control, ocurre una disminución progresiva, lo cual se refleja por valores de T score más negativos; con ello podría inferirse que estos son debidos al aumento de la resorción ósea y la disminución de la formación ósea observada en este grupo, como consecuencia del uso prolongado de terapia esteroidea. Este resultado demuestra una mayor pérdida de masa ósea en los pacientes expuestos sólo a suplementos de calcio y vitamina D.

Las manifestaciones gastrointestinales fueron los efectos adversos mayormente descritos por los pacientes del presente estudio, representando cerca del 85 % de las manifestaciones reportadas y que mejoraron con tratamiento específico a la patología. Además hubo 2 casos de prurito generalizado, ambos del grupo A o experimental, que mejoraron con tratamiento antihistamínico. Es importante señalar que ningún efecto adverso fue tan grave como para ameritar el retiro o la omisión del tratamiento de los pacientes (Figura 4).

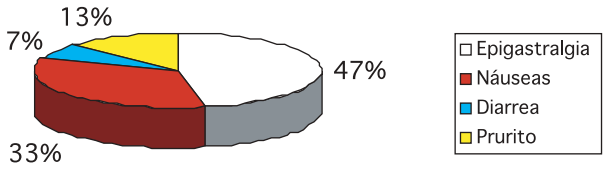


Figura 4. Efectos adversos de la terapia antirresortiva.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se evaluó la efectividad de la terapia antirresortiva con alendronato sódico en un grupo de pacientes sin osteoporosis, expuestos a los glucocorticoides administrados crónicamente, para prevenir el desarrollo de osteoporosis inducida por estos fármacos.

De un total de 27 pacientes seleccionados, se observó que la población en estudio fue en más del 70 % menor de 50 años de edad, no correspondiendo esto con la edad en que es más frecuente la osteoporosis, cuya principal causa es en mujeres posmenopáusicas y en hombres mayores de 65 años.

En el estudio se demostró que los pacientes que reciben alendronato sódico en conjunto con calcio y vitamina D durante 9 meses, presentaron una disminución significante del marcador de resorción ósea N Telopéptido, al compararlo con el grupo de pacientes que sólo recibió los suplementos de calcio y vitamina D, demostrándose así que hubo una reducción en pérdida ósea inducida por el esteroide, probablemente debida a un freno en la acción de los osteoclastos.

Por otra parte, y junto a la disminución de la resorción ósea, también se demuestra en el grupo tratado con alendronato, que la actividad osteoblástica estaba aumentada y por ello la densidad mineral ósea de estos pacientes se incrementó significativamente, previniéndose la acelerada pérdida de masa ósea producida por los glucocorticoides.

Con los resultados del presente estudio no se puede afirmar categóricamente que el tratamiento antirresortivo con alendronato, disminuya el riesgo de fractura de los pacientes, ya que nuestro estudio fue realizado en un período de tiempo muy corto (9 meses), sin embargo, si pudimos obtener resultados favorables en el grupo experimental en cuanto a la reducción del marcador de resorción ósea con un aumento en el valor de T score de la densidad mineral ósea significativo en un 89,2 %.

Nuestros resultados demuestran entonces que los pacientes que reciben esteroides por tiempo prolongado, sin osteoporosis, e inician precozmente terapia con alendronato sódico más suplementos de calcio y vitamina D, disminuye significativamente la pérdida de masa ósea que normalmente es inducida por estos fármacos.

Estos resultados coinciden con lo reportado en otros estudios realizados en pacientes con osteoporosis ya establecida, inducida por esteroides, donde la administración de alendronato sódico ha demostrado un incremento significativo en la densidad mineral ósea; beneficio que no se relaciona con la edad, sexo o dosis de esteroides.

Es por ello que debe considerarse el tratamiento con bifosfonatos, de forma preventiva, para todos aquellos pacientes adultos que reciban terapia con prednisona, por cualquier causa, a dosis iguales o mayores a 7,5 mg/ día durante más de 3 meses, aun cuando su densidad mineral ósea sea normal.

Esta afirmación se apoya en base a que los bifosfonatos pudieran representar la primera línea tanto en el tratamiento como en la prevención de la osteoporosis inducida por esteroides, debido a su efecto en el recambio óseo, ya que disminuyen el número de sitios de remodelado activo donde tiene lugar la resorción excesiva, reduciendo de esta manera la actividad osteoclástica estimulada por estos fármacos.

Estos resultados se asemejan a los presentados por Kenneth y col. en el año 1998[18], cuyo estudio consistió en administrar dosis de 5 y 10 mg de alendronato sódico en pacientes que estuvieran recibiendo tratamiento esteroideo, registrando al final del estudio una disminución del marcador de resorción del orden de 60 % al compararlo con sus valores basales.

Los efectos adversos gastrointestinales frecuentes con el uso de alendronato sódico, no deben considerarse una contraindicación para su administración en conjunto al esteroide, puesto que estos síntomas generalmente mejoran con las recomendaciones para la ingesta del fármaco, el uso de drogas antihistamínicas y protectores gástricos, sin necesidad de suspender el fármaco, como se demostró en el presente estudio.

Estudios recientes también han demostrado que el uso cíclico e intermitente de etidronato combinado con suplementos de citrato de calcio y vitamina D, también incrementa la densidad mineral ósea en la columna lumbar, en pacientes con osteoporosis inducida por glucocorticoides[42,77,86].

REFERENCIAS

1. Osteoporosis. Un análisis actualizado para médicos en el cuidado primario. Universidad de Puerto Rico. 2002.
2. Tuck SP, Francis RM. Osteoporosis. Postgrad Med J. 2002;78:526-532.
3. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NIH consens statement 2000 March 27-29, 17(2).
4. Peacock M, Charles H; Econs M, Foround T. Genetics of osteoporosis. Endocrine Reviews. 23(9):303-326.
5. Christodolou C, Cooper C. What is Osteoporosis?. Postgrad Med J. 2003;79:320-323.
6. Muñoz Torres, De la Higuera M, Fernández D, Alonso G, Reyes R. Densitometría ósea, indicaciones e interpretación. Endocinol Nutr. 2005;52(5):224-227.
7. National Osteoporosis Foundation. America Bone Health: The State of Osteoporosis and low Bone Mass in our Nation. 2003.
8. Registro de oficina central de Información de Venezuela año 2000.
9. 1er Curso avanzado de Capacitación en Osteoporosis IOF para Latino América. Febrero 2004.
10. www. Estudiolavos.com.
11. Heinemann DF. An overview of the national Osteoporosis Foundation. Clinical practice guide. Geriatrics. 2000;55:31-36.
12. Meunier PE. Diagnosis and management of osteoporosis in posmenopausal women: Clinical guidelines. Clin Therap. 1999;21(6):1025-1044.
13. Larroude M, Man Z. Osteoporosis inducida por corticoides. Rev Colombiana Reumatol. 2004;11(2):111-139.
14. Azoulay C. Menopause 2004: Hormone replacement therapy is not what it used to be anymore. Service de gynecologie, hospital intercommunal. Creteil, cedex, France.
15. Dempster DW, Kindsay R. Pathogenesis of Osteoporosis. Lancet. 1993;8:1-9.
16. Kelly PJ, Morrison NA, Sambrock PN, et al. Genetic Influence on bone Turnover, bone density and fracture. Eur J Endocrinol. 1995;133:265-271.
17. Tannenbaum C, et al. Secondary Osteoporosis. J Clin Endoc Metab. 2002;87(19):4431-4437.
18. Todd J, Robinson R. Osteoporosis and exercise. Postgrad Med J. 2003;79:320-323.
19. Kiel D. Osteoporosis Therapy in the elderly. Curr Opinion Endocrinol. 2004;11:315-320.
20. Looker A, Orwoll E, Johnston C, et al. Prevalence of low femoral bone density in older US adults. From NHANES III. J Bone Miner Res. 1997;12:1761-1768.
21. Physician's Guide prevention and treatment of osteoporosis Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 1998.
22. Goldstein M, Fallon J, Haming R. Chronic glucocorticoid therapy induced osteoporosis in patients with obstructive lung disease. Chest. 1999;116:1733-1749.
23. Bonnick D, Lewis L. Radiation safery in X ray densitometry. En: Bone densitometry for technologist. New Jersey; 2002.p.1-23.
24. Bonnick D, Lewis L. Precision in bone densitometry. En: Bone densitometry for technologist. New Jersey; 2002.p.169-181.
25. Wells J, Ryan P. The long term performance of DXA bone densitometers. Br J Radiol. 2000;73(871):737-739.
26. Kin S, Park D, Park K, Kin S, Cho B, Lee H, et al. Early changes in biochemival markers of bone turnover predict bone mineral density response to antiresorptive therapy in Korean postmenopausal woman with osteoporosis. Endocrine J. 2005;52(6):664-667.
27. Kalendar W. Fisica y sistemática de la medición de la densidad mineral ósea. En: Schild H, Heller M, editores. Osteoporosis. Barcelona: Masson-Salvat Medicina; 1993.p.79-99.
28. Hamson C, Goh L, Sheldom P, Samanta A. Comparative study of bone mineral density, calcio and vitamina D status in the Gujarati and White populations of Leicester. Postgrad Med J. 2003;79:279-283.

29. Development Conference, ISCD position. Technical Standardization for Dual Energy X-Ray absorptiometru. J Clin Dens. 2004;7(1):27-36.

30. Development Conference, ISCD position. Indications and reporting for Dual-Energy X-Ray absorptiometry. J Clin Dens. 2004;7(1):37-44.

31. Development conference, ISCD position. Diagnosis of Osteoporosis in men, premenopausal women and children. J Clin Dens. 2004;7(1):17-26.

32. Delmas P. Biochemical marckers of bone turnover. J Bone Miner Res. 1993;8(Suppl 2):5549-5555.

33. Cons Molina F. Marcadores Bioquímicas de Remodelado Óseo: Aplicaciones Clínicas. Octubre 2000. Unidad de diagnóstico de Osteoporosis Mexicali. México.

34. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 1998;338(11):736-755.

35. Deleze M, Morales J, Jara L. Rev Peru Reum. 1996;2(2):69-6.

36. Sambroock PN. How to prevent steroid induced osteoporosis. Ann Rheum Dis. 2005;64:176-178.

37. Campbell A, Douglas JG, Francis RM, Prescott RJ, Reid DM. Five year study of etidronate and/or calcium as prevention and treatment for osteoporosis and fractures in patients with asthma receiving long term oral and/or inhaled glucocorticoids. Thorax. 2004;59:761-768.

38. Naunton M, Peterson G, Jones G, Griffin G, Bleasel M. Multifaceted educational program increases prescribing of preventive medication for corticosteroid induced osteoporosis. J Rheumatol. 2004;31(3):550-556.

39. Royal college of physicians of London 2002. Glucocorticoids induced osteoporosis.

40. Gutiérrez P. Osteoporosis inducida por glucocorticoides. Anales del sistema sanitario de Navarra. 2003;26(3):63-80.

41. Canalis E, Giustina A. Glucocorticid induced osteoporosis: Summary of a workshop. J Clin Endocrinol Metabol. 2001;86(12):5681-5685.

42. Weinstein R. Glucocorticoid – Induced Osteoporosis Rev Endocrin Metab Dis. 2001;2:65-73.

43. Pearce G, Ryan PFJ, Delmas PD, Tabensky DA, Seeman E. The deleterious effect of low dose corticosteroids on bone density in patients with polymyalgia rheumatica. Br J Rheumatol. 1998;37:292-299.

44. Compstom JE. Alendronate increased bone mineral density but did not reduce new fractures in glucocorticoid induced osteoporosis. Gut. 1999;44:770-772.

45. Yeap SS, Hosking DJ. Management of corticosteroid induced osteoporosis. Rheumathol. 2002;41:1088-1094.

46. Suda T, Takahashi N, Udangawa N, IIMI E, Gillespie MT, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. 1999.

47. Sivagurunathan S, Meloni M, Brennan T, Seale P, Mason R. Influence of glucocorticoids on human osteoclast generation and activity. J Bone Miner Res. 2005;20:390-398.

48. Van Staa T, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use oral corticosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res. 2000;15:993-1000.

49. Vastergaard P, Rejhmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with systemic and topical corticosteroids. J Intern Med. 2005;257:374-384.

50. World Health Organization assesment of fracture risk and its application to screening for post menopausal osteoporosis: Report of a who study group. WHO Technical Report Series. 1004; WHO, Geneva.

51. Sruijs A, Smals A, Witte SA, Hackeng WHL, Mulder H. Rheumatology. 2000;39:523-529.

52. Vam Stag TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral cortcosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res. 2000;15:993-1000.

53. Chiodini I, Carnevale V, Torlontano M, Fusilla S, Gruglielmi G, Pileri M, et al. Alterations of bone turnover and bone mass at different skeletal site due to pure glucocoricoid exceso, study in eumenorvheic patienes with cushing's síndrome. J Clin Endocrinol Metal. 1998;83:1863-1867.

54. Manolgas SC. Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. Endocr Rev. 2000;21:115-137.

55. Manelli F, Bossonu S, Bugari G, Carpinter R, Grodi D, Agabiti Roser E, et al. Chronic glucoccorticoid treatment alters the spontaneuos pulsatile parathyroyd hormona (PTH) secretory pattern in humans. Proceeding of the 83rd Annual Meeting of te Endocrine Society, Denver, CO, 2001:125.

56. Beato M. Gene Regulation by steroid hormones. Cell. 1989;56:335-344.

57. Reid I. Glucocorticoid osteoporosis Mechanism and management. European J Endocrinol. 1997;137:209-217.

58. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:3441-34476.

59. Wang Y, Ohtsuka-Isoya M, Ping S, Sakamoto S, Shinoda

H. Jpn J. Pharmacol. 2002;90:236-246.

60. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibitions of osteoblastogenesis and oseocyties by glucocorticoids. J Cun Invest. 1998;102:274-282.

61. Weinstein RS, Nicholas RW, Manolagas SC. Apoptosis of osteocyties in glucocorticoid-induced Endocrinol osteonecrosis of tge hip. J Clin Metab. 2000;85:2907-2912.

62. Manolagas S, Weinstein R. New development in the pathogenesis and treatment of the steroid induced osteoporosis. Journal of bone and mineral research 1999;14(7):1061-1068.

63. Sasaki N, Kusano E, Ando Y, Yano K, Tsuda E, Asano Y. Glucocorticoids decreases circulating osteoprotegerin (OPG): Posible mechanism olor glucocorticoids induced osteoporosis. Nephrol Dial Transplant. 2001;16:479-482.

64. Takuma A, Kaneda T, Sato T, Ninomiya S, Kumegawa M, Hakeda Y. Dexamethasone enhances osteoclast formation synergistically with transforming growth factor ß by stimulating the priming of osteoclast progenitors for differentiation into osteoclast. J Biol Chemistry. 2003;278(45):44667-44674.

65. Olmos J M. Osteoporosis esteroidea. Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral.

66. Dovio A, Perazzolo L, Osella G, Ventura M, Termine A, Milano E. Immediate fall of bone formation and transient increase of bone resorption, in the course of high dose, short term glucocorticoid therapy in young patient with multiple sclerosis. University of Turin. Italy. 1998.

67. Hughes JA, Conry BG, Male SM, Eastell R. One year prospective open study of the effect of high dose inhaled steroids, fluticasone propionate and budesonide on bone markers and bone mineral density. Thorax. 1999;54:223-229.

68. American college of rheumatology ad hoc. Committee on glucocorticoid induced osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. Arthritis Rheum. 2001;44:1496-1503.

69. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsman A, Josse R, et al. Intermittent cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis. N Engl J Med. 1997;337:382-387.

70. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, et al. Risedronato therapy prevents corticosteroid induced bone loss: A 12 month, multicenter randomized, double blind, placebo controlled, parallel group study. Arthritis Rheum. 1999;42:2309-2318.

71. Quezada JM. Tratamiento con calcio, vitamina D y metabolitos. Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral.

72. Reszka A. Mecanismo de acción de los bifosfonatos. Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral.

73. Sato S, Ohosone Y, Suwa A, Yasuoka H, Nojima T, Fujii T, et al. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on corticosteroid induced osteoporosis in Japanese patient with connective tissue disease: 3 years followup. J Rheumatol. 2003;30:2673-2679.

74. Riancho M. Bifosfonatos orales en el tratamiento de la osteoporosis. Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral.

75. de Groen P, Lubbe D, Hirsch L, Daifotis A, Stephenson W, Freedholm D. Esophagitis associated with the use of alendronate. N Engl J Med. 1996;355(14):1016-1021.

76. Saag K, Emkey R, Schnitzer T, Brown J, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronato for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. N Engl J Med. 1998;339:292-299.

77. Luckey M, Gilchrist M, Bone H. Efficacy and safety of Alendronato 35 mg once weekly compared with 5 mg daily in the prevention of osteoporosis. Obst Ginecol. 2003;10:711-721.

78. de Nijs R, Jacobs J, Lerns W, Laan R, Algra A, Margriet A. Alendronato or alfacalcidol in glucocorticoids induced osteoporosis. N Engl J Med. 2006;355(7):675-684.

79. Nakayamada S, Okada Y, Saito K, Tanaka Y. Etidronate prevents high dose glucocorticoid induced bone loss in premenopausal individuals with systemic autoimmune diseases. J Rheumatol. 2004;31(1):163-166.

80. Lane N. An update on glucocorticoid induced osteoporosis. Rheum Dis Clin North Am. 2001;27:235-253.

81. SR Hart, B Green. Osteoporosis prophylaxis during corticosteroid treatment: Failure to prescribe. Postgrad Med J. 2002;78:242-243.

82. Black D, Cooper C. Epidemiology of fracture and asses ment of fracture risk. Clin Lab Med. 2000;20:439-453.

83. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen JJ, et al. Population-bases study of survival alter osteoporotic fractures. Am J Epidemiol. 1993;137:1001-1005.

84. Peña R P. Pautas clínicas para el diagnóstico y tratamiento de osteoporosis. 1er Curso Avanzado de capacitación en osteoporosis IOF para Latinoamérica 20-21 Feb Santo Domingo, República Dominicana. 2004:135-137.

Med Interna (Caracas) 2007;23(1):65-76

Medición del complejo íntima media carotídeo en pacientes con diabetes mellitus tipo 1: correlación micro y macrovascular **

Saverio Santucci, Rosalin del Valle Vásquez*, Luis F. Chacín *, Leandro Fernández**, Rafael Muci-Mendoza*, Consuelo Medina**

RESUMEN

Presentación del problema: *El riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 es diez veces mayor que el de la población no diabética; la aparición de síndrome metabólico en este grupo es cada vez más frecuente, sin embargo, la importancia dada a la prevención de estos eventos no es suficiente aun.* ***Objetivos****: Establecer la relación existente entre el complejo íntima media de las arterias carótidas comunes, obtenidos mediante ultrasonografía modo B, con la presencia de complicaciones micro y macrovasculares en pacientes con diagnóstico establecido de diabetes mellitus tipo1, que acuden a la Unidad de Diabetes del Hospital Vargas de Caracas.* ***Métodos****: Se estudiaron 51 pacientes con diabetes mellitus tipo 1, con edad promedio de 27,4 años y tiempo de evolución de 12,2 años; se les realizó exploración clínica incluyendo evaluación oftalmológica, ultrasonografía modo B de ambas arterias carótidas comunes para determinación del complejo íntima media, radiografía de tórax, electrocardiograma, Rines Valcardi, determinación de perfil lipídico, HbA1c y microalbuminuria.* ***Resultados****: El complejo íntima media carotídeo estuvo alterado en 33,3 % de los pacientes lo que refleja la presencia de ateroesclerosis temprana, este índice se modificó principalmente por la edad y tiempo de evolución de la diabetes mellitus (P= 0,001). La presencia de síndrome metabólico se reportó en 33,3 % de los pacientes, lo que representa una frecuencia 2,5 veces mayor que en la población no diabética.* ***Conclusiones****: Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 presentan alta prevalencia de ateroesclerosis temprana, síndrome metabólico y altos niveles de LDL.*

Palabras clave: *Diabetes mellitus tipo 1, ateroesclerosis, síndrome metabólico, riesgo cardiovascular, complejo íntima media carotídeo.*

ABSTRACT

Background*: Cardiovascular risk is ten times greater in patients with type 1 diabetes mellitus than in non-diabetic populations; also the metabolic syndrome is frequent in this group of patients, but prevention strategies are still insufficient.* ***Objectives****: To establish the relationship between the intima-media thickness of common carotid arteries measured by Mode-B ultrasonography and the presence of micro and macro vascular complications in patients with type 1 diabetes mellitus from Diabetes Unit at the Hospital.Vargas (Caracas,Venezuela).* ***Methods****: Fifty one patients with diabetes mellitus type 1 were included in the study. The mean age was 27.4 years and the mean time of clinical evolution was 12.4 years. Clinical history, ophtalmoscopic evaluation, Mode B ultrasonography of common carotid arteries for measuring the intima-media thickness, chest X ray, electrocardiogram, Rines Valcardi, serum lipid values, Hb A1c, and microalbuminuria were done in all patients.* ***Results****: The intima-media thickness was abnormal in 33.3 % of patiens wich indicates the presence of early atherosclerosis and the values of this measurement was modified by age and time of clinical evolution of diabetes mellitus (P= 0.001). The presence of metabolic syndrome was found in 33.3 % of patients which is 2.5 times greater than in a non-diabetic population.* ***Conclusions****: Patients with diabetes mellitus type 1 have high prevalence of early atherosclerosis, metabolic syndrome and high LDL levels.*

Key words: *Diabetes mellitus type 1, atherosclerosis, metabolic syndrome, cardiovascular risk, carotid IMC.*

** Hospital Vargas de Caracas,Venezuela. *Presentado en las XXI Jornadas de Egresandos de los Posgrados de Medicina Interna de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna en Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, noviembre 2006 y galardonado con 2ª mención honorífica del premio Dr. Carlos A. Moros Ghersi.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) constituye la enfermedad metabólica más frecuente a nivel mundial y ha experimentado un aumento dramático en su prevalencia en las últimas dos décadas. En el año 2000, la prevalencia mundial, estimada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), del diagnóstico de DM fue 0,19 % de la población general menor de 20 años, 8,6 % en la población general mayor de 20 años, aumentando a 20,1 % en la población general mayor de 65 años[1,2]. La Organización Panamericana de la Salud (OPS), reportó para el año 2003, que entre el 10 % al 15 % de la población adulta de América Latina tenía diagnóstico de algún tipo de DM; estimando que para el año 2025, el total de casos de DM ascendería a 333 millones de personas en todo el mundo, es decir, el 6 % de la población mundial, con un número estimado para América Latina de 65 millones de personas, lo que representaría el 19,5 % de los casos de DM de todo el mundo[3]. La OPS en el año 2004 anunció que en Venezuela la DM ocupa el sexto lugar entre las causas de muerte, representando el 5,5 % del total de muertes, con una tasa de mortalidad de 23,8/100 000 habitantes en los hombres y 26,9/ 100 000 habitantes en las mujeres, teniendo en cuenta que el 10,6 % de los pacientes presentaban DM tipo 1 y el 87,9 % con DM tipo 2. Para el año 2000 la complicación crónica más frecuentemente diagnosticada fue la neuropatía periférica, presente en el 38 % de los casos, seguida de nefropatía (25,7 %), pie diabético (23 %), retinopatía (19 %) y enfermedad vascular periférica (13,2 %)[4].

En el Servicio de Medicina 2 del Hospital Vargas de Caracas, se registró el diagnóstico de diabetes mellitus en el 15,2 % de 2 611 pacientes egresados en el lapso comprendido entre los años 1994-2004; de los cuales 1,99 % presentaban DM tipo1 con igual distribución entre hombres y mujeres (50 %) y 13,1 % DM tipo 2 con predominio del sexo femenino con 57,6 % de los casos y 42,4 % para el sexo masculino. La complicación crónica más frecuente entre ambos grupos fue la neuropatía sensitivo-motora seguida de la nefropatía y retinopatía[5].

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte a nivel mundial en los pacientes diabéticos, independientemente de la edad, sexo y tipo de DM particularmente, en los pacientes con DM tipo 1, dichas enfermedades se presentan con frecuencia 10 veces mayor, cuando se compara con personas no diabéticas de igual edad[6-10].

La ateroesclerosis constituye la primera causa de muerte e incapacidad en la población general en los países desarrollados, es una enfermedad generalizada de la pared arterial, que puede progresar dependiendo de un gran número de factores[11-15]. En años recientes, se ha cambiado el paradigma de que esta enfermedad es exclusiva de los ancianos. Evidencia concreta respalda el inicio temprano de la misma, encontrando alta prevalencia de lesiones atero-escleróticas en individuos desde los 2 a los 39 años de edad, asociando estas etapas tempranas del complejo proceso de aterogénesis con los factores de riesgo cardiovasculares clásicos[16-18].

Desde las primeras determinaciones de Pignoli y col., a mediados de la década de los ochenta, los avances en las técnicas de ultrasonografía modo B (Bidimensional) de alta resolución han permitido la determinación y la evaluación no invasivas de lesiones ateroescleróticas estructurales en la población adulta, adolescentes e infantil. La medición del complejo íntima media (CIM) es el método ultrasonográfico más utilizado, validado y estandarizado en el mundo para el registro de ateroesclerosis en etapas tempranas e intermedias de la misma, es un método poderoso para predecir enfermedad cardiovascular y permite la estimación fácilmente comprensible del grado de patología vascular[19-27]. Ha utilizado extensamente en estudios descriptivos poblacionales en pacientes de todas las edades, con o sin diagnóstico de DM, para mejor comprensión y cuantificación de los factores de riesgo para ateroesclerosis así como para posteriores estudios de intervención, que permitan evaluar la respuesta a la terapéutica utilizada[28-36].

El síndrome metabólico (SM) es un factor de riesgo cardiovascular mayor y de mortalidad precoz en los pacientes con DM tipo 2 y la población no diabética [37,38].

Descrito por Reaven en 1988, constituye un conjunto de alteraciones metabólicas cuya base fisiopatológica fundamental es la resistencia a la insulina[39,40]. Se caracteriza por una serie de factores de riesgo cardiovascular independientes que incluyen: alteración en la regulación de la glicemia, obesidad

central, dislipidemia e hipertensión arterial (HTA). En los pacientes con DM tipo 2 el riesgo cardiovascular atribuible a este síndrome aparentemente excede la suma del riesgo de cada uno de los componentes por separado[41,42]. La prevalencia e impacto de la presencia del SM en los pacientes con DM tipo 1, hecho que se conoce como diabetes de superposición o diabetes 1 1/2, está aun por establecerse, sin embargo, existen cada vez más reportes de la ocurrencia de este fenómeno en dichos pacientes independientemente de la edad. Igualmente crece de forma acelerada el número de reportes de SM en niños y adolescentes sin DM[43-49].

En vista de lo antes expuesto se planteó la realización de un estudio descriptivo para conocer las diferentes características clínicas y paraclínicas de los pacientes con diagnóstico establecido de DM tipo 1, sus complicaciones crónicas y su correlación con la medición del CIM mediante ultrasonografía modo B.

Métodos

Tipo y Diseño de la investigación

Se realizó un estudio analítico, transversal, de diseño no experimental, doble ciego.

Población

Los pacientes con diagnóstico de DM 1 que acudieron a la consulta de la Unidad de Diabetes del Hospital Vargas de Caracas durante el período comprendido entre los meses de enero a junio de 2006, independientemente de la edad y el sexo. El grupo de estudio lo constituyeron 51 pacientes con diagnóstico de DM tipo 1 a los cuales se les realizó la totalidad de los estudios programados.

Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión: individuos con diagnóstico establecido de DM tipo 1, de 12 o más años de edad, independientemente del sexo, tiempo de evolución de la enfermedad. Los criterios de exclusión consistieron en: pacientes menores de 12 años de edad, antecedentes de manipulación endovascular carotídea, antecedente de cirugía cervical mayor y pacientes con DM tipo 1 afectados por otras enfermedades crónicas, adquiridas o congénitas que pudiesen afectar la interpretación de los datos.

Procedimientos y técnicas

Se registraron los siguientes datos: edad, sexo, grado de instrucción, posesión de glucómetro, régimen de tratamiento, tiempo de evolución de la DM tipo 1, antecedentes personales y familiares de importancia relacionados con enfermedad cardiovascular, hábitos psicobiológicos con especial énfasis en el tabaquismo, nutrición y actividad física, medicación al momento de inclusión en el estudio.

Se practicó un examen clínico completo, dirigido a la detección de las complicaciones macro y microvasculares: Se registró el índice de masa corporal y circunferencia abdominal, examen neurológico y oftalmológico.

Procedimientos y estudios de imagen

a. Ecografía vascular modo B de ambas arterias carótidas comunes registrando el grosor del CIM de la pared anterior o cercana y posterior o lejana (equipo Logic Book, marca General Electric, modelo 2349933/S numero 15744NX6) por un solo experto calificado de la Unidad de Ultrasonido adscrita a la Unidad de Diabetes del Hospital Vargas de Caracas.

b. Radiografía posteroanterior de tórax.

c. Electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones a cada uno de los pacientes y la prueba de Rines Valcardi[55].

Laboratorio

De las muestras de sangre y orina tomadas se procesó glicemia, HbA1c, creatinina, nitrógeno ureico en sangre (BUN), triglicéridos, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, HbA1c y microalbuminuria.

Imágenes

Durante el estudio ultrasonográfico vascular con modo B se realizó determinación del grosor del CIM de ambas arterias carótidas comunes, en un segmento de 10 mm distal de la arteria carótida común y proximal al bulbo carotídeo en la pared anterior y posterior de las mismas, la presencia de obstrucción

arterial, placas u otras alteraciones.

En la evaluación del estudio radiográfica de tórax se registró el índice cardiotorácico así como la presencia de calcificaciones aórticas.

Métodos diagnósticos

Nefropatía: Criterios diagnósticos: pacientes con nefropatía conocida, presencia de microalbuminuria y/o creatinina ≥2 mg/dL. Se realizara el cálculo de la depuración de creatinina mediante la fórmula de Cockcroft y Gault[50-55]. Neuropatía sensitivo motora: Se utilizaron los criterios diagnósticos de San Antonio recomendados por la ADA y la *American Academy of Neurology* (AAN)[56].

Retinopatía: Se aplicaron los criterios según la escala de severidad internacional de retinopatía y del edema macular diabético según la clasificación modificada del "*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group*" (ETDRSRG)[57].

Enfermedad cerebrovascular: Criterios diagnósticos: accidente cerebrovascular documentado o enfermedad cerebrovascular sintomática en tratamiento o presencia de obstrucción carotídea ≥ 50 % documentada.

Enfermedad arterial periférica: se utilizó la determinación del ITB tomando como valor la división del valor de la presión arterial sistólica más alto del tobillo entre la presión arterial sistólica más alta braquial, utilizando como valor normal > 0,9, método que ha demostrado amplia validación como marcador clínico (alta especificidad) de ateroesclerosis (enfermedad arterial periférica) y predictor de eventos cardiovasculares y mortalidad por dichos eventos, sin la necesidad de elaborados o costosos equipos ni entrenamiento extenso[58-65].

HTA: se aplicaron los criterios diagnósticos según el séptimo comité del "*Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*" de Estados Unidos (JNC 7) (66).

Sobrepeso y obesidad: se tomó como valor de corte de IMC para sobrepeso ≥ 25 kg/m^2 de superficie corporal y ≥ 30 kg/m^2 de superficie corporal para obesidad.

Dislipidemia: se utilizaron niveles de colesterol total > 160 mg/dL, niveles de LDL-colesterol > 70 mg/dL, niveles de HDL < 40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres y niveles de triglicéridos ≥ 150mg/dL, designados por la IDF.

RESULTADOS

Características generales de la muestra

El número total de pacientes que fueron incluidos en el estudio fue de 51. El promedio de edad del grupo estudiado fue de 27,4 años ± 9,6, la menor edad registrada fue de 14 años y la mayor fue de 55 años (Tabla 1).

El tiempo de evolución promedio de la DM fue de 12,2 años ± 9,8

Tabla 1

Descripción general de las variables cuantitativas

Variables	Mínimo	Máximo	Media	DS
Edad II	14	55	27,4	9,6
Tiempo de evolución II	1	49	12,2	9,8
Circunferencia abdominal T	60	110	79,9	9,9
IMC H	17,1	48,2	23,6	5,1
PAS //	90	150	119	15
PAD X	50	90	75	9
ITB	0,85	1,37	1,10	0,15
Rines valcardi	6	83	40,14	24,49
Glicemia ≠	26	569	236,1	143,4
Creatinina ≠	0,50	2,30	0,96	0,30
BUN ≠	8	37	15,43	5,65
Colesterol total ≠	93	367	183	56
Triglicéridos ≠	25	617	123	103
Colesterol HDL ≠	27	135	55	19
Colesterol LDL ≠	45	223	103	37
Hemoglobina glicosilada %	5,8	17,3	10,6	2,5
Microalbuminuria	0	100	29	35
Índice cardiotorácico	0,34	0,56	0,44	0,05
CIM promedio M	0,19	1,09	0,52	0,15

(II): años, (T): cm, (//): kg/m^2, (X):mmHg, (≠): mg/dL, (%): porcentaje, (M): mm

La distribución según sexo fue la siguiente 23 pacientes (45,1 %) pertenecía al sexo masculino y 28 pacientes al sexo femenino (54,9 %).

La mayoría de los pacientes un número de 38 pacientes se encontraba bajo régimen de tratamiento convencional 74,5 % y sólo el 25,5 % de los pacientes un número de 13 pacientes se encontraba en régimen de tratamiento intensivo.

El 88,3 % de los pacientes poseía glucómetro. El 82,3 % de los pacientes residía en el área metropolitana de Caracas y el 17,5 % en los estados Vargas y Miranda. El 27,5 % de los pacientes tenía antecedente tabáquico. El 29,5 % de los pacientes recibía algún tipo de medicamento adicional a la insulina, el 15,7 % recibía inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), el 2 % antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II), el 2 % bloqueantes de los canales de calcio, el 5,9 % estatinas, el 3,9 % ácido acetilsalicílico. Sólo 7 pacientes (13,7 %) eran conocidos con HTA, aunque luego de ser evaluados 11 pacientes fueron diagnosticados con HTA para un total de 16 pacientes (31,4 %). La gran mayoría de los pacientes (70,7 %) habían concluido la educación secundaria.

CIM promedio

EL CIM tuvo valor promedio de 0,52 mm ± 0,15, con valor mínimo de 0,19 mm y valor máximo de 1,09. Cuando se realizó el análisis ajustado a edad y sexo, resultaron alterados en 17 de los 51 pacientes (33,33 %) (Figura 1).

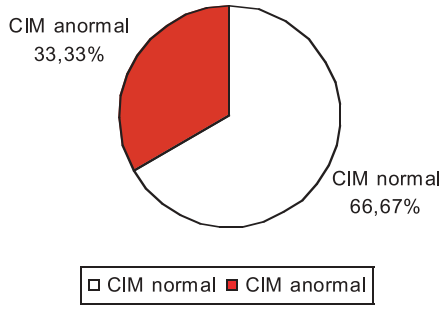
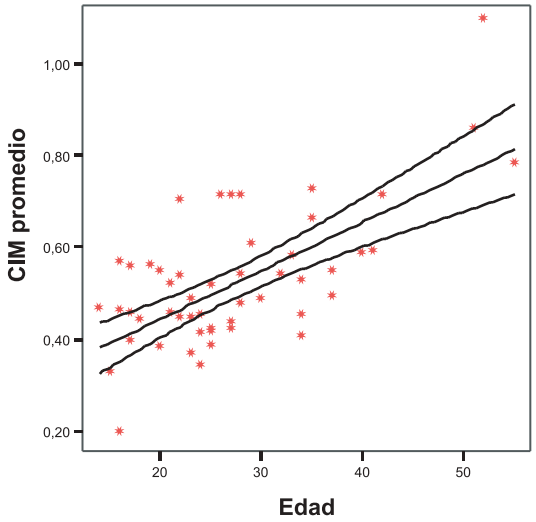


Figura 1. Prevalencia de alteraciones del CIM promedio.

La presencia de placas durante la realización de la ecografía vascular carotídea se registró en 2 de los 51 pacientes (3,92 %), los 2 pacientes presentaron alteración de los valores del CIM promedio.

El CIM promedio tuvo correlación lineal significativa de tipo proporcional con la edad de los pacientes (P= 0,001, intervalo de confianza de 95 %) con coeficiente de regresión de 0,670 (Figura 2).



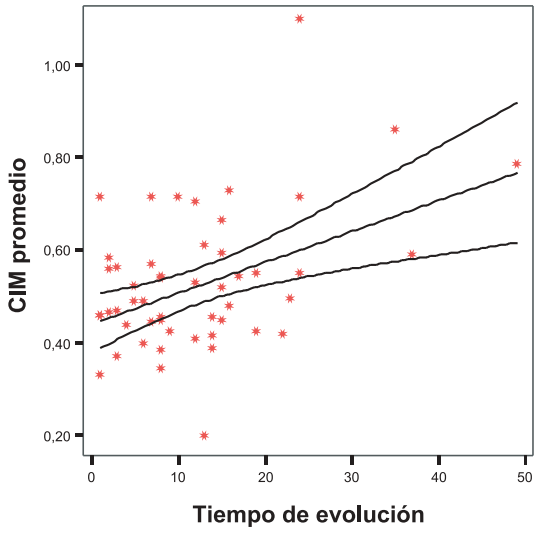
R = 0,670 (P = 0,001)

Figura 2. Recta de regresión de la edad y el CIM promedio.

El CIM promedio tuvo correlación lineal significativa de tipo proporcional (Figura 3) con el tiempo de evolución de la DM (P= 0,001, intervalo de confianza de 95 %) con coeficiente de regresión de 0,434. Asimismo, hubo correlación significativa entre el tiempo de evolución de la DM y los valores de IMC (P=0,002, Figura 5, intervalo de confianza de 95 %) y circunferencia abdominal (P=0,001, Figura 6, intervalo de confianza de 95 %).

Complicaciones microvasculares

La nefropatía estuvo presente en 32 pacientes (62,7 %), representando la complicación microvascular más frecuente en el grupo estudiado. No hubo correlación significativa (Tabla 2) entre los valores del CIM promedio y la presencia de nefropatía (P= 0,306, intervalo de confianza de 95 %).



R = 0,434 (P = 0,001)

Figura 3. Recta de regresión del tiempo de evolución de la DM y el CIM promedio.

La neuropatía sensitivo-motora (neuropatía S-M) se presentó en 21 de los 51 pacientes (41,2 %), constituyendo la segunda complicación más frecuente en el grupo estudiado. No hubo correlación significativa (Tabla 2) entre los valores de CIM promedio y la presencia de neuropatía S-M (P=0,546, intervalo de confianza de 95 %). La neuropatía autonómica cardiovascular se presentó en 13 pacientes (25,5 %) (Figura 4). No hubo correlación significativa entre los valores de CIM promedio y la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular (P= 0,572, intervalo de confianza de 95 %). Se registró la presencia de neuropatía autonómica pupilar en 2 pacientes (3,92 %). No hubo correlación significativa entre los valores de CIM promedio y la presencia de neuropatía autonómica pupilar.

La retinopatía fue diagnosticada en 17 pacientes (33,3 %), de los cuales 12 pacientes (23,5 %) fueron clasificados como retinopatía no proliferativa y 5 pacientes (9,8 %) como retinopatía proliferativa. No hubo correlación significativa (Tabla 2) entre los niveles de CIM promedio y la presencia de retinopatía (P= 0,294, intervalo de confianza de 95 %). El edema macular fue diagnosticado en 9 pacientes (17,6 %). La presencia de glaucoma se registró en 4 pacientes (7,8 %).

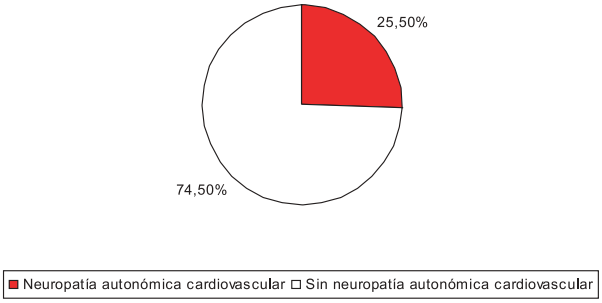


Figura 4. Prevalencia de la neuropatía autonómica cardiovascular.

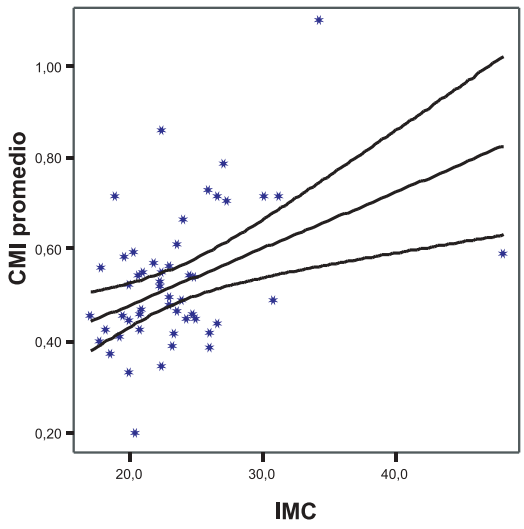
Tabla 2
Correlación entre CIM y complicaciones microvasculares

Complicación	CIM anormal		CIM normal		p
	n	%	n	%	
Neuropatía SM	8	47,1	13	38,2	0,546
Nefropatía	9	52,9	23	67,6	0,306
Retinopatía	4	23,5	13	38,2	0,294
Retinopatía HTA	4	23,5	6	17,6	0,618

n: número absoluto, %: porcentaje

IMC

El IMC promedio fue de 23,6 kg/m^2 de superficie corporal ±5,1 (Tabla 1) con valor mínimo registrado de 17,1 kg/m^2 de superficie corporal y el máximo de 48,2 kg/m^2 de superficie corporal. Hubo correlación significativa (Figura 5) entre los valores de CIM promedio y los valores de IMC (P=0,002, con intervalo de confianza de 95 %). Se registró alteración del IMC en 13 pacientes (25,5 %), de los cuales 8 (15,7 %) tenían sobrepeso y en 5 (9,8 %) tenían obesidad.

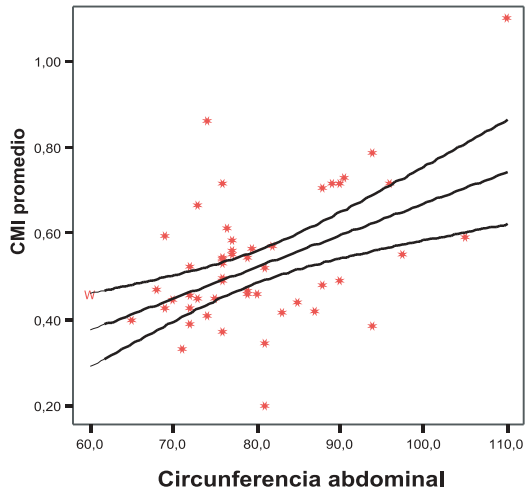


R = 0,415 (P= 0,002)

Figura 5. Recta de regresión del IMC y el CIM promedio.

Circunferencia abdominal

La circunferencia abdominal promedio fue de 79,9 cm ± 9,9 (Tabla 1). Hubo correlación lineal significativa de tipo proporcional (Figura 6) entre los valores de CIM promedio y los valores de circunferencia abdominal (P= 0,001, intervalo de confianza de 95 %) con coeficiente de regresión de 0,481.



R = 0,481 (P = 0,001)

Figura 6. Recta de regresión de la circunferencia abdominal y el CIM promedio.

SM

La presencia de SM se registró en 17 pacientes (33,3 %), 7 (41,1 %) de los cuales fueron del sexo masculino y 10 (58,9 %) del sexo femenino.

Hubo correlación significativa entre la presencia de SM y los valores de CIM promedio (P= 0,001, intervalo de confianza de 95 %), con valores promedio más altos en los pacientes con criterios diagnósticos de SM (0,59 mm ± 0,42) comparado con los que no reunían los criterios de SM (0,48 ± 0,26) (Figura 7).

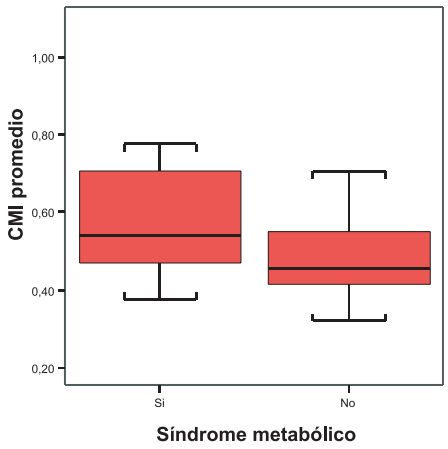


Figura 7. Diagrama de caja de CIM promedio y la presencia de síndrome metabólico.

Microalbuminuria

No hubo correlación significativa entre los valores de microalbuminuria (valor promedio de 29 ± 35) y los valores de CIM promedio (P= 0,239, intervalo de confianza de 95 %), aunque se pudo establecer correlación significativa con los valores de colesterol total (P= 0,0001) con coeficiente de regresión de 0,599, triglicéridos (P= 0,001) con coeficiente de regresión de 0,560 y LDL-colesterol (P= 0,0001), con coeficiente de regresión de 0,605.

HbA1c

Sólo 2 pacientes (3,92 %) tuvieron valores de HbA1c dentro de los límites normales, con valor promedio de 10,6 % ± 2,5. No hubo correlación significativa con los valores de CIM promedio (P= 0,089), colesterol total (P= 0,085) ni triglicéridos (P= 0,547).

Complicaciones macrovasculares

Se diagnosticaron en 2 pacientes (3,92 %) con enfermedad arterial periférica, ambos pacientes registraron engrosamiento carotídeo.

No se registró la presencia de ningún caso de enfermedad cerebrovascular conocida documentada o sintomática, y tampoco registro enfermedad coronaria conocida documentada ni se hizo el diagnóstico de cardiopatía isquémica en ninguno de los pacientes.

Tabaquismo

La prevalencia del tabaquismo registrada fue de 13 pacientes (25,49 %), no hubo correlación significativa con el CIM (P= 0,166), sin embargo, se registró mayor valor promedio del CIM en los pacientes con tabaquismo: 0,56 mm ± 0,14 en comparación con 0,50 mm ±0,14 en los no fumadores.

Lípidos sanguíneos

La prevalencia de hipercolesterolemia fue del 31,4 % de los pacientes con DM tipo 1 estudiados, la de hipertrigliceridemia fue del 25,5 %, los niveles bajos de HDL-colesterol ajustados por sexo se registraron en el 31,4 % de los pacientes y los niveles altos de LDL-colesterol se registraron en el 82,4 % de los pacientes.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se describe detalladamente, haciendo énfasis en parámetros clínicos de fácil obtención y bajo costo, un grupo de 51 pacientes con DM tipo 1, con amplio rango de edad y tiempo de evolución de la enfermedad, que representan el vasto espectro de complicaciones de esta enfermedad en nuestro medio.

Se utilizó un marcador sólido de ateroesclerosis temprana como es la medición del CIM mediante ultrasonografía modo B y se correlacionó utilizando un modelo de regresión multivariable, enfocándonos en los factores de riesgo cardiovascular.

Se registró la presencia de engrosamiento carotídeo en el 33,3 % de los pacientes estudiados, cifra que consideramos, no refleja la totalidad de los pacientes con ateroesclerosis temprana, teniendo en cuenta que una parte importante de los mismos (29,5 %) estaba en tratamiento con fármacos que causan disminución de la progresión y/o regresión de los valores del CIM[35,36]. La correlación entre los valores de CIM con las complicaciones microvasculares no fue significativa, datos que son similares, incluso en los valores de correlación estadística a los reportados por el DCCT/EDIC[53] y que apoyan la etiología metabólica de las complicaciones microvasculares. Con respecto a las complicaciones macrovasculares no se reportó la presencia de cardiopatía isquémica crónica, ni enfermedad cerebrovascular, aunque el 100 % de los pacientes con enfermedad arterial periférica presentaban engrosamiento carotídeo, lo que representa la existencia de correlación significativa entre el engrosamiento carotídeo y la presencia de enfermedad arterial periférica (P= 0,0001), sin embargo, esta complicación se registró en 2 pacientes (3,92 %) y ante la baja ocurrencia del fenómeno se necesita una muestra de mayor tamaño, para dar mejor validación estadística. Este hecho representa clínicamente la etiología multifactorial de las complicaciones macrovasculares, donde la aparición de la mismas se ve determinada por otra serie de factores como HTA, dislipidemia diabética, obesidad, estado pro-inflamatorio y disfunción endotelial entre otros, sumado a la hiperglicemia sostenida, como lo demuestra la correlación lineal significativa y proporcional (P= 0,002) entre los valores de CIM y el IMC, además, de la correlación lineal significativa y proporcional (P= 0,001) entre los valores de CIM y circunferencia abdominal.

Se determinó la presencia de SM en el 33,3 % de la población estudiada, siendo más frecuente en el sexo femenino, datos que concuerdan con los obtenidos por Thorn y col., en "*The FinnDiane Study*", aunque nuestros resultados de prevalencia fueron menores en comparación con dicho estudio, la cual fue reportada en 39 % de los pacientes[(43)]. Los valores de CIM fueron significativamente mayores (P= 0,001) en este subgrupo de pacientes,

proporcionando mayor riesgo para enfermedad cardiovascular a los mismos, de forma independiente.

El tiempo de evolución de la DM tipo 1 y la edad resultaron ser factores determinantes fundamentales de los valores de CIM con correlación lineal significativa y proporcional (P= 0,002 y P= 0,001 respectivamente), correlación muy similar fue reportada por Nathan y col. en el DCCT/EDIC[53]. De igual forma el tiempo de evolución de la DM tipo 1 resultó determinante en el aumento de forma significativa lineal y proporcional, del IMC y la circunferencia abdominal (P= 0,002 y P-0,001 respectivamente), hecho que sugiere la aparición de resistencia a la insulina a mayor tiempo de evolución de la DM tipo 1.

A pesar de que no hubo correlación significativa entre la presencia de microalbuminuria y los niveles de CIM, se encontró correlación significativa lineal y proporcional entre los niveles de microalbuminuria y los niveles de lípidos sanguíneos como: colesterol total (P= 0,001), LDL colesterol (P= 0,001) y triglicéridos (P= 0,001), hecho que concuerda con las múltiples observaciones realizadas en pacientes sanos, con HTA, DM tipo 1 y DM tipo 2, de que la microalbuminuria acelera la progresión de la ateroesclerosis y aumenta la incidencia de eventos cardiovascular, así como la mortalidad asociada con dichos eventos, por lo que constituye un factor de riesgo independiente para morbi-mortalidad cardiovascular[6-9,14,18,37,38,43,47, 54].

A diferencia de los reportes epidemiológicos del MSDS y la OPS[4], la complicación microvascular de mayor prevalencia fue nefropatía, seguida de la neuropatía S-M, retinopatía y neuropatía autonómica cardiovascular.

Conclusiones y recomendaciones

1. No hubo correlación significativa entre los valores de CIM y las complicaciones microvasculares en los pacientes con DM tipo 1 incluidos en el estudio, por el contrario hubo correlación significativa entre los valores de CIM y enfermedad arterial periférica, así como, con la presencia de placas ateromatosas carotídeas en los pacientes con DM tipo 1 estudiados.

2. Se registró alta prevalencia en los pacientes con DM tipo 1 estudiados, del engrosamiento carotídeo, hecho que manifiesta de forma contundente la presencia de ateroesclerosis temprana en este grupo de pacientes, asimismo, expresa el mayor riesgo al que están sometidos dichos pacientes, de sufrir eventos cardiovasculares. Por lo que se recomienda la realización de la medición del CIM en los pacientes con DM tipo 1, al menos cada 2 años y el inicio temprano de las intervenciones no farmacológicas y farmacológicas, al registrarse la presencia de anormalidad.

3. La presencia del SM fue un hallazgo frecuente en los pacientes con DM tipo 1 estudiados. Hecho preocupante debido a la fuerte asociación entre el SM y las complicaciones vasculares en los pacientes con DM.

4. La complicación microvascular más frecuente en los pacientes con DM tipo 1 estudiados fue la nefropatía, presente en el 62,7 % de los pacientes, seguida de la neuropatía S-M (41,2 %) y la retinopatía (33,3 %). La neuropatía autonómica cardiovascular se presentó en el 25,5 % de los pacientes, por lo que recomendamos la aplicación rutinaria de los métodos diagnósticos en los pacientes con DM tipo 1 para la detección de dichas complicaciones, haciendo énfasis en la detección temprana y aplicación precoz de tratamiento para detener la progresión y/o revertir la microalbuminuria, debido a la alta prevalencia registrada en este estudio y la fuerte correlación que establecimos entre la misma con los niveles de colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos.

5. Los mayores determinantes del CIM en los pacientes con DM tipo 1 estudiados fueron: el tiempo de evolución de la DM tipo 1, la edad, el IMC, la circunferencia abdominal y la presencia de SM, con correlación significativa.

6. El tabaquismo aún sin tener correlación significativa, condiciona valores promedio de CIM más altos que en los no fumadores en los pacientes con DM tipo 1 estudiados.

7. El tiempo de evolución de la DM tipo 1 tuvo correlación significativa con el IMC y la circunferencia abdominal, por lo que es fundamental establecer un régimen nutricional

adecuado en los pacientes de mayor edad y mayor tiempo de evolución de la DM, además de recomendar un régimen de ejercicios programado.

8. La alteración de los lípidos sanguíneos más frecuente en los pacientes con DM tipo 1 estudiados fue la presencia de LDL-colesterol elevado, la cual se presentó en el 82,4 % de los pacientes, lo cual aunado a la presencia de otras alteraciones lipídicas como hipercolesterolemia 31,4 % de los pacientes, niveles bajos de HDL-colesterol 31,4 % de los pacientes, hipertrigliceridemia 25,5 % de los pacientes y la presencia de engrosamiento carotídeo justifica la utilización de estatinas de forma temprana en este grupo de pacientes.

REFERENCIAS

1. Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes. ADA. Diabetes Care. 2005;28(Suppl):37-42.
2. WHO. The diabetes epidemic. 2004.
3. PAHO. DOTA. 2003.
4. PAHO: Resumen del análisis de situación y tendencias de salud. 2004.
5. Diabetes Mellitus, complicaciones y morbimortalidad asociada según diagnósticos de egreso de 2611 pacientes hospitalizados, consecutivos, no seleccionados del servicio de Medicina 2 del Hospital Vargas de Caracas, 1994-2004. Chacin L, Wuani H, Vargas R, Vasquez R, Riera J, Santucci S, Chacin N. Diez años de avances en Diabetes Mellitus. UCV. 2004.
6. Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S. Harrison's principles of internal medicine. McGraw-Hill. 2005.
7. Beckman J, Greager M, Libby P. Diabetes and Atherosclerosis. JAMA. 2002; 287:2570-2581.
8. Zipes. Braunwald's heart disease. Saunders. 2005.
9. Badimon JJ, Fuster V, ChesebroJH, et al. Coronary atherosclerosis: A multifactorial disease. Circulation. 1993;87(Suppl):II3-II6.
10. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD. Mortality from heart disease in a cohort of 23000 patients with insulin treated diabetes. Diabetologia. 2003;46:760-765.
11. Dorman JS, LaPorte RE, Kuller LH. The Pittsburgh insulin dependent diabetes mellitus morbidity and mortality study: Mortality results. Diabetes. 1984;33:271-276.
12. Labarthe DR. Epidemiology and Prevention of Cardiovascular diseases: A Global Challenge. Gaithesburg, Md: Aspen Publising; 1998.
13. Solberg LA, Strong JP. Risk Factors and atherosclerotic lesions. Arteriosclerosis. 1983;3:187-198.
14. Dawber TR, Moore FE, Mann GV. Coronary heart disease in the Framinghan study. Am J Public Health. 1997;47:4-24.
15. Murray CJ, Lopez AD, Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: An update. N Engl J Med. 1986;314:488-500.
16. Berensorn G, Srinivasan S, BaoW, Newman W, for the Bogalusa Heart Study. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. N Engl J Med. 1998;338:1650-1656.
17. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, et al. Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth: The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000.20:1998–2004.
18. Knoflach M, Kiechl S, Kind M, Said M. Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Young Males ARMY Study (Atherosclerosis Risk-Factors in Male Youngsters). Circulation. 2003;108:1064-1069.
19. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. Circulation. 1986;74:1399-1406.
20. Poli A, Tremoli E, Colombo A, et al. Ultrasonographic measurement of the common artery wall thickness in hypercholesterolemic patients: A new model for the quantitation and follow up of preclinical atherosclerosis. Atherosclerosis. 1988;7:253-261.
21. Bots ML, van Meurs JCHM, Grobbee DE. Assessment of early atherosclerosis: A new perspective. J Drug Res. 1991;16:150-154.
22. Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: Definition and operational criteria. Stat Med. 1989;8:431-440.
23. WittesJ, Lakatos J, Probsstfield J. Surrogate endpoints in clinical trials. Stat Med. 1989;8:415-425.
24. Boissel J-P, Collet J-P, Moleur P. Surrogate endpoints: A basis for rational approach. Eur J Pharmacol. 1992;42:235-244.
25. Demol P, Weihraun TR. Surrogate endpoints: Their utility for evaluating therapeutic efficacy in clinical trials. Applied Clinical Trials. 1998;7:46-56.

26. Hennerici M, Neuerburg-Heusler D. Vascular diagnosis with ultrasound. Stuttgar & New York: Thieme; 1998.

27. De Groot E, Hovingh K, Wiegman A, et al. Mesurement of Arterial Wall Thickness as a Surrogate Marker for Atherosclerosis. Circulation. 2004;109(Suppl):III33-III38.

28. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. Circulation. 2002;96:1432-1437.

29. Hollander M, Bots Ml, Del Sol Al, et al. Carotid plaques increase the risk of stroke and subtypes of cerebral infarction in asymptomatic elderly: The Rotterdam Study. Circulation. 2002;105:2872-2877.

30. ARIC Investigators. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: The Atherosclerosis Risk in communities (ARIC) Study. 1987-1993. Am J Epidemiol. 1997;146:483-494.

31. Heiss G, Sharrett Ar, Barnes R, et al. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: Assosiciation with cardiovascular risk factors in the ARIC study. Am J Epidemiol. 1991;134:250-256.

32. Bond MG, Barnes RW, Riley WA, et al. High resolution B-mode ultrasound scanning methods in the Atherosclerosis Risk in communities Study (ARIC). J Neuroimaging. 1991;1:68-73.

33. Howard G, Sharred AR, Heiss G, et al. Carotid artery intima-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. Stroke. Stroke. 1993;24:1297-1304.

34. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as risk factor for myocardial infarction and stoke in older adults. N Engl J Med. 1999;340:14-22.

35. Jukema JW, Bruschke AVG, van Boven AJ, et al, on behalf of the REGRESS study group. Effects of the lipid lowering by pravastatin on progression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels: The Regression Growwth Evaluation Statin Study (REGRESS). Circulation. 1995;91:2528-2540.

36. De Groot E, Jukema JW, et al. B mode ultrasound assessment of pravastatin treatment effect on carotid and femoral artery walls and its correlations with coronary angiographic findings: A report of the REGRESS. J Am Coll Cardiol. 1998;31:1561-1567.

37. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forse´n B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care. 20001;24:683-689.

38. Lakka H-M, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA. 2002;288:2709-2716.

39. Reaven GM. Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37:1595-1607.

40. Reaven G. The metabolic Syndrome or theinsulin resistance syndrome? Diferent names, different comceps and different goals. Endocrinol Metab Clin North Am. 2004;33:283-303.

41. Bonora E, Targher G, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, et al. The metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. Diabet Med. 2003;52-58.

42. Reilly M, Rader D. The Metabolic Síndrome More Than the Sum of Its Parts? Circulation. 2003;108:1546-1551.

43. Thorn L, Forsblom C, Fagerudd J, Thomas M, On behalf of The Finndiane Study. Diabetes Metabolic Syndrome in Type 1, Association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). Diabetes Care. 2005;28:2019-2024.

44. Paoli M, Pereira A. Síndrome metabólico en el niño y el adolescente. Rev Venez Endocrinol Metab. 2006;4:3-14.

45. Gunczler P. Alteraciones en el metabolismo lipídico y del sistema cardiovascular en la diabetes infanto juvenil. Rev Venez Endocrinol Metab. 2006;4:36-39.

46. Pozilli P, Palermo A, Manfrini S, et al. IMDIAB Group. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Type 1 Diabetes. Diabetes. 2006;Suppl(1):A233.

47. Pambianco G, Costacou T, Orchard T. How best to identify those Type 1 diabetic subjects at risk for major complications: Insuline resistance, Metabolic Syndrome and Microalbuminuria. Diabetes. 2006;Suppl(1):A224.

48. Olivera A, Silva A, Olivera A, Almeida M. Insulina resistance and Metabolic Syndrome in Northeastern Brazilian Children and Adolescents. Diabetes. Suppl (1) A223.

49. Lee J, Gurney J. Prevalence of insulin resistance in U.S. Adolescents. Diabetes. 2006;Suppl(1):A929.

50. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT). The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent

Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 1993;329:977-986.

51. DCCT. Retinopaty and Nephropaty in Patients with Type 1 Diabetes Four years After a Trial of Intensive Therapy. N Engl J Med. 2000;342:381-389.

52. DCCT. Intensive Diabetes Therpy and Carotid Intima-Media Thicknes in Type 1 Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 2003;348:2294-2303.

53. Nathan D, Lachin J, Cleary P, et al. Intensive Diabetes Therapy and Carotid Intima-Media Thickness in Type 1 Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 2003;348:2294-2303.

54. DCCT. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. N Engl J Med. 2005;355:2643-2653.

55. Chacin L. Neuropatía autonómica diabética. Nuevo método diagnóstico. Archivos del Hospital Vargas. 1981;23:17-42.

56. Vinik A, Anahit, M. Diabetic Neuropathies. Med Clin North Am. 2004;88:947-999.

57. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. Ophthalmology. 2003;110:1677-1682.

58. Doobay AV, Anand SS. The sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: A systematic review. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:1-7.

59. Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: A cohort study. BMJ. 1996;313:1440-1444.

60. McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. Atherosclerosis. 1991;87:119-128.

61. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. JAMA. 270:465-469.

62. Vogt MT, McKenna M, Wolfson SK, Kuller LH. The relationship between ankle brachial index, other atherosclerotic disease, diabetes, smoking and mortality in older men and women. Atherosclerosis. 1993;101:191-202.

63. Newman AB, Tyrrell KS, Kuller LH. Mortality over four years in SHEP participants with a low ankle-arm index. J Am Geriatr Soc. 1997;45:1472-1478.

64. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, et al. Ankle-arm index as a predictor of CVD and mortality in the Cardiovascular Health Study: The Cardiovascular Health Study Group. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999;19:538-545.

65. Wild S, Byrne C, Smith F. Low Ankle-Brachial Pressure Index Predicts Increased Risk of Cardiovascular Disease Independent of the Metabolic Syndrome and Conventional Cardiovascular Risk Factors in the Edinburgh Artery StudyDiabetes Care. 2006;29:637-642.

66. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7). Full Report. NHLBI. NIH. 2004.

Med Interna (Caracas) 2007;23(1):77-81

Arteritis de Takayasu

María Fernanda Ollarves, Isaías Figueroa, Salvatore Verlezza, Trina Navas, Eva E. de Sekler

RESUMEN

La arteritis de Takayasu es una enfermedad inflamatoria crónica, idiopática, que afecta principalmente los grandes vasos como la aorta. Los hallazgos clínicos generalmente reflejan la isquemia resultante de la estenosis progresiva de las arterias. Ocurre con mayor frecuencia en mujeres durante la edad reproductiva. Se presenta el caso en una paciente femenina de 20 años quien ingresó al Hospital General del Oeste (Caracas, Venezuela) con clínica de ACV en hemisferio cerebral izquierdo, con hemiparesia derecha, parálisis facial central derecha y disartria. El laboratorio sólo mostró anemia microcítica hipocrómica y el resto estaba dentro de límites normales. Rx de tórax, ECG, estudio de líquido cefalorraquídeo y TC de cráneo en las primeras 24 horas normales. La resonancia magnética cerebral mostró la hipoplasia del sifón carotídeo izquierdo y TC de cráneo, 13 días después del inicio de la clínica mostró un evento isquémico adyacente al núcleo caudado izquierdo con extensión al lóbulo parietal. En vista de estos hallazgos se realizó angiografía de 4 vasos que mostró anomalía a nivel del cayado aórtico: atrofia del origen de la arteria carótida izquierda y estenosis parcial de la arteria subclavia izquierda, con lo cual y según los criterios diagnósticos de la American College of Rheumatology se hizo el diagnóstico de arteritis de Takayasu.

Palabras clave: Arteritis. Takayasu.

ABSTRACT

Takayasu´s arteritis is a chronic, inflammatory and idiopathic disease that affects mainly large arteries like the aorta. The clinical findings reflect the ischaemia resulting from the progressive narrowing of the compromised vessels. We report a 20-year old female patient who was admitted to the Hospital General del Oeste (Caracas, Venezuela) with stroke of the left brain hemisphere. Her lab tests were normal, except for hypochromic microcitic anaemia. Chest x-rays, EKG, spinal fluid and brain CT were normal. MRI showed a left hypoplastic carotid siphon. Thirteen days after admmision the CT showed an ischemic event adjacent to the left caudate nucleus, which extended to the parietal lobe. A four vessel angiography was performed with the following findings: atrophic origin of the left carotid artery and partial stenosis of left subclavian artery, all of which met the diagnostic criteria of Takayasu´s arteritis by the American College of Rheumatology.

Key words: Arteritis. Takayasu.

INTRODUCCIÓN

La arteritis de Takayasu forma parte de las vasculitis sistémicas que son enfermedades raras caracterizadas por la infiltración inflamatoria y necrosis de los vasos sanguíneos, que llevan a una importante morbimortalidad por su espectro de afección multiorgánica.

Aparentemente se describió en países asiáticos y se estima una incidencia de 2.6 casos por millón de personas por año en EE.UU[1].

Se presenta más frecuentemente en Japón, sur este de Asia, India y México. Se evidencia sobre todo entre la segunda y tercera década de la vida, 80 % entre los 11 y 30 años[2].

Puede ser asintomática o llegar hasta manifestaciones neurológicas catastróficas. Los síntomas no específicos incluyen fiebre, diaforesis nocturna,

mialgias, pérdida de peso y artralgias. Los síntomas de isquemia son variados y se deben a estenosis o a formación de trombos en las arterias afectadas, con destrucción progresiva de la media de la pared arterial conduciendo a la formación de aneurismas y en muchos casos la ruptura de las arterias involucradas. Los hallazgos más característicos son disminución o ausencia de pulsos en 84 % - 96 % de los pacientes, asociado a discrepancias en la tensión arterial. Hay soplos en 80 % - 94 % de los pacientes, afectando principalmente las carótidas, subclavias y vasos abdominales. La hipertensión se presenta en 33 % - 83 % de los pacientes, reflejando estenosis de la arteria renal, que se ve en el 28 % - 75 % de los casos. La retinopatía se ve en más del 37 % de los pacientes. Los hallazgos neurológicos son secundarios a hipertensión y/o isquemia, incluyendo convulsiones, síncope y amaurosis[3].

Diagnóstico

Criterios diagnósticos de arteritis de Takayasu propuestos por el *American College of Rheumatology* (1990), con sensibilidad de 90,5 % y especificidad de 97,8 %4,7.

1. Edad menor de 40 años.
2. Claudicación de extremidades.
3. Disminución de los pulsos.
4. Diferencias de TA de un miembro a otro.
5. Soplos.
6. Angiografía anormal.

Se requieren 3 o más criterios para la clasificación diagnóstica.

La angiografía es el patrón de oro para la demostración de anomalías anatómicas vasculares[3].

Los criterios de actividad de la enfermedad son[5]:

1. Síntomas sistémicos (fiebre, mialgias).
2. VSG acelerada.
3. Síntomas de isquemia o inflamación.
4. Hallazgos angiográficos típicos.

Tratamiento

Médico:

- Esteroides, con los cuales se logra hasta en el 60 % de los casos la remisión de la enfermedad[6].
- Inmunosupresores: ciclofosfamida, azatioprina, metotrexate.

Quirúrgico:

- Dilatación con balón mediante angioplastia transluminal.
- *Stents* medicados[8].
- Reconstrucción arteria[13].

Presentación del caso

Paciente femenina de 20 años de edad, estudiante, ingresada al Servicio de Medicina 2 del Hospital General del Oeste en Caracas, por presentar de forma súbita el 22.12.05 cefalea frontal pulsátil de fuerte intensidad, asociada a pérdida de la fuerza muscular en hemicuerpo derecho y desviación de rasgos faciales a la izquierda. Concomitantemente disartria.

Antecedentes personales y familiares no contributorios. Examen funcional: menarquía a los 15 años, ciclos 3:30, 0G, FUR: 22.12.05.

Examen físico: paciente en regulares condiciones generales, afebril, eupneica. Frecuencia cardíaca 80 por minuto, tensión arterial 120/60 mmHg, IMC 20, 8. Sin soplos a la auscultación de cráneo ni órbitas. Pupilas isocóricas, normorreactivas a la luz, movimientos oculares conservados, fondo de ojo normal. Cuello móvil, se evidenció frémito carotídeo bilateral de predominio izquierdo, disminución de amplitud del pulso carotídeo izquierdo y soplo carotídeo bilateral a predominio del lado izquierdo. Tórax normal, ruidos cardíacos rítmicos y regulares, sin soplos. Pulsos periféricos asimétricos en miembros superiores con disminución de la amplitud del radial y braquial izquierdo con respecto al contralateral. Abdomen normal. Neurológico: consciente, orientada en tiempo,

espacio y persona, lenguaje coherente, disartria leve. Parálisis de séptimo par derecho. Reflejos osteotendinosos II/IV, fuerza muscular en hemicuerpo izquierdo V/V, y IV/V en hemicuerpo derecho. Marcha estable, sin ataxia. Sensibilidad superficial y profunda conservadas.

Paraclínicos: anemia microcítica normocrómica, con cuenta blanca normal y química normal. HIV y VDRL no reactivos. VSG 30 mm y PCR negativa. El 24.12.06 se realizó punción lumbar y el LCR resultó normal. El 17.01.06 se practicó perfil inmunológico: anticuerpos antinucleares, C4, C3, CH-50, Anti-DNA y ANCA, todos negativos. Serología para virus Herpes Simplex, CMV y EBV con IgG positivas e IgM negativas (infección pasada). Examen de orina normal. Rx de tórax y ECG normales.

Estudios de imagen: El 22.12.05 se realiza TC cerebral: normal. El 28.12.05 RM cerebral reporta imagen de ACV probablemente tromboembólico en territorio de arteria cerebral media izquierda, involucrando los núcleos de la base izquierdos, incluyendo a la cabeza del núcleo caudado, el núcleo lenticular izquierdo y el brazo anterior de la cápsula interna.

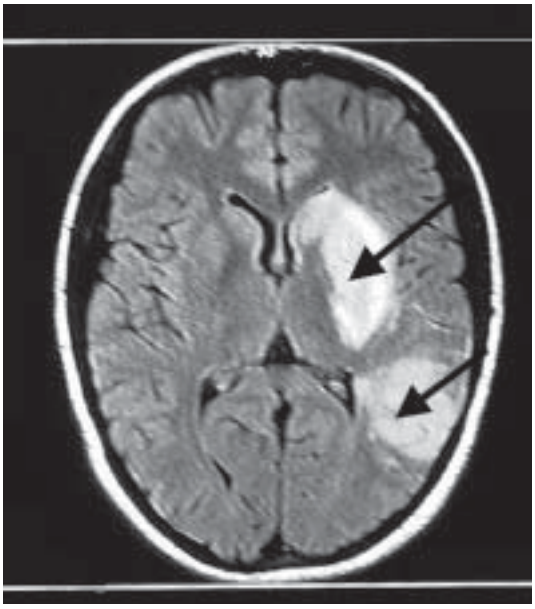


Figura 1. RM cerebral.

La angiorresonancia cerebral concluye en una hipoplasia a nivel del sifón carotídeo izquierdo observando el manejo del flujo de un 90 % a 95 % del circuito anterior por el sifón carotídeo derecho el cual se encuentra dilatado. También hay hipoplasia de llenamiento a nivel de arteria cerebral izquierda con disminución de la territorialidad visible en comparación a la homólogo contralateral.

En vista de estos hallazgos se solicita nueva TC cerebral y angiografía cerebral de 4 vasos. La TC de cráneo del 04.01.06 reporta área hipodensa adyacente al núcleo caudado izquierdo con extensión al lóbulo parietal en relación a evento isquémico en fase subaguda (Figura 3). La angiografía cerebral concluyó: anomalía congénita a nivel del cayado aórtico: atrofia del origen de la arteria carótida izquierda y estenosis parcial de la arteria subclavia izquierda (Figura 4 y 5).

Con todos estos hallazgos y basados en los criterios diagnósticos revisados según el *American College of Rheumatology*, se realizó el diagnóstico de arteritis de Takayasu[4].

Tratamiento: se inició tratamiendo con prednisona 50 mg vía oral al día, con recuperación progresiva de fuerza muscular y mejoría de la disartria. Actualmente recibe fisioterapia del lenguaje y motora de forma regular.

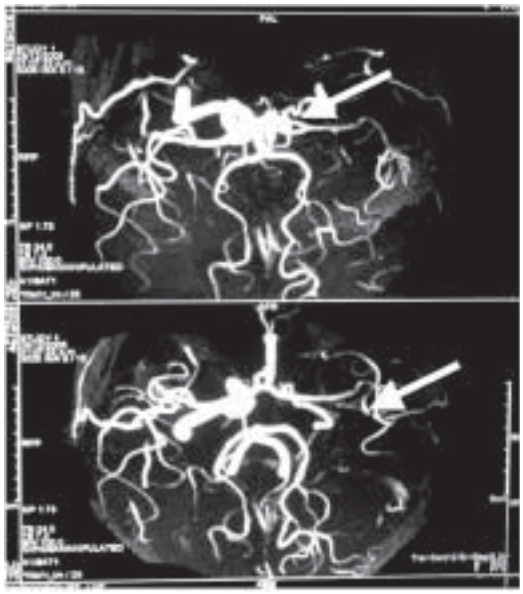


Figura 2. Angiorresonancia-Disminución de flujo de carótida izquierda.

Figura 3. TC cerebral.

Figura 4. Angiografía de 4 vasos - Atrofia del origen carótida izquierda.

Figura 5. Angiografía de 4 vasos – Disminución calibre vascular.

Como tratamiento definitivo se plantea como posibilidad terapéutica la colocación de *stent* a nivel de la subclavia izquierda y eventual revascularización endovascular de la carótida común izquierda. Igualmente se debe reevaluar con nueva angiografía la carótida interna derecha.

REFERENCIAS

1. Diaz AR, Milano V A, et al. Estenosis severa bilateral de arterias carótidas y subclavias debido a arteritis de Takayasu. Centro Nacional de Enfermedades Reumáticas, Servicio de Reumatología y Unidad de Hemodinamia, Servicio de Radiología Intervencionista, Hospital Universitario de Caracas.
2. Weyand CM, Goronzy JJ. Medium and large vessel vasculitis. N Engl J Med. 2003;349:160-169.
3. Jhonston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu's Arteritis: A review. J Clin Pathol. 2002;55:481-486.
4. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990. Criteria for the classification of Takayasu's arteritis: Arthritis Rheum. 1990;33:1129-1134.
5. Kerr G, Hallahan C, Hoffman GS, et al. Takayasu's Arteritis. Ann Intern Med. 1994;120:919-929.
6. Kerr GS, Hallahan CW, et al. Takayasu´s Arteritis. Ann Internal Med. 1994;120(11):919-929.
7. Jhonston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu's Arteritis: A review. J Clin Pathol. 2002;55:481-486.
8. Hadman N, Calderón LI, et al. Enfermedad de la arteria carótida común bilateral en la arteritis de Takayasu. Rev Colombiana Cardiol. 2004;11(5):251-258.
9. Hall S, Buchbinder R. Takayasu's arteritis. Rheum Dis Clin North Am. 1998;16:411-422.

Med Interna (Caracas) 2007;23(1):82-87

Índice acumulativo de tablas de contenido, materias y autores
Med Interna (Caracas) Volumen 22, 2006

Rogelio Pérez D'Gregorio

TABLAS DE CONTENIDO

Med Interna (Caracas) 2006;22(1):1-80

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES..... II
EDITORIAL
La necesidad de la recertificación como expresión de un internista actualizado
Gustavo Villasmil, Trina Navas 1
ARTÍCULO DE REVISIÓN
Diagnóstico molecular en la práctica clínica
Aída Falcón de Vargas..... 3
MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD
Modelo socio-cognitivo: Teoría educativa y de diseño curricular
Mario J. Patiño Torres 17
GALERÍA DE IMÁGENES CLÍNICAS
1. Eritema nodoso.
2. Melanoma.
Juan José Daza R 41
TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN
1. Utilidad de la biopsia y cultivo de médula ósea en el diagnóstico de histoplasmosis y tuberculosis de pacientes con SIDA
Carlos A. Moreno Chacón, Nayrin A. Súnico Boada, Elizabeth Hernández..... 42
2. Nefropatía por inmunoglobulina A. Estudio clínico-epidemiológico de pacientes diagnosticados por biopsia renal
Jorge R. Domínguez M, Mayra A. Guerrero L, Jorge Domínguez B, José Atahualpa Pinto 53
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MEDICINA INTERNA EN VENEZUELA
1. Nivel de conocimiento sobre la osteoporosis en sujetos masculinos
Constantino Ramez, Jorge Cedeño T., Luzmarina Marcano, Gregorio Riera-Espinoza, Eliana Caiafa, Steven Ayesa, Eliomar Cabrera, Mariangela Blanco, Alida Belandria..... 66
PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS
Miopatía severa y rabdomiolisis por estatinas.
Asdrúbal Fajardo, Carlos Mosquera, Karla Cárdenas, Juan Manuel Guevara, Giusepina Brachita, Susan Ruesta..... 70
ÍNDICE ACUMULATIVO DE TABLAS DE CONTENIDOS, MATERIAS Y AUTORES. VOLUMEN 21, Nº 1-4, AÑO 2005
Rogelio Pérez D'Gregorio 75

Med Interna (Caracas) 2006;22(2):81-168

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES II
EDITORIAL
Eva Essenfeld de Sekler..... 81
HISTORIA Y BIOGRAFÍA DOCUMENTADAS DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA
Israel Montes de Oca, Alberto Leamus, Eddie Kaswan, Pedro Armas 82
GALERÍA HISTÓRICA DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA 105
El internista en la enseñanza médica de pregrado
Roberto Ochoa Iturbe 107
Perspectiva de la educación médica de posgrado de medicina interna en Venezuela
Mario J. Patiño Torres, Carlos A. Moros Ghersi..... 110
Las Jornadas de Egresandos de los Posgrados de

Medicina Interna como evidencia de la Investigación del Médico Internista
Eva Essenfeld de Sekler, Trina Navas..... 132
Estándares en la educación médica de posgrado
María Evelyn Monsalve, Ángela Ceglia, Ingrid von der Osten, Grecia Marcano..... 152
El internista como recurso en el sistema de salud venezolano
Ramón Castro Álvarez, Virginia Salazar de Silva 165

Med Interna (Caracas) 2006;22(3):169-230

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES II
EDITORIAL
Proyección de la SVMI hacia la Comunidad
Trina Navas Blanco, Mario Patiño Torres 169
ARTÍCULO DE REVISIÓN
Bases moleculares de las enfermedades renales
Bladimiro A Falcón Pérez, Ninfa Guevara 171
MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD
Sexagésimo aniversario del primer rociamiento con DDT en Venezuela
José Miguel Avilán Rovira 180
GALERÍA HISTÓRICA DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA 184
TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN
Niveles de zinc y coeficiente talla/edad en adolescentes embarazadas
María del P Mateo, José R López Gómez 185
Ictus isquémico agudo: valor pronóstico del ácido úrico y la homocisteína
Rita E Carrero M, Ana C Fernándes F, Carmen Y Zambrano Z, Marcos L Troccoli 192
Disfunción ventricular izquierda en diabéticos
Maritza Cifuentes, Alida M Navas C..... 200
Epidemiología de la neumocistosis
Karina Casanova P, Alejandro Sáez R, Trina Navas B, Vera Reviakina, Mercedes Panizo, Doris Chiriboga 207
PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO
Leishmaniasis, sarcoma de Kaposi y strongyloidiasis en paciente con SIDA
Jefferson Salas, Elizabeth Hernández, Dalila Marcano, Lucía Améndola, Roberto Ochoa 227

Med Interna (Caracas) 2006;22(4):231-292

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES II
Mario Ogni Cechini. In Memoriam
Ramón Castro 231
EDITORIAL
XIV Congreso
Ramón Castro..... 233
GALERÍA HISTÓRICA DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA.
Expresidentes..... 235
ARTÍCULO DE REVISIÓN
Aproximación general al paciente intoxicado
Martín Nieves Arcila..... 236
MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD
Dengue en América Latina y Venezuela
José Félix Oletta L 247
TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN
Relación entre degeneración grasa del hígado e insulinorresistencia
Roselena Paredes Marshall, Salvatore Verlezza.. 259
Violencia doméstica en estudiantes de secundaria de Maturín, Venezuela
Barbara Carrera Milares, Rosa Gonzalez 270
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MEDICINA INTERNA EN VENEZUELA
Diabetes mellitus gestacional en una población
Pedro L Márquez M, Julmery J Cermeño V, Ruth M Febres A,Isabel E Mora P, Gloria Neda B.. 284
PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS
Tratamiento esteroideo en síndrome de reconstitución inmune a tuberculosis en un paciente con SIDA
Jefferson Salas, Elizabeth Hernández, Dalila Marcano, Lucía Améndola, Roberto Ochoa.... 289

ÍNDICE DE MATERIAS

A

Aproximación general al paciente intoxicado. 2006;22(4):236-246

B

Bases moleculares de las enfermedades renales. 2006;22(3):171-179

C

Cultivo de médula ósea. 2006;22(1):42-52

D

Dengue en América Latina y Venezuela. 2006;22(4):247-258
Diabetes mellitus gestacional en una población. 2006;22(4):284-288
Diagnóstico molecular en la práctica clínica. 2006;22(1):3-16
Diseño curricular. 2006;22(1):17-40
Disfunción ventricular izquierda en diabéticos. 2006;22(3):200-206

E

Editoriales. 2006;22(2):81
- La necesidad de la recertificación como expresión de un internista actualizado. 2006;22(1):1-2
- Proyección de la SVMI hacia la Comunidad. 2006;22(3):169-170
- XIV Congreso. 2006;22(4):233-234

Educación médica de posgrado en Medicina Interna. 2006;22(2):110-131
Epidemiología de la neumocistosis. 2006;22(3):207-226
Estándares en la educación médica de posgrado. 2006;22(2):152-164

G

Galería de imágenes clínicas.
- Eritema nodoso. 2006;22(1):41
- Melanoma. 2006;22(1):41

Galería histórica de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.
- Baldó JI. 2006;22(2):105-106
- Benaím Pinto H. 2006;22(2):105
- España JM. 2006;22(3):184
- García Maldonado L. 2006;22(2):106
- Kaswan E. 2006;22(4):235
- Leamus A. 2006;22(4):235
- Machado GH. 2006;22(3):184
- Montes de Oca I. 2006;22(4):235
- Moros Ghersi CA. 2006;22(4):235
- Ruiz Rodríguez JM. 2006;22(2):105
- Soto Sánchez R. 2006;22(3):184
- Starosta A. 2006;22(3):184

H

Histoplasmosis y SIDA. 2006;22(1):42-52
Historia y biografía documentadas de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. 2006;22(2):82-104

I

Ictus isquémico agudo: valor pronóstico del ácido úrico y la homocisteína. 2006;22(3):192-199
Indice acumulativo de tablas de contenidos, materias y autores. volumen 21, Nº 1-4, año 2005. 2006;22(1):75-80
Inmunoglobulina A. Nefropatías. 2006;22(1):53-65
Internista como recurso en el sistema de salud venezolano. 2006;22(2):165-168
Internista en la enseñanza médica de pregrado. 2006;22(2):107-109

J

Jornadas de Egresandos de los Posgrados de Medicina Interna como evidencia de la Investigación del Médico Internista. 2006;22(2):132-151

L

Leishmaniasis, sarcoma de Kaposi y strongyloidiasis en paciente con SIDA. 2006;22(3):227-230

M

Mario Ogni Cechini. In Memoriam. 2006;22(4):231-232
Miopatía severa y rabdomiolisis por estatinas. 2006;22(1):70-74
Modelo socio-cognitivo: Teoría educativa y de diseño curricular. 2006;22(1):17-40

N

Nefropatía por inmunoglobulina A. Estudio clínico-epidemiológico de pacientes diagnosticados por biopsia renal. 2006;22(1):53-65
Nivel de conocimiento sobre la osteoporosis en sujetos masculinos. 2006;22(1):66-69
Niveles de zinc y coeficiente talla/edad en adolescentes embarazadas. 2006;22(3):185-191

O

Ogni Cechini Mario. In Memoriam. 2006;22(4):231-232
Osteoporosis en sujetos masculinos. 2006;22(1):66-69

P

Perspectiva de la educación médica de posgrado de medicina interna en Venezuela. 2006;22(2):110-131

R

Relación entre degeneración grasa del hígado e insulinorresistencia. 2006;22(4):259-269

S

Sexagésimo aniversario del primer rociamiento con DDT en Venezuela. Avilán Rovira JM. 2006;22(3):180-183
SIDA.
- Utilidad de la biopsia y cultivo de médula ósea en el diagnóstico de histoplasmosis y tuberculosis. 2006;22(1):42-52
- Tratamiento esteroideo en síndrome de reconstitución inmune a tuberculosis. 2006;22(4): 289-292

Síndrome de reconstitución inmune a tuberculosis en un paciente con SIDA. 2006;22(4):289-292

T

Tratamiento esteroideo en síndrome de reconstitución inmune a tuberculosis en un paciente con SIDA. 2006;22(4):289-292
Tuberculosis y SIDA. 2006;22(1):42-52

U

Utilidad de la biopsia y cultivo de médula ósea en el diagnóstico de histoplasmosis y tuberculosis de pacientes con SIDA. 2006;22(1):42-52

V

Violencia doméstica en estudiantes de secundaria de Maturín, Venezuela. 2006;22(4):270-283

Z

Zinc en aolescentes embarazadas. 2006;22(3):185-191

ÍNDICE DE AUTORES

A

Améndola L. 2006;22(3):227-230
Améndola L. 2006;22(4):289-292
Armas P. 2006;22(2):82-104
Atahualpa Pinto J. 2006;22(1):53-65
Avilán Rovira JM. 2006;22(3):180-183
Ayesa S. 2006;22(1):66-69

B

Belandria A. 2006;22(1):66-69
Blanco M. 2006;22(1):66-69
Brachita G. 2006;22(1):70-74

C

Cabrera E. 2006;22(1):66-69
Caiafa E. 2006;22(1):66-69
Cárdenas K. 2006;22(1):70-74
Carrera Milares B. 2006;22(4):270-283
Carrero-M RE. 2006;22(3):192-199
Casanova-P K. 2006;22(3):207-226
Castro Álvarez R. 2006;22(2):165-168
Castro R. 2006;22(4):231-232
Cedeño T J. 2006;22(1):66-69
Ceglia A. 2006;22(2):152-164
Cermeño-V JJ. 2006;22(4):284-288
Chiriboga D. 2006;22(3):207-226
Cifuentes M. 2006;22(3):200-206

D

Daza-R JJ. 2006;22(1):41
Dominguez-B J. 2006;22(1):53-65
Domínguez-M JR. 2006;22(1):53-65

E

Essenfeld de Sekler E. 2006;22(2):132-151
Essenfeld de Sekler E. 2006;22(2):81

F

Fajardo A. 2006;22(1):70-74
Falcón de Vargas A. 2006;22(1):3-16
Falcón Pérez. 2006;22(3):171-179
Febres-A RM. 2006;22(4):284-288
Fernándes-F AC. 2006;22(3):192-199

G

Gonzalez R. 2006;22(4):270-283
Guerrero-L MA. 2006;22(1):53-65
Guevara JM. 2006;22(1):70-74
Guevara N. 2006;22(3):171-179

H

Hernández E. 2006;22(1):42-52
Hernández E. 2006;22(3):227-230
Hernández E. 2006;22(4):289-292

J

Jefferson Salas J. 2006;22(3):227-230
Jefferson Salas J. 2006;22(4):289-292

K

Kaswan E. 2006;22(2):82-104

L

Leamus A. 2006;22(2):82-104
López Gómez JR. 2006;22(3):185-191

M

Marcano D. 2006;22(3):227-230
Marcano D. 2006;22(4):289-292
Marcano G. 2006;22(2):152-164
Marcano L. 2006;22(1):66-69
Márquez-M PL. 2006;22(4):284-288
Mateo MP. 2006;22(3):185-191
Monsalve ME. 2006;22(2):152-164

Montes de Oca I. 2006;22(2):82-104
Mora-P IE. 2006;22(4):284-288
Moreno Chacón CA. 2006;22(1):42-52
Moros Ghersi CA. 2006;22(2):110-131
Mosquera C. 2006;22(1):70-74

N

Navas Blanco T. 2006;22(3):169-170
Navas T. 2006;22(1):1-2
Navas T. 2006;22(2):132-151
Navas-B T. 2006;22(3):207-226
Navas-C AM. 2006;22(3):200-206
Neda-B G. 2006;22(4):284-288
Nieves Arcila M. 2006;22(4):236-246

O

Ochoa Iturbe R. 2006;22(2):107-109
Ochoa R. 2006;22(3):227-230
Ochoa R. 2006;22(4):289-292
Oletta-L JF. 2006;22(4):247-258

P

Panizo M. 2006;22(3):207-226
Paredes Marshall R. 2006;22(4):259-269
Patiño Torres M. 2006;22(3):169-170
Patiño Torres MJ. 2006;22(1):17-40
Patiño Torres MJ. 2006;22(2):110-131
Pérez D'Gregorio R. 2006;22(1):75-80

R

Ramez C. 2006;22(1):66-69
Ramón Castro. 2006;22(4):233-234
Reviakina V. 2006;22(3):207-226
Riera-Espinoza G. 2006;22(1):66-69
Ruesta S. 2006;22(1):70-74

S

Sáez-R A. 2006;22(3):207-226
Salazar de Silva V. 2006;22(2):165-168
Súnico Boada NA. 2006;22(1):42-52

T

Troccoli ML. 2006;22(3):192-199

V

Verlezza S. 2006;22(4):259-269
Villasmil G. 2006;22(1):1-2
von der Osten I. 2006;22(2):152-164

Z

Zambrano-Z CY. 2006;22(3):192-199

La Sociedad Venezolana de Medicina Interna informa que la siguiente obra de Editorial Médica Panamericana se encuentra disponible en nuestra Biblioteca

Enfermedad de Alzheimer y otras Demencia. Edición: 3ª

AUTORES: Alberca, Román, López Pousa, Secundino
Año: 2006. Un tomo de: 636 páginas. Encuad: Cartoné. Formato: 21 x 28 cm. ISBN.: 84-7903-165-4

Comentarios

Esta nueva edición de ***Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias*** está dividida en cuatro grandes apartados. El primero trata los aspectos generales y se ha prestado especial atención a la descripción del "continuum" que existe desde el envejecimiento a la demencia, con la introducción de un capítulo sobre aspectos clínicos del envejecimiento cognitivo y otro sobre el deterioro cognitivo leve. También se ha modificado la parte del diagnóstico clínico y las escalas o test a emplear en la demencia, para adecuarlo a la labor del neurólogo general. Por supuesto se discuten otros aspectos, como la clasificación, el diagnóstico, problemática legal y tratamiento no farmacológico.

La segunda parte se dedica a las demencias degenerativas, y de forma especial; a la enfermedad de Alzheimer. Se revisan las nuevas aportaciones respecto a su epidemiología, patogenia y fisiopatología. Se ha modificado la estructura del capítulo sobre su expresión clínica, porque se han incluido aquí la heterogeneidad y las formas focales de esta demencia. La sección sobre demencias de comienzo focal se ha suprimido como tal, porque suponía una visión sindrómica que hoy carecía de razón de ser, de forma que la sección se dedica en exclusiva a la demencia frontotemporal (y a las tautopatías) e incluye la demencia frontal y las afasias primarias progresivas. Por el mismo motivo se ha obviado la noción de demencias subcorticales, y en la nueva sección, cada uno de los capítulos trata una a una las restantes demencias degenerativas o primarias, sin prejuzgar su origen cortical o subcortical, tal como sucede con la demencia con cuerpos de Lewy, la demencia de la enfermedad de Parkison, la demencia de la degeneración córtico-basal, la demencia de la corea de Huntington, etcétera.

La tercera parte se ocupa de las demencias vasculares, su concepto, clasificación, epidemiología y subtipos, diagnóstico y tratamiento en cada uno de ellos. Finalmente, en la cuarta parte se hace referencia a las demencias sintomáticas, un problema que se suele descuidar, pero que da cuenta de no pocas demencias y que se debe manejar con soltura porque implica diagnósticos y tratamientos alejados de lo habitual en estas enfermedades.

Contenido

I. Generalidades

II. Demencias degenerativas primarias

A. La enfermedad de Alzheimer.

B. Las demencias frontotemporales.

C. Otras demencias degenerativas.

III. Deterioro Cognitivo de origen vascular.

IV. Demencias sintomáticas.