



Sociedad
Venezolana de Medicina Interna

Junta Directiva Nacional
2007 - 2009

Presidente
MARIO J. PATIÑO TORRES

Vicepresidente
JOSÉ A. PAREJO A.

Secretaria General
MARÍA E. MONSALVE

Tesorera
MARITZA DURAN

Secretaria de Actas
GRACE GIESEN

Bibliotecaria
MARÍA INÉS MARULANDA

Vocales
MARÍA A. VARGAS G.
MIGUEL ÁNGEL CONTRERAS
ERNESTO RONDÓN.
SALVATORE VERLEZZA
LUÍS VÁSQUEZ

REVISTA ÓRGANO OFICIAL

EDITORA
EVA ESSENFELD DE SEKLER

Comité de Redacción
CARLOS A. MOROS GHERSI
ROBERTO OCHOA
MARCOS TROCCOLI
RAMÓN CASTRO ÁLVAREZ
TRINA NAVAS BLANCO
VIRGINIA SALAZAR
MARÍA INES MARULANDA
HECTOR MARCANO
AÍDA FALCÓN DE VARGAS

Consejo consultivo permanente
Presidentes de los Capítulos

Sociedad Venezolana de Medicina Interna
Av. Francisco de Miranda, Edificio Mene Grande, Piso 6 - Oficina 6-4
Teléfonos: 285.0237 y 285.4026 (telefax),
Caracas 1010 - Venezuela
e-mail: medicinainterna@cantv.net
www.svmi.org.ve

Administración y Edición

TIPS IMAGEN Y COMUNICACIÓN 1967, C.A.
Telf. (+58-212) 753.6168/8285
Fax: (+58-212) 753.6519
e-mail: redacción@tipsinformativos.com

Revista indexada en la Base de Datos
LILACS
Miembro de ASEREME
Depósito legal: pp198502DF405
ISSN: 0798-0418

Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana de
Medicina Interna

Volumen 23

Nº 3

2007

CONTENIDO

EDITORIAL

Espacios de participación en la Sociedad Venezolana de Medicina Interna
Mario Patiño Torres..... 151

ARTICULO DE REVISIÓN

Ictus Hemorrágico
Marcos Troccoli, Carmen Zambrano, Joao de Freitas,
Mercedes Trespalacios..... 153

MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA y COMUNIDAD

Ponencia Central del XIV Congreso Venezolano de Medicina Interna:

I. Eficacia y eficiencia del Internista en el Sistema de Salud.

La experiencia mundial

Marisol Sandoval de Mora..... 167

II. El Ejercicio del Médico Internista en nuestro país. Experiencia de

Maracaibo, nuevo modelo de gestión en el Hospital General del Sur

Florencio Jiménez..... 174

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

1. La elaboración de una Norma de Práctica Clínica como estrategia de aprendizaje significativo en Medicina Interna. El caso del Decanato de la Universidad Centrooccidental "Lisandro Alvarado"

José Martínez Espinoza, Federico Arteta Bracamonte, Emma Armanie Cabral..... 177

2. Niveles de óxido nítrico y antecedente familiar de hipertensión arterial

Vanesa Talis, María Tucci, Dalila Villalobos, Deliana Zapata, Amilcar Tovar..... 183

3. Efectos de la Atorvastatina sobre la expresión de FasL (CD95L) en tejido cerebral isquémico de ratas.

Andres Alvarez, Adriana Arriaga, María Eugenia Barrios, Idana Chacón, José Corado, Carlota Oria..... 190

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Enfermedad multisistémica tuberculosa

Francisco R Castro R, Anna Farina, Federico Figueredo, Milagros Arteaga, Joseida Mandasen, Yesaida Laya, Ángel Mora..... 197

Medicina Interna

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

1. Política Editorial

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

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

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

Los manuscritos que publica pueden ser de autores nacionales o extranjeros, residentes o no en Venezuela, escritos en castellano o en inglés, que pueden ser remitidos pero de preferencia entregados a la Redacción de la Revista.

Los manuscritos deben ser trabajos inéditos. Su aceptación por el Comité de Redacción implica que el mismo no ha sido publicado ni está en proceso de publicación en otra revista, en forma parcial o total. El manuscrito debe ir acompañado de una carta de solicitud firmada por el autor principal y el resto de los autores responsables del mismo. Al momento de su entrega, el solicitante debe firmar una carta-acuerdo donde reconoce el carácter inédito del manuscrito; en el mismo documento, firmado por un representante de la redacción de la Revista, la Sociedad Venezolana de Medicina Interna se compromete a responder en un plazo no mayor de 60 días hábiles a partir de esa fecha, sobre la aceptación o rechazo del mismo sometido a consideración. ENCASO de ser aceptado, en la carta-respuesta se le especificará al autor, el volumen y el número donde el artículo será publicado. El Comité de Redacción al aceptar el manuscrito, no se hace responsable del contenido expresado en el trabajo publicado. Aquellos manuscritos que no se acojan a las consideraciones indicadas, que sean rechazados por lo menos por dos árbitros que dictaminen sobre su calidad y contenido, y que no cumplan con las instrucciones que se

mencionan a continuación, no serán publicados y devueltos en consecuencia a los autores.

2. Manuscritos para la publicación

2.1. Tipos de manuscritos: La revista MEDICINA INTERNA publica editoriales, artículos de revisión, artículos originales o experiencias personales, artículos sobre Medicina Interna, Salud Pública y Comunidad, reuniones anatomoclínicas, reportes de casos clínicos, noticias de la Sociedad, cartas al editor, etc. Todo ello sin el compromiso rígido de que en cada número han de cubrirse todas y cada una de las secciones.

Cada autor debe clasificar su manuscrito en una de las siguientes categorías: artículo original o experiencia personal, nota clínica terapéutica o técnica, informes o presentación de casos clínicos, monografías o artículos de revisión bibliográficas.

2.2. Instrucciones a los autores

2.2.1. Artículos originales o experiencias personales (5 000 palabras o menos):

Trabajos de investigación clínica o experimental donde se describe un aporte relevante que puede ser total o parcial, original en su concepción o contribuir con nuevas experiencias.

Este tipo de manuscrito debe ser mecanografiado en papel tipo bond 20, tamaño carta, a doble espacio y con márgenes de 25 mm. Debe enviarse un original y dos copias con un máximo de 15 páginas, acompañado de la versión impresa del artículo en un CD y tres copias de cada figura. Todas las tablas y figuras deben ser reportadas en el texto y organizadas en número arábigos consecutivos.

Se aconseja el siguiente orden:

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

Resumen y palabras clave: El resumen no debe tener más de 200 palabras. Debe sintetizar el tipo y propósitos del estudio, pacientes-métodos, resultados y conclusiones. Se deben incluir no menos de tres ni más de diez palabras clave, utilizando para ello los términos de Medical Subject Headings (MeSH) o encabezamiento de materia médica del Index Medicus Internacional.

Introducción: Sin largos recuentos históricos ni bibliográficos, debe contener el fundamento lógico del estudio u observación y mencionar las referencias estrictamente pertinentes.

Pacientes y métodos: Debe describir claramente los criterios de selección de los pacientes objeto del estudio. Identificar los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otro investigador pueda reproducir los resultados. Se deben identificar los medicamentos y productos químicos utilizados. No usar nombres, iniciales o números de historia de los pacientes. Describir los métodos estadísticos con detalles suficientes, para que el lector pueda verificar los datos informados.

Resultados: Deben presentarse siguiendo una secuencia lógica sin describir todos los datos, excepto los más relevantes, detallados en las tablas o las ilustraciones. Las tablas deben ser mecanografiadas en hoja aparte, a doble espacio e identificadas con números arábigos. Las ilustraciones deben estar dibujadas o fotografiadas en forma profesional e identificadas con números arábigos. Las fotos deben ser en blanco y negro, bien contrastadas y con un tamaño que no exceda los 203 x 254 mm; las microfotografías deben señalar el aumento en que han sido tomadas. Las medidas de longitud, talla, peso y volumen deben expresarse en unidades del sistema métrico decimal; la temperatura en grados Celsius; los valores de presión arterial en mmHg; los valores hematológicos y bioquímicos, según el sistema internacional de unidades (SI). No utilizar más de 6 tablas, ilustraciones o fotografías.

Discusión: Haga énfasis en los aspectos nuevos e importantes del estudio y en las conclusiones que se deriven de él. Relacione las observaciones con las de otros estudios pertinentes. Establezca el nexo de las conclusiones con otros objetivos del estudio. No haga afirmaciones generales, ni conclusiones o recomendaciones, que no sean respaldadas por los resultados del estudio.

Abstract: Debe de ir precedido del título en inglés y nombre de los autores. El resumen en inglés debe tener el mismo contenido que el resumen en español. Al final del *abstract* deben colocarse las *key words* (palabras Clave en inglés).

Agradecimiento: A personas o instituciones por su colaboración en la realización del estudio.

Dirección: para solicitud de separatas y envío de correspondencia.

Referencias: Deben numerarse en forma consecutiva según el orden de aparición y reportarse como números arábigos entre paréntesis en el texto. **Para estilo de la cita ver más adelante.**

2.2.2. Las notas clínicas:

Deben tener un orden similar a los trabajos originales y a los reportes de experiencias personales pero con una extensión menor.

2.2.3. La presentación de casos clínicos (2 000 palabras o menos)

Debe ser breve y organizada de la manera siguiente: introducción, caso(s), comentarios, conclusiones y referencias bibliográficas. No se debe incluir en ese tipo de artículo una extensa revisión bibliográfica sobre el tema en cuestión.

2.2.4. Los artículos de revisión (6 000 palabras o menos):

Son solicitados directamente por el Comité de Redacción a los autores Estilo escogidos.

Los originales serán sometidos a revisión de los Árbitros que el Comité de Redacción estime pertinentes. A petición del autor, éste podrá corregir las pruebas de páginas.

Las separatas deberán solicitarse previamente a la impresión y ser sufragadas por el autor(es).

3. Estilo de las citas

Las citas bibliográficas deben hacerse siguiendo las normativas internacionales publicadas:

- 3.1. International Committe of Medical Journals Editors: Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Ann Inter Med 1997; 126:36-47.
- 3.2. Patrias K. Nacional Library of Medicine. Recommended formats for bibliographic citation. Suplement: Internet Formats (2001 July). Bethesda (MD), The Library.
- 3.3. Como citar recursos electrónicos (Consulta 30 de mayo de 1997).

<http://www.ub.es/biblio/citae-ctm> A Estival (Estivill@fbd.ub.es) y C Urbano (urbano@fbd.ub.es) Ecola Universitaria Ajordi Rubio i Balaguer de biblioteconomia i documentació.

4. Ejemplo de citas usadas con mayor frecuencia:

4.1. Artículos de revistas periódicas:

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

4.2. Referencias de libros

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

- Autores de capítulos: Christian CL. Etiologic hypotheses for systemic lupus erythematosus. En: Lahita RG, editor. Systemic Lupus Erythematosus. New York: Willey; 1987. p.65-79.

4.3. Referencias electrónicas

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

Dirección para recepción de los manuscritos: Dra. Eva Essensfeld de Sekler (Editora). Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Avenida Francisco de Miranda. Edificio Mene Grande. Piso 6, Oficina 6. Teléfono: 2854026. email: medicinainterna@cantv.net – socvmi@cantv.net

Espacios de participación en la Sociedad Venezolana de Medicina Interna

Mario Patiño Torres*

A partir del mes de Junio del año 2007, una nueva Junta Directiva asume la responsabilidad de dar continuidad a la fructífera labor de muchos hombres y mujeres del país, médicos internistas venezolanos, quienes durante ya más de 50 años han construido la valiosa historia de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna (SVMI). Producto de ese esfuerzo, con sus aciertos y desaciertos, la Sociedad Venezolana de Medicina Interna ostenta como legado un sólido patrimonio moral, académico, científico y de compromiso social.

Pertenecer a la Junta Directiva Nacional de la SVMI y de sus Capítulos debe ser una oportunidad de servicio al colectivo de médicos internistas del país, que quieren y deben reencontrarse con el sentimiento de pertenencia a la Institución, a nuestro sistema nacional de salud sin discriminación entre público y privado, a la docencia de pregrado y posgrado sin discriminar entre residencias universitarias y no universitarias, a la investigación y a nuestras comunidades en cada rincón del país donde haga vida profesional un miembro de la SVMI.

Para este próximo bienio la visión de la Junta Directiva Nacional es la de una SVMI plenamente desarrollada en los trece capítulos que la conforman y para ello su misión es promover un Plan de Gestión Nacional, que abarca nueve áreas de trabajo, con sus respectivos programas:

I. EDUCACIÓN

- a. Transformación curricular.
- b. Recertificación.
- c. PROAMI.

- d. Acreditación.
- e. Educación Médica Continua.
- f. Educación a la Comunidad.
- g. Asesoramiento en investigación.
- h. Calidad de Medicamentos.

II. EVENTOS CIENTÍFICOS

- a. Comité científico nacional
- b. Comités científicos regionales.

III. PROMOCIÓN DE LA MEDICINA INTERNA

- a. Relación con estudiantes de Pregrado y Posgrado.

IV. DOCTRINA Y REGLAMENTOS

- a. Revisión y actualización pertinente de la normativa.
- b. Compromiso Social (Declaración de Maracaibo).

V. ASPECTOS LEGALES Y FISCALES

- a. Gestión económica y manejo fiscal.

VI. COMITÉ DE MEDIOS DE INFORMACIÓN Y COMUNICACIÓN (TIC)

- a. Revista Medicina Interna (órgano oficial).
- b. Página Web: www.svmi.org.ve.
- c. Boletín Medicina Interna.

VII. GESTIÓN Y ORGANIZACIÓN

- a. Protocolizar la organización de actividades académicas, científicas, laborales y de relaciones interinstitucionales.

VIII. RELACIONES INTERINSTITUCIONALES CON CENTROS OFICIALES Y SOCIEDADES CIENTÍFICAS NACIONALES E INTERNACIONALES

IX. PREMIOS Y RECONOCIMIENTOS

* Presidente de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, 2007-2009.

En cada uno de estos programas o líneas de gestión se deben integrar uno o varios representantes por cada Capítulo junto a un coordinador nacional, constituyendo equipos de trabajo con autonomía de gestión y con rendición de cuenta trimestral en una Junta Directiva Nacional ampliada. De esta manera se abren espacios de participación para que cada vez más médicos internistas en todo el país se involucren activamente en las actividades de la Sociedad, promoviéndose el sentimiento de pertinencia a la misma. Este acercamiento de la SVMI no está limitado al médico internista ya formado, sino a los futuros médicos internistas, por lo que el programa de “promoción de la medicina interna”, tiene la tarea de aproximar la Sociedad a las escuelas de medicina de todo el país, así como a todas las residencias de postgrado de medicina interna universitarias y no universitarias, con la

esperanza de que en algún momento tengamos en la SVMI las categorías de miembros estudiantes y residentes.

Producto de un esfuerzo colectivo, para garantizar la participación y añadirle valor agregado a la SVMI, se debe mejorar los valores históricos de insolvencia de nuestros miembros inscritos, así como aumentar la captación de nuevos miembros que permita seguir consolidando a nuestra Sociedad como la única, la más grande, sólida y coherente la país, para bien de la medicina interna, los médicos internistas, el sistema de salud, las comunidades y Venezuela.

En fin, el reto es avanzar “Hacia la integración nacional de la gestión de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna”.

Ictus Hemorrágico

Marcos Troccoli*, Carmen Zambrano**, Joao de Freitas***, Mercedes Trespalacios***

El Ictus hemorrágico es una emergencia médica. Los pacientes presentan un déficit clínico severo y frecuentemente un deterioro progresivo con elevados porcentajes de morbilidad y mortalidad, por lo tanto deben ser diagnosticados en forma temprana y tratados en centros especializados.

El Ictus Hemorrágico representa el 15%-25% del total

de los Ictus. En la Tabla 1, aparece la estadística del Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani” en el último año. La estadística de mortalidad en la Unidad de Ictus de nuestro Hospital aparece en la tabla 2. En esta revisión seguiremos las definiciones de clases de recomendaciones y niveles de evidencia usados por el consejo de Ictus de la Asociación Americana del Corazón (AHA)¹.

Tabla 1.
Registro de Ictus

Marzo 2006 - Mayo 2007.				
	Isquémico Nº (%)	Hemorrágico Nº (%)	Total Nº	Total (%)
Unidad Ictus	111	41	125	42,5
Sala General	156	49	205	57,5
Total	26 (74,7)	90 (25,3)	357	100

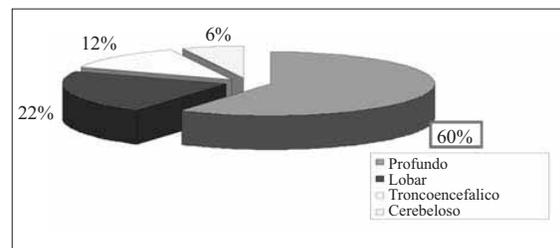
Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani”. El Llanito. IVSS. Caracas.

Tabla 2.

Mortalidad Unidad Ictus

Marzo 2006 - Mayo 2007.		
Ictus	Nº	(%)
Isquémico	125	42,5
Hemorrágico	205	57,5
Total	357	100

Figura 1. Localización



Fuente: Registro Ictus

* Director del Programa Ictus.
 ** Coordinadora de la Unidad de Ictus.
 *** Radiólogos del Programa Ictus. Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani”, IVSS, El Llanito. Caracas.

Consideraciones fisiopatológicas

La ruptura del vaso que propicia la hemorragia obedece frecuentemente a cambios vasculares crónicos. Los eventos fisiopatológicos iniciales determinan el daño cerebral primario (disrupción del tejido, efecto de masa y desconexión funcional) y a él contribuyen la aparición del hematoma y su expansión, así como el surgimiento del edema.

La sangre extrabascular produce disección del tejido por planos y comprime las estructuras adyacentes. Histológicamente, se ha visto que esta puede expandirse entre los tractos de las fibras, con un mínimo de destrucción, dejando intactas las redes neurales tanto dentro como en la periferia del hematoma. Anteriormente se pensaba que la duración del sangramiento era breve, pero hoy se sabe que el hematoma sigue creciendo en el 20-38% de los casos, hasta 36 horas después de iniciada la hemorragia. Este fenómeno tiene su mayor incidencia en las primeras 20 horas y las 6 primeras son las de mayor riesgo. Dicha expansión se atribuye al sangramiento continuo desde el punto original de ruptura, así como a la rotura mecánica de otros vasos vecinos por la disrupción de la sangre extrabascular.

El daño de la región peri-hematoma y la afectación del parénquima por la hemorragia no se deben exclusivamente al efecto de masa. A los pocos minutos de producirse la hemorragia y durante varios días a semanas, se desarrolla un conjunto de eventos fisiopatológicos que menoscaba aún más la función de estos tejidos. Entre ellos se incluye el edema, la isquemia y la inflamación, así como la pérdida de neuronas por necrosis y apoptosis³.

Se ha documentado la ocurrencia de isquemia global y focal. Como causa de la isquemia focal se postuló inicialmente la compresión de la microvasculatura que circunda al hematoma. Un halo de hipoperfusión también se ha observado en pacientes con Hemorragia IntraCerebral (HIC). No obstante, se ha demostrado que la hipoperfusión no obedece a un proceso isquémico focal, sino a la baja extracción de oxígeno de un tejido dañado, funcionalmente deprimido y por ende con demandas metabólicas reducidas. Sin embargo, la isquemia global sí es un evento frecuente en muchos de estos enfermos, producto de los descensos críticos de la Presión de Perfusión Cerebral (PPC) ante incrementos significativos y sostenidos de la Presión IntraCraneal (PIC)⁴.

Complicaciones

El **aumento del tamaño del hematoma** es una complicación precoz de la HIC. Como se comentó en las consideraciones fisiopatológicas, no se sabe si es un resangramiento o un sangramiento continuo. Los investigadores en un estudio clínico, encontraron un aumento del 33% del tamaño del hematoma en la TAC craneal en 26% de 103 pacientes en las primeras 4 horas de iniciados los síntomas. Otro 12% creció en las siguientes 20 horas. El crecimiento del tamaño del hematoma se asoció significativamente con un deterioro clínico. Entre los predictores del crecimiento del hematoma, no confirmados, están el volumen inicial, la forma irregular, hepatopatías, hipertensión arterial, hiperglicemia, uso de alcohol e hipofibrinogenemia¹⁻⁵.

Un total de 36-50% de los pacientes con HIC espontánea sufren adicionalmente una **Hemorragia IntraVentricular (HIV)**. La mortalidad a los 30 días es de 43% en los pacientes con HIV comparado con 9% en aquellos con HIC solamente. El volumen de sangre intraventricular se correlaciona con la mortalidad a los 30 días. Además, se encontró que la hidrocefalia asociada era un factor independiente de mortalidad precoz³⁻⁵.

El edema cerebral se observa en la fase aguda y subaguda y puede aumentar hasta el día 14. La retracción del coágulo conduce a una acumulación de suero en la fase temprana. La trombina y varias proteínas séricas están involucradas en la reacción inflamatoria de la zona peri-hematoma. Factores liberados de las plaquetas activadas en el sitio del sangramiento, tales como factor de crecimiento vascular endotelial, pueden interactuar con la trombina para aumentar la permeabilidad vascular y contribuir al desarrollo del edema. El rol de la isquemia alrededor del hematoma es pequeño. Estudios con Resonancia Magnética revelaron una perfusión disminuida, pero sin isquemia, en la zona perilesional, mientras que estudios con tomografía por emisión de positrones encontraron intacta la autorregulación alrededor del hematoma y sólo una reducción reactiva del flujo sanguíneo cerebral consistente con oligohemia y diasquisis⁶.

Causas

El Ictus hemorrágico o HIC, puede ser clasificada como primaria (80-85%) y secundaria (15-20%)^{5,7}.

Más del 50% de las HIC primarias se asocian a Hipertensión Arterial (HTA) y 30% se asocian a la angiopatía amiloide cerebral. Las HIC hipertensivas se

localizan en los ganglios basales profundos, mientras que los sangramientos lobares se ven en ancianos y se asocian a la angiopatía amiloide especialmente en ausencia de HTA.

Las HIC secundarias pueden ser causadas por aneurismas, malformaciones AV, uso de anticoagulantes orales, antiplaquetarios, coagulopatías, cirrosis hepática, neoplasias, traumas, vasculitis, enfermedad de Moya-Moya, trombosis de los senos venosos, eclampsia o endometriosis cerebral.

Factores de Riesgo

- La **HTA** es el principal factor de riesgo de HIC y está asociado en un 70-80% en estudios de autopsia. Sin embargo, clínicamente una historia de HTA y cambios en el electrocardiograma (EKG) y Rx de tórax están presentes aproximadamente en 56%. El rol de la HTA y el beneficio de su tratamiento se confirmó en el estudio PROGRESS. El riesgo relativo de HIC fue reducido en un 50% en los pacientes tratados con Perindopril en comparación con el grupo placebo después de un seguimiento de 4 años⁸.
- En un estudio poblacional, la **hipercolesterolemia** se asoció a un menor riesgo de HIC. Sin embargo, el uso de estatinas no aumenta el riesgo de HIC. El estudio SPARCL encontró hallazgos conflictivos a este respecto⁹.
- El riesgo de Ictus hemorrágico es 2,5 veces mayor en **fumadores**. El riesgo relativo de HIC para hombres fumadores de >20 cigarrillos es de 2,06 y para mujeres fumadoras de >15 cigarrillos es de 2,67¹⁰.
- Un **índice de masa corporal aumentado** se correlaciona con un aumento del volumen de la HIV¹¹.
- El **consumo de alcohol** aumenta el riesgo de HIC, sobre todo el consumo masivo en una ocasión¹².
- La **anticoagulación y una variedad de coagulopatías** son responsables de 4-20% de la HIC en varias series. La anticoagulación oral (ACGO) aumenta el riesgo de HIC de 8-11 veces comparados con individuos de similar edad que no usan ACGO. La aspirina aumenta el riesgo de HIC (12 eventos por 10.000). Sin embargo, este efecto no contrarresta el beneficio neto de reducir el riesgo de IM (reducción de 137

por 10.000) o de ictus isquémico (reducción de 39 por 10.000).

El riesgo de HIC fue incrementado significativamente por la combinación de aspirina y clopidogrel comparado con aspirina sola cuando se indica en prevención secundaria en pacientes de alto riesgo con Ictus isquémico agudo o ataque isquémico transitorio reciente. Además en estudios retrospectivos, el uso de aspirina resultó ser un predictor independiente del crecimiento del hematoma medido el 2º día de hospitalización¹³.

- La **angiopatía amiloide cerebral** es una causa común de HIC en las regiones occipital y parietal, particularmente en personas mayores de 70 años. En un estudio reciente de asociación de genotipo y haplotipo, la apolipoproteína E4 se encontró asociada independientemente con HIC lobares pero no con las no lobares.
- Una variedad de **drogas ilícitas** causan HIC. Las mejor conocidas son las anfetaminas, cocaína y fenilpropanolaminas y deben mantenerse en mente cuando se trata de pacientes jóvenes en quienes se excluye el trauma y las Malformaciones Arteriovenosas (MAV).
- También la **trombolisis** empleada en el tratamiento del Ictus isquémico agudo puede aumentar el riesgo de HIC. Los tumores cerebrales, vasculitis y varias vasculopatías incluyendo la trombosis venosa también son causas de HIC¹³.

La clínica comienza generalmente, cuando el paciente realiza alguna actividad. Los síntomas dependen de la localización, tamaño y velocidad de desarrollo del hematoma. Alrededor de 40% de las HIC primarias ocurre en los ganglios basales, 30% en el tálamo, 20% en los lóbulos y 10% en el cerebelo y puente. En la figura 1 aparece la locación de los hematomas cerebrales encontrados en nuestro Hospital¹⁴.

El estriado (núcleo caudado y putamen) es el sitio más común de las HIC espontáneas. El inicio más común es gradual, de progresión lenta y continua de los síntomas en el curso de minutos y algunas veces horas, usualmente comenzando con hemiparesia. El desarrollo gradual se debe a un sangramiento de pequeños vasos penetrantes bajo una presión arteriolar o capilar. Otro tipo de inicio es el abrupto desarrollo de síntomas con reducción del nivel de conciencia en pocos minutos.

El sangramiento dentro del parénquima cerebral es indoloro debido a que el cerebro está desprovisto de fibras del dolor. Si el hematoma comienza en el putamen, causa debilidad del hemicuerpo contralateral y síntomas hemisensitivos, mientras que el sangramiento localizado en el tálamo causa mayor pérdida hemisensitiva y hemiparesia. Cuando el sangramiento aumenta, la debilidad se hace más severa y los síntomas sensitivos, disfasia, la desviación de la mirada conjugada hacia el lado de la HIC, se instalan junto con una reducción del nivel de conciencia. Si el hematoma sigue creciendo puede conducir a coma y muerte debido a un aumento de la presión intracraneal (PIC) y compresión del tallo cerebral. Signos oculomotores tales como desviación forzada de la mirada hacia abajo, parálisis de la convergencia y pupilas mióticas no reactivas, sugieren hemorragia talámica. La presentación clínica también incluye leve hemiparesia contralateral y pérdida hemisensitiva mayor.

En resumen, clínicamente, las hemorragias **putaminales** se presentan con déficit motor contralateral, paresia de la mirada conjugada, afasia o heminegación. Las talámicas también se presentan con pérdida sensitiva contralateral. Si la hemorragia talámica se extiende hacia la parte anterior del tallo cerebral pueden coexistir anomalías pupilares y oculomotoras. Es importante reconocer las hemorragias **cerebelosas**, las cuales se presentan con náuseas, vómitos, ataxia, nistagmus, disminución del nivel de conciencia y parálisis ipsilateral de la mirada conjugada o parálisis facial. Las hemorragias **pontinas** no son sutiles sino que se presentan con coma, pupilas puntiformes, alteración del patrón respiratorio, inestabilidad autonómica, cuadriplegia y parálisis de la mirada conjugada. Casi todas las hemorragias pontinas son fatales. Las **lobares** se presentan de acuerdo a la localización de la hemorragia¹⁵.

El vómito es un típico signo de HIC, causado por aumento de la PIC y distorsión de las estructuras cerebrales. Casi la mitad de los pacientes con HIC hemisférica y más de la mitad de aquellos con HIC infratentorial vomitan, mientras que aquellos con hemorragia cerebelosa casi siempre vomitan desde el inicio.

La cefalea no es un síntoma invariable de la HIC. Los pacientes con hematomas pequeños profundos no tienen cefalea, mientras que aquellos con grandes hematomas, especialmente si se drenan hacia los ventrículos, producen irritación meníngea y tienen frecuentemente cefalea. Esta cefalea es acompañada por vómitos y disminución

del nivel de conciencia cuando el hematoma se agranda, pero puede ser la única manifestación de la hemorragia en el núcleo caudado, que usualmente se extiende al ventrículo.

Se han hecho varios intentos para diferenciar clínicamente la HIC del Ictus isquémico agudo, pero ellos no han dado resultados confiables. La neuroimagen es siempre necesaria para confirmar la HIC¹⁶.

Más de un tercio de los enfermos con HIC supratentoriales se deterioran en los 2 primeros días. Excepcionalmente, ocurre un deterioro tardío durante la segunda y tercera semana de evolución como consecuencia del empeoramiento del edema. El deterioro en las primeras tres horas está relacionado con la expansión del hematoma con o sin extensión ventricular. Mientras que al incremento del edema se le responsabiliza del deterioro que sobreviene durante las 24 ó 48 horas después de iniciada la hemorragia. Las convulsiones, la hidrocefalia obstructiva aguda y las complicaciones sistémicas son otras causas de deterioro clínico.

Los pacientes con hemorragias cerebelosas pueden deteriorarse súbitamente luego de una evolución estable, ya sea por compresión del IV ventrículo, por drenaje ventricular o la compresión directa del tallo cerebral.

Neuroimágenes en HIC

La sensibilidad de la Tomografía Computarizada (TC) de cráneo sin contraste ha sido probada en varios estudios. La hemorragia aguda es hiperdensa con 40-60 Unidades Hounsfield (UH). La única excepción clínica son los pacientes con un hematocrito bajo; en estos casos el hematoma es isodenso. Con el paso del tiempo, con una disminución en 2 UH por día el hematoma se hace isodenso y luego hipodenso¹⁷.

La evolución del hematoma en Resonancia Magnética (RM) de 1,5 Tesla, es la siguiente¹⁸:

- El hematoma hiperagudo es isointenso en T1 e hiperintenso en T2. Durante la etapa hiperaguda el protocolo de RM debe siempre incluir T2 y una imagen de densidad protónica.
- Después de los 7 días, la metahemoglobina aparece brillante en T1 y T2.
- En la fase crónica un anillo oscuro de hemosiderina es típico en imágenes de RM y es mejor visto en T2.

En los pacientes hipertensos las hemorragias localizadas en el putamen, globus pallidum, tálamo, cápsula interna, sustancia blanca periventricular, puente y cerebelo, se atribuyen a enfermedad hipertensiva de pequeños vasos. En estos pacientes los estudios de TAC o RM se realizan si hay HIV o deterioro clínico.

Los pacientes jóvenes o normotensos, requieren angioTC, angioRM o angiografía por sustracción digital. También se realiza en pacientes con hemorragias lobares, en quienes la imagen T2 es sospechosa de una angiopatía amiloide, si revela múltiples hemorragias antiguas corticales o subcorticales.

En pacientes normotensos que requieren evacuación quirúrgica de emergencia del hematoma, el método más efectivo para hacer el diagnóstico etiológico es una angioTC.

En pacientes con malformaciones vasculares de bajo flujo (cavernomas), tumores que sangran y otras patologías vasculares deben ser sometidos a una RM. La angioTC o angioRM son los métodos de elección para demostrar una trombosis de los senos duros.

La angiografía por sustracción digital es la técnica óptima para demostrar una malformación vascular de alto flujo debido a que el hematoma puede alterar la hemodinamia de las MAV y no verse nada en la angioTC o angioRM. Entonces, la angiografía por sustracción digital puede efectuarse en forma diferida.

La trombosis venosa cortical o dural puede presentarse como una HIC con infarto venoso. La técnica más sensible es la RM incluyendo una fase venosa. La angiografía por sustracción digital puede realizarse si el diagnóstico permanece incierto.

El diagnóstico diferencial tomográfico de la HIC incluye el infarto hemorrágico producido por embolía o por oclusión venosa. Las principales características diferenciales entre una hemorragia intracerebral y un infarto hemorrágico son: la imagen del infarto hemorrágico es en parches o moteada, no se acompaña de efecto de masa o es mínimo, la localización es cortical y en menor extensión subcortical, la imagen de lesión se localiza en el territorio de una rama arterial, con el uso de contraste la intensificación se dispone siguiendo los surcos y circunvoluciones y la extensión ventricular no ocurre. Ciertas características de la TC sugieren un mecanismo potencial de producción de la hemorragia

intracerebral: (1) La presencia de un nivel líquido dentro del hematoma sugiere anomalías de la coagulación tales como el tratamiento anticoagulante y el uso de agentes trombolíticos. (2) Ciertas localizaciones sugieren la presencia de un aneurisma, como son, un sangramiento en el valle silviano, en la fisura interhemisférica o en la región tectal del mesencéfalo o cisterna quadrigeminal. (3) Una hemorragia en el cuerpo calloso sugiere la presencia de un tumor primario cerebral. (4) Un gran edema rodeando una hemorragia intracerebral sugiere un sangramiento en un tumor primario o metastásico.

La detección de malformaciones arteriovenosas y los angiomas cavernosos se ha facilitado enormemente con el uso de la RM, la cual permite también el empleo de contraste y ofrece una angiografía que facilita aun más el diagnóstico de las malformaciones AV y los angiomas cavernosos ocultos. Es de señalar que ante una fuerte sospecha clínica, si la angiografía inicial es negativa, puede ser necesario repetirla varias semanas después, ya que la lesión vascular puede ser colapsada inicialmente por el efecto de masa del hematoma y al reabsorberse el mismo, dicha lesión puede ser identificada.

A todos los pacientes con hemorragia intracerebral debe ordenárseles la realización de las pruebas de coagulación. A los pacientes jóvenes y normotensos debe tomárseles una muestra de orina para investigar la presencia de agentes simpático-miméticos como drogas recreacionales, descongestionantes o supresores del apetito, cocaína, crack, anfetaminas, metilfenidato, fenciclidina y fenilpropanolamina. Estas drogas pueden causar hemorragia directamente por efecto taquicardizante, hipertensoras y productoras de vasculitis, o actuar como agentes estresores promoviendo el sangramiento de una lesión vascular subyacente.

Recomendaciones^{1,5,19,20}:

1. En casos de HIC aguda la sensibilidad entre TAC y RM es casi igual, si el protocolo de RM incluye T2 e imagen de densidad protónica. Sin embargo, todavía, el seguimiento de los pacientes es más fácil, con el uso de TC (nivel A).
2. No se requieren otros estudios de neuroimagen en pacientes con HIC y localización típica de causa hipertensiva e historia de HTA (nivel B). La neuroimagen de control está indicada en todos los casos y debe ser realizada 4 semanas después del evento inicial, salvo que ocurra un deterioro clínico, en cuyo caso los controles se realizan de acuerdo a la evolución del paciente.

3. Si está indicada una evacuación quirúrgica de emergencia de una HIC no hipertensiva, la patología vascular subyacente debe ser estudiada preferiblemente con angioTAC o alternativamente con angioRM o angiografía por sustracción digital (clase IV).
4. Si no está indicada la evacuación quirúrgica urgente de una HIC supuestamente no hipertensiva, la patología vascular subyacente debe ser investigada por:
 - Una RM, si la lesión sospechada es un cavernoma o una angiopatía amiloide.
 - Una ANGIOTC o angioRM, si la lesión sospechada es una trombosis de los senos derales.
 - Una angiografía por sustracción digital, si la lesión sospechada es un aneurisma roto o una MAV pial o dural.

Estos estudios deben ser realizados como procedimientos electivos, excepto si se piensa en un aneurisma roto (clase IV).

Determinación del tamaño del hematoma

El método validado para calcular el volumen de la hemorragia utiliza la fórmula: $A \times B \times C / 2$. Esta fórmula matemática se basa en la asunción de que el hematoma de una HIC presenta una forma de elipsoide. Sus parámetros se determinan mediante la selección del corte tomográfico donde la hemorragia presente su mayor diámetro y en él se mide la longitud máxima o largo (A). La medida se lleva a la escala que aparece al lado derecho del corte tomográfico, la cual está dividida en centímetros. Posteriormente se mide el ancho (B), es decir, la máxima extensión del hematoma en un plano perpendicular a (A), mientras que la altura o extensión vertical del hematoma (C) se obtiene al multiplicar el número de cortes en los cuales la hemorragia es visible, por el espesor de estos (entre 0,5 y 1 cm en los tomógrafos modernos). El resultado de multiplicar estas tres medidas ($A \times B \times C$), se divide entre 2 y se obtiene el volumen en cm^3 . Ejemplo: en una hemorragia que mida en su diámetro mayor o largo 6 cm (A), la perpendicular a esa medida o ancho 4 cm (B) y el hematoma se vea en 7 cuadros o cortes (C) (de 1 cm de distancia entre uno y otro, que es lo habitual), con lo cual se obtiene: $6 \times 4 \times 7 / 2 = 84 \text{ cm}^3$ ^{3,21,22}.

Indicadores pronósticos

Como factores pronósticos independientes se citan: el valor de la escala de coma de Glasgow, el volumen de la hemorragia, la extensión intraventricular, la edad del paciente, hidrocefalia, presión del pulso y la presencia de trastornos de la coagulación. La jerarquía de estas variables no es la misma. Predomina la alteración de la conciencia y el tamaño del hematoma^{3,23}.

Indicadores de mal pronóstico según la localización de la hemorragia

Supratentoriales:

1. Lobares: volumen $>40 \text{ cm}^3$. Estupor (Glasgow <12) con desplazamiento del septum pelucidum $>6 \text{ mm}$.
2. Profundas mediales:
 - Tálamo: Glasgow <8 . Hidrocefalia.
 - Caudado: Glasgow <8 . Hidrocefalia.
3. Profundas laterales:
 - Putamen: Glasgow <8 . Hidrocefalia.

Infratentoriales:

1. Cerebelo: Ausencia del reflejo corneal y respuestas oculocefálicas. Hidrocefalia. Si no existe hidrocefalia, edad >70 años y hematoma $>3 \text{ cm}$. Glasgow <8 . Tensión arterial sistólica $>200 \text{ mmHg}$ en el momento de la admisión.
2. Protuberancia: Hemorragia en la línea media o centro paramediana. Diámetro transversal $>2 \text{ cm}$. Coma al inicio. Coma inicial asociado con fiebre $>39^\circ\text{C}$. Taquicardia. Hidrocefalia aguda.
3. Mesencéfalo indeterminado.
4. Bulbo indeterminado.

Múltiples: Indeterminado.

Escala pronóstica

Se describe la escala pronóstica elaborada en el Hospital "Dr. Domingo Luciani"²⁴. Las variables independientes estadísticamente significativas que permiten predecir la evolución insatisfactoria de los pacientes que ingresan con HIC, según este estudio son:

1. **La ausencia de deglución:** Esta variable aumenta 10 veces la probabilidad de tener una evolución insatisfactoria.
2. **La retinopatía hipertensiva severa o grado 3 ó 4:** Aumenta 8 veces la probabilidad de tener una evolución desfavorable.
3. **El déficit del estado de conciencia o Glasgow <9 puntos:** Aumenta 7 veces la probabilidad de una evolución insatisfactoria.
4. **El volumen del hematoma >49 cm³:** Con un punto de corte en el análisis covarianza y regresión de 17 cm³. Aumenta 7 veces la probabilidad de una evolución desfavorable.
5. **La hemiplejía completa:** Aumenta 7 veces la probabilidad de una evolución insatisfactoria.
6. **Signo de Babinski:** Aumenta 5 veces la probabilidad de una evolución desfavorable.

Tratamiento de emergencia y tratamiento general

Hay 5 áreas principales en el tratamiento de la HIC:

1. El tratamiento general no difiere sustancialmente del tratamiento del Ictus isquémico agudo. Se debe monitorizar continua o regularmente el status neurológico y las funciones vitales: tensión arterial (TA), pulso, temperatura y oxigenación^{25,26}.
2. Prevención y tratamiento de complicaciones, que pueden ser neurológicas -edema cerebral y convulsiones-, médicas: broncoaspiración, infecciones, úlceras de decúbito, Trombosis Venosa Profunda (TVP) y Embolia Pulmonar (EP).
3. Prevención secundaria de una recurrencia precoz de HIC. Además del tratamiento para la HTA y omitir los medicamentos antitrombóticos, el resto de las medidas de prevención secundaria no difieren de aquellas empleadas en el ictus isquémico agudo.
4. Rehabilitación precoz como en el Ictus isquémico agudo (Clase I, nivel de evidencia C)²⁷.
5. Terapia específica dirigida contra el crecimiento del hematoma que actualmente descansa en cirugía y ensayos randomizados controlados sobre hemostasia, en progreso.

Tratamiento general y seguimiento

Se refiere al monitoreo clínico e instrumental, así como también a estrategias dirigidas a estabilizar el paciente agudamente enfermo. Todos los pacientes con una HIC deben ser tratados en una Unidad de Ictus o en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), si las condiciones lo requieren (Clase I, nivel de evidencia B). Generalmente, los pacientes que sobreviven a una HIC alcanzan un status neurológico y funcional mejor que los sobrevivientes de un Ictus isquémico agudo.

El monitoreo de la evolución se hace siguiendo las escalas de coma de Glasgow y la escala de Ictus del Instituto Nacional de Salud de USA (NIHSS). La escala de Ictus Escandinava y la escala de Ictus neurológica unificada, también pueden usarse^{25,28,29}.

El cuidado cardiovascular y respiratorio, el manejo del medio interno, la TA, profilaxis de TVP, EP, neumonía por aspiración, otras infecciones y úlceras de decúbito, forman parte del tratamiento general de estos pacientes.

Tratamiento de la tensión arterial

Reducir la TA en la HIC aguda puede prevenir o retardar el crecimiento del hematoma y también disminuir el riesgo de resangramiento, pero una Presión de Perfusión Cerebral (PPC) reducida podría comprometer un Flujo Sanguíneo Cerebral (FSC) adecuado debido a una Presión IntraCerebral (PIC) aumentada.

La mayoría de los pacientes con Ictus son hipertensos crónicos y la curva de autorregulación de la circulación cerebral está desviada a la derecha. Esto significa que mientras en los individuos normales el FSC es constante a una Presión Arterial Media (PAM) de aproximadamente 50-150 mmHg, los pacientes hipertensos con Ictus pueden tolerar mejor PAM más altas y pueden colocarse en un riesgo crítico de hipoperfusión con niveles de PAM bien tolerados por individuos normotensos. En pacientes con una historia de hipertensión crónica la PAM debe ser reducida gradualmente hasta 120 mmHg, pero una reducción >20% debe evitarse y la PAM no debe ser reducida a <84 mmHg.

Un límite superior de TA, es decir, una sistólica de 180 mmHg y una diastólica de 105 mmHg, es recomendado para pacientes con historia o signos físicos y electrocardiográficos de hipertensión crónica. Si el tratamiento es necesario la TA debe ser llevada a 160/100

mmHg (PAM de 120 mmHg). En pacientes sin historia conocida de HTA los niveles recomendados son 160/95 mmHg. Si el tratamiento es necesario la TA debe ser llevada a 150/90 mmHg (PAM de 110 mmHG) (Clase IIb, nivel de evidencia C)^{1-5,25}.

Estos límites deben ser adaptados a niveles más altos en pacientes con PIC elevada, para garantizar una PPC suficiente de al menos 60-70 mmHg (PPC= PAM-PIC).

Las indicaciones para un tratamiento antihipertensivo inmediato son: IM agudo, Insuficiencia Cardíaca (IC), Insuficiencia Renal Aguda (IRA), encefalopatía hipertensiva o disección aórtica.

En pacientes con Ictus isquémico agudo, el uso de calcio antagonistas por vía sublingual debe ser evitado por el riesgo de una abrupta reducción de la TA, posible robo sanguíneo e hipertensión de rebote. Es posible que estos conceptos no se apliquen a la HIC espontánea, debido a que no hay evidencia de una penumbra isquémica. Sin embargo, la administración de calcio antagonistas por vía sublingual, oral o IV, debe ser cuidadosa debido a su rápido y excesivo efecto hipotensor. Lo mismo puede ser cierto para la clonidina subcutánea. En ambos casos la duración de la acción es difícil de predecir. El captopril oral (6,25-12,5 mg) se ha recomendado como medicamento oral de primera línea, pero su efecto es corto y puede ser abrupto. Como medicamento antihipertensivo IV de vida media corta, tenemos el labetalol (10-80 mg) o el esmolol, nicardipina, urapidil y enalapril. Finalmente, algunas veces el nitroprusiato sódico es necesario, a pesar de algunos efectos colaterales mayores, tales como, taquicardia refleja, isquemia coronaria, su acción antiplaquetaria y por aumentar la PIC, lo cual puede conducir a una disminución de la PPC. El uso de medicamentos antihipertensivos IV debe ser monitorizado en la Unidad de Ictus o UCI³⁰.

Medicamentos antihipertensivos IV para uso en HIC⁵:

Inhibidores Adrenérgicos

- Labetalol: 20-80 mg bolus c/10 min hasta 300 mg. Infusión 0,5-2 mg/min. Inicio de acción 5-10 min. Duración 3-6 horas. Indicado en Ictus isquémico y hemorrágico, contraindicado en IC.
- Esmolol: 250-500 microgr/kg/min en bolus luego 50-100 microgr/kg/min en infusión. Inicio en 1-2 min.

Duración 10-30 min. Indicado en Ictus y disección aórtica, contraindicado en bradicardia, Bloqueo AV, IC y broncoespasmo.

- Urapidil: 12,5-25 mg en bolus y 5-40 mg/h en infusión. Inicio 3-5 min. Duración 4-6 h. Indicado en la mayoría de las emergencias hipertensivas incluidas Ictus, evitar en isquemia coronaria.

Vasodilatadores

- Nitroprusiato: 0,2-10 microgr/kg/min en infusión. Inicio en segundos. Duración 2-5 min. Indicado en la mayoría de las emergencias hipertensivas incluidas el Ictus sobre todo si la TA diastólica es >140 mmHg. Contraindicado en PIC elevada.
- Nicardipina: 5-15 mg/h en infusión. Inicio en 5-10 min. Duración 0,5-4 h. Indicado en Ictus. Contraindicado en IC, isquemia coronaria y estenosis aórtica.
- Enalaprilae: 1,25-5 mg/6 h. Inicio 15-30 min. Duración 6-12 h. Indicado en insuficiencia ventricular izquierda aguda. Evitar en IM e hipotensión.
- Hidralazina: 10-20 mg en bolus. Puede repetirse en 30 minutos. 1,5-5 microgr/kg/min. Inicio 10-20 min. Duración 1-4 h. Indicado en eclampsia. Evitar en taquicardia e isquemia coronaria.
- Fenoldopam: 0,1-0,3 microgr/kg/min en infusión. Inicio <5 min. Duración 30 min. Indicado en la mayoría de las emergencias hipertensivas incluyendo el Ictus. Evitar en glaucoma, taquicardia e hipertensión portal.

Diuréticos

- Furosemida: 20-40 mg en bolus. Inicio 2-5 min. Duración 2-3 h. Evitar en hipokalemia, eclampsia y feocromocitoma.

Prevención de TVP Y EP

La eficacia de las medias compresivas de los miembros inferiores no ha sido establecida. Los pacientes con HIC y hemiparesia/hemiplejía deben tener una compresión neumática intermitente para prevenir tromboembolia venosa (Clase I, nivel de evidencia B)³¹.

Las Heparinas No Fraccionadas (HNF) por vía subcutánea y las Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM) reducen la tromboembolia pero su efecto es contrabalanceado por un aumento en las complicaciones hemorrágicas. En pacientes con HIC estos agentes son omitidos en los primeros días. Después que se documente que el sangramiento ha cesado, ambos tipos de heparina (HBPM y HNF) en dosis reducidas, pueden ser consideradas en pacientes de alto riesgo, con hemiplejía, después de cuatro días del inicio del Ictus (Clase IIb, nivel de evidencia B)^{32,33}.

Los pacientes con HIC que desarrollan una trombosis venosa proximal aguda, especialmente aquellos con EP clínica o subclínica, deben ser considerados para la colocación de un filtro en la vena cava (Clase IIb, nivel de evidencia C).

La decisión de administrar terapia antitrombótica a largo plazo, varias semanas o más, después de colocar un filtro en la vena cava debe tomar en consideración la probable causa de la HIC (la angiopatía amiloide tiene mayor riesgo de recurrencia que la HTA), las condiciones asociadas que aumentan el riesgo de trombosis arterial (fibrilación auricular), la salud general y movilidad del paciente (Clase IIb, nivel de evidencia B)^{1,4,5,34}.

Tratamiento de la PIC elevada

El objetivo de tratar la PIC elevada es mantener la PPC por encima de 60-70 mmHg (PPC = PAM-PIC), (Clase IIa, nivel de evidencia B).

Los principales métodos de descompresión médica para la PIC elevada son: hiperventilación controlada, diuréticos osmóticos y barbitúricos IV. Estas medidas son útiles mientras se decide si el paciente va a cirugía. Actualmente, los corticosteroides no son recomendados¹⁻⁵.

El objetivo de la hiperventilación terapéutica es alcanzar una pCO₂ de 30-35 mmHg. Los efectos beneficiosos de la hiperventilación controlada son transitorios y este método usualmente es más útil en las primeras horas luego de su institución. Si el paciente no mejora es un signo de mal pronóstico³⁵.

El manitol produce una rápida disminución de la PIC y este efecto se observa ya a los 20 minutos de administrarlo en bolus. El manitol al 20% en dosis de 0,75-1 gr/kg es administrado en bolus IV, seguido por una dosis de 0,25-

0,5 gr/kg/3-6 h, dependiendo del status neurológico, el balance hídrico y la osmolaridad sérica. Esta osmolaridad se elevará con dosis repetidas de manitol y debe ser mantenida entre 300-320 mosm/l. El manitol puede producir insuficiencia renal y disturbios electrolíticos. La medida del gap osmolar se correlaciona mejor con las concentraciones séricas de manitol, que la osmolaridad. Un gap osmolar normal indica suficiente depuración para repetir las dosis de manitol³⁶.

Si la PIC elevada no se puede controlar con osmotherapia e hiperventilación controlada, se debe considerar el coma barbitúrico. Se ha demostrado que los barbitúricos reducen el FSC y el metabolismo, lo cual produce una reducción de la PIC. El coma barbitúrico debe ser inducido con pentobarbital con una dosis de carga de 3-10 mg/kg en infusión a una tasa de 1 mg/kg/min o tiopental con una dosis de carga de 10 mg/kg, seguido por una infusión continua. Las dosis deben ser adaptadas a un patrón continuo de supresión electroencefalográfica (EEG). La experiencia con altas dosis de barbitúricos en pacientes con HIC, es limitada³⁷.

Esquema para el tratamiento de la PIC elevada:

- Evitar situaciones que pueden conducir a una elevación o agravamiento de la PIC: dolor, fiebre, stress psicológico, stress físico, hiponatremia e hipertensión.
- Elevar la cabecera de la cama a 30°. La PPC debe mantenerse > 60-70 mmHg.
- Manitol al 20% IV, 100 cc en bolus hasta 6 dosis al día. La osmolaridad sérica debe estar <320 mmol/l.
- Solución salina al 7,5% (HES 6%) IV, 150cc en bolus. Sodio sérico <155 mmol/l.
- Relajantes musculares (vancuronium), titular hasta obtener el efecto deseado.
- Buffer THAM IV (línea central), 1 mmol/kg, en bolus. Luego infusión continua 0,25 mmol/Kg. Puede producir necrosis tisular.
- Considerar la evacuación del hematoma con o sin craneotomía descompresiva.
- Barbitúricos (tiopental) IV, 250-500 mg, en bolus. Cuidar la necrosis tisular, usar línea central. Cuidar disfunción hepática. Cuidar una marcada disminución de la PAM.
- Hiperventilación, llevar la pCo₂ a 30-35 mmHg.

Convulsiones

El 28% de los pacientes con HIC presenta evidencia de convulsiones, al EEG continuo, comparado con 6% de los pacientes con Ictus isquémico agudo. Ellas ocurren en 21% de las hemorragias subcorticales. Se asocian a deterioro neurológico y con mayor desviación de la línea media. La edad y el NIHSS al ingreso, son predictores independientes de la evolución³⁸.

Las convulsiones en varios estudios estuvieron asociadas a la localización lobar del hematoma y a complicaciones neurológicas especialmente resangramiento y extensión cortical. La mayoría ocurren en la primeras 24 horas de instalada la HIC. Status convulsivo y no convulsivo han sido detectados en 28% de los pacientes estuporosos o comatosos³⁹.

No se recomienda un tratamiento profiláctico de las convulsiones, en todos los pacientes, pero puede ser considerados en algunos casos de HIC lobar. En todos los otros casos las convulsiones deben ser tratadas sólo si ocurren. El tratamiento antiepiléptico debe ser continuado por 30 días. Luego el tratamiento debe ser reducido y eventualmente discontinuado. Si las convulsiones recurrentes, los pacientes deben recibir tratamiento crónico con anticonvulsivantes (Clase IIb, nivel de evidencia C)^{1,5}.

Medicamentos recomendados para el tratamiento de las convulsiones

Paso 1

- Lorazepam: 0,1 mg/kg IV, 2 mg/min, puede repetir, max.10 mg.
- Diazepam: 0,25 mg/kg IV, 5 mg/min, puede repetir, max.30 mg.
- Clonazepam: 1-2 mg IV, 5 mg/min, puede repetir, max.6 mg.

Paso 2

- Fenitoina: 15-20 mg/kg IV, 50 mg/min en 5 min, el resto en 20-30 min, max.30 mg/kg.

Paso 3

- Fenobarbital: 20 mg/kg IV, 100 mg/min, dosis más altas son posibles si hay monitoreo continuo de EEG.

Paso 4

- Tiopental: 4-7 mg/kg bolus, luego 500 mg/h. Monitoreo EEG.
- Propofol: 1-2 mg/kg IV, bolus, luego 2-10 mg/kg/h.
- Midazolam: 0,2 mg/kg IV, bolus, luego 0,8-1 microgr/kg/min.
- Acido Valproico: 10-20 mg/kg bolus IV, o 1.200 mg en 1 h, luego 6 mg/kg/h. Cuidado pues eleva los niveles de fenitoina.

Otras medidas generales:

Las medidas tomadas para el control de la hiperglicemia, fiebre (Clase I, nivel de evidencia C), hidratación y nutrición, prevención de neumonía por aspiración y úlceras de decúbito son las mismas que las empleadas en los pacientes con Ictus isquémico agudo. La evidencia indica que una hiperglicemia persistente >140 mg/dl durante las primeras 24 horas después del Ictus está asociada con una mala evolución. En el Ictus isquémico agudo una glicemia >185 mg/dl y posiblemente mayor de 140 mg/dl, debe ser tratada con insulina. Usar estos mismos criterios en el Ictus hemorrágico parece razonable (Clase IIa, nivel de evidencia C)^{1-5,25,26,40,41}.

Tratamiento específico

Cirugía

La HIC representa un grupo heterogéneo de condiciones patológicas, que merecen diferenciación para clarificar las diferentes opciones de tratamiento quirúrgico.

Debe considerarse la craneotomía si ocurre un deterioro en la escala de coma de Glasgow entre 9 y 12 y/o si el coágulo es superficial, es decir, <1 cm de la superficie. Los hematomas profundos no se benefician de la craneotomía (Clase IIb, nivel de evidencia B). La aspiración estereotáxica puede ser considerada pero son necesarios más estudios al respecto^{1-5,42}.

La hemorragia cerebelosa causa daño por dos vías: puede producir compresión directa del cerebelo y tallo cerebral con síntomas y signos relevantes o puede producir hidrocefalia. Por estas razones, el drenaje ventricular y la evacuación del hematoma cerebeloso deben ser considerados si se produce hidrocefalia o si el hematoma

es >2-3 cm de diámetro, sobre todo en personas jóvenes cuyo nivel de conciencia se deteriora (Clase I, nivel de evidencia B). La edad avanzada y el coma militan en contra de una buena evolución⁴³.

La evacuación retardada del hematoma por craneotomía, en pacientes en coma y aquellos con HIC profundas, empeora la evolución y no es recomendada. Tampoco se recomienda la cirugía evacuadora del hematoma en pacientes con HIC pequeñas (<20cc) y aquellos que permanecen alertas y neurológicamente estables (Clase III, nivel de evidencia A)¹⁻⁵.

En los casos de hemorragia intraventricular (HIV) la evolución es peor. La hidrocefalia es más frecuente, sin embargo los coágulos ocluyen los catéteres de drenaje. Se ha empleado la trombolisis intraventricular con urokinasa o rTPA por vía del drenaje ventricular externo con efectividad.

En la HIC o HIV hay mayor probabilidad de hidrocefalo obstructivo o no comunicante. En la hemorragia cerebelosa si se produce el hidrocefalo es obstructivo.

El tratamiento depende del tipo de hidrocefalia, aun cuando todos pueden ser tratados con un acceso ventricular. La hidrocefalia comunicante puede ser tratada con una ruta lumbar, la cual es menos invasiva sin riesgo de epilepsia o hemorragia cerebral⁵.

Entre los métodos de tratamiento se incluye la observación si es leve y no causa trastornos de la conciencia. En la hidrocefalia comunicante el drenaje externo puede ser ventricular o lumbar. El drenaje lumbar está definitivamente contraindicado en la hidrocefalia obstructiva o si la etiología no está clara. La trombolisis intraventricular ha dado resultados estimulantes pero no en niños.

El drenaje interno se logra con shunt ventrículo peritoneal o lumbar peritoneal si el hidrocefalo es comunicante. La antibioticoterapia profiláctica ha sido efectiva en operaciones de shunt de LCR.

Aproximadamente la mitad de las MAV se presenta como una hemorragia. El riesgo de resangramiento es de un 18% en el primer año de la HIC inicial. Sin embargo el riesgo de resangramiento inmediato y a corto plazo es relativamente bajo. De manera que, la reparación quirúrgica o endovascular de la MAV no debe ser considerada una emergencia como es el caso

en un aneurisma roto. La mejor conducta es estabilizar el paciente, minimizar la exposición a complicaciones perioperatorias agudas y luego tratar la MAV en 4-12 semanas del sangramiento. Las opciones del tratamiento incluyen observación, embolización, escisión quirúrgica, radioterapia estereotaxica o combinación de ellas¹⁻⁵. Las opciones quirúrgicas se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3.

Cirugía en la HIC

Indicaciones de cirugía:

- Pacientes con hemorragias cerebelosas >3 cm que se deterioran neurológicamente o con signos de compresión del tallo cerebral y/o hidrocefalia por obstrucción ventricular (Clase I, nivel de evidencia B).
 - Si la HIC es superficial (<1 cm de la superficie) y no llega a los ganglios basales profundos, en las primeras 96 horas de instalado el Ictus (Clase IIb, nivel de evidencia B).
 - Si se desarrolla una hidrocefalia aguda está indicado el drenaje ventricular.
- No se recomienda cirugía: (Clase III, nivel de evidencia A).
- Pacientes con hematoma <20 cc con déficit mínimo de la conciencia.
 - Pacientes con déficit grave y prolongado (Glasgow <4).
 - Hemorragias profundas.

En general la **embolización endovascular** es una modalidad terapéutica óptima excepto en caso de un cavernoma⁵.

El objetivo de la embolización endovascular de una MAV es eliminarla o reducir su tamaño y el flujo sanguíneo a través de ella, ya sea como el único tratamiento o como un método preoperatorio.

Terapia hemostática

El ácido tranexámico, el ácido epsilon-aminocaproico y la aprotinina no han demostrado ser seguros ni eficaces. El factor VII activado recombinante (FVIIaR) fue desarrollado para el tratamiento de pacientes con hemofilia y fue usado para detener la hemorragia intracerebral en estos pacientes. El FVIIaR inicia la coagulación en el sitio de la disrupción vascular y puede así conducir a efectos adversos trombóticos^{1,5,44}.

En un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo, 400 pacientes con HIC espontánea fueron tratados con FVIIaR en dosis de 40, 80, 160 microgr/kg, en las primeras 4 horas de instalado el Ictus. El diagnóstico tenía que ser confirmado en las primeras 3 horas. Los pacientes con cualquier historia de eventos isquémicos eran excluidos. El tratamiento de la HIC con FVIIaR en las

primeras 4 horas del evento, limitó la expansión del hematoma, disminuyó la mortalidad y mejoró la evolución a los 3 meses a pesar de un significativo 5% de incremento en eventos tromboembólicos arteriales en el grupo de pacientes que recibió la dosis más alta (160 microgr/kg). Eventos tromboembólicos severos y adversos relacionados con el tratamiento, que resultaron fatales o incapacitantes, ocurrieron en 2% de los pacientes tratados con FVIIaR comparados con 2,1% en el grupo placebo⁴⁵.

El tratamiento con FVIIaR en las primeras 3 a 4 horas del inicio del Ictus hemorrágico ha demostrado buenos resultados en ensayos clínicos fase II con un número moderado de pacientes. Sin embargo, la eficacia y seguridad de este tipo de tratamiento deben ser confirmadas en estudios clínicos fase III, antes de que pueda ser recomendado su uso en pacientes con HIC, fuera de protocolos de investigación (Clase IIb, nivel de evidencia B)¹.

Aspectos especiales en el tratamiento de la HIC

Tratamiento de la HIC por uso de anticoagulantes orales

El riesgo anual de HIC en pacientes que reciben warfarina está entre 0,3 y 3,7%, cuando el Internacional Normalized Ratio (INR) está en un rango de 2,0-4,5. El riesgo anual en los grupos placebo fue de 0,1%. Cada elevación de 0,5 unidades del INR aumenta el riesgo de de sangramientos mayores (intracraneales o fatales) por 1,4.

Se ha sugerido que el INR sea normalizado de emergencia en todos los pacientes que sufren una HIC asociada al uso de Anticoagulantes Orales (ACGO). Esto puede lograrse por la administración de Concentrados de Complejos Protrombóticos (CCP), Plasma Fresco Congelado (PFC) o vitamina K1. Es necesario combinar CCP o PFC con vitamina K1 ya que la vida media de la warfarina y del fenprocumon (24 horas y 7 días respectivamente) son mucho más largos que la de los factores dependientes de la vitamina K1 (Clase I, nivel de evidencia B)^{1,46}.

El FVIIaR ha sido usado solo o en combinación para tratar pacientes con HIC relacionada al uso de warfarina. No hay resultados concluyentes al respecto. Sólo debe ser usada en protocolos de investigación^{5,47}.

Consideraciones con respecto a cuando reasumir la anticoagulación terapéutica en pacientes que han sufrido una HIC relacionada con el uso de ACGO deben incluir si el sangramiento ha sido completamente detenido,

el riesgo estimado de que ocurra una tromboembolia y la fisiopatología de la HIC, la cual determinará el riesgo de una hemorragia recurrente. La indicación del uso de ACGO como prevención secundaria, debe ser cuidadosamente reevaluada después de una HIC antes de reiniciar estos agentes. Se recomienda el uso preventivo de anticoagulación en pacientes que han tenido un Ictus por cardioembolia asociado con FA, válvulas cardiacas prostéticas u otras fuentes probadas de cardioembolia. En pacientes con FA y una HIC de localización lobar, reiniciar la anticoagulación no conduciría a un beneficio en términos ajustados a calidad de años de vida debido al riesgo de resangramiento y un chance más alto de muerte, lo cual contrabalancearía el riesgo de ocurrencia de isquemia cerebral. Esto es diferente en pacientes con HIC de localización profunda. Si se decide continuar los ACGO debe esperarse por lo menos 10-14 días de instalado el evento (Clase IIb, nivel de evidencia B). Para pacientes con un riesgo menor de infarto cerebral, por ejemplo aquellos con fibrilación auricular sin Ictus isquémico previo y con alta probabilidad de tener una angiopatía amiloide cerebral (ancianos normotensos con HIC lobar) o con status neurológico deteriorado, un agente antiplaquetario puede ser una mejor elección que la warfarina, para prevenir Ictus isquémico (Clase IIb, nivel de evidencia B)¹⁻⁵.

La HIC asociada a agentes antiplaquetarios es un evento raro en la prevención primaria de eventos cardiovasculares. Sin embargo hay un beneficio neto de la prevención primaria de eventos cardiovasculares con aspirina¹⁻⁵.

Tratamiento de la HIC por uso de Heparina

El sulfato de protamina se usa para normalizar el tiempo de tromboplastina parcial activado. La dosis recomendada es 1 mg por 100 U de heparina y la dosis necesaria tiene que ser ajustada de acuerdo al tiempo transcurrido desde la última dosis de heparina. A mayor tiempo post-evento menor será la dosis necesaria de protamina. El sulfato de protamina se administra por inyección intravenosa lenta, no excediendo 5 mg/min, con una dosis total de 50 mg (Clase I, nivel de evidencia B)¹⁻⁵.

Prevención secundaria de la HIC

Tratamiento antihipertensivo

La tasa de recurrencia de la HIC hipertensiva varía de 4-5,4% por año y alrededor del 70% de estas recurrencias son fatales.

Disminuir la TA en sobrevivientes de una HIC reduce el riesgo relativo de Ictus en 29% (95% intervalo de confianza [IC]: 5-47%). El estudio PROGRESS fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, que comparó perindopril (4 mg/día) con o sin indapamida (2-2,5 mg/día), contra placebo para la prevención de recurrencia de Ictus isquémico en individuos con una historia de enfermedad cerebrovascular no incapacitante (Ictus menor y AIT), independientemente de la TA. El tratamiento antihipertensivo fue iniciado al menos 2 semanas después del Ictus. El estudio PROGRESS incluyó 6.105 pacientes y demostró que disminuir la TA en promedio 9/4 mmHg con perindopril disminuyó el riesgo de recurrencia del Ictus en 28% vs. placebo. Los pacientes que recibieron tanto perindopril como indapamida tuvieron un descenso promedio en la TA de 12/5 mmHg con una reducción de 43% del riesgo de Ictus. El beneficio se alcanzó independientemente de la TA al ingreso al estudio y del tipo de Ictus. El mayor beneficio se observó en los Ictus hemorrágicos (reducción del riesgo relativo de 50%; 95% IC: 33-74%) y en asiáticos. La terapia combinada previno un Ictus recurrente por cada 14 pacientes tratados durante un período de 5 años. Hay una asociación positiva entre la magnitud de la reducción de la TA y el riesgo de eventos vasculares (Clase I, nivel de evidencia A)^{1-5,8,48}.

Modificación de hábitos

La asociación entre consumo de alcohol e Ictus es compleja y puede ser diferente entre las diversas poblaciones. En el Honolulu Heart Program, los bebedores importantes tuvieron un riesgo 3 veces mayor de Ictus hemorrágico que los no bebedores. Un estudio de control de casos en una población multiétnica sugirió que el consumo moderado (2 tragos de Whisky, dos vasos de cerveza o dos copas de vino, equivalentes a 20-30 gr de alcohol etílico/día) se asoció con un riesgo disminuido de Ictus isquémico, mientras que el consumo masivo de alcohol se asoció a un riesgo aumentado de Ictus isquémico y hemorrágico. Un metaanálisis reciente produjo resultados similares y mostró que el consumo importante de alcohol (>60 gr/día) aumenta el riesgo relativo de Ictus, mientras que el consumo ligero o moderado de alcohol puede ser protector contra el Ictus. Un consumo de <12 gr de alcohol/día se asocia con un riesgo reducido de Ictus total (riesgo relativo 0,83) e Ictus isquémico (riesgo relativo 0,80) y un consumo moderado de alcohol (12-24 gr/día) se asoció a una reducción del riesgo relativo de Ictus isquémico (0,72). Sin embargo, no hay evidencias para soportar algún tipo de consumo de alcohol en la prevención de la HIC^{1,5,49}.

Aun cuando no hay evidencia suficiente, las personas con un índice de masa corporal elevado deben hacer dieta, aquellos con HTA deben seguir dietas hiposódicas y los fumadores deben dejar de fumar (Clase IV)^{5,50}.

Agentes antiagregantes plaquetarios

Los pacientes con HIC que tienen enfermedad isquémica precedente o subsiguiente (síndromes coronarios, Ictus isquémicos o enfermedad arterial periférica) o están en riesgo de isquemia (estenosis carotídea sintomática, microangiopatía cerebral) pueden necesitar profilaxis secundaria con agentes antiplaquetarios. La frecuencia de sangramiento recurrente se ha visto significativamente más elevada cuando los pacientes presentan su primera HIC localizada en estructuras lobares comparada cuando el sangramiento inicial está localizado en los ganglios basales. La enfermedad de pequeños vasos cerebrales y la angiopatía amiloide predisponen a la HIC en pacientes que reciben aspirina, sin embargo el rol de la HTA en estos casos no permite ser concluyente. En conclusión, el riesgo de HIC en pacientes que reciben aspirina como prevención secundaria, después de HIC es desconocido. No hay respuesta definitiva a este problema pues la evidencia es insuficiente^{1,5,51,52}.

REFERENCIAS

1. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults. *Stroke*. 2007;38:2001-2033.
2. Qureshi A, Tuhrim S, Broderick J, Batjer H, Hondo H, Hanley D. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*, 2001;344:1450-1460.
3. Tellería Díaz A. Tratamiento e indicadores pronósticos del paciente con hemorragia intracerebral espontánea. *Rev Neurol* 2006;42:341-349.
4. Manno E, Atkinson J, Fulgham J, Wijdicks E. Emerging medical and surgical management strategies in the evaluation and treatment of intracerebral hemorrhage. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:420-433.
5. The European stroke initiative writing committee (EUSI). Recommendations for the management of intracranial haemorrhage: Part I: Spontaneous intracerebral haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2006;22:294-316.
6. Xi G, Keep R, Hoff J. Pathophysiology of brain edema formation. *Neurosurg Clin N Am*. 2002;13:371-383.
7. McCormick W, Rosenfield D. Massive brain hemorrhage: a review of 144 cases and an examination of their causes. *Stroke*. 1973;4:946-954.
8. PROGRESS collaborative group. Randomised trial of a Perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033-1041.
9. The SPARCL investigators: The stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) study. *Cerebrovasc Dis* 2006;21(suppl 4):1.

10. Kurth t, Kase C, Berger K, Schaeffner E, Buring J, Gaziano J. Smoking and the risk of hemorrhage stroke in men. *Stroke* 2.003;34:1151-1155.
11. Zhou J, Wang J, Luo Y, Chen H. Influence of Hypertension, lipometabolism disorders, obesity and other lifestyles on spontaneous intracerebral hemorrhage. *Biomed Environ Sci* 2.003;16:295-303.
12. Juvela S, Hillbom M, Palomaki H. Risk factors for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1.995;26:1558-1564.
13. Rosand J, Hylek E, O'Donnell H, Greenberg S. Warfarin associated hemorrhage and amyloid cerebral angiopathy: a genetic and pathologic study. *Neurology* 2.000;55:947-951
14. Troccoli M, Franklin M, Rodriguez M. Accidentes cerebrovasculares: análisis clínico y epidemiológico de pacientes hospitalizados. *Rev Hosp Dom Luciani* 2.005;3:19-27.
15. Allen C. Clinical diagnosis of the acute stroke syndrome. *Q J Med* 1.983;52:515-523.
16. Weir C, Murray G, Adams S, Muir K, Grosset D, Lees K. Poor accuracy of stroke scoring systems for differential clinical diagnosis of intracranial haemorrhage and infarction. *Lancet* 1.994;344:999-1002.
17. Smith E, Rosand J, Greenberg S. Hemorrhagic stroke. *Neuroimaging Clin N Am* 2.005;15:259-272.
18. Gomori J, Grossmann R. Mechanism responsible for the MR appearance and evolution of intracranial hemorrhage. *Radiographics* 1.988;8:427-440.
19. Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1.997;28:1-5.
20. Diringer M, Edwards D, Zazulia A. Hydrocephalus: a previously unrecognized predictor of poor outcome from supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1.998;29:1352-1357.
21. Christoforidis G, Slivka A, Mohammad Y, Karakasis C, Avutu B, Yang M. Hemorrhage volume as an objective measure to define significant intracranial hemorrhage associated with thrombolysis. *Stroke* 2.007;38:1799-1804.
22. Zimmerman R, Maldjian R, Brun N, Hortvath B, Skolnick B. Radiologic estimation of hematoma volume in intracerebral hemorrhage trial by CT scan. *AJNR* 2.006;27:666-670.
23. Hemphill J, Bonovich D, Besmertis L, Manley G, Johnston S. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2.001;32:891-897.
24. Pérez J, Chu M, Troccoli M. Hemorragia intracerebral espontánea: variables clínicas con valor pronóstico. *Medicina Interna (Caracas)* 2.001;17:1-16.
25. Leciñana-Cases A, Pérez G, Díez-Tejedor E, en representación de la Sociedad Iberoamericana de Enfermedad Cerebrovascular (SIECV). Recomendaciones para el tratamiento y prevención del Ictus, 2.004. *Rev Neurol* 2.004;39:465-486.
26. Adams H, del Zoppo G, Alberts M, Bhatt D, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. *Stroke* 2.007;38:1655-1711.
27. Dobkin B. Rehabilitation after stroke. *N Engl J Med* 2.005;352:1677-1684.
28. Lyden P, Raman R, Liu L, Grotta J, Broderick J, Olson S, et al. NIHSS training and certification using a new digital video disk is reliable. *Stroke* 2.005;36:2446-2449.
29. Brott T, Adams H, Olinger C, Marler J, Barsan W, Biller , et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1.989;20:864-870.
30. Bath P, Chalmers J, Powers W, Beilin L, Davis S, Lenfant C, et al. International society of hypertension (ISH): statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J Hypertens* 2.003;21:665-672.
31. Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, Etienne E, De Tinteniac E, Renault A, et al. VICTORIAah (Venous intermittent compression and thrombosis occurrence related to intra-cerebral acute hemorrhage investigators). Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2.005;65:865-869.
32. Boeer A, Voth E, Henze T, Prange H. Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1.991;54:466-467.
33. Dennis M. Effective prophylaxis for deep vein thrombosis after stroke: low-dose anticoagulation rather than stocking alone: against. *Stroke* 2.004;35:2912-2913.
34. Hacke W. The dilemma of reinstating anticoagulation for patients with cardioembolic sources and intracranial hemorrhage. *Arch Neurol* 2.000;57:1682-1684.
35. Stocchetti N, Maas A, Chiericato A, van der Plas A. Hyperventilation in head injury: a review. *Chest* 2.005;127:1812-1827.
36. Misra U, Kalita J, Ranjan P, Mandal S. Mannitol in intracerebral hemorrhage a randomized controlled study. *J Neurol Sci* 2.005;234:41-45.
37. Schwab S, Spranger M, Schwarz S, Hacke W. Barbiturate coma in severe hemispheric stroke: useful or obsolete? *Neurology* 1.997;48:1608-1613.
38. Vespa P, O'Phelan K, Shah M, Mirabelli J, Starkman S, Kidwell C, et al. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: a factor in progressive midline shift and outcome. *Neurology* 2.003;60:1441-1446.
39. Passero S, Rocchi R, Rossi S, Ulivelli M, Vatti G. Seizures after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Epilepsia* 2.002;43:1175-1180.
40. European stroke initiative (EUSI) Executive committee and the executive writing committee: European stroke initiative recommendations for stroke management-update 2.003. *Cerebrovasc Dis* 2.003;16:311-317.
41. Fogelholm R, Murros K, Rissanen A, Avikainen S. Admission blood glucose and short term survival in primary intracerebral haemorrhage: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2.005;76:349-353.
42. Mendelow A, Gregson B, Fernandes H, Murray G, Teasdale G, Hope D, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in intracerebral haemorrhage (STICH): a randomized trial. *Lancet* 2.005;9457:387-397.
43. Wijdsicks E, St.Louis E, Atkinson J, Li H. Clinician's biases toward surgery in cerebellar hematomas: An analysis of decision-making in 94 patients. *Cerebrovasc Dis* 2.000;10:93-96.
44. Juvela S, Kase C. Advances in intracerebral hemorrhage management. *Stroke* 2.006;37:301-304.
45. Mayer S. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2.007;38[part 2]: 763-767.
46. Goldstein J, Thomas S, Frontiero V, Josep A, Engel C, Snider R, et al. Timing of fresh-frozen plasma administration and rapid correction coagulopathy in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2.006;37:151-155.
47. Freeman W, Brott T, Barrett K, Castillo P, Deen H, Czervionke L, Meschia J. Recombinant Factor VIIa for rapid reversal for warfarin anticoagulation in acute intracranial hemorrhage. *May Clin Proc* 2.004;79:1495-1500.
48. Woo D, Haverbusch M, Sekar P, Kissella P, Khoury J, Schneider A, et al. Effect of untreated hypertension on hemorrhage stroke. *Stroke* 2.004;35:1703-1708.
49. Iso H, Baba S, Mannami T, Sasaki S, Okada K, Konishi M, Tsugane S. Alcohol consumption and risk of stroke among middle-aged men: the JPHC study cohort I. *Stroke* 2.004;35:1124-1129.
50. Kurt T, Kase C, Berger K, Gaziano J, Cook N, Buring J. Smoking and risk of hemorrhagic stroke in men. *Stroke* 2.003;34: 2792-2795.
51. Viswanatan A, Rakich M, Engel C, Snider R, Rosand J, Greenberg S, Smith E. Antiplatelet use after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2.006;66:206-209.
52. Gorter J. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischaemia: pattern and risk factors. Stroke prevention in reversible ischemia trial (SPIRIT). European atrial fibrillation trial (EAFIT) study groups. *Neurology* 1.999;53:1319-1327.

Ponencia Central del XIV Congreso Venezolano de Medicina Interna Maracaibo,
del 22 al 26 de Mayo de 2007. Primera Parte

“EL INTERNISTA EN EL SISTEMA DE SALUD”

Eficacia y Eficiencia del Internista. La Experiencia Mundial.

Marisol Sandoval de Mora *

INTRODUCCIÓN

El valor del Médico Internista como participante del Sistema de Salud en los niveles de Asistencia, Docencia e Investigación es obvio. Si el problema concierne a la toma de decisiones en el campo de la clínica médica, sólo un especialista en esa disciplina puede resolverlo y este no puede ser otro que el Médico Internista¹.

En esta exposición se presenta lo que debe ser la esencia de la Medicina Interna y la eficiencia y eficacia del médico internista a nivel mundial, para que sea la base del planteamiento de este importante recurso de la medicina en el sistema de salud actual en nuestro país.

¿QUÉ ES LA MEDICINA INTERNA?

- De acuerdo al *American Board of Internal Medicine*, la Medicina Interna es la ciencia clínica central a las especialidades de la medicina y cirugía, que se ocupa de la salud y enfermedad de adolescentes y adultos^{2,3}.
- Medicina Interna puede ser definida como una especialidad médica dedicada al cuidado amplio de pacientes adultos, focalizado en el diagnóstico y tratamiento no quirúrgico de enfermedades, que afectan órganos y sistemas internos (excluyendo problemas gineco obstétricos) y la prevención de esas enfermedades⁴.

¿QUÉ ES UN MÉDICO INTERNISTA?

- El médico internista fue definido por Osler como un médico generalista, plural y distinguido, que se ha formado en el desarrollo de determinadas aptitudes, necesarias para el diagnóstico y tratamiento del hombre enfermo⁵.
- Para el Dr. Ciril Rozman: “A mi juicio un buen internista es capaz por sí solo de resolver numerosos problemas del paciente que requieran la intervención de diversos especialistas con el consiguiente encarecimiento asistencial”. El internista es el especialista que está mejor preparado para ofrecer a su paciente una atención integral. Un enfermo no es una mera suma de diversos sistemas orgánicos. Sus diferentes aparatos o sistemas biológicos se relacionan entre sí y se ven influidos, además por las vertientes psíquicas y circunstancias sociales.
- El internista es particularmente idóneo para comprender al paciente, en su totalidad, es decir, como una persona y no como un organismo enfermo^{6,7}.
- EL CONSEJO FEDERADO DE MEDICINA INTERNA definió al Internista como el especialista para el cuidado de los adultos; el médico internista general combina las características de un clínico humanista, un diagnosticador, un médico de cuidados primarios, un consultante y un experto en la prevención de enfermedades, en la promoción de salud, en los cuidados continuos y el manejo de los pacientes con enfermedades avanzadas⁸.

* Médico Internista-Infectólogo. Hospital Universitario “Ruiz y Páez” Ciudad Bolívar. Profesor Titular de Medicina. Escuela de Ciencias de la Salud. Universidad de Oriente.

¿QUÉ HACE UN MÉDICO INTERNISTA?

Para Tumulty⁹ el internista o clínico es el que actúa de la siguiente manera:

1. Escucha cuidadosamente las molestias del paciente.
2. Procede a reunir toda la evidencia clínica posible, empezando por la anamnesis y el examen físico.
3. Mediante un análisis lógico de esta evidencia clínica, ofrece una explicación razonable para la causa de esta molestia del paciente, a la luz de su conocimiento y de su experiencia.
4. Desarrolla un programa para manejar al paciente, entendiéndose por manejo que el internista es capaz de comprender y de sentir el efecto total de la enfermedad, sobre el íntegro de sus pacientes, en sus aspectos físicos, espirituales, sociales y económicos.
5. Lo más importante, el internista consume buena parte de su tiempo en comunicarse con sus pacientes.

LA EFICIENCIA Y LA EFICACIA DEL MÉDICO INTERNISTA EN LOS DIFERENTES NIVELES DEL SISTEMA DE SALUD.

a. Nivel Emergencia:

Es en el ambiente de la Emergencia, donde la presencia del médico internista se hace sentir, ya que ante la diversidad de situaciones está integralmente formado y su participación es decisiva para el diagnóstico y la terapia inicial. Para el médico internista resulta más fácil extender su campo de acción hacia áreas específicas de la medicina de emergencia, que para otros especialistas con menor formación integral.

En condiciones menos urgentes, el servicio de emergencias debe funcionar como un eficiente departamento de orientación diagnóstica, mediante la correcta referencia a las diversas especialidades médicas y quirúrgicas del hospital y el internista es decisivo por su capacidad para diagnosticar y discriminar múltiples problemas.

En pacientes con patología médica de urgencia, actúa con rápido y preciso diagnóstico y pronta aplicación de medidas terapéuticas adecuadas, incluyendo el apoyo vital avanzado.

En los pacientes con problemas quirúrgicos, el médico internista colabora en el diagnóstico y en el paciente con trauma grave, presta medidas de soporte vital. ¿Quién mejor que el internista para evaluar y compensar rápidamente el problema antes de la intervención quirúrgica?

Aquí cobra importancia la formación integral del médico internista, su actitud médica global, su capacidad de discriminar, ponderar, equilibrar, su facilidad para el trabajo en grupo, su protección para el paciente.

Con debida proyección hacia la comunidad en la atención pre-hospitalaria, en la docencia en áreas clínicas y terapéuticas, corresponde al médico internista enseñar las actitudes y destrezas que debe adquirir el médico general para la atención de urgencias. Debe desarrollar funciones organizativas de las emergencias, actuando en la atención de pacientes que tienen múltiples desajustes en varios órganos y sistemas, metabolismo, funciones vitales, que requieren de manejo integral. Esto se ve confirmado en la práctica, ya que son médicos internistas los coordinadores de las emergencias de los hospitales del país.

Los servicios de emergencia son departamentos de creciente complejidad con capacidad para prestar asistencia activa y óptima que será continuada en otra dependencia, donde luego será ubicado el paciente. A las emergencias acuden pacientes que requieren diversos niveles de atención, desde casos ambulatorios hasta situaciones de muerte inminente, sea por enfermedad o accidentes; el 70% de todas las consultas de emergencia es resuelto por Médicos Internistas en la misma área de emergencia o en los servicios de Medicina Interna. Podemos concluir que, por razones conceptuales y doctrinarias, le corresponde al Médico Internista con su campo ampliado a la medicina de emergencia, el papel de organizar y coordinar las áreas de emergencia^{10,11}.

b. Nivel Hospitalización:

El Médico Internista que, con gran mística, se encuentra sumergido en un ambiente complejo y limitado en su expansión y buen servicio por aspectos presupuestarios, en las salas de hospitalización su actuación se caracteriza por:

1. Gozar de un gran prestigio en el área de hospitalización.
2. Realiza una adecuada orientación diagnóstica y el tratamiento correcto en las principales causas de

morbilidad hospitalaria al menor costo posible el Internista.

3. Solicitar la intervención del especialista de área limitada para indicar técnicas diagnósticas y terapéuticas, cuando la complejidad del caso lo exija.
4. El Médico Internista como coordinador del equipo de salud a nivel hospitalario debe familiarizarse y exigir que los coeficientes estadísticos sean mejorados en la medida de posibilidades.

El funcionamiento en forma de Departamento puede agilizar la dinámica hospitalaria, reducir el tiempo de estancia dentro del centro y reducir costos en salud. El Médico Internista es quien por naturaleza propia debe asumir esta tarea y por ende la dirección de dichos departamentos, donde además debe mantener la responsabilidad sobre el enfermo. El funcionamiento en Departamentos lograría la unión beneficiosa del Internista Generalista con el especialista de campo limitado, compartiendo responsabilidades en el cuidado médico complementándose para lograr una mejor calidad de asistencia.

En el trabajo hospitalario es donde tradicionalmente se ha desarrollado el Médico Internista, logrando excelentes resultados en la asistencia, docencia e investigación y además trabajar en consulta externa.

En Terapia intensiva el Médico Internista por su carácter generalista puede ser de extraordinaria utilidad al contribuir al cuidado de múltiples patologías en pacientes en condiciones críticas, junto a los médicos intensivistas.

También cumple funciones en otros departamentos del Hospital atendiendo interconsultas, evaluaciones pre-operatorias, patología médica del embarazo, y otros pacientes adultos con enfermedades médicas agudas o crónicas.^{10,12}

c. Nivel Docente:

El Docente mejor preparado para impartir la enseñanza integral es el médico internista, ya que no solo se ocupa de darle a los estudiantes una preparación científica mas que eficiente, sino que es capaz de prepararlos para ejercer una buena medicina curativa, además de impartir los aspectos preventivos y considerar al hombre como un ente bio-psico-social.

La eficacia del internista en la docencia se desarrolla en los siguientes niveles: pregrado, posgrado, educación médica continua, educación a la comunidad, formación de personal paramédico.¹³

MEDICINA INTERNA Y ATENCION PRIMARIA EN SALUD.

En nuestro país con un sistema de salud en crisis y con presupuesto deficiente, se hace imperativo el uso racional de los recursos, los cuales deben ser utilizados para proveer el máximo bienestar al menor costo. En concordancia a la declaración de Alma Ata, la política de salud debe estar orientada a los cuidados primarios y los médicos encargados deben ser Generalistas (Pediatras, Obstetras y Médicos Internistas), los cuales pueden resolver el 80% de los problemas médicos de la comunidad con alta eficacia y eficiencia y a bajo costo.

El Internista por su experiencia y calidad en la relación interpersonal con el enfermo desde el punto de vista humano y científico, la comprensión y atención de la salud y enfermedad en forma integral, su capacidad de observación clínica y adecuado uso de recursos paraclínicos, es el llamado a realizar, ese tipo de atención primaria, cuyas características son:

1. Primer contacto con el inicio de prestación de salud.
2. Fácil acceso.
3. Continuidad en la atención.
4. Integración en la asistencia.

Es en los cuidados primarios donde la Medicina Interna como especialidad integradora en la atención médica se presenta con un vasto y promisorio campo de acción, en el cual se beneficiaría tanto la especialidad como la población al obtener una excelente atención a bajo costo. Por ello consideramos necesario un Sistema Nacional de Salud, en el cual la equidad, eficiencia, cobertura universal y participación social sea su característica, la estrategia en atención primaria sea su base fundamental.

En la medida en que la dotación y capacidad del personal del primer nivel de atención medica, permita referir menos casos a los otros niveles y que en general, los dos primeros niveles asuman una adecuada capacidad resolutive, ello redundará en la eficacia y eficiencia de los 3 niveles.

Los Médicos Internistas como Generalistas, con una gran experticia clínica realizan su trabajo con la mayoría de sus pacientes en forma ambulatoria; además el ejercicio de la Medicina Interna Generalista ofrece la posibilidad a un denso sector de la población, desde la adolescencia a la senectud, de ser atendido por un médico integral debidamente entrenado en los aspectos teóricos y prácticos y ante variados y múltiples manifestaciones patológicas dentro del campo de la clínica médica, con la aplicación de los principios básicos de la promoción, curación y restauración de la salud.

Esto coloca al Internista Generalista como eje fundamental de la medicina ambulatoria, el cual a través de su entrenamiento lograría una asistencia de altísima calidad y a bajo costo.¹⁰

Nos faltaría planificar y ofertar la ubicación de estos especialistas en el actual Sistema de Salud del Gobierno Bolivariano de Venezuela, desde los ambulatorios y centros de diagnóstico de alta tecnología hasta los servicios de hospitalización y consulta externa de hospitales escogidos para desarrollar la actividad de acuerdo a las necesidades de cada región.¹⁴

¿DÓNDE SE DEBE UBICAR AL INTERNISTA?

Los cambios en la atención y ejercicios médicos han moldeado el perfil del Internista. En la primera parte del siglo XXI se puede afirmar que la especialidad ha madurado y se ha adaptado a los requerimientos asistenciales contemporáneos, al punto que el Internista puede ofrecer sus conocimientos y habilidades en cualesquiera de los tres niveles de atención.

En el Primer Nivel de Atención médica: El internista en su ejercicio realiza cuidados primarios directos al paciente adulto, independientemente del nivel donde ejerza su función. En este nivel su máximo valor es la gerencia, organización y coordinación de la manera de llevar a cabo la atención primaria que regirá el ejercicio de médicos generales y de familia, el enlace con niveles de atención superiores y presta junto a ellos servicios de promoción, prevención y rehabilitación de la salud.

En atención secundaria: el Internista, aunque sirve como enlace entre la medicina comunitaria y el hospital, puede optimizar la atención y los recursos; en Chile después de la atención del internista 30% de los pacientes es devuelto a la Atención Primaria, 35% se transfiere a un especialista terciario. 10% es hospitalizado directamente

y 35% es diagnosticado y tratado por el internista en el lapso de unos pocos días, en la atención secundaria el internista continúa ofreciendo acciones preventivas y de rehabilitación y aporta con recursos diagnósticos y terapéuticos de mayor importancia.

En atención terciaria: generalmente hospitalaria, el internista interviene como coordinador entre las diferentes especialidades, tiene a su cargo el diagnóstico y tratamiento de casos críticos o complejos, de enfermedades multiorgánicas, de enfermedades interdisciplinarias e indiferenciadas que rebasan el ámbito de una sola especialidad médica, como las enfermedades del colágeno, vasculitis, sarcoidosis, la atención en Emergencia, unidades de cuidados intensivos, áreas que requieren de formación integral y amplias destrezas y aporta con su juicio clínico el uso racional de la tecnología. Pero además de lo asistencial, en cada uno de los tres niveles el internista puede y debe participar en actividades docentes e investigación de complejidad acorde al nivel de atención.¹⁵

¿Dónde debe estar el médico internista? Donde está el enfermo adulto.

Experiencia Mundial.

En Norteamérica el nombre Medicina Interna figuró por primera vez en 1.906 en el título de un texto con temas de esta especialidad. En 1.907 se fundó la revista "Archives of Internal Medicine" editada por la American Medical Association. En 1.927 se fundó la revista "Annals of Internal Medicine, editada por el ACP (Colegio Americano de Médicos) y en 1.936 se crea el "Board" de MI o examen nacional para certificar a sus especialistas.

El Dr. William Osler se graduó de médico en Oxford, Inglaterra. Se trasladó a Estados Unidos y en 1980, era el clínico mas destacado en Norteamérica, profesor de medicina y médico jefe en la Universidad de John Hopkins, en Baltimore. Le incomodaba la escasez de textos que mostraban la experiencia de los clínicos norteamericanos y criticaba la forma en que estaban organizados los pocos disponibles, sin considerar los avances o novedades que aportaban las revistas científicas. Estimulado por sus colaboradores y por una gran empresa editorial escribió su tratado sobre "Los Principios y la Práctica de la Medicina" donde volcó su experiencia y una recopilación del conocimiento clínico fisiológico y fisiopatológico de su época. Osler actualizó siete ediciones hasta 1.909 y después de su muerte sus discípulos publicaron hasta la

edición N° 16. El libro de Osler refleja la quintaesencia de la Medicina Interna.⁴

Después de 1.950 en Norteamérica se hicieron grandes inversiones en educación e investigaciones médicas y muchos profesores obtenían buenos ingresos al dedicarse a investigar en áreas bien definidas. Fue así como se fueron formando los especialistas en determinados órganos y procesos patológicos. Muchos de los formados como internistas pasaron a ser especialistas o mejor dicho subespecialistas en determinadas áreas de la MI.

El crecimiento del conocimiento y la complejidad de la tecnología de diagnóstico y de tratamiento cuestionaron rápidamente la existencia de una práctica médica llamada MI y la especialización fue considerada como un fenómeno natural. A mediados de los años sesenta el desarrollo de las subespecialidades restringió cada vez más a la MI el ámbito de su ejercicio y pasó a ser ejercida por los internistas puros, o simplemente internistas y también llamados, internistas generales o generalistas.¹⁶

Hace más de una década, se intentó, diferenciar al internista consultor, del internista de atención primaria y los internistas tuvieron que definirse, una vez más, sobre lo que realmente hacían o ejercían y se vislumbró el concepto de su atención dirigida a los adultos.

Los sub-especialistas y la super-especialización ganaron prestigio en detrimento de la MI y el auge de ellas trajo consigo un grave problema: el encarecimiento de los costos de la atención de salud y este problema en los Estados Unidos de Norteamérica llevó a que los organismos competentes replantearan sus objetivos. Las reformas en la atención de salud hicieron que se fijaran nuevas metas: formación de menos sub-especialistas y la formación de más internistas generalistas y el Consejo Federado para la MI ha puesto como meta que en un futuro cercano por lo menos 50% de los médicos norteamericanos esté conformado por internistas generalistas. Se estima que este objetivo se alcanzaría después del año 2.030. El camino recorrido por la MI norteamericana ha sido largo y tortuoso para ser considerada la especialidad médica principal. Es importante conocer la evolución porque sirvió como patrón para el desarrollo de las escuelas médicas en países latinoamericanos.¹⁶

En ese país existen desde el inicio de la especialidad grupos como: American Medical Association, el ACP (American College of Physicians), que se han dedicado a definir que es, que hace y las características del médico internista, así como a divulgarlas y paralelo al esfuerzo de

agrupar a todos los internistas el ACP viene desarrollando la campaña de promoción del concepto de internista como el especialista en los problemas de salud del adulto.¹⁶

El grupo de tarea del ACP¹⁷ entendió al Internista como un proveedor integral de las necesidades de salud de los adultos y reafirmó varias de sus características fundamentales:

- Es un Médico de cuidados primarios, es el primer contacto del paciente y un proveedor integral y permanente de atención.
- Es el médico que evalúa y maneja todos los aspectos de la enfermedad – biomédicas y psico-sociales en el paciente como un todo.
- Es una guía para el paciente y su defensor en el complejo ambiente de cuidados médicos.
- Es un experto en el manejo de enfermedades avanzadas y multisistémicas. Es igualmente efectivo en el consultorio y en el hospital.
- Es un consultante cuando el paciente tiene procesos difíciles y poco diferenciados, o cuando el internista general tiene especial experiencia en tratar determinados problemas.
- Es quien dispone de los recursos y está familiarizado con la epidemiología clínica, toma decisiones con una práctica juiciosa para la evaluación y control.
- Es quien maneja toda información del paciente utilizando la tecnología moderna.
- Es un generalista en su enfoque global pero también responde a las necesidades de áreas médicas particulares.

En Chile: Los grandes clínicos chilenos de la primera mitad del siglo XX captaron la concepción de la Medicina Interna en sus visitas a países europeos y transformaron sus servicios hospitalarios en escuelas para internistas y, poco tiempo después, estimularon a discípulos destacados para que adquirieran, en Norteamérica o en Europa, conocimientos adecuados para organizar en Chile las nacientes sub-especialidades. Sin embargo, ejercieron su autoridad para que los sub-especialistas continuaran desempeñando algunas funciones como internistas

generales, al menos en las cátedras universitarias. Esto aminoró el efecto de la sub-especialización, prematura y excluyente.

En los servicios de medicina de hospitales docentes se instalaron laboratorios de hematología y coagulación, de bioquímica hepática y renal, microbiología y parasitología, inmunología, etc. en que participaban los sub especialistas respectivos y otros profesionales. Esos laboratorios formaban parte del servicio y ampliaban su labor clínica contribuyendo al diagnóstico de los pacientes y a la investigación clínica. Esta nueva organización emulaba a los cambios ocurridos en Norteamérica y Europa, reflejando la naturaleza de la MI.⁴

En Europa en el ambiente médico germánico nacieron alrededor de 1.880 los términos: Medicina Interna e Internista. La MI se inició en Alemania en 1882 cuando se celebró el primer congreso de Medicina en Wiesbaden. En 1.894 la revista médica alemana “Boletín de Medicina Clínica” cambió su nombre a “Boletín de Medicina Interna”. En 1.901 se edita en Jena el primer texto de medicina interna por J. von Merin.⁴

En España: La MI se desarrolló de forma similar a como ocurrió en el resto de los países de su entorno. La MI española se ve influenciada hasta finales del siglo XIX por la medicina francesa y a partir de ahí por la alemana, introduciéndose en la clínica la observación y la experimentación, en 1.952 se fundó la sociedad española de MI.

Tras un período en el que estuvo eclipsada por el auge de otras especialidades médicas, se ha pasado a un resurgir de la MI como especialidad y desde 1.970 se instaura lo que se ha llamado MI general, donde el internista general actúa como un médico altamente capacitado que puede generalizar a través de todos los campos de la MI y que se reconoce como consultor para las demás especialidades.

La práctica médica moderna ha de estar basada en la organización hacia el proceso asistencial. Deben protocolizarse los procesos para disminuir errores, mejorar la calidad asistencial, gestionar racionalmente los recursos y disminuir las demandas. En los últimos 25 años se ha producido un avance importante de todas las ramas de la medicina y las enfermedades son mejor prevenidas, diagnosticadas y tratadas; todo ello ha contribuido a un incremento en el gasto sanitario, que crecerá como consecuencia del envejecimiento de la población y el desarrollo de nuevas tecnologías.

En España, además de la actividad asistencial convencional: hospitalización convencional, consulta externa, colaboración con otros servicios (emergencia y servicios quirúrgicos), se da respuesta a nuevos problemas de salud: infección por el VIH, hepatitis víricas o trasplantes de órganos y se han incorporado nuevas modalidades asistenciales (hospitalización diurna de MI, hospitalización domiciliaria, unidades de corta estancia, mediana o larga estancia) compartiendo las actividades asistenciales con docencia e investigación.¹⁸

Medicina Interna en Cuba: Es indiscutible que las diferentes escuelas extranjeras, fundamentalmente la francesa, alemana, norteamericana y española, influyeron en el crecimiento y desarrollo de la escuela clínica cubana.

La MI fue reconocida en 1956 en Cuba y tuvo como progenitora a la medicina clínica general, alcanzando su plenitud después del período revolucionario. Los internistas han desarrollado una importante función en el desarrollo ulterior del Sistema Nacional de Salud.

La MI no ha abandonado la primera línea de combate asistencial-docente y los que la practican han estado sometidos, durante las cinco décadas pasadas, al peso de una excesiva presión y responsabilidad, donde sobresale el trabajo abnegado en los cuerpos de guardias, y en las salas de hospitales, asistencia a pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos e intermedios y la labor de Atención ambulatoria en diferentes modelos y niveles. Metodológicamente, los internistas también han encabezado la atención integral del adulto, con una vinculación activa a la comunidad a través de la atención integral en salud.¹⁹

UN FUTURO PROMISORIO: Áreas por explorar.

Debemos ejercitar nuestra imaginación para ver algunas áreas que el internista, si quiere estar a tono con el desarrollo y los nuevos requerimientos asistenciales, deberá conocerlas hasta ser un experto, y serían:

- 1. Profesionalismo / Ética Médica:** Debemos cultivar la habilidad para actuar dentro de un marco de respeto, compasión e integridad con los pacientes, su familia y los colegas; para demostrar respeto frente a la diversidad sexual, cultural y religiosa, para adherirse a los principios de confidencialidad y consentimiento informado, y para reconocer e identificar deficiencias en nuestros pares.

- 2. Informática Médica:** Nos permitirá mejorar nuestras búsquedas de información y el acceso a la información científica, perfeccionar el registro de nuestros pacientes, las bases de datos, estadísticas y transferencia de información.
- 3. Medicina basada en la evidencia:** Esta ciencia debe pasar del escritorio a la cabecera del paciente, y aunque cuestionada por algunos, entre ellos el Ciril Rozman quien argumenta que a pesar de estar en boga, sería preferible denominarla basada en la constatación, puesto que lo evidente no requiere demostración y expresa que es un movimiento loable, pues pretende que los médicos tomemos nuestras decisiones basándonos en datos científicos. Con todo, en el ejercicio clínico es difícil que se puedan medir con exactitud todos los problemas que aquejan al paciente. Por dicha razón hay movimientos que pretenden contraponer a la llamada medicina basada en la evidencia la llamada medicina basada en la complejidad ya que el ejercicio clínico siempre habrá que realizarlo con cierto grado de incertidumbre.^{6,7}
- 4. Auditoria Médica / Evaluación:** La evaluación de nuestra actividad es la única forma de que nuestra habilidad diagnóstica pueda beneficiarse de la propia experiencia previa.
- 5. Administración de Recursos / Gestión Administrativa:** Frente a la limitación de presupuesto hay creciente presión para ejercer la medicina eficientemente. La meta es obtener el máximo rendimiento al menor costo, trabajando de manera integrada con los demás miembros del equipo de salud. La dimensión económica constituye una característica inobjetable de la sanidad actual, lo cual está potenciando la figura del internista en Estados Unidos y es de esperar que lo mismo suceda en otros países, al aplicarse los criterios de eficiencia a los distintos profesionales de la medicina.¹⁵

REFERENCIAS

- Martínez L, Bajares A, Centeno M, Ojeda T et al. Ponencia Central: La Eficiencia y la Eficacia del Médico Internista en los aspectos de asistencia, docencia e investigación. VI Congreso de Medicina Interna. Caracas. 1990.
- Guidol F. Memorias para la Cátedra de Medicina Interna-Infecciosas. Universidad Central de Barcelona. España. 1996.
- Gómez, J. La Medicina Interna: Situación actual y nuevos horizontes. *An Med Interna. (Madrid)*. 21 (6). 2006:301-3005.
- Reyes H. ¿Qué es la Medicina Interna?. *Rev Med Chile* 2006; 134: 1338-1344.
- Braunwald E, et al. La Práctica de la Medicina. In: Harrison's. Principios de La Medicina Interna. Mc Graw Hill Co. Madrid 2001. XV Edición en Español p1-5.
- Rozman C. La medicina del Siglo XXI. El regreso del Internista. *diariomedico.com* 01-03-2.001.
- Rozman C. Vigencia Actual y futura de la Medicina Interna. *Boletín Sociedad española de la Medicina interna*. Vol 1 N°6 Sept 2.004 (Memorias de XXVII Congreso Mundial de Medicina Interna - Granada - España 2.004.
- Federated Council for Internal Medicine. Position Paper: generating More Generalists: An agenda of Renewal for Internal Medicine. *Ann Intern Med* 1.993, 119 (11) :1125-29.
- Tumulty P.A. What is a clinician and what does he do. *NEJM* 1.970, 283 (1):20-24-
- Ogni M; Marcano H. El Médico Internista es el Médico del Adulto. *SVMi*. 2000:16-23.
- Cavallin E, Morales L, Andrade P, Rodriguez O et al. La Eficiencia y la Eficacia del Médico Internista en la Emergencia. VI Congreso de Medicina Interna. Caracas. 1990.
- Perez D, Castro R, Boccoardo C, Trocoli M et al. La Eficiencia y la Eficacia del Médico Internista en Niveles de Hospitalización. VI Congreso de Medicina Interna. Caracas. 1990.
- Wuani H, Prado R, Rajoy A, Ogni M et al. La Eficiencia y la Eficacia del Médico Internista en Niveles Docentes. VI Congreso de Medicina Interna. Caracas. 1990.
- Misión Barrio Adentro. <http://www.msd.org.ve>.
- Sánchez P. La Medicina Interna: Retos y oportunidades al inicio de un nuevo siglo. *Rev. med. chile*. 131 (6) 2003.
- Pamo Reyna, OG. Medicina Interna: Medicina para los adultos. *Boletín de la Asociación Peruana de Medicina Interna*; 1.999;12 (2).
- American College of Physicians Position Paper. The Role of the future Generalist Internist Defined. *Ann Intern Med* 1.994; 121(8):616-622.
- Memoria de la especialidad de medicina Interna para la OPE extraordinaria. Sociedad Gallega de Medicina Interna. <http://www.meiga.info/documentos/memoria.pdf>.
- Espinoza B A. Medicina Interna ¿Qué fuiste, Que eres, Que serás?. *Rev Cubana Med* 1.999; 38(1):79-90.

Ponencia Central del XIV Congreso Venezolano de Medicina Interna Maracaibo,
del 22 al 26 de Mayo de 2007. Segunda Parte

El Ejercicio del Médico Internista en nuestro país. Experiencia de Maracaibo, nuevo modelo de gestión en el Hospital General del Sur

*Florencio Jiménez**

Para realizar una evaluación de la acción del Médico Internista Generalista a nivel de la salud pública en el Estado Zulia se ha escogido el Modelo de Gestión que se está desarrollando en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General del Sur.

Un grupo de Internistas Generalistas de esta región, ha venido realizando una invaluable labor para el logro de niveles de excelencia en los conocimientos y actualización de las áreas preventivas, científicas, docentes y de investigación que competen a los Médicos Internistas: cursos de actualización, reuniones anatomoclinicas, jornadas de egresandos, jornadas intercapitulares y una serie de actividades médicas, docentes y asistenciales, todas encaminadas a lograr un egresado de pre y posgrado de excelente calidad y con formación académica extraordinaria.

El Hospital General del Sur es una institución de salud dedicada a la atención de la comunidad del área Sur de Maracaibo, con una alta y extensa área de influencia en las áreas vecinas y municipios que lo rodean.

Es un hospital que se fundó en el área donde funcionaba el Sanatorio Antituberculoso de Maracaibo (1978). Es una edificación de 10 pisos y en los pisos 9 y 10 funciona el Servicio de Medicina Interna, que cuenta con 72 camas, dedicadas a la atención primaria, secundaria y terciaria de la salud.

El Servicio de Medicina Interna funciona desde la inauguración del Hospital. Este Servicio está formado por un jefe de servicio, médicos adjuntos, residentes de posgrado, alumnos del pregrado.

El Médico Internista como especialista formado para la atención medica integral del enfermo y su grupo familiar, presta una excelente atención médica a toda la comunidad, es la persona integradora, con una formación académica que hace de él, el personaje ideal para iniciar la atención primaria del paciente.

El Internista Generalista, con su trabajo en equipo, cumple con la función de desarrollar un programa en la atención de salud con la prevención de la enfermedad, actividades docente-asistenciales, de investigación, científicas, sociales y de orientación, que le permitan estructurar su programa de actividad médica.

El Servicio de Medicina Interna está estructurado con Médicos Internistas, egresados de cursos de Post grado de varias instituciones del país. Desde hace 37 años, cuando se inició el primer Servicio en el antiguo Sanatorio Antituberculoso y desde hace 30 años en el nuevo Hospital General del Sur, se ha venido cumpliendo una labor docente-asistencial, dirigida a la comunidad del área de influencia de este hospital, con una actividad médica diaria, dirigida a la prevención, diagnóstica, pronóstico y tratamiento de las diferentes entidades clínicas que afectan a nuestros pacientes.

Permanentemente se realizan discusiones clínicas de las diferentes situaciones médicas que afectan al paciente y los casos clínicos considerados como de una gran ayuda para la formación de los estudiantes de pregrado, posgrado y para el gremio médico en general, son

* Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital General del Sur. Maracaibo, Estado. Zulia, Venezuela.

llevados a discusiones clínicas semanales y se realizan actualizaciones, revisiones bibliográficas y reuniones anatómo-clínicas, actividades éstas que representan una importante acción médica en la formación académica de todos los integrantes de la Unidad de Medicina Interna

En este Servicio de Medicina Interna, primero en el Sanatorio y posteriormente en el Hospital General del Sur, se ha impartido docencia de pre grado en la formación de varias promociones de médicos y al inicio desde 1973; numerosas promociones de post grado de Medicina Interna han egresado, siempre con la orientación de lograr un egresado calificado para desempeñarse como Médico Internista Generalista en la atención de salud en cualquier área del país.

Desde hace años, estos médicos vienen actuando con sus trabajos de investigación en las Jornadas Anuales de Egresandos, como lo recomienda la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.

En el Servicio de Medicina Interna del Hospital General del Sur, se realiza anualmente una jornada de premiación al Médico Residente de Posgrado que se haya destacado por su actuación docente-asistencial y se premia con una obra científica que le sea de utilidad en sus estudios, todo esto representa un gran estímulo para el estudiante durante su etapa de formación.

La Consulta Externa del Servicio de Medicina Interna es dirigida por Médicos Internistas que cumplen esta actividad ambulatoria en conjunto con los estudiantes de pre y posgrado. Esos Médicos Internistas, por su formación multidisciplinaria y por sus conocimientos calificados, representan el médico ideal para conducir la atención ambulatoria del paciente ya que la Consulta Externa constituye una herramienta de indiscutible valor en la atención primaria del paciente.

Función del Médico Internista en la Emergencia

Los Servicios de Emergencia constituyen áreas de creciente complejidad, con capacidad para prestar asistencia activa y oportuna que será continuada en otra dependencia, donde será ubicado el paciente posteriormente; la atención a este nivel requiere de amplia información integral en el diagnóstico y terapéutica del enfermo en condiciones de emergencia.

Son múltiples las patologías que pueden requerir atención de emergencia: en esta situación, el Médico Internista, está integralmente formado y su participación es decisiva.

En los portadores de patología médica de urgencia, actúa directamente el Médico Internista, mediante un diagnóstico rápido e instaurando la terapéutica adecuada.

En los pacientes quirúrgicos, el Internista colabora con el diagnóstico y la evaluación preoperatoria, y en pacientes con traumas graves, presta medidas de soporte vital. En otras situaciones, el Internista evalúa y compara los problemas antes de la intervención y por su capacidad para trabajar en equipo, su protección al paciente, su formación médica global, constituye en el factor fundamental de los Servicios de Emergencia. Por todo lo expuesto, el Médico Internista, debe asumir las funciones de organizar y dirigir los Servicios de Emergencia.

El 70% de todas las consultas de emergencia son resueltas por los Médicos Internistas, en la misma o en los Servicios de Medicina Interna.

Papel del Internista en los diferentes niveles de atención

En el trabajo hospitalario el Médico Internista ha logrado excelentes resultados en la asistencia, docencia e investigación y debe además cumplir una exitosa labor en la Consulta Externa. La política de salud debe estar orientada a los cuidados primarios y los Médicos Internistas Generalistas pueden resolver el 80% de los problemas médicos y de la comunidad con alta eficacia y eficiencia y a bajo costo.

El médico internista por su experiencia y calidad en la relación interpersonal con el enfermo, desde el punto de vista humano y científico, la comprensión y atención de la salud y la enfermedad en forma integral, es el llamado a realizar este tipo de atención primaria sin que ello signifique un descuido en los otros niveles de atención, como son la docencia e investigación. Es así como la Medicina se presta con un vasto y promisorio campo de acción, en el cual se benefician, tanto la Medicina Interna como la comunidad y el paciente al obtener una excelente atención.

Unidad de Diabetes

Fue fundada en 1978 bajo la dirección y organización del Dr. Roberto Gutiérrez Urdaneta, Médico Internista Generalista e integrante del Servicio de Medicina Interna del Hospital General del Sur, junto con el grupo de Internistas egresados del Post grado de Medicina Interna

de la institución, inició la estructuración de lo que es hoy en día la unidad de Diabetes, que presta asistencia a un numeroso grupo de pacientes con esta entidad clínica de alta incidencia en nuestro medio con una altísima morbilidad en la población zuliana. Este grupo de internistas viene prestando una excelente atención al paciente diabético en el área diagnóstica, pronóstico, tratamiento y prevención. Numerosos trabajos científicos han tenido su origen en esta Unidad, como la prevención de la enfermedad, diagnóstico, pronóstico, tratamiento, trabajos científicos de posgrado, lo que ha permitido que esta Unidad presente sus resultados en jornadas médicas locales, nacionales, intercapitulares, congresos y actuación especial en jornadas de los egresandos de post grado de la Universidad del Zulia, donde sus trabajos han sido premiados.

Por esta gran labor cumplida en la atención médica de nuestros pacientes diabéticos del Hospital General del sur, merece el reconocimiento de todo el gremio médico zuliano y de la comunidad, ya que la acción que aquí se cumple con nuestros pacientes es de altísima calidad a nivel asistencial, docente y de investigación.

Por todo lo expuesto consideremos el ejercicio del Médico Internista en nuestro país, enmarcado en el nuevo modelo de gestión del Servicio de Medicina Interna del Hospital General del Sur, se ha manejado con equidad, eficiencia y participación social, en la atención primaria del paciente que es nuestro principal objetivo, tanto en el área urbana como rural, en conjunto con su familia y los grupos sociales. Este grupo ha sabido integrar los recursos de salud, en el hospital, centro de salud y ambulatorio en una red de servicios interrelacionados en niveles de atención, acorde con las necesidades de salud en la población. Ellos han valorado el papel relevante de la medicina ambulatoria y su gran importancia en el desarrollo de la atención primaria del paciente, lo que les ha permitido que un vasto sector de la población de la adolescencia a la senectud, sea atendida por un Médico Internista Generalista con amplia formación académica.

El modelo de salud puesto en vigencia por el Hospital General del Sur se ha ocupado de mantener en óptimas condiciones la salud de una vasta área de influencia, tanto en el aspecto curativo como el preventivo.

Los grandes beneficiados de esta acción médica han sido nuestros apreciados pacientes y su grupo familiar, que constituyen el eje central de nuestra actuación como Médicos Internistas.

Mención especial merecen nuestros alumnos de pre y posgrado que constituyen estímulo permanente para el Médico Internista en su formación docente, tratando de formar al egresado con alto nivel académico.

Para finalizar, un eterno agradecimiento para el Dr. Oswaldo García Arenas (†), Médico Internista, fundador del Servicio de Medicina Interna del Hospital General del Sur.

BIBLIOGRAFÍA

- Moros Ghersi CA, Patiño MJ. Perspectiva de la Educación Médica de PosGrado de Medicina Interna en Venezuela.
- Essensfeld de Sekler E, Navas T. Las Jornadas de Egresandos de los PosGrados de Medicina Interna como evidencia de la investigación del Médico Internista.
- Monsalve ME, Ceglia A, Von Der Osten, I y Marcano H. Estándares en la educación médica del PosGrado.
- Castro Alvarez, R, Salazar de Silva V. El Internista como recurso en el Sistema de Salud Venezolano.
- Montes de Oca I. La Medicina Interna, una especialidad imprescindible en los diferentes cuidados médicos de salud pública. Medicina Interna, 1989; 5 (3-4); 113-124.
- Ogni Cechini M, Castro Alvarez R, Cuadra Molina C. Medicina Interna en 1996, Análisis de la especialidad. Medicina Interna 1996; 12 (1); 33-36
- Marcano, Amador. El Internista como herramienta indispensable para la solución de los problemas de asistencia primaria. Medicina Interna, 2004; 20 (4); 147-148.
- Barreto Coello, H. Experiencia del Internista en la conducción de un ambulatorio general y su inter-relación con el Médico General. Un modelo para la experiencia regional. Medicina Interna. 1989; 5 (1-2); 19-25.
- Montes de Oca, I. El Internista y los cuidados primarios. Medicina Interna, 1985; 1(3); 149-151.

La elaboración de una Norma de Práctica Clínica como estrategia de aprendizaje significativo en Medicina Interna. El caso del Decanato de la Universidad Centrooccidental “Lisandro Alvarado”*

José Martínez Espinoza**, Federico Arteta Bracamonte***, Emma Armanie Cabral****

RESUMEN

Introducción: La aparición de las Normas de Práctica Clínica es la consecuencia lógica del deseo de reglamentar estas prácticas que se definen como propuestas sistemáticamente desarrolladas, basadas en datos científicamente comprobados, que ayudan al médico en la toma de decisiones. **Objetivo:** analizar el comportamiento desde el punto de vista cognitivo y del aprendizaje significativo de una muestra de médicos residentes del Posgrado en Medicina Interna, del Decanato de Medicina de la Universidad Centrooccidental “Lisandro Alvarado”. Barquisimeto, Edo Lara, Venezuela, a través de la elaboración, aplicación y evaluación posterior de una Norma de Práctica Clínica sobre prevención de tromboembolismo venoso, observado en los servicios de hospitalización del Departamento de Medicina del Hospital Central Universitario “Antonio María Pineda”. **Métodos:** Se desarrolló un estudio de casos, bajo un diseño cuasi experimental, transeccional y, descriptivo que se dividió en dos grupos: a) grupo experimental y b) un grupo control, en Barquisimeto, Venezuela. **Resultados:** Hubo un aumento significativo en el nivel de conocimientos sobre el tema en el grupo experimental y, un incremento de las

órdenes médicas de tromboprolifaxis, como expresión del cambio de conducta, pero no fue significativo en el grupo control (de 6 a 25%) mientras que si lo fue en el grupo experimental del (60 a 100%). En ninguno de los grupos, se registró el uso de tromboprolifaxis mecánica en pacientes con criterio para ello, lo que sugiere que se deben evaluar ciertos aspectos de la cultura laboral y disponibilidad de insumos.

ABSTRACT

Background. Clinical practice guidelines are the logical consequence of an attempt to regulate these guidelines, which are defined as systematically developed proposals based on data scientifically proven, which assist the physician in making the decisions appropriate for each case. **Objective:** to analyze the cognitive and significant learning points of view of the behavior in a sample of residents of the Program of Internal Medicine at the Lisandro Alvarado University, School of Medicine, Barquisimeto, Venezuela. **Methods:** We used a cross-sectional quasi-experimental, descriptive design with intragroup comparisons before and after educational intervention. The residents were distributed in two groups: a) experimental and b) control. **Results:** Both groups were analyzed in the elaboration, instrumentation and assessment of a clinical practice guideline on prevention of venous thromboembolism in patients hospitalized at the Department of Medicine and expressed in the drug prescriptions, which meant a change in behavior. None of the groups prescribed mechanical thromboprophylaxis on patients fulfilling the criteria for it, suggesting the need of assessing this aspect.

Key words: clinical guidelines, significant learning, internal medicine, venous thromboembolism.

* Trabajo de Investigación presentado en el XIV Congreso Venezolano de Medicina Interna. Maracaibo, mayo 2007. Galardonado con Mención Honorífica

** Médico Internista – Magíster en Educación – Docente de Clínica Médica Decanato de Medicina. Univ. Centrooccidental Lisandro Alvarado y Hospital Antonio María Pineda – Barquisimeto – Venezuela.

*** Magíster en Medicina Interna; Especialista en Neumonología; Docente Postgrado de Medicina Interna. Decanato de Medicina U.C.L.A.

**** Especialista en Medicina Interna. Unidad Clínica de Medicina Interna, Nutrición y Metabolismo. Barquisimeto – Venezuela.

INTRODUCCIÓN

Es innegable que los sistemas de atención médica han contribuido a mejorar los indicadores de salud de la población; no obstante la forma en que se organiza y se presta la atención médica dista mucho de ser ideal y por ello se producen situaciones que llevan a una pérdida de la eficacia y eficiencia potencial de las intervenciones del personal de las ciencias de la salud.

Como respuesta a esas necesidades de optimización se han introducido distintas herramientas aplicables a los diferentes ámbitos de la salud; entre ellas algunas que inciden directamente en aspectos clínicos; como por ejemplo, las Normas de Práctica Clínica. Estos instrumentos pretenden acercar la gestión a la práctica clínica y de esta manera mejorar la implicación del personal de las Ciencias de la Salud en las tareas de gestión, asistencia y educación.

Las normas de práctica clínica son recomendaciones sistemáticas basadas en la mejor evidencia científica disponible, para orientar las decisiones de los profesionales sobre las intervenciones sanitarias más adecuadas y eficientes dirigidas a una problemática específica relacionada con la salud, en circunstancias concretas.

Es necesario reconocer que existe una importante variabilidad en la práctica clínica de los profesionales que hace pensar que no todas las actuaciones producen beneficios para el paciente. Al reconocer la necesidad de contribuir con el mejoramiento del aprendizaje en el área de la salud, surge esta propuesta como una manera de sugerir la sistematización de las actividades clínicas y académicas en la principal institución de atención médica del Estado Lara.

Es oportuno señalar que el Departamento de Medicina del Hospital Central Universitario “Antonio María Pineda” en Barquisimeto, dispone de un equipo multidisciplinario el cual labora las veinticuatro horas del día en la atención de pacientes hospitalizados por patologías médicas, además de evaluar pacientes con patologías médicas, hospitalizados en otros departamentos del hospital; no obstante en esa organización de salud no se ha propuesto, hasta ahora, un modelo para la organización de los profesionales para la construcción de Normas de Práctica Clínica para la atención pautada de los pacientes con entidades nosológicas importantes por su alta morbimortalidad, prevalencia y/o difícil tratamiento.

En tal sentido, es preciso conocer el alcance de la elaboración, aplicación y evaluación de una Norma de Práctica Clínica en el aprendizaje significativo de los profesionales médicos en dicha institución y medir la posible contribución de dichas normas al mejoramiento del conocimiento y al aprendizaje significativo del equipo de médicos residentes, para hacer viable lo deseable con lo disponible en las áreas asistencial y académica dada la importancia de esta institución como sede de un Posgrado Universitario en Medicina Interna.

Objetivo General: evaluar la elaboración y aplicación de una Norma de Práctica Clínica como estrategia de aprendizaje significativo en Medicina Interna.

Objetivos Específicos:

- 1) Identificar el nivel de conocimientos sobre prevención del Tromboembolismo Venoso a través de la aplicación de un test a los grupos experimental y control, antes de la elaboración y aplicación de una norma de Práctica Clínica sobre prevención del mismo, por parte del grupo experimental.
- 2) Elaborar una Norma de Práctica Clínica sobre prevención del tromboembolismo venoso por parte del grupo experimental.
- 3) Aplicar esa Norma de Práctica Clínica sobre prevención del tromboembolismo venoso.
- 4) Determinar el nivel de conocimientos sobre prevención del tromboembolismo venoso en la muestra objeto de estudio y en el grupo control, después de la elaboración y aplicación de la Norma de Práctica Clínica y determinar el registro escrito de la prevención del tromboembolismo en las órdenes médicas de la totalidad de las historias clínicas del Departamento tres meses después de la elaboración y aplicación de la Norma de Práctica Clínica.

MÉTODOS

La investigación se realizó en los servicios de hospitalización del departamento de medicina del Hospital Central Universitario “Antonio María Pineda” en Barquisimeto. Los médicos a formar parte del grupo fueron los residentes del postgrado de medicina interna que cursaban el primero y segundo año.

La investigación se diseñó en la modalidad de un trabajo de campo cuasiexperimental, transeccional,

con comparaciones intragrupalas antes y después de la intervención educacional. El trabajo se realizó según la siguiente secuencia:

- 1) Medición de los conocimientos básicos de los individuos en estudios sobre prevención del tromboembolismo venoso. Para ello cumplieron con el entrenamiento clásico de instrucción en el área en el primer año del posgrado. La evaluación se realizó a través de la evaluación pretest: Test I: Se aplicó a ambos grupos antes de que los sujetos de estudio iniciaran el proceso de elaboración de la Norma de Práctica Clínica. El cuestionario comprendió ítems de verdadero y falso, selección simple, completación, pareamiento y de ensayo; todas relacionadas con las aptitudes y actitudes médicas – profesionales que debe observar el participante en la evaluación de los factores de riesgo para tromboembolismo venoso en el paciente hospitalizado por patologías médicas. El contenido de los cuestionarios fue evaluado por expertos adscritos al Decanato de Medicina de la Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, de Barquisimeto.
- 2) Dividir en 2 el grupo total. Esta división, tuvo su base desde el punto de vista cognitivo y significativo y se logró de la siguiente forma:
- 3) **Grupo experimental:** con 7 miembros, conformado por los médicos residentes del segundo año del posgrado. Estos diseñarían una Norma de Práctica Clínica de prevención del tromboembolismo venoso. Esta Norma fue evaluada y aprobada por la Jefatura del Departamento de Medicina para su implementación.
- 4) **Grupo control:** 6 miembros, médicos residentes del primer año del mismo posgrado. Estos no realizarían la guía de práctica clínica. Para el estudio se tomó el 100% de los residentes del posgrado por lo que no hubo selección.
- 5) Se consideró un diseño cuasiexperimental debido a que la intervención se realizó en cuanto a un procedimiento cognitivo y no sobre los futuros pacientes en recibir la conducta aprendida.
- 6) El segundo cuestionario para obtener y ampliar la información y detalles sobre la situación posterior a la intervención, fue el post test: **Test II:** Se aplicó una vez que concluyó la elaboración de la Norma

de Práctica Clínica solicitada a los participantes. En este caso las interrogantes que se plantearon fueron las mismas presentadas en el cuestionario I.

- 7) Para medir el cambio en la conducta de los médicos residentes, antes y tres meses después de la elaboración y aplicación de la Norma de Práctica Clínica, se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes hospitalizados en el Departamento de Medicina, en los Servicios de Medicina de agudos y sub-agudos, escenarios para el desempeño asistencial de los sujetos del grupo experimental y en los Servicios de Medicina de hombres y de mujeres, escenarios para el desempeño asistencial de los sujetos del grupo control, para buscar el porcentaje de pacientes con criterios de prevención de la enfermedad tromboembólica venosa, y cuántos de ellos las habían escrito en las órdenes médicas. La información recogida, se registró en un instrumento llamado 2.

La evaluación estadística se realizó a partir de los cuestionarios antes indicados, fueron analizados mediante pruebas t de student para datos correlacionados, además de Chi cuadrado, e inductiva y deductivamente desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo, con representaciones estadísticas numéricas en aquellas interrogantes de tipo cuantitativo. (Tabla 1)

RESULTADOS

Tal y como se estableció, se tomó el 100% de los sujetos que cumplieran con los objetivos del diseño: 13 residentes del postgrado de medicina Interna del Hospital Lisandro Alvarado” donde el **Grupo experimental** contaba con 7 residentes de segundo año y el **Grupo control** con 6 residentes de primer año.

Los resultados de la evolución, demuestran un incremento significativo en el promedio de calificaciones del grupo experimental, después de haber diseñado la Norma de Práctica Clínica. Por otro lado, en el grupo control no demostró mejoría. Esta diferencia fue estadísticamente significativa, en la comparación del antes y el después de la aplicación de la Norma de Práctica Clínica en el grupo experimental, no así en el grupo control. (Tabla 2)

Antes de la elaboración y aplicación de la Norma de Práctica Clínica, el 89,6% de los pacientes hospitalizados en los Servicios de Medicina de Crónicos, asignados al

Tabla 1.
Diseño del estudio

Grupos	Servicios	Pre Test						Post Test									
		Pacientes		Orden Médica		Norma de Práctica Clínica		Pacientes		Orden Médica							
		n	%	n	%	Elaboración	Aplicación	n	%	n	%						
Control n = 6	MDH, MDM	48 criterios para	TPM	43	6	13,95	37	86,05	x	x	43 criterios para	TPM	28	7	25	21	75
			TPMec	2	0	0	2	100	x	x		TPMec	2	0	0	2	100
			Sin C	3	-	-	-	-	x	x		Sin C	13	-	-	-	-
Experimental n = 7	MSA	13 criterios para	TPM	5	3	60	2	40	√	√	10 criterios para	TPM	4	4	100	0	0
			TPMec	6	0	0	6	100	√	√		TPMec	5	0	0	5	100
			Sin C	2	-	-	-	-	√	√		Sin C	1	-	-	-	-
		Julio 2005						Julio 2005	Sep. 2005 Enero 2006							Enero 2006	

MDH: Medicina de Hombres; MDM: Medicina de Mujeres; MSA: Medicina de Sub Agudo; TPM: Tromboprofilaxis medicamentosa; TPMec: Tromboprofilaxis Mecánica; Sin C: Sin Criterios.

Tabla 2
Promedio de Notas de los Grupos Control y Experimental, antes y después de la aplicación de la Norma de Práctica Clínica

Grupo	Antes		Después		t	p
	Promedio	DS	Promedio	DS		
Control	9,10	4,18	10,25	3,20	1,08	0,33
Experimental	13,35	1,01	15,67	1,34	3,03	0,02 §

§ Diferencia estadísticamente significativa Prueba aplicada t student para datos correlacionados

grupo control, tenía criterios para recibir tromboprofilaxis medicamentosa y 38,5% de los pacientes hospitalizados en Medicina de Subagudos, tenía criterios para recibir esta prevención medicamentosa. Luego de la elaboración y aplicación de la Norma de Práctica Clínica, 65,1% de los pacientes asignados al grupo control y 40%

de los pacientes asignados al grupo experimental, tuvieron criterios para recibir indicación terapéutica de tromboprofilaxis. En el grupo control la diferencia antes y después de la aplicación de la Norma de Práctica clínica fue estadísticamente significativa, en el grupo experimental no. (Ver Tablas 3a y 3b)

Tabla 3a
Grupo Control

Distribución de los pacientes hospitalizados según criterios aplicados o no, para tromboprofilaxis, antes y después de la utilización de la Norma de Práctica Clínica

	ANTES		DESPUÉS	
	Número	%	Número	%
Tromboprofilaxis Medicamentosa	43	89,6	28	65,1
Tromboprofilaxis mecánica	2	4,1	2	4,6
Sin criterios	3	6,2	3	6,2
TOTAL	48	100,0	48	100,0

Chi² 9,17 p 0,01

Tabla 3b
Grupo Experimental

Distribución de los pacientes hospitalizados según criterios aplicados o no, para tromboprofilaxis, antes y después de la utilización de la Norma de Práctica Clínica

	ANTES		DESPUÉS	
	Número	%	Número	%
Tromboprofilaxis Medicamentosa	5	38,5	4	40,0
Tromboprofilaxis mecánica	6	45,2	5	50,0
Sin criterios	2	15,3	1	10,0
TOTAL	13	100,0	10	100,0

Chi² 0,15 p 0,92

No hubo diferencia significativa en el registro escrito de prevención del tromboembolismo venoso en las historias clínicas de los pacientes tratados por el grupo control. A diferencia del grupo experimental donde cuatro de los pacientes tratados por el grupo experimental presentaron criterios de prevención del tromboembolismo venoso y, al 100 % de ellos se les prescribió prevención farmacológica del tromboembolismo venoso, siendo esto una expresión del cambio en la conducta, en el marco del aprendizaje significativo. (Tablas 4a y 4b)

Tabla 4a
Grupo Control

Órdenes Médicas de prevención medicamentosa de tromboembolismo venoso en los pacientes hospitalizados, antes y después de la elaboración de la Norma de Práctica Clínica

Orden Médica	Antes		Después	
	Número	%	Número	%
Sí	6	13,95	7	25
No	37	86,05	21	75
Total	43	100,0	28	100,0

Chi² 1,38 p 0,23

Tabla 4b
Grupo Experimental

Órdenes Médicas de prevención medicamentosa de tromboembolismo venoso en los pacientes hospitalizados, antes y después de la elaboración de la Norma de Práctica Clínica

Orden Médica	Antes		Después	
	Número	%	Número	%
Sí	3	60,0	4	100,0
No	2	40,0	-	-
Total	5	100,0	4	100,0

Exacta Fisher 0,27

No hubo registro escrito, en las órdenes médicas, de prevención mecánica del tromboembolismo venoso en los pacientes con criterio para ello por lo que no se aplicó ninguna evolución estadística.

DISCUSIÓN

En el aprendizaje significativo la nueva información se incorpora de forma no arbitraria a la estructura cognitiva del alumno. Hay una intencionalidad de relacionar los nuevos conocimientos con los de nivel superior más inclusivos, ya existentes en la estructura cognitiva. Se relaciona con la experiencia, hechos u objetos. Hay una implicación afectiva al establecer esta relación, al manifestar una disposición positiva ante el aprendizaje.¹⁻⁵

Las Normas son recomendaciones; tienen por objeto problemas concretos de salud y pueden referirse a diagnósticos clínicos específicos, a grandes síndromes o

a condiciones clínicas generales. La hipótesis subyacente a las Normas de Práctica Clínica es considerar que una actuación adecuada en el momento oportuno de cada fase de la historia natural de la enfermedad, supone evitar el inicio de muchas patologías, mejorar el pronóstico y la calidad de vida, reducir las complicaciones y disminuir los costos asociados a las fases más avanzadas.⁶⁻⁸

Este trabajo se centró en evaluar la elaboración y aplicación de una Norma de Práctica Clínica sobre prevención del tromboembolismo venoso en pacientes hospitalizados, por presentar exclusivamente patologías médicas. Se comparó en dos grupos, uno control y otro experimental, el nivel de conocimientos sobre el tema, a través de un instrumento validado (prueba escrita compuesta). El promedio de calificaciones fue el parámetro que expresó el nivel de conocimiento obtenido. En este trabajo, el aumento de la calificación en los residentes, demuestra el cambio cognitivo que se logró con la realización de la Norma de Práctica Clínica.

Se midió también, el cambio en la conducta, a través del registro en las órdenes médicas de las Historias Clínicas, de medidas de trombopprofilaxis, antes y después de elaborar y aplicar la precitada Norma de Práctica Clínica. Esta evaluación demostró ser útil en la formación de los residentes de medicina. La mejor evaluación del cambio en el aprendizaje se observó en el incremento adecuado de las indicaciones de trombopprofilaxis en la historia clínica de los pacientes en riesgo. Es por esta razón que el diseño e implementación de Normas o Guías de Práctica Clínica, debería de ser promovida como una estrategia innovadora en la formación de los profesionales en Medicina Interna.

Al correlacionar el nivel de conocimientos sobre prevención del tromboembolismo venoso antes y después de la elaboración y aplicación de la Norma de Práctica Clínica, se encontró que no hubo diferencia significativa en el grupo control y si hubo un incremento significativo en el nivel de conocimientos sobre el tema en el grupo experimental, demostrando el logro objetivo a través de un cambio de conducta.

Luego de esta experiencia, la Norma de Práctica Clínica quedó en nuestro servicio como un instrumento a ser implementado en la totalidad de los pacientes en riesgo. Esta investigación es extensible a otros temas para optimizar la enseñanza y aprendizaje del posgrado.

Antes de la elaboración y aplicación de la Norma de Práctica Clínica, por parte del grupo experimental, el 89,6% de los pacientes hospitalizados en los Servicios de Medicina de Crónicos, asignados al grupo control, tenía indicación para recibir tromboprolifaxis farmacológica, al igual que el 38,5% de los pacientes hospitalizados en Medicina de Subagudos. Mientras que después de la elaboración y aplicación de la Norma, 65,1% de los pacientes asignados al grupo control y 40% de los pacientes asignados al grupo experimental, tuvieron indicación para recibir indicación farmacológica de tromboprolifaxis.

En relación a las órdenes médicas de prevención del tromboembolismo venoso en las historias clínicas de los pacientes hospitalizados antes y después de la elaboración y aplicación de la Norma de Práctica Clínica, se encontró que en el grupo control, hubo un incremento de las órdenes médicas, como expresión del cambio en la conducta médica, de un 13,95%, antes, a un 25% después, mientras que en el grupo experimental hubo un incremento del 60% al 100% de registro de orden médica de de tromboprolifaxis medicamentosa en pacientes con criterios para ello, definidos en la Norma de Práctica Clínica.

En ningún caso de pacientes con criterios para tromboprolifaxis mecánica se registró esta indicación, lo cual sugiere la idea de generar una cultura terapéutica y administrativa que proporcione espacio a la mudanza de paradigmas hacia la indicación de métodos mecánicos en quien los requiera y agotar los canales procedimentales regulares para alcanzar la disponibilidad de estos métodos.

REFERENCIAS

1. Ausubel y otros, Psicología Educativa: Un punto de vista cognoscitivo. 2º Ed. TRILLAS, México. 1983.
2. Díaz, F, Estrategias Docentes para un Aprendizaje Significativo. Mc Graw-Hill. México.1998.
3. Coll C., Aprendizaje Significativo y ayuda pedagógica *Candidus*. 2001; 2 (15). 67 – 69.
4. Fonseca, E., Enseñanza integrada de clínicas, bases teóricas para su planificación y ejecución, Universidad Centroccidental “Lisandro Alvarado”, Decanato de Medicina, Departamento de Educación Médica, Unidad de Capacitación Pedagógica. 2003; 25-37.
5. Reales, L, Mediación Académica progresiva para el logro de Aprendizaje Significativo en propedéutica Clínica I en la Carrera de Medicina, en la Universidad Centroccidental “Lisandro Alvarado”, Tesis de Maestría, Universidad Pedagógica Experimental Libertador, UPEL, Barquisimeto. 2003.
6. Encarna, G. Y otros Desarrollo e Implementación de las Guías de Práctica Clínica, CHC Consultoría i Gestió, Barcelona, España. 2002.
7. Frenk, J, La Salud de la Población, hacia una nueva salud pública. Colección La Ciencia/133, Fondo de Cultura Económica, México; 1994.
8. Gersenovic, M., Taller de Atención Pautada, OPS/OMS, Quito, Ecuador. 2002.
9. Aray y otros, Enfermedad Tromboembólica venosa, Normas de manejo del paciente cardiovascular, ASCARDIO, Barquisimeto, Venezuela; 2004.
10. Golhaber SZ, Pulmonary Embolism *N Eng J Med* 1998; 339: 93 - 104.
11. Sociedades Médicas Participantes: Medicina Interna, Cirugía, Traumatología, Cardiología, Hematología, Anestesiología, Epidemiología, Oncología, Obstetricia y Ginecología. Consenso Venezolano de enfermedad Tromboembólica Venosa.
12. Anderson F., Wheler H., Goldberg R. y cols. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester DVT study, *Arch Intern Med* 1991; 151:933-8.
13. Michota F. Venous thromboembolism prophylaxis in the medically ill patient, *Clin Chest Med* 2003; 24: 93 - 101.
14. AliKhan R, Cohen A, Combe S., y cols., Risk Factors for Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with Acute Medical Illness. *Arch Intern Med* 2004; 164: 963-8.

Niveles de óxido nítrico y antecedente familiar de hipertensión arterial*

Vanessa Talis, María Tucci, Dalila Villalobos, Deliana Zapata, Amilcar Tovar**

RESUMEN

Introducción: La hipertensión arterial (HTA), representa uno de los problemas de salud pública más importante a nivel mundial, en ella los antecedentes familiares representan una variable de gran importancia. La HTA está asociada a una función endotelial deteriorada y el óxido nítrico (NO) podría ser un marcador precoz de disfunción endotelial en esta patología. **Objetivo:** comparar los valores de NO en hijos masculinos sanos de pacientes hipertensos con los niveles de NO de los hijos masculinos sanos de sujetos normotensos. **Métodos:** Estudio cuantitativo, no experimental, descriptivo, transversal. La muestra de voluntarios conformada por 60 sujetos masculinos normotensos entre 18 y 25 años de edad, estudiantes de la Universidad de Carabobo. Se distribuyeron en dos grupos (30 hijos de padres con Hipertensión arterial y 30 hijos de Padres Normotensos). Se determinaron los niveles de NO sérico por el método de Griess. **Resultados:** en el grupo de sujetos normotensos hijos de hipertensos se observó un valor promedio de NO de $106,91 \pm 5,09 \mu\text{M}$; en el grupo de sujetos hijos de normotensos se observó un valor de $142 \pm 5,20 \mu\text{M}$. La comparación de medias reportó un valor de $p = 0,00003$. **Conclusión:** los niveles de NO fueron menores en el grupo de los normotensos hijos de hipertensos que en aquellos cuyos padres no tenían hipertensión arterial y el antecedente de HTA podría estar relacionado con niveles menores de óxido nítrico en esta población.

Palabras Clave: Óxido Nítrico, Hipertensión Arterial, Factores de Riesgo Cardiovascular

ABSTRACT

Background: Hypertension represents one of the most important public health issues worldwide and a family antecedent becomes a very important variable. The hypertension is associated with a deteriorated endothelial function, and the nitric oxide could be one of the early markers of endothelial dysfunction. **Objective:** to compare the NO levels among a group of healthy sons of hypertensive parents with the NO levels of sons of normotensive parents. **Methods:** It is a quantitative, non experimental, descriptive and transversal study. The sample of volunteers was conformed by 60 normotensive males between 18 and 25 years, students of the University of Carabobo, divided in two groups: 1) 30 sons of hypertensive parents and 30 sons of normotensive parents. The measurement of NO seric levels was done by the Griess method. By equalizing the samples ($n=15$), the normotensive group with a family history of hypertension, had an average NO level of $106,91 \mu\text{M} \pm 5,09$; the normotensive male group without the hypertension family history had an average NO level of $142,85 \mu\text{M} \pm 5,20$ and comparison of the media ($P=0,00003$), showed significant statistical differences. **Conclusion:** the NO seric levels are lower in normotensive male descendents of hypertensive parents,

Key Words: Hypertension, nitric oxide, endothelial dysfunction, family history

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares representan el 31% de la causa de todas las defunciones en América Latina y el Caribe. Se estima que para el año 2030, la expectativa de vida de las personas con enfermedades cardiovasculares disminuirá en 20 años, en comparación con una persona sana.¹

* Trabajo de Investigación presentado en el XIV Congreso Venezolano de Medicina Interna. Maracaibo, mayo 2007. Galardonado con Mención Honorífica
** Laboratorio de Fisiopatología Experimental. Dpto. de Ciencias Fisiológicas. Universidad de Carabobo. Valencia - Venezuela.

La hipertensión arterial (HTA) es una de las patologías crónicas más frecuentes en Venezuela, y es la principal causa de muerte de origen cardiovascular, con una mortalidad en ambos sexos de 21,94% para el año 2004. En el estado Carabobo, para este mismo año, la mortalidad en ambos sexos para enfermedades cardiovasculares fue de 20,30% ubicándose en el primer lugar y las enfermedades cerebrovasculares en el cuarto lugar con 7,14%.² Para el caso particular de la localidad, en el año 2005, la séptima causa de morbilidad en el Hospital Universitario "Ángel Llaralde" fue la HTA, con 4,1%.³

La HTA está asociada a una función endotelial deteriorada^{4,5}, en la cual el principal factor vasodilatador, el óxido nítrico (NO)⁶⁻¹⁰ se encuentra disminuido debido al aumento de producción de sustancias oxidativas (SO) que provienen de la peroxidación lipídica¹¹⁻²¹. Las complicaciones pueden ser mortales, como enfermedades coronarias, isquemia cerebral, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica, por lo que la HTA continúa siendo el principal problema sanitario en todos los niveles sociales.^{22,23}

Los antecedentes familiares, representan uno de los factores de riesgo de mayor importancia en la aparición de la HTA, pues se ha determinado que la producción de peróxido de hidrógeno (H₂O₂), una de las SO, es heredable^{24,25}. Asimismo, se ha reportado que el antecedente patológico familiar era el factor de riesgo más frecuente después del sedentarismo, presentándose en un 68% de los casos de HTA, lo cual hace pensar que los individuos normotensos descendientes de padres hipertensos pueden mostrar indicadores séricos alterados entre los que destaca el NO, cuya cantidad es inversamente proporcional a los niveles de peroxidación lipídica.²⁶

Otras investigaciones demostraron que los niveles de NO son más bajos en adolescentes sanos con factor de riesgo hereditario de HTA²⁷. Incluso se ha postulado que el NO sea uno de los marcadores más precoces que se alteran en la HTA, y un estudio indica que la disfunción endotelial, es causa y no consecuencia de la HTA.²⁸

Entre las múltiples funciones del endotelio, las más reconocidas y estudiadas son aquellas relacionadas con el tono vascular, sus propiedades antitrombóticas y su rol en la aterogénesis, donde la permeabilidad selectiva del endotelio juega un papel protector fundamental.^{4,5}

En condiciones fisiológicas, el endotelio ejerce funciones inhibitorias: atenúa la contracción, retrasa el crecimiento del músculo liso vascular y previene

la agregación plaquetaria; esto lo hace sintetizando y liberando sustancias, dentro de las cuales el agente vasodilatador más importante y estudiado es el NO en cuyo catabolismo están involucrados los radicales libres de oxígeno que reaccionan rápidamente con éste produciendo peroxinitratos que anulan su actividad biológica vasorrelajante y antiproliferante¹¹.

Estos radicales libres o sustancias oxidativas se producen en el organismo como resultado de algunas reacciones bioquímicas esenciales, cumplen funciones inmunológicas y relajantes de epitelios; por lo tanto, su presencia es normal y necesaria. Se produce principalmente H₂O₂, en el proceso de β-oxidación de ácidos grasos de cadenas muy largas.^{29,30}

El organismo dispone de diversos mecanismos para metabolizar las SO, entre ellos las enzimas catalasa, glutatión peroxidasa y la superóxido dismutasa. También son importantes los antioxidantes exógenos como: la vitamina E, los carotenos y la vitamina C³¹. Cuando la producción de SO supera la capacidad de los sistemas antioxidantes para metabolizarlas, se presenta estrés oxidativo, que consiste en el daño de diversas biomoléculas.³²

Es así como el estrés oxidativo es un elemento principal en la patogenia de las enfermedades cardiovasculares, debido a que acelera el catabolismo del NO. A su vez, el incremento del estrés oxidativo se expresa con un deterioro en la vasodilatación dependiente del endotelio y una mayor sensibilidad del endotelio a la vasoconstricción.¹⁸⁻²¹

El estrés oxidativo no sólo se ha demostrado en pacientes hipertensos^{14,16,24,25}, sino que se ha comprobado su relación con el aumento de las cifras tensionales^{15,33}. Sosa-Canache y colaboradores en 2004, demostraron que los sujetos hipertensos tienen niveles más bajos de NO que los normotensos, y que existe una correlación negativa entre cifras tensionales y NO.³⁴

OBJETIVO

Comparar los niveles de NO en masculinos normotensos entre 18 y 25 años de edad, hijos de padres hipertensos con los niveles de NO en hijos de padres normotensos.

Para la consecución del objetivo general planteado, en un primer lugar, se describieron las características antropométricas (talla, peso e índice de masa corporal) y edad de los individuos participantes de la muestra;

seguidamente, se determinaron los niveles de NO en los individuos de cada grupo, hijos de hipertensos y normotensos. Por último, se compararon los registros obtenidos de los niveles de NO de los participantes de la muestra.

HIPÓTESIS

Sobre la base de los objetivos propuestos, los niveles de óxido nítrico y el antecedente familiar de HTA, podrían ser factores determinantes en el desarrollo de HTA en sujetos masculinos normotensos entre 18 y 25 años de edad; a fines de la comprobación estadística serán menores los niveles de NO en el caso de que se corrobore la hipótesis anteriormente planteada (H_1); o mayores o iguales, en el caso contrario (H_0).

MÉTODOS

El trabajo desarrollado es cuantitativo, descriptivo y transversal. Sobre esta base, los individuos masculinos normotensos entre 18 y 25 años de edad, hijos de padres hipertensos e hijos de padres normotensos son la población diana bien definida, en la cual se trata de describir y comparar los niveles de NO.

La muestra del presente estudio está definida como una muestra no probabilística, de voluntarios, conformada por 60 sujetos masculinos normotensos entre 18 y 25 años de edad, estudiantes de la Universidad de Carabobo y distribuidos en dos grupos: 1) 30 sujetos normotensos hijos de padres hipertensos y 2) 30 sujetos normotensos hijos de padres normotensos.

Se seleccionaron los individuos siguiendo el criterio de inclusión: sujetos masculinos normotensos hijos de padres normotensos e hipertensos con edades comprendidas entre 18 y 25 años y excluyendo a: sujetos hipertensos, fumadores, obesos o con sobrepeso, con antecedentes patológicos cardiovasculares o de Diabetes Mellitus e individuos que ingieran medicación.

La observación directa fue la principal técnica de recolección de la información y como instrumento se utilizó la historia clínica, compuesta por los datos personales, antecedentes familiares y personales de patología cardiovascular así como diabetes mellitus, dislipidemias, hábitos tabáquicos, medicamentos y otras enfermedades. En el examen físico se apuntaron los datos de peso y talla, para el posterior cálculo del índice de masa corporal (IMC), además de registrarse los valores de presión arterial y por último las determinaciones de laboratorio.

En UNIVENIN (Unidad de Investigación de Inmunología) se procedió a tomar la muestra de sangre venosa en el pliegue del codo izquierdo con inyectora de 10cc a cada uno de los jóvenes.

Posteriormente, las muestras se colocaron en tubos Vacutaine, sin anticoagulante, previamente identificados con el nombre del paciente y el número de historia que se elaboró. Después de tomadas todas las muestras, se procedió a esperar 2 horas mientras se retraían los coágulos para obtener suero. Posteriormente se centrifugaron en una centrífuga clínica internacional #58236H con una velocidad de 1.500 revoluciones/min durante 10Δ temperatura ambiente. Al terminar la centrifugación se extrajo 1,5cc de suero de cada muestra con las pipetas de Pasteur, se colocaron en un tubo de Eppendorf debidamente identificado y se introdujeron en el freezer RevCom a -70°C para su almacenamiento.

Se llevaron las muestras refrigeradas al Instituto de Biomedicina de Caracas, donde fueron procesadas. La medición de NO en muestras biológicas es difícil por su pequeña concentración y su labilidad; por lo que se mide mediante la reacción de Griess la concentración de nitrito sérico, un indicador de la producción de NO que resulta de la reducción enzimática del nitrato a nitrito. Se extrajo de cada muestra 100μL de suero y se colocaron en tubos de Eppendorf, donde se diluyó con 300μL de agua destilada y se dejó por 20 minutos a 37°C con 5 μM de flavina adenin dinucleótido, 50 μM de nicotinamida adenin dinucleotido fosfato en su forma reducida y 200 U/l de nitrato reducido. Posteriormente, se desproteinizó con 20 μL sulfato de zinc, luego se centrifugó por 10' con una velocidad de 1200 rpm a temperatura ambiente. La cantidad de nitrito se determinó mezclando en placas ELISA, 50 μL del sobrenadante sérico con 150 μL del reactivo de Griess en incubación por 10 minutos en oscuridad y a temperatura ambiente. Se utilizaron blancos que llevaron ácido fosfórico y suero³⁵. La absorbancia del producto de la reacción se determinó, a través de la densidad óptica mediante un lector de ELISA. La data se expresó en μM.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Se utilizó el procesador estadístico Statgraphics plus 5.1 de donde se obtuvieron los distintos estadísticos descriptivos de los valores obtenidos de los sujetos del estudio así como también la prueba de hipótesis para muestras pequeñas para comparar los valores de óxido nítrico en ambos grupos que componen el estudio.

NIVELES DE OXIDO NÍTRICO

Para la comparación de las medias de NO de los grupos de sujetos normotensos con y sin antecedentes de HTA se equiparó el tamaño de los mismos utilizando el azar simple a partir de los números aleatorios obtenidos del programa StatsV 4.1 reduciéndolos a 15 individuos por grupo, a los que se le aplicó una prueba de hipótesis para la diferencia entre medias con muestra pequeña, adoptando que las variables tienden a la normalidad y con un nivel de significancia de 0,05.

Desde el punto de vista estadístico, se analiza como hipótesis alternativa que la media de NO del grupo con antecedente familiar será menor que la media de NO del grupo sin este antecedente; como hipótesis nula se propone que la media 1 (NO del grupo con antecedente) es mayor o igual a la media 2 (NO del grupo sin antecedente). Hipótesis nula: $\mu_1 \geq \mu_2$. Hipótesis Alt.: $\mu_1 < \mu_2$. Esta comparación se estimará a través del cálculo de α por los métodos previamente propuestos. De tal manera que en este estudio, si el valor de $p < \alpha$: se rechaza la H_0 ; o si $p \geq \alpha$: se mantiene la H_0 .

RESULTADOS

La edad promedio de los sujetos normotensos con antecedente de HTA participantes de la muestra fue de 19,42 años, con: peso promedio de 73,58 Kg, talla promedio de 1,76 mts y IMC promedio de fue de 23,86.

La edad promedio de los sujetos normotensos sin antecedente de HTA participantes de la muestra fue de 19,64 años, y el peso promedio de 67,64 Kg, la talla promedio de 1,73 mts y el promedio del IMC es de 22,70.

Se puede apreciar que hubo homogeneidad en la composición de la muestra en cuanto a edad y características antropométricas, evidenciadas a partir de los Coeficientes de Variación de las distintas medidas en ambos grupos (tablas 1 y 2).

Tabla 1.

Características generales de los sujetos normotensos con antecedentes familiares de HTA

	Frecuencia	Medida	Desv. Típica	Error estándar	Coeficiente de Variación	Intevalo de confianza	
						Límite Inferior	Límite Superior
EDAD	30	19,42	2,32	0,53	11,93%	18,30	20,54
PESO	30	73,58	7,29	1,67	9,91%	70,07	77,09
TALLA	30	1,76	0,055	0,013	3,13%	1,73	1,78
IMC	30	23,86	2,60	0,60	10,92%	22,60	25,11
PAS	30	117,90	9,62	2,21	8,16%	113,26	122,53
PAD	30	78,16	9,31	2,14	11,91%	76,67	82,64

Tabla 2.

Características generales de los sujetos normotensos sin antecedentes familiares de HTA

	Frecuencia	Medida	Desv. Típica	Error estándar	Coeficiente de Variación	Intevalo de confianza	
						Límite Inferior	Límite Superior
EDAD	30	19,64	2,07	0,36	10,56%	18,90	20,37
PESO	30	67,64	9,27	1,61	13,70%	64,35	70,92
TALLA	30	1,73	0,06	0,01	3,45%	1,70	1,75
IMC	30	22,70	2,85	0,50	12,54%	21,69	23,71
PAS	30	113,33	9,57	1,67	8,45%	109,94	116,73
PAD	30	72,73	5,17	0,90	7,11%	70,90	74,56

En lo que respecta a los valores del NO, en el grupo de sujetos normotensos con antecedentes de HTA, se observó un valor promedio de $106,91 \mu\text{M} \pm 5,09$ con un coeficiente de variación 18,45%; por otra parte, en el

grupo de sujetos normotensos sin antecedentes de HTA se observó un valor promedio de $142,85 \mu\text{M} \pm 5,20$ con un Coeficiente de Variación de 14,10% (tabla 3).

Tabla 3
Comparación de valores de NO entre ambos grupos

	Frecuencia	Media (μM)	Desv. Típica	Error estándar	Coeficiente de Variación	Intervalo de confianza	
						Límite Inferior	Límite Superior
NO con HTA	30	106,913	19,7338	5,09525	18,4578%	97,93	115,888
NO sin HTA	30	142,853	20,1527	5,2034	14,1073%	133,68	152,018

El cálculo de α resultó en $\alpha > p$, por lo que se puede definir que el promedio de NO del grupo con HTA es menor que el grupo sin HTA, con un nivel de confianza de 95% (tabla 4).

Tabla 4
Comparación de valores de NO entre ambos grupos

Grupo 1 con HTA		Grupo 2 sin HTA
106,91	Media	142,85
19,73	Desviación Típica	20,15
15	Tamaño	15

DISCUSIÓN

La relevancia de este trabajo a nivel de salud pública, radica en que puede brindar una nueva perspectiva en la prevención y el diagnóstico precoz de la HTA, a través de diferentes métodos que ayuden a la población a determinar de forma precisa su predisposición a padecer de la misma y así, evitar todas las consecuencias que de ésta se derivan.

La HTA es una enfermedad multifactorial con diversos elementos que influyen en el desarrollo de la misma (edad, sexo, herencia, sedentarismo, IMC, tabaquismo, entre otros), en donde el factor hereditario, es un elemento importante, el cual puede ayudar a predecir y manejar los grupos de riesgo para el desarrollo de esta patología, de allí radica la relevancia de la prevención y educación de los jóvenes, especialmente aquellos con el antecedente directo de la misma, evitando su progresión y complicaciones, ya que, las enfermedades cardiovasculares incluyendo la HTA se han convertido en un problema de salud pública, de carácter mundial con importantes repercusiones en nuestro país.

En la HTA, los antecedentes familiares representan una variable de gran importancia e interés, como lo reportó Gómez y col. en 1999²⁶, donde sostiene que el antecedente patológico familiar era el factor de riesgo para HTA más frecuente después del sedentarismo, presentándose en un 68% de los casos de HTA.

Rondón y col. en 2002²⁷, determinaron los niveles séricos de NO en 60 adolescentes sanos de ambos sexos con edades comprendidas entre 12 y 16 años, con y sin antecedentes hereditarios directos de HTA, encontrando que los valores de NO eran menores en el grupo con el antecedente familiar ($27,33 \mu\text{M}$ versus $22,17 \mu\text{M}$), con una diferencia estadísticamente significativa, demostrando que el riesgo de desarrollar HTA en los descendientes de padres hipertensos, es mayor que el de los descendientes sin antecedentes familiares de HTA. El presente estudio obtuvo los mismos resultados en una muestra más homogénea (mismo sexo y características antropométricas, edades y hábitos en ambos grupos muy similares), al demostrar una disminución significativa del NO en el grupo con el antecedente positivo de HTA, lo que hace presumible un proceso de disfunción endotelial silente y un futuro desarrollo de la enfermedad, comprobable en estudios posteriores de carácter prospectivo.

El hecho de que hubiese una diferencia significativa de los niveles de NO entre ambos grupos sugiere que los acontecimientos bioquímicos que se producen en esta enfermedad (descenso de NO ya demostrado en los hipertensos) están presentes aún antes de que se manifieste. Así lo concluye McAllister y col. en 1999²⁸, quienes encontraron que la respuesta del endotelio a un inhibidor competitivo de la liberación de NO basal, era menor en los jóvenes sanos con antecedente familiar de HTA que en los que no tenían el antecedente, lo que

demuestra que existe una disminución de la síntesis basal de NO en los sujetos con el factor de riesgo hereditario, postulando que quizás el NO sea uno de los marcadores más precoces que se alteran en la HTA y que la disfunción endotelial sea una causa y no consecuencia de ésta.

Estos resultados ratifican lo ya señalado por las teorías fisiopatológicas de la regulación neurohormonal de la presión arterial, las cuales establecen que los mecanismos bioquímicos que se producen en el endotelio, responsables del desequilibrio entre las sustancias vasoactivas, se producen previamente a la manifestación clínica de la enfermedad y que además, estos procesos tienen una base genética hereditaria.

Todos estos hallazgos indican una conexión entre los bajos niveles de NO y el riesgo aumentado de aparición de HTA, lo cual apoya la importancia de la prevención y manejo precoz de los jóvenes con riesgo de desarrollar la HTA, a través de la implementación de un adecuado estilo de vida que disminuya los factores de riesgo cardiovasculares.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

De acuerdo a esta investigación, los niveles séricos de NO son menores en masculinos normotensos hijos de padres hipertensos, contrastando con una población similar pero sin el antecedente directo de HTA, lo que indica que los antecedentes familiares modifican los valores de NO en el caso de la muestra estudiada.

Con los resultados del estudio se trata de aportar nuevos indicios y establecer pautas para el desarrollo de investigaciones similares, con un mayor número de participantes, y estandarizar de esta manera los valores de NO ya que, las determinaciones séricas del mismo en jóvenes, pudieran ayudar a detectar en forma precoz y precisa los individuos proclives a sufrir HTA, especialmente aquellos con el antecedente familiar.

REFERENCIAS

- Organización Mundial de la Salud. Sistema de Información Estadística. Proyección de causas de muerte para 2030. Marzo de 2006.
- Ministerio de Salud y Desarrollo Social, Dirección de Epidemiología y Análisis Estratégico, Dirección de Información Social y Estadísticas. Anuario de Mortalidad 2004. Caracas.
- Unidad de Epidemiología del Departamento Clínico Integral del Norte, Hospital Universitario Ángel Sarralde, Instituto Venezolano del Seguro Social. Carabobo, 2005.
- Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993;22 Suppl 4:S1-14.
- Gutiérrez, E. Hipertensión, Insuficiencia Cardíaca y Función Endotelial. 1998.
- Suárez PJ. Liberación de óxido nítrico inducida por el flujo sanguíneo. Novedades y perspectivas de investigación liberación de ON. *Arch Inst Cardiol Méx*. 2000;70:197-202
- Navarro J, Cachofeiro V, Maeso R, Lahera V. Fisiología de la Pared Vascular. Capítulo 39 de Fisiología Humana por J.A.F. Tresguerres. Mc Graw Hill Interamericana. 550-551. Madrid, España. 2000.
- Ignarro L. Biological effects of nitric oxide. En: 1st International meeting on Nitric Oxide. From Basic Science to Clinical Evidence (Barcelona. 9-10 de Mayo de 2003). Italia: Momento Medico S.r.l.; 2004. p.:7-9.
- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980 Nov;288(5789):373-6.
- Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987 Jun 11-17;327(6122):524-6.
- Lembo G. 1st International meeting on Nitric Oxide. From Basic Science to Clinical Evidence. Barcelona. 9-10 de Mayo de 2003.
- Beckman J, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: Implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 Feb;87(4):1620-4.
- Kumar KV, Das UN. Are free radicals involved in the pathobiology of human essential hypertension? *Free Radic Res Commun* 1993;19:59-66.
- Prabha PS, Das UN, Koratkar R, Sagar PS, Ramesh G: Free radical generation, lipid peroxidation and essential fatty acids in uncontrolled essential hypertension. *Prostaglandins Leukotrienes Essential Fatty Acids* 1990;41:27-33.
- Ceriello A, Giugliano D, Quattraro A, Lefebvre PJ: Anti-oxidants show antihypertensive effect in diabetic and hypertensive subjects. *Clin Sci* 1991;81:739-742.
- Russo C, Olivieri O, Girelli D, Faccini G, Zenari ML, Lombardi S, Corrocher R: Anti-oxidant status and lipid peroxidation in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1267-1271.
- Madazli R, Benian A, Gumustas K, Uzun H, Ocak V, Aksu F. Lipid peroxidation and antioxidants in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999 Aug;85(2):205-8.
- Gonick HC, Ding Y, Bondy SC, Ni Z, Vaziri ND. Lead-induced hypertension: interplay of nitric oxide and reactive oxygen species. *Hypertension*. 1997;30:1487-1492.
- Vaziri ND, Liang K, Ding Y. Increased nitric oxide inactivation by reactive oxygen species in lead-induced hypertension. *Kidney Int*. 1999; 56:1492-1498.
- Lopez-Ongil S, Hernández-Perera O, Navarro-Antolin J, Pérez de Lema G, Rodríguez-Puyol M, Lamas S, Rodríguez-Puyol D. Role of reactive oxygen species in the signalling cascade of cyclosporine A-mediated up-regulation of eNOS in vascular endothelial cells. *Br J Pharmacol*. 1998;124:447- 454.
- Schnackenberg CG, Welch WJ, Wilcox CS. Normalization of blood pressure and renal vascular resistance in SHR with a membranepermeable superoxide dismutase mimetic: role of nitric oxide. *Hypertension*. 1998;32:59-64.
- Tucci MB, Oria C. Factores de riesgo cardiovascular en muestra de 100 estudiantes de Medicina de Universidad de Carabobo. *Salus* 2002; 6 (2): 325-37.
- Acosta J, Colán J, Gómez-Mancebo JR, Isea JE, Marques J, Arocha I y col. en representación de la Campaña Antihipertensiva de la Sociedad Venezolana de Cardiología, años 1994-95. Prevalencia de la Hipertensión Arterial diastólica en una toma única en la

- población general de Venezuela, según áreas geográficas. XXIX Congreso Venezolano de Cardiología, Macuto, 1996.
24. Lacy F, O'Connor DT, Schmid-Schonbein GW: Plasma hydrogen peroxide production in hypertensives and normotensive subjects at genetic risk of hypertension. *J Hypertens* 1998;16:291-303.
 25. Lacy F, Kailasam M, O'Connor DT, Schmid-Schönbein GW, Parmer RJ. Plasma Hydrogen Peroxide Production in Human Essential Hypertension. Role of Heredity, Gender, and Ethnicity. *Hypertension* 2000 Nov;36(5):878-84.
 26. Gómez A, Medina C, Gudiflo J, Freitez N, Betancourt J. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en la comunidad "Cuesta de Santa Bárbara". Barquisimeto. Marzo, 1999. *Médico de Familia* 2000; 8 (1).
 27. Rondón S, Cluet I, Rosell M, Álvarez T. Niveles séricos de óxido nítrico en adolescentes con antecedentes hereditarios de hipertensión arterial sistémica. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría*. 2002; 65(4):159-64.
 28. McAllister AS, Atkinson AB, Johnston GD, Hadden DR, Bell PM, McCance DR. Basal nitric oxide production is impaired in offspring of patients with essential hypertension. *Clin Sci (Lond)*. 1999 Aug; 97 (2):141-7.
 29. Beckham KB, Ames BN. "The free radical theory of aging matures". *Physiol Rev*. 1998. 547- 581.
 30. Wanders RJ, Vreken P, Ferdinandusse S, Jansen GA, Waterham HR Van Roermund CW et al. Peroxisomal fatty acid alpha - and beta- oxidation in humans: enzymology, peroxisomal metabolite transporters and peroxisomal diseases. *Biochem Society Trans*. 2001. 250-267.
 31. Velásquez CM, Uscátegui RM, Burgos LC. Peroxidación lipídica y concentración de vitamina E plasmática en niños hipercolesterolémicos de Medellín, Colombia. *An Pediatr (Barc)* 2004; 61 (1):16-22.
 32. Schwenke DC. Antioxidants and Atherogenesis. *Journal of Nutrition Biochemistry*. 1998. 424-445.
 33. Galley HF, Thornton J, Howdle PD, Walker BE, Webster NR: Combination oral antioxidant supplementation reduces blood pressure. *Clin Sci* 1997;92:361-365.
 34. Sosa-Canache B, Cammarata R, Pacheco B, Armas-Padilla MC, Armas-Hernández MJ, Guerrero J, Carvajal AR, Hernández R. Óxido nítrico y malondialdehído en sujetos normotensos e hipertensos. *Boletín Médico de Postgrado (UCLA)*. 2004 Oct;20(4).
 35. Cabrera M, Rodríguez O, Monsalve I, Tovar R, Hagel I. Variations in the serum levels of soluble CD23, nitric oxide and IgE across the spectrum of American cutaneous leishmaniasis. *Acta Tropica* 2003; 88 (2): 145-51.

Efectos de la Atorvastatina sobre la expresión de FasL(CD95L) en tejido cerebral isquémico de ratas*

Andrés Álvarez, Adriana Arriaga, María Eugenia Barrios, Idana Chacón, José Corado, Carlota Oria**

RESUMEN

La muerte neuronal por isquemia ocurre principalmente por necrosis, pero también por apoptosis. Investigaciones actuales se orientan hacia la búsqueda de fármacos, capaces de disminuir la expresión de marcadores de apoptosis. **Objetivo:** Determinar la expresión de Fas y FasL como marcadores de apoptosis, en tejido cerebral normal e isquémico de ratas. **Métodos:** A 20 ratas Sprague Dawley, se les extrajo muestra de corteza cerebral, para determinar Fas y FasL por inmunohistoquímica. Diez muestras sin isquemia formaron el grupo control, (5 para determinar Fas y 5 para FasL) y las 10 restantes en situación de isquemia cerebral global formaron el grupo experimental (5 para determinar Fas y 5 para FasL). Los cortes de tejido se observaron al microscopio óptico, considerándose positiva para expresión de Fas y FasL al observar coloración parduzca del tejido y membranas celulares, registrándose los hallazgos en imágenes digitalizadas. Se realizó conteo celular y densitometría con programa Imagetool 3.0. **Resultados:** Se observó expresión de Fas y FasL en células del tejido no isquémico (38,12% y 46,96%, respectivamente). La expresión de Fas y de FasL aumentó en el tejido cerebral isquémico (60,08% y 64,34%, respectivamente) ($p < 0,05$). La densitometría reportó valores significativamente más altos para el grupo con isquemia. **Conclusiones:** La mayor expresión de Fas y FasL en el tejido isquémico indica participación de apoptosis en la muerte neuronal por isquemia cerebral. Este hallazgo sugiere la búsqueda de fármacos que pudieran reducir esta expresión y así alcanzar un efecto antiapoptótico que disminuiría el daño cerebral durante la isquemia.

Palabras claves: Apoptosis, isquemia cerebral, Fas (CD95), FasL (CD95L), muerte neuronal

ABSTRACT

Background: Ischemic strokes are among the main death causes worldwide. During these events, two kinds of neuronal death are activated, necrosis and apoptosis. It's been described that Atorvastatin diminishes apoptosis levels in these events. **Objective:** to determine the effect of Atorvastatine on the expression of FasL (CD95L) in rat ischemic cerebral tissue. **Methods:** 15 SpragueDawley rats were distributed equally in 3 groups. Group 1 control, Group 2 with ischemia and Group 3 with ischemia and Atorvastatin. After anaesthesia with sodium thiopental, a brain cortex sample was taken. A respiratory failure was provoked in groups 2 and 3 with D-tubocurarin; 10 minutes later, samples of cerebral cortex were extracted and tried by immunochemistry to determine the expression of FasL by the Streptavidine-Biotin-Peroxidase method. A cell count was performed by microscopic observation, considering positive for FasL, brownish dyed cells and tissue. Densitometry was also performed on the samples using ImageTool 3.0. **Results:** there's a basal FasL expression in non-ischemic brain tissue, which increases when ischemia appears. Densitometric profiles show lower values for Atorvastatine treated ischemic brains in rats. **Conclusions:** The higher expression of Fas and FasL in ichemic tissue indicate that apoptosis takes part in neuronal death, and the search of drugs capable of reducing this antiapoptotic effect would be useful to diminish brain damage during ischemia.

Key words: Ischemia, Apoptosis, FasL.

* Premio al mejor trabajo científico presentado en el XIV Congreso Venezolano de Medicina Interna, Mayo 2007.

** Laboratorio de Fisiopatología Experimental (FiPEX) y Unidad de Inmunología (UNIVENIN) y Departamento de Ciencias Fisiológicas. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, las enfermedades cerebrovasculares y neurodegenerativas constituyen una de las causas más importantes de muerte, secuelas neurológicas y minusvalías físicas en los países occidentales¹. En nuestro país, los ataques isquémicos cerebrovasculares representan una de las cinco primeras causas de morbimortalidad². Estos son el resultado de la falta absoluta o relativa de flujo sanguíneo cerebral, cuya consecuencia es la disminución del aporte de oxígeno, ocasionando disfunción del órgano³.

Estudios experimentales muestran que cuanto menor es la duración del episodio isquémico, menor es la extensión de la lesión cerebral⁴. Cuando se produce una reposición temprana del flujo sanguíneo en el tejido cerebral afectado, el mismo es capaz de reanudar por completo sus funciones; sin embargo una reperfusión tardía puede provocar un conjunto de reacciones celulares que traerían consecuencias neurotóxicas sobre el mismo⁵, desencadenando un fallo bioenergético que parece ser importante en el proceso que conduce a la muerte neuronal⁶.

Están descritos dos mecanismos de muerte celular durante el evento isquémico: la necrosis y apoptosis. Este último puede ser desencadenado por diferentes señales intra y/o extracelulares. Están caracterizadas dos vías de activación: una, iniciada en la mitocondria (vía intrínseca) y otra por unión de ligandos a receptores letales, o vía extrínseca⁷⁻⁹.

La vía intrínseca o mitocondrial se activa por estrés, y otras señales que provocan la translocación de proteínas proapoptóticas a la mitocondria y está regulada por una familia de proteínas llamada bcl-2, algunas de las cuales son aceleradoras de la apoptosis (Bax y Bak) y otras son antiapoptóticas (bcl-2, bcl-xl y bcl-w)^{9,10}.

La vía extrínseca es mediada por una señal proapoptótica que se desencadena de la unión de TNF a su receptor (TNFr) o Fas con su ligando respectivo (FasL /CD95L). La unión del receptor de superficie celular Fas con FasL, se traduce en la activación de la pro-caspasa 8 y luego de la procaspasa 3 (vía final común de la apoptosis) para activar también la vía intrínseca^{11,12}.

Villalba y Cols¹² hicieron una investigación en la cual observaron modelos de muerte neuronal inducida por isquemia, in vivo e in vitro, con el fin de conocer si sistemas de ligando/receptor tales como el ligando inductor de apoptosis TNF y FasL están involucrados en

este proceso, constatando que en las áreas isquémicas con muerte celular por apoptosis del cerebro de ratas, a las cuales se les ocluyó la arteria cerebral media, expresaban ambos ligandos, además que en neuronas in vitro a las que se les añadieron proteínas recombinantes de FasL y TNF se indujo apoptosis.

Una publicación realizada por Padosch y cols respalda los resultados obtenidos por los investigadores anteriormente citados al destacar el posible rol que tiene el sistema Fas/FasL en el daño luego de una isquemia cerebral global total¹³. Como resultado obtuvieron que la expresión de ambas proteínas fue alta en los tejidos estudiados con diferencias solo en el tiempo que se mantuvieron expresadas.

Actualmente, se han logrado grandes avances en el tratamiento de la isquemia cerebral, basados en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad y en el descubrimiento de fármacos neuroprotectores eficaces que evitan la progresión de la misma, entre ellos los inhibidores de caspasas, proteínas antiapoptóticas virales, moduladores de la expresión de proteínas anti y proapoptóticas sistémicas y antagonistas de receptores de muerte, los cuales tienen como fin evitar los efectos negativos de la apoptosis¹⁴.

Por otra parte se ha demostrado un efecto de las estatinas sobre la apoptosis en el sistema neurológico, que a su vez se traduce en un efecto neuroprotector. Un grupo de investigadores demostró la inhibición de la expresión de bcl2, proteína de la vía intrínseca de la apoptosis, dependiente de la dosis y el tiempo, en tratamientos con Simvastatina y Atorvastatina¹⁵.

En la esclerosis múltiple y en el daño por reperfusión en isquemia miocárdica, se obtuvo disminución de la apoptosis con el uso de atorvastatina. Estudios recientes demuestran que además de reducir el riesgo de ataques isquémicos en pacientes con hipercolesterolemia, ofrecen un efecto neuroprotector en la isquemia cerebral debido a una asociación entre el fármaco y la disminución en la expresión de los elementos responsables de causar apoptosis¹⁶.

En el transcurso de la isquemia se ha evidenciado una participación activa de las estatinas mediante la disminución de la producción de citoquinas tales como TNF e IL-1 beta responsables del daño tisular, así como también de la síntesis del óxido nítrico inducible que tienen especial importancia durante este evento¹⁷.

Vaughan y cols explican la función neuroprotectora que ofrecen las estatinas al reducir la incidencia de los ataques isquémicos mediante sus efectos independientes a aquellos que disminuyen los niveles de colesterol, tales como la estabilización de las placas ateroscleróticas en la vasculatura sistémica, modulación de la función endotelial y antitrombótica y la preservación de la actividad de la NOS cerebral en las zonas de penumbra isquémica, entre otras¹⁸.

Habiendo establecido la existencia de un efecto pleiotrópico neuroprotector de las estatinas, adquiere gran importancia el conocimiento del mecanismo de acción del mismo para su futuro empleo en la práctica clínica. Una publicación reciente demostró una disminución significativa en la expresión de Fas (CD95) en las células del tejido cerebral de ratas sometidas a isquemia cerebral global posterior a tratamiento con Atorvastatina¹⁹.

Queriendo profundizar en el estudio del fenómeno planteado y, tomando en cuenta la necesaria interacción de Fas con su ligando (FasL), para la activación del complejo durante los eventos apoptóticos, la presente investigación tuvo como objetivo estudiar el efecto que tiene la atorvastatina sobre la expresión de FasL en tejido cerebral isquémico de ratas.

MÉTODOS:

La presente investigación se basó en un estudio experimental con 15 ratas Sprague Dawley, machos, con un peso entre 300 y 400 gr. que se distribuyeron en 3 grupos de 5 ratas cada uno de la siguiente manera: Grupo 1, control sano; Grupo 2, con isquemia sin tratamiento con Atorvastatina y Grupo 3, con isquemia y con tratamiento. Todas las ratas fueron sometidas a las mismas condiciones de ambiente y alimentación, ritmo de luz:oscuridad 12:12 horas, comida y agua ad libitum. Los procedimientos experimentales se realizaron de acuerdo a lo indicado en el National Institute of Health y U.S. Public Health Office sobre el uso de animales de experimentación²⁰.

Protocolo experimental

Los tres grupos recibieron alimento y agua durante 3 semanas con la diferencia que a las ratas del grupo 3 (experimental) se les administró durante el mismo período, una dosis 10 mg/kg/día de Atorvastatina (Pfizer®), dosis y tiempo establecido por Laufs y cols (2000)²¹. Una

vez calculada la dosis individual para cada animal de acuerdo a su peso, se procedió a pulverizar la tableta de atorvastatina y diluirla en 1cc de agua, se le administró por vía oral a través de una cánula especial para ratas. Una vez cumplidas las tres semanas, se procedió a sacrificar a los animales, para esto se les indujo anestesia profunda con Tiopental Sódico a una dosis de 60mg/kg por vía intraperitoneal (I.P.) verificándose el grado de anestesia profunda por la ausencia de reflejos corneales y de retiro.

A las ratas del grupo control, inmediatamente después de la anestesia, para evitar la hipoxia, se les realizó una trepanación de cráneo para extraer el hemisferio cerebral izquierdo y se obtuvo una muestra aproximada de 1x1 cm de corteza cerebral del lóbulo frontal. Las ratas de los Grupo 2 y 3, luego de la anestesia, fueron sometidas a isquemia cerebral global por hipoxia, la cual fue inducida por paro respiratorio con la administración de D-Tubocurarina a dosis única de 0,2 mg/Kg I.P. Una vez logrado el paro, se les vigiló cuidadosamente durante 10 minutos, al cabo de los cuales se procedió a la trepanación y extracción del hemisferio cerebral izquierdo y obtención de una muestra de corteza cerebral del lóbulo frontal de 1 x 1 cm.

Procesamiento de las muestras

Las muestras de tejido cerebral se lavaron en PBS (Buffer Fosfato Salino) y se preservaron luego en formol al 10%. A continuación se sometieron a un proceso de preparación histológica obteniéndose un bloque de parafina por cada rata, realizándose a cada uno cortes de 5 micras de espesor que posteriormente se colocaron en láminas portaobjeto desgrasadas y tratadas con Poli L lisina (PLL) a una dilución 1:10. Posteriormente se realizó el estudio inmunohistoquímico.

Estudio Inmunohistoquímico

Los cortes fueron previamente desparafinados con Xilol en dos etapas y se dejaron secar a temperatura ambiente. La inmunohistoquímica se efectuó mediante el método Streptavidina-Biotina-Peroxidasa. En primer lugar se inhibió la peroxidasa endógena con una solución metanol-peróxido (H₂O₂ 3% - Metanol 100%) por 5 minutos. Concluida esta etapa, se bloquearon los sitios inespecíficos de unión del anticuerpo secundario durante 40 minutos utilizando suero de caballo a una dilución de 1:20.

Seguidamente, los cortes histológicos se incubaron en diferentes etapas, en cámara húmeda, a temperatura ambiente con el anticuerpo primario, secundario y sistema revelador enzimático de la siguiente manera: 1.- Anticuerpo primario monoclonal antiCD95L (Abcam, Inglaterra) a una dilución óptima establecida previamente de 1/100, durante 90 minutos. 2.- Anticuerpo secundario biotinado antiinmunoglobulina universal (Vector laboratorios, E.E.U.U) obtenido en caballo, durante 30 minutos. 3.- Complejo Streptavidina-Biotina- Peroxidasa (DakoCytomation, E.E.U.U) por 30 minutos según especificaciones de la casa comercial.

Entre cada incubación se realizó un lavado con PBS durante 5 minutos. En una de las láminas, elegidas al azar, se llevo a cabo un control negativo de la técnica obviando la adición del anticuerpo primario y reemplazándolo por PBS. Seguidamente la reacción fue revelada con solución Cromógeno (DakoCytomation, E.E.U.U) por 4 minutos. Los cortes se lavaron con agua corriente y contrastados con Hematoxilina de Meyer (Chemical Webster, E.E.U.U) por 5 minutos. Las láminas se sometieron a deshidratación por pasos sucesivos en alcoholes en concentraciones crecientes y dos Xiloles. Para permitir la preservación de las reacciones inmunológicas en el tejido, finalmente se utilizó el medio de montaje Entellán permanente hidrofóbico (Merck, Venezuela).

Las láminas se observaron al microscopio óptico. Se evaluaron 4 campos en cada lámina en un total de 5 láminas por grupo de estudio, contando las células positivas y negativas de cada grupo experimental para posteriormente comparar los resultados. Se consideró positiva la expresión de FasL cuando las membranas celulares y el tejido tomaron una coloración pardorrojiza; de la misma manera se consideró negativa la expresión cuando el corte tomó una coloración violácea en su totalidad.

El recuento celular se realizó por 3 personas de manera independiente sin conocimiento de la pertenencia de las láminas observadas respecto de los grupos de estudio. Se realizó un control negativo de expresión de FasL, obviando la adición del anticuerpo primario en el corte.

Con una cámara digital conectada al microscopio se tomaron fotografías de los cortes. Previa conversión de las imágenes obtenidas de los cortes histológicos a escalas de grises y posterior inversión de los colores en la imagen se llevó a cabo la lectura densitométrica. Los resultados obtenidos en cada punto de medición fueron procesados

por el programa Imagetool 3.0 y convertidos a una escala numérica para cada imagen. Estos datos numéricos se trasladaron a un programa estadístico (Statistica 6.0) para establecer la base de datos, realizar los cálculos y analizar los resultados.

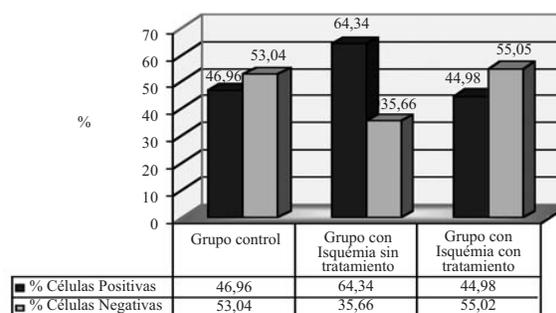
ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El recuento celular fue expresado en frecuencia relativa (porcentaje de células positivas y negativas). Los valores obtenidos a partir de la Densitometría (Unidades densitométricas) fueron presentados como media aritmética \pm Error estándar (EE). Se determinó el tipo de distribución de los datos mediante el test de Kolmogorov Smirnov, debido a que estos no tuvieron una distribución normal se utilizó el método de análisis no paramétrico llamado Test de Friedman, con la finalidad de comparar las medias de las muestras de los 3 grupos de estudio. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa cuando p fuera menor de 0.05 ($p < 0.05$).

RESULTADOS

Gráfico N° 1

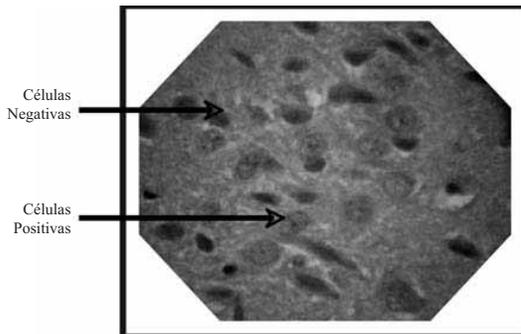
Recuento celular de la expresión de FasL en cerebro normal e isquémico con o sin tratamiento con Atorvastatina.



Al comparar los grupos entre sí se observa que la expresión de FasL en el Grupo 2 es significativamente mayor ($p < 0.05$) a la observada en cerebro sano. De la misma manera la expresión de FasL es significativamente menor ($p < 0,05$) en el Grupo 3 que en el Grupo 2. En el Grupo Control (Cerebro Sano) 46,9% de las células fueron positivas y el 53,1% fueron negativas para la expresión de FasL. En la fotografía N°1 se muestra un campo representativo de la expresión de FasL en cerebro de ratas sanas.

Fotografía N° 1

Expresión de FasL (CD95L) en tejido cerebral normal (no isquémico) de ratas

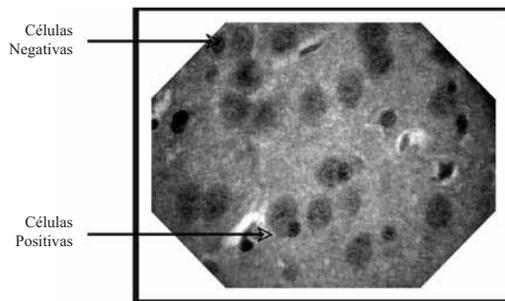


Técnica Inmunohistoquímica (Streptavidina-Biotina-Peroxidasa) (40x)

En el Grupo 2 (con Isquemia sin Atorvastatina) se observó expresión positiva de FasL en 64% de las células y 36% de las células sin expresión de dicha molécula (fotografía N° 2).

Fotografía N° 2

Expresión de FasL (CD95L) en tejido cerebral isquémico de ratas (grupo con isquemia sin tratamiento)



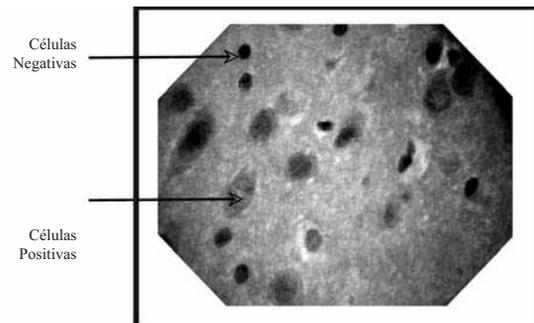
Técnica Inmunohistoquímica (Streptavidina-Biotina-Peroxidasa) (40x)

En el Grupo 3 (con isquemia tratadas con atorvastatina) 45% de las células presentaron expresión de FasL, mientras que 55% de ellas no presentaron expresión de esta molécula (ver fotografía #3).

Con el fin de objetivar el análisis de los resultados, se realizó el perfil densitométrico del tejido cerebral (Imagetool 3.0). Los valores obtenidos tuvieron una distribución no paramétrica (Test Kolmogorov-Smirnov),

Fotografía N°3

Expresión de FasL (CD95L) en tejido cerebral isquémico de ratas (grupo con isquemia con tratamiento)



Técnica Inmunohistoquímica (Streptavidina-Biotina-Peroxidasa) (40x)

Perfil densitométrico de la expresión de FasL en tejido cerebral normal e isquémico con o sin tratamiento con atorvastatina

por lo cual fueron analizados mediante el Test de Friedman; de esta manera se pudo evidenciar que existía una diferencia estadísticamente significativa entre ellos ($P < 0,05$).

El gráfico 2 muestra el perfil densitométrico de los grupos 1 y 2, en el que se puede observar una acentuada variabilidad en los valores de ambas líneas. En el Grupo 1 (sin isquemia y sin tratamiento), aún cuando se presenta inconstantemente entre 130 y 140 unidades densitométricas, la línea media señala cierta estabilidad, la cual se percibe como una línea media casi horizontal con poca inclinación ascendente. A diferencia de sus pares anteriores, la línea del Grupo 2 (con isquemia y sin tratamiento), presenta gran irregularidad con valores ascendentes y descendentes que van desde las 145 hasta un alto pico de 180 unidades, lo que describe una línea media muy ascendente. Se demuestra así, que la expresión de FasL durante la isquemia es significativamente mayor que en el cerebro en su estado basal. (ver gráfico 2)

La comparación del perfil densitométrico entre los grupos 2 y 3, permitió observar que el grupo que recibió tratamiento (grupo 3) arrojó valores que trazan una línea con poca variabilidad que, se mantienen alrededor de las 90 unidades densitométricas, la cuál se describe como una línea media horizontal con leve tendencia descendente. El Grupo 2 en cambio, muestra una línea marcadamente variable, con una línea media claramente ascendente. Se

interpretó esto como una disminución significativa de la expresión de FasL en el tejido cerebral isquémico tratado con atorvastatina. (ver gráfico 3)

Gráfico N° 2

Perfil densitométrico del efecto de la isquemia sobre la expresión de FasL en tejido cerebral de ratas

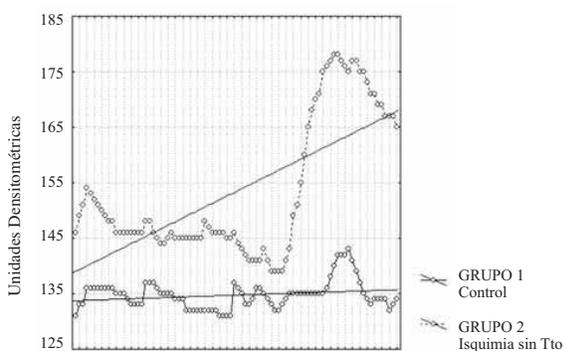
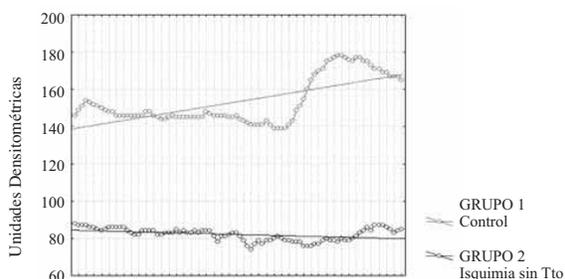


Gráfico 3

Perfil densitométrico del efecto de la Atorvastatina sobre la expresión de FasL en tejido cerebral isquémico.



DISCUSIÓN

En el transcurso de la isquemia cerebral se ponen en marcha mecanismos que resultan en daño celular irreversible que produce deterioro neurológico e incapacidad en aquellos individuos que la sufren⁶. La apoptosis no es más que el resultado del evento isquémico, la cual se vale de metabolitos iniciadores de la cascada enzimática que finalmente conducen a la muerte neuronal. El FasL participa activamente en la vía extrínseca de la apoptosis activando otras proenzimas que ocasionan finalmente la pérdida de la función celular⁹.

Con miras a reducir el impacto de la isquemia, numerosas investigaciones han enfocado su búsqueda en fármacos que logren disminuir el daño celular posterior a la misma. Las estatinas se han utilizado por excelencia en el tratamiento de las dislipidemias, mas en la actualidad, los efectos pleiotrópicos de estos fármacos han demostrado beneficios en hipertensión arterial, trombosis, inflamación e incluso neuroprotección^{15, 19, 22, 23}. Los resultados obtenidos en la experimentación con Atorvastatina han demostrado una reducción significativa de la apoptosis²⁷, pero no se ha dilucidado en forma certera cual es el mecanismo subyacente.

En este trabajo se planteó investigar el efecto de la atorvastatina sobre la expresión de FasL, metabolito clave en la apoptosis, en tejido cerebral isquémico de ratas. Los resultados de este estudio permitieron evidenciar la existencia de una expresión basal de FasL en el tejido cerebral normal. No se conoce con exactitud la significación biológica de esta expresión basal, sin embargo reportes previos coincidentes con el nuestro, realizados en Astrocitos fetales y adultos humanos, sugieren el posible papel de esta molécula en la modulación de la respuesta fisiológica o patológica del sistema nervioso central²⁰.

Por otra parte, se observó que la expresión de FasL aumentó en el tejido cerebral sometido a isquemia, hallazgo que confirma estudios previos de Liu y cols que mostraron que la expresión de esta molécula aumenta en tejido cerebral de ratas a 6 y 12 horas después del evento isquémico¹². Estos resultados sugieren una relación directa entre el daño tisular postisquémico y la expresión de FasL, muy probablemente debido al papel protagónico que tiene esta molécula durante la apoptosis^{10,11}.

En un modelo de traumatismo craneoencefálico severo, Jianhua y cols muestran que existe una relación estrecha entre los complejos inductores de señales de muerte celular y el complejo Fas – FasL durante la apoptosis, observada en estos casos. Es posible que durante la isquemia cerebral inducida experimentalmente, como en nuestro caso, ese complejo Fas – FasL juegue también un papel fundamental en la muerte celular²¹.

La Atorvastatina redujo de manera significativa la expresión de FasL en el cerebro sometido a isquemia. Por lo que una menor expresión de dicha molécula, podría llevar a una disminución de la apoptosis en el tejido. Es posible que el efecto neuroprotector, de este fármaco, dependa,

al menos particularmente, de su potencial antiapoptótico durante la isquemia cerebral. Por otra parte, el efecto de la atorvastatina parece ser amplio y universal, puesto que reportes previos muestran que la capacidad de disminuir la expresión de FasL en experimentos in vivo e in vitro realizados con linfocitos T humanos, donde el medicamento redujo la citotoxicidad mediada por los mismos²²; además, se ha demostrado la inhibición de la expresión de Fas en tejido miocárdico sometido a isquemia y reperfusión, por lo que se está tomando en cuenta también en la prevención y limitación del daño miocárdico postinfarto²⁹.

Estos resultados permiten pensar en el potencial beneficio clínico-terapéutico de la utilización de la Atorvastatina en patologías donde la muerte celular es el evento biológico fundamental, como la isquemia cerebral.

Sin embargo es importante destacar que en el transcurso de la revisión de la bibliografía realizada, se encontraron algunos reportes sobre efectos proapoptóticos de la atorvastatina, este efecto se relacionó con la dosis administrada así como también con la vía de administración; pero dicho efecto no se evidenció en tejido cerebral²³.

REFERENCIAS

- Mendis, S.; Porter, D; Mackay, J.; O'Brien, L.; Atlas de Cardiopatías y Accidentes Cerebrovasculares; 2004. Disponible en: www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr68/es/. Consultado 25 agosto 2006.
- Anuario de Mortalidad del Ministerio de Salud de la República Bolivariana de Venezuela. Caracas-Venezuela. 2005.10; 230;321.
- Smith, W; Johnston, C; Easton, J. Enfermedades Cerebrovasculares. En: Principios de Medicina Interna Harrison. Capítulo 349. McGraw Hill. 16va Edición. 2006; Vol. II. 2609-2631.
- Diccionario de Medicina. Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra. Editorial Espasa Siglo XXI. 2001.
- Planas, A. Alteraciones de la membrana celular y de la síntesis de proteínas en modelos experimentales de isquemia cerebral: implicaciones farmacológicas para el tratamiento de la patología isquémica. Revista de Neurología 1997; 12 (9).
- Smith, W; Hauser, S; Easton, J. Enfermedades Cerebrovasculares. En: Principios de Medicina Interna Harrison. Capítulo 361. McGraw Hill. 15va Edición. 2002; Vol. II. 2769-2776.
- Castillo, J. Fisiopatología de la isquemia cerebral. Revista de Neurología 2000; 30 (5): 459-464.
- Ferrer, I; Planas, A. Signaling of cell death and cell survival following focal cerebral ischemia: life and death struggle in the penumbra. J Neuropathol Exp Neurol. 2003; 62:329-339.
- Orta S. Corado J. (2003). Sistema Inmunitario y la muerte celular. En: Inmunología Actual. Bases fisiológicas para la comprensión de las alteraciones del sistema inmunitario. Sección XI. Alfa Impresiones. Primera Edición. Pág: 227-235.
- Von Bernhadi, R. Mecanismos de muerte celular en las enfermedades neurodegenerativas. Revista Chilena de Neuropsiquiatría 2004; 42 281-292. Disponible en: www.scielo.a/scielo.php?pid=s071792272004000400005&script=sci Revisado en: Junio de 2005.
- Jiménez, MF. Relevancia clínica de la apoptosis Sociedad Colombiana de Cirugía. 2000; 15(3): 126-134. Disponible en: www.encolombia.com/cirugia15300_relevancia.htm. Revisado en: Junio de 2005.
- Martin-Villalba, A ; Hahne, M ; Herr, I; Jeremias, I; Brandt, R; Vogel, J; Schenkel, J; Herdegen, T; Debatin, K. CD95 ligand (FasL/Apo-1L) and tumor necrosis factor- related apoptosis-inducing ligand mediated ischemia- induce apoptosis in neurons. J Neurosci.19 1999; (10): 3809-17.
- Padosch, S; Popp, E; Vogel, P; Böttiger, B. Altered protein expression levels of Fas/CD95 and Fas ligand in differentially vulnerable brain areas in rats alter global cerebral ischemia. Neurosci Lett. 2003; 338 (3): 247-251.
- Padosch, S; Vogel, P; Böttiger, B. Neuronal apoptosis following cerebral ischemia, Basis, physiopathology and treatment strategies. Anaesthesist. 2001; 50 (12): 905-920.
- Blanco-Colio, L; Ortego, M; Hernández, M; Pascual, A; Plaza, J; Egido, J. 3-Hydroxi-3-methyl-glutaryl coenzyme reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, induce apoptosis of vascular smooth muscle cells by downregulation of Bcl-2 expression and Rho A prenylation. Atherosclerosis. 2002; 161: 17-26.
- Youseff, S.The HMG-CoA reductase inhibitor, Atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. 2002; 420: 78-84. Disponible en <http://www.thescientist.com/news/20021107/03>. Revisado en abril de 2005.
- Hess, D; Demchuk, A; Brass, L; Yatsu, F. HMG-CoA reductasa inhibitors (statins). A promising approach to stroke prevention. Neurology. 2000; 54: 790-796.
- Vaughan, CJ; Delanty, N; Basson, CT. Do statins afford neuroprotection in patients with cerebral ischemia and stroke? CNS Drugs 2001; 15 (8): 589-596.
- Oria de S, C.; Suárez Rodríguez, S.; Ponce Hernández, L.; Corado Ramírez, J.; Tovar Mendoza, R.; Eblen-Zajjurz, A. Efecto de la atorvastatina en la expresión de Fas (CD95/Apo-1) en tejido cerebral normal e isquémico. An Med Inter. 2006;23(4):156-60
- National Institute Of Health. Guide for the care and use of laboratory animals. NIH publications 1996; N° 80-23.
- Laufs U.; Gertz K.; Huang P.; Nickenig G.; Bohm M.; Dirnagl U.; Endres M. Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthetase in trombocytes, decreases platelets activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. Stroke. 2000. 31: 2442-2449
- Fenton, J Jr. Statins as cellular antithrombotics. Haemostasis.1999. 29: 166-69. disponible en: <http://www.antioxidantes.com.ar/12/Art140.htm> Revisado en: Junio de 2005.
- Wassmann, S; Laufs, U; Baumer, A. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. Hypertension. 2001. 37: 1450-57. Disponible en: <http://www.antioxidantes.com.ar/12/Art140.htm> Revisado en: Junio de 2005.
- Chulhee, C; Joo Young, P; Jeonggi, L y cols. Fas Ligand and Fas Are Expressed Constitutively in Human Astrocytes and the Expression Increases with IL-1, IL-6, TNF α , or IFN- γ J. Immunol.1999, 162: 1889-1895.
- Lui, YJ; Xue, CS; Zhou, QX. Expression of Fas and FasL genes in brain effect of flunarizine on these expressions in rats after global ischemia-reperfusion Yao Xue Xue Bao 2000; 35 (11): 810-813
- Jianhua, Q; Michael, Whalen, J.; Lowenstein, P y cols. Upregulation of the Fas Receptor Death-Inducing Signaling Complex after Traumatic Brain Injury in Mice and Humans. J. Neurosci.2002.22(9):3504-3511
- Blanco- Colio, LM, Marin- Ventura JL, Muñoz- García, B y cols. La atorvastina disminuye la expresión de Fas y la citotoxicidad en linfocitos T humanos activados. Investigación de excelencia. Inv. Clín. Farm. 2004.Vol. 1 (1): 25-30
- Ambrosi, P; Vilani, P; Habib, G y cols. The statins: new properties. Therapy. 2003. 58 (1): 15-21.
- Laxman, D.; Zeng, H.; Atorvastatin inhibits Fas expression in ischemia-reperfusion induced myocardial cell injury. JRMS 2006; 11(3): 137-145.

Enfermedad multisistémica tuberculosa Reporte de un caso*

Francisco R. Castro R., Anna Farina, Federico Figueredo, Milagros Arteaga, Joseida Mandasen,
Yesaida Laya, Ángel Mora

RESUMEN

La tuberculosis es una enfermedad que tiene la capacidad de afectar múltiples y órganos, simulando diferentes entidades nosológicas. A pesar de las medidas de control, continúa siendo un problema médico social en Venezuela y en el mundo entero que a veces, se manifiesta en patologías infrecuentes como es este caso; por ello, debe ser incluida en el diagnóstico diferencial de otras enfermedades, debido al aumento de su prevalencia por las condiciones socio-económicas deficitarias y al avance de la epidemia de SIDA.

Palabras claves: Enfermedad tuberculosa multisistémica, diabetes y tuberculosis.

ABSTRACT

Tuberculosis is an infectious disease which affects many organs simulating different pathologies. In occasions it presents as a rare clinical entity, or like a multisystemic disease, which is the present case. It should be included in the list of differential diagnosis in diseases due to poor economic conditions and the advance of the AIDS epidemic.

Key words: multisystemic tuberculosis, diabetes.

INTRODUCCIÓN

El 32% de la población mundial está infectada por el *Mycobacterium Taxonomía*; de este universo, una porción desarrolla la enfermedad cuando está incapacitada para

dar una respuesta inmunológica adecuada debido a: desnutrición, sida, neoplasias, diabetes, enfermedades inmunológicas deficitarias, terapias inmuno moduladoras, supresoras y citostáticos. Asociada además a los cambios biológicos que ha sufrido el germen, transformándose en más agresivo y multirresistente. Estas personas susceptibles a respirar aire contaminado por un enfermo bacilífero, permiten que el *mycobacterium tuberculosis* se disemine por vía linfática hematogena, por falla en la respuesta inmunológica a nivel del alvéolo.

Existen tipos graves e infrecuentes de tuberculosis, como la miliar, sepsis por mico-bacterias; pancreática, estomacal y costal que son excepcionales. La enfermedad multisistémica tuberculosa se describe cuando la infección está presente en forma simultánea en múltiples órganos manifestando la semiología de los distintas estructuras afectadas especialmente en pacientes de áreas endémicas y con déficit nutricional como en nuestro país, en donde hubo 6500 casos nuevos de TBC confirmados para el año 2003, a pesar del sub registro de casos.

Existe evidencia científica que comprueba la variabilidad genética del *mycobacterium tuberculosis* (MBT) y de la influencia que ella tiene en el comportamiento clínico de la infección; se han aislado moléculas de MBT que modifican la respuesta inmunológica del huésped, cuya consecuencia se expresa en una patología variable.

En modelos experimentales se han ensayado moléculas de PGL (derivado glicolípido fenólico) de una cepa muy virulenta, como es el MBT W-Beijing, capaz de inhibir los mediadores: FNT y las Interleuquinas 1 y 12 (IL1, IL12) que son claves en la respuesta inmunológica a la infección². Aunados a los factores de riesgo, la variabilidad genética y la multirresistencia, han aparecido comunicaciones de

* Clínica Puerto Ordaz y Hospital Uyapar Ciudad Guayana, municipio Caroní, Edo. Bolívar, Venezuela.

coinfección por cepas de MBT distintas en pacientes con tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, de tal manera, que el concepto de que la TB y su recurrencia es causada por una sola cepa de MBT, al reactivarse un foco primario que había causado la primoinfección, así como también la tuberculosis extrarrespiratoria, debe ser revisado a través de la biología molecular.

La existencia a de este fenómeno se explica por tres mecanismos: 1) aparición de una nueva cepa o clon diferente a la existente, 2) coinfección simultánea con dos cepas distintas, 3) súperinfección en un paciente no curado, portador de una tuberculosis activa, por una nueva cepa. Aunque la ocurrencia de esta coinfección es baja, su existencia es un hecho confirmado y debe continuar estudiándose para determinar su verdadero impacto en las manifestaciones clínicas, epidemiológica de los diferentes clones del MBT⁶.

Caso Clínico:

Paciente femenina de 65 años de edad, natural de Tumeremo, Edo. Bolívar, ama de casa, portadora de diabetes mellitus tipo 2, enfermedad diverticular del colon, cardiopatía mixta, hipertensión pulmonar secundaria y con antecedentes tabáquicos acentuados.

Su enfermedad actual se inició en el año 2001, con lumbalgia, parestesias hipoestesia y disminución de la fuerza muscular en miembros inferiores, alternancia de diarrea y estreñimiento, pérdida de peso, tos seca, febrícula y dolor abdominal difuso.

Fue evaluada por diferentes médicos ambulatoriamente y recibió tratamiento en forma irregular.

Primera hospitalización: (05-10-2003)

Ingresa para cura quirúrgica de fístula colovaginal. En la rx. de tórax practicada el 07/10/03, se encontró imagen patológica en lóbulo superior izquierdo, corroborada por TC de tórax (fotos N° 1 y 2). La intervención abdominal es suspendida por sospecha de tumor pulmonar. Se realizó biopsia de la lesión por toracotomía; resultado: enfermedad granulomatosa, probable TBC. Egresó el 10/10/03 para cumplir tratamiento antiTBC en forma ambulatoria.

Segunda hospitalización: (05-11-2003)

Consultó por dolor centro abdominal irradiado a ambas fosas lumbares, evacuaciones líquidas, fétidas, con abundante moco, náuseas, febrícula intermitente, parestesias en miembros, inferiores, astenia. La tensión

arterial al ingreso 80/60 mm/hg, frecuencia cardíaca 90x', temp' 38, 9c, resp' 18x', mucosas secas, palidez cutáneo mucosa, abdomen distendido muy doloroso a la palpación pero sin signos de irritación peritoneal, sangrado vaginal oscuro; exámenes de laboratorio leucocitosis de 37.800, neutrofilia 90.4%, hiperglicemia de 170 mg%, hiponatremia 130meq /lt, potasio y creatinina normales, Hb 10.7 gr/dl, hto 35, albúmina 2.3gr/grl, globulina 2.4 gr/dl.

Recibió tratamiento con cristaloides y antibióticos; se practicó laparotomía; sigmoidectomía y cura de fístula colovaginal. Se describieron adherencias laxas y fuertes entre las asas intestinales delgadas y gruesas, plastrón diverticular abscedado, secreción seropurulenta libre en cavidad abdominal. Egresó el 11/11/03 sin evidencia de complicaciones. El 11/11/03 se reporta resultado de la biopsia de colon sigmoide que concluye divertículo perforado, patrón peritoneal obstructivo por acodadura.

Tercera hospitalización: (21-01-2005)

Por persistencia de dolor abdominal, náuseas, vómitos y febrícula; al examen físico: TA 120/80mmHg fc: 100x' fr: 18x', facies álgida, edema en miembros superiores e inferiores. Ex. de laboratorio: Na 135meq/dl, k 2.83 meqdl, glicemia 194mg/dl, Hb: 10.2gr%, leucocitos: 15.370 x mm³, neutrofilia 80% linf: 20%, albúmina: 2.3gr/dl, globulinas: 2.4, amilase normal.

Se diagnosticó TBC peritoneal y pancreática y se tomó muestra de líquido peritoneal para citología y PCR.

Se reinició tratamiento anti-TBC y la paciente egresó en regulares condiciones. Falleció a los 2 meses después por infarto del miocardio (21-01-2004).

Exámenes auxiliares realizados:

12/07/2001: Doppler vascular periférico normal

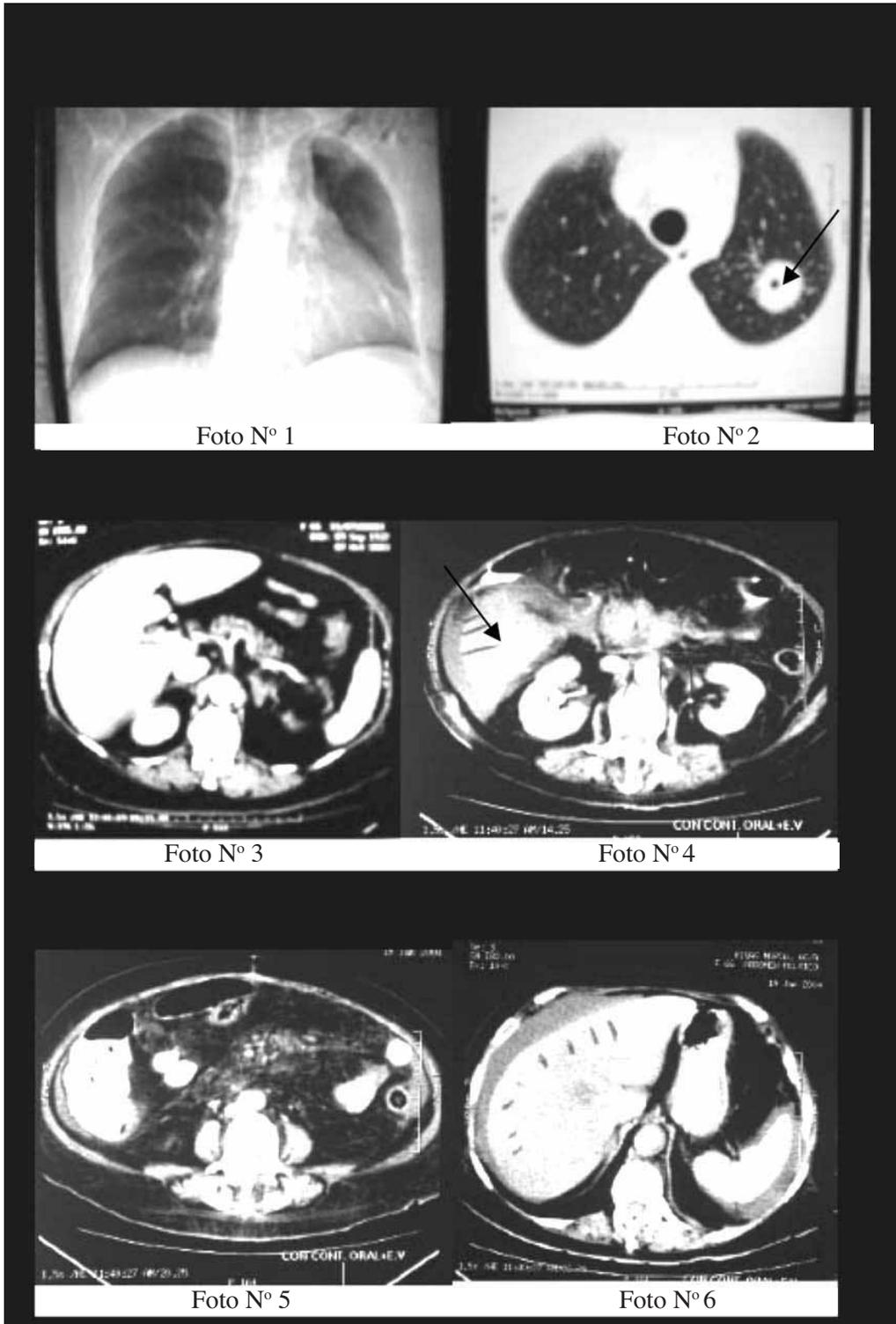
11/02/2003: TC abdominal normal (foto N° 3)

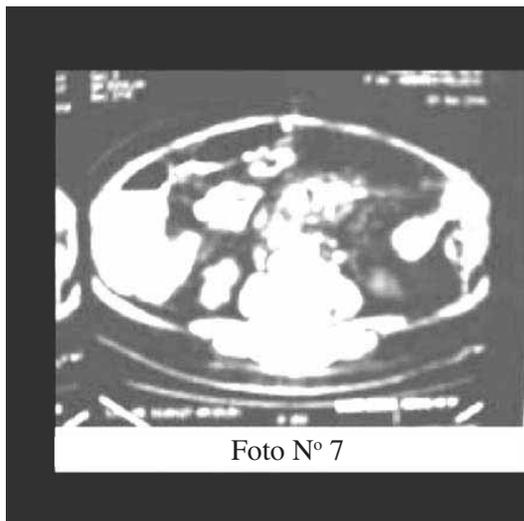
24/09/2003: Colon por enema: diverticulosis

07/10/2003: Rx y TC de tórax: enfermedad granulomatosa (fotos N° 1,2).

12/01/2004: TC lumbosacra: Espondilitis tuberculosa (foto N° 4).

19/01/2004: TC abdominal: múltiples nódulos en abdomen ascitis libre, flegmón del páncreas (fotos N° 5, 6 y 7), 21/01/2004: Rx de tórax: engrosamiento pleural residual.





Tomografías: Abscesos pancreáticos tuberculosos con diseminación peritoneal. Imágenes axiales de tomografía helicoidal contrastadas del abdomen muestran: Líquido ascítico libre en cavidad y flegmon pancreático con líquido peripancreático. Múltiples nódulos peritoneales que representan granulomas caseosos por infección tuberculosa peritoneal.

Resonancia de columna: Espondilitis Tuberculosa: Vistas sagitales de T1, T2 de la columna lumbar demuestra destrucción de las plataformas inferior de L1 y superior y anterior de L4 sin lesión del disco ni del canal medular.

DISCUSIÓN

En esta paciente de 65 años, su enfermedad actual se inició aparentemente dos años antes de su primer ingreso, y como sucede en la mayoría de los casos de TBC, no aparecieron manifestaciones clínicas importantes y el único indicio que puede sugerir la infección por este germen es la positividad de la prueba del PPD, no obstante, había una semiología que sugiere a la paciente como portadora de una entidad nosológica multifactorial, explicable por su patología de base: sin embargo, había sido evaluada por varios médicos sin éxito diagnóstico.

Dos años después, es hospitalizada para realizar cirugía abdominal y en la radiografía de tórax practicada el día de su ingreso (05-10-2003) se encontró una imagen patológica en el lóbulo superior izquierdo (foto 1) comprobada por TAC (foto 2). En el pulmón de una persona adulta, la enfermedad tuberculosa tiene diferentes

manifestaciones, como es el llamado foco de Simon que se origina por diseminación hematogena del bacilo hacia los ápices pulmonares, fenómeno este que ocurre en la tuberculosis posprimaria o reactivación tuberculosa. En la primoinfección se produce una neumonitis en cualquier segmento del pulmón, generalmente en la base en donde radiológicamente se observa un foco de condensación lobar, por el contrario, en la reinfección aparece en los estudios radiológicos lesiones en el segmento apical o posterior del lóbulo superior⁷, como se demuestra en las imágenes 1 y 2, correspondientes a los estudios practicados. Clínicamente estos pacientes pueden presentar febrícula intermitente a predominio vespertino, sudoración, astenia, inapetencia, tos seca pérdida de peso y hemoptisis⁸.

El caso presente fue confundido con una enfermedad neoplásica del pulmón, por lo cual se realizó biopsia que resultó un granuloma tuberculoso.

La enfermedad multisistémica tuberculosa es una de las formas de tuberculosis extrapulmonar, miliar o miliar pulmonar diseminada por vía linfo-hematogena principalmente, tal como en este caso pues la paciente tenía compromiso pulmonar, óseo y pancreático expresado en la clínica y exámenes realizados; tiene una incidencia alrededor del 11% y el 17% de los casos de TBC, los cultivos para el MBT son positivos en el 60%, por lo tanto los resultados del aislamiento e identificación negativos no excluyen la enfermedad. En Venezuela O. Moron y col reportaron en 1989 una casuística en donde la TBC extrapulmonar representaba el 28% de todos los casos revisados en el Hospital Vargas de Caracas^{9,10}.

El compromiso pancreático que tenía esta paciente es muy raro; en una serie revisada fue del 4,7% de la TBC miliar, pero en los últimos años aumenta el número de casos reportados debido al incremento de esta infección a nivel mundial y al avance de las técnicas de diagnóstico, esta patología, se confunde con los tumores de páncreas por lo que debe incluirse en diagnóstico diferencial sobre todo en los países de alta endemicidad. La clínica más frecuente incluye: pérdida de peso, dolor abdominal, ascitis fiebre, diarrea, a veces ictericia, amilasemia y lipasemia elevadas en la fase aguda, puede haber dolor lumbar severo, como lo refería la paciente^{12,13,14}. El día 12-02-03, se practicó una TC abdominal informada como normal (foto 3). Si comparamos esta imagen con la que se observa en la foto N° 4, podemos ver las alteraciones a nivel del área pancreática, adenopatías peripancreáticas, agrandamiento de la cabeza pancreática y múltiples imágenes hipoeoicas con características quísticas,

disrupción de la anatomía del páncreas y ascitis libre, fotos 5, 6, 7. La TBC abdominal afecta con mayor frecuencia el bazo, hígado y región ileocecal, órganos estos que se encontraron sanos.

En la exploración tomográfica, radiológica, quirúrgica e histopatológica, así como el segmento del sigmoides que fue extraído, el peritoneo estaba libre de granulomas tuberculosos.

En cuanto a la espondilitis tuberculosa, la tuberculosis osteoarticular comprende el 7% del total de casos de tuberculosis, el 80% se localiza en la columna, cadera y rodilla; los gérmenes alcanzan la vértebra a través de las arterias espinales, llegan a la estructura vertebral en las regiones subcondrales anteriores del cuerpo de la vértebra, invaden el disco, producen una discitis, llegan al espacio intervertebral y se expanden por la vértebra contigua. En Venezuela en una serie publicada en 1989 ocurre en el 14,9%, el 68,75% de estos pacientes tenía invadida la columna vertebral con mayor compromiso dorsal y lumbar. Los síntomas dependen del grado de afectación; la paraplejia ocurre en estadios más avanzados y si el paciente no recibe tratamiento adecuado a tiempo, la enfermedad se extiende hasta tomar las partes blandas, médula ósea, espacio epidural, la duramadre y la aracnoides (mal de Pott)^{16,17}. Nuestra paciente tenía una sintomatología lumbar, y en miembros inferiores.

REFERENCIAS

1. Dye C., Scheele S., Dolin P, Pathania V., Raviglione M. Global Burden of Tuberculosis, JAMA 1999;282 (7):677-686.
2. Reed M., Domenech P., Manca C., Su H., Barczac B., Kaplan G., Barry III C., A Glycolipid of hypervirulent tuberculosis strains that inhibit the innate immune response. Nature 2004;431:84-87.
3. Andersen Peter, TB vaccines: progress and problems. Trends in immunology 2001;22 (3):160-168.
4. Stenger S., Hanson DA., Teitelbaum R., Dewan P., Nazi KR., Froelich CJ., Ganz T., Thoma-Uszynsky S., Melian A, Bodgan C., Porcelli SA., BlommBR., Kresky AM., Modlin RI, An antimicrobial activity of cytolytic T cell mediated by granulysin. Science, 1998;282 (5386):121-5.
5. Pena SV, Hanson DA, Carr BA, Goralski TJ; Krensky AM. Processing, subcellular localization, and function of 519 (granulysin), a human late T cell activation molecule with homology to small, lytic, granule protein. J immunology, 1997; 158(6):2680-8.
6. Garcia de Viedma D, Marin M, Ruiz Serrano M, Alcalá L, Bouza E. Polyclonal and Compartmentalized Infection by Mycobacterium Tuberculosis in Patients with Both Respiratory and Extrapulmonary involvement. JID, 2003;187:695-9.
7. Schlossberg D. Tuberculosis. McGraw-Hill Interamericana (Mexico), 2000, cuarta edición, capítulo 26:307-321.
8. Manzano A C. med.javeriana.edu.co/publi/vniversitas/serial/v43n2/0032. TUBERCULOSIS.
9. Cipirani Thome E, Caso Clínico en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Rev Hered 2003;14 (3):145-9.
10. Moron O, Rios A, Murillo J, Guzman M., Carmona O. Tuberculosis Extrapulmonar Archivos del Hospital Vargas 1989;31(1-2):9-16.
11. Alvarez I, Herejon S, Plaza V, Blanquer O. Tuberculosis miliar, ganglionar, pancreática y costal. Presentación de un caso clínico y revisión bibliográfica. Anales de Medicina Interna (Madrid) 2001;18 (9):39-41
12. Barabouiti I, Skoutelis A, Isolated Tuberculosis of the Páncreas. J Páncreas (Online)2004;5 (3):155-58.
13. D' Cruz S, Sachdev A, Kaur L, Handa U, lehl S. Fine Needle Aspiration Diagnosis of Isolated Pancreatic Tuberculosis. A Case Report and Review of Literature. JOP. J Pancreas (Online) 2003;4(4):158-162.
14. Puerto JL, Garcia-Martos P, Giron J A Peritonitis Tuberculosa en una paciente geriátrica. Rev. Méd. Chile. 2002;130(8):942-43.
15. Liu Q, He Z, Bie P. Solitary pancreatic tuberculous abscess mimicking pancreatic cyasadenocarcinoma: a case report BMC Gastroenterology. 2003. <http://www.biomedcentral.com/1471-230x/3/1>.
16. Yilmaz M, Kantarci F, Mihmanil I, Kanberoglu K Multifocal Skeletal Tuberculosis. South Med J. 2004;97(3):785-87.