

# Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad  
Venezolana de Medicina Interna

Volumen 29

Nº 2

2013

## CONTENIDO

### Información importante a los lectores

Junta Directiva Nacional y Comité Editorial..... V

### EDITORIAL

**Historia de la relación entre la Sociedad Venezolana de Medicina Interna y el Capítulo Venezuela del American College of Physicians: a propósito del vigésimo aniversario del ACP en nuestro país**

Eva Essensfeld de Sekler ..... 79

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

**Estrés y Resiliencia como factores relacionados a la Hipertensión Arterial Sistémica**

María Verónica Avendaño Cadenas, Tivizay Molina de González, Juan P. González ..... 87

### MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD

**Farmacovigilancia y Medicina Interna - Presentación de cuatro casos**

Trina Navas, Luisa Elena Valdivieso, Alfredo González, Salvatore Verlezza, Loicel Agüero, Máximo Barrios, Wilfredo López, Ana Moreno ..... 95

### GALERÍA DE IMÁGENES

**Carcinoma Papilar Tiroideo**

Alida M. Navas C., Luis Soto, María C. Hernández ..... 112

### TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

**Riesgo cardiovascular en mujeres en edad reproductiva con diabetes tipo 2 incorporadas a un programa de ejercicios**

Mary Cruz Guevara, Aleida M. Rivas, Nancy Oñate de Gómez ..... 113

### ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MEDICINA INTERNA EN VENEZUELA

**Espectro de patógenos pulmonares en pacientes VIH+ en la era TARGA**

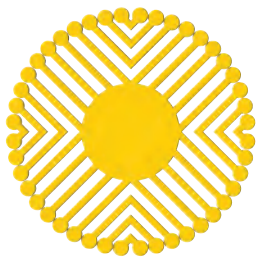
Ivy A. Contreras Villamizar, Fanny Castillo de Alvarado, Fanny Ochoa Ochoa, Maryalejandra Mendoza de Sifontes, Carmen Fuenmayor Meza, Celina Pérez de Salazar, Joanna V. Santeliz Casavilca Polacre ..... 119

### PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

**Falso negativo de actividad de la enzima adenosin deaminasa (ADA) en líquido pleural y falso positivo de tomografía con emisión de positrones 18f-fdg en un paciente con tuberculosis miliar**

Karin A. Puente, Alexandra Marcano, Verónica Salas, Haidee Ríos, María E. Arraiz, Dalila Marcano ..... 127

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



**Sociedad  
Venezolana de Medicina Interna**

Junta Directiva Nacional  
2013 - 2015

**Presidente**  
MARÍA INÉS MARULANDA

**Vicepresidente**  
MARITZA DURÁN

**Secretaria General**  
VIRGINIA SALAZAR

**Tesorera**  
ADRIANA SALAZAR

**Secretario de Actas**  
CARLOS MANUEL TARAZONA

**Bibliotecario**  
EDGAR HERNÁNDEZ

**Vocales**  
ENRIQUE VERA LEÓN  
ADRIANA BETTIOL  
ALBERTO CASTELLANOS  
JESÚS ZORRILLA  
RAMEZ CONSTANTINO

**REVISTA ÓRGANO OFICIAL**

**EDITORA**  
EVA ESSENFELD DE SEKLER

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

**Consejo consultivo permanente**  
**Presidentes de los capítulos**

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

Administración y Edición  
JAI 18 EDITORIAL, C.A.  
Teléfonos: 0212-314.76.12 / 285.07.23  
Fax: 0212-753.37.54

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

# Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad  
Venezolana de Medicina Interna

Volumen 29

Nº 2

2013

## CONTENIDO

### Información importante a los lectores

Junta Directiva Nacional y Comité Editorial.....V

### EDITORIAL

**Historia de la relación entre la Sociedad Venezolana de Medicina Interna y el Capítulo Venezuela del American College of Physicians: a propósito del vigésimo aniversario del ACP en nuestro país**

Eva Essenfeld de Sekler. ....79

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

**Estrés y Resiliencia como factores relacionados a la Hipertensión Arterial Sistémica**

María Verónica Avendaño Cadenas, Tivizay Molina de González, Juan P. González.....87

### MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD

**Farmacovigilancia y Medicina Interna-  
Presentación de cuatro casos**

Trina Navas, Luisa Elena Valdivieso, Alfredo González, Salvatore Verlezza, Loicel Agüero, Máximo Barrios, Wilfredo López, Ana Moreno. .... 95

### GALERÍA DE IMÁGENES

**Carcinoma Papilar Tiroideo**

Alida M. Navas C., Luis Soto, María C. Hernández..... 112

### TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

**Riesgo cardiovascular en mujeres en edad reproductiva con diabetes tipo 2 incorporadas a un programa de ejercicios**

Mary Cruz Guevara, Aleida M. Rivas, Nancy Oñate de Gómez.....113

### ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MEDICINA INTERNA EN VENEZUELA

**Espectro de patógenos pulmonares en pacientes VIH+ en la era TARGA**

Ivy A. Contreras Villamizar, Fanny Castillo de Alvarado, Fanny Ochoa Ochoa, Maryalejandra Mendoza de Sifontes, Carmen Fuenmayor Meza, Celina Pérez de Salazar, Joanna V. Santeliz Casavilca ..... 119

### PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

**Falso negativo de actividad de la enzima adenosin deaminasa (ADA) en líquido pleural y falso positivo de tomografía con emisión de positrones 18f-fdg en un paciente con tuberculosis miliar**

Karin A. Puente, Alexandra Marcano, Verónica Salas, Haidee Ríos, María E. Arraiz, Dalila Marcano.....127

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

---

# Medicina Interna

## INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

### 1. Política Editorial

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

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

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

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

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

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

### 2. Manuscritos para la publicación

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

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

#### 2.2. Instrucciones a los autores

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

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

#### Se aconseja el siguiente orden:

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

**Resumen y palabras clave:** El resumen no debe tener más de 250 palabras. Debe sintetizar el tipo y propósitos del estudio, métodos, resultados y conclusiones. Se deben incluir entre tres y diez palabras claves, utilizando para ello los términos de Medical Subject Headings (MeSH) o encabezamiento de materia médica del Index Medicus Internacional.

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

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

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

**Resultados:** Deben presentarse siguiendo una secuencia lógica y deben describirse los datos los más relevantes, detallados en las tablas o las ilustraciones. Las tablas deben ser impresas en el texto, y deben ir, siempre que sea posible, a continuación del texto al cual hacen referencia, identificadas con números arábigos. Esto es válido también para los Gráficos, los cuales no deben repetir resultados de las Tablas ni viceversa.

Las ilustraciones deben estar dibujadas o fotografiadas en forma profesional e identificadas con números arábigos, bien contrastadas y con un tamaño que no exceda los 203 x 254 mm; las microfotografías deben señalar el aumento en que han sido tomadas.

Las fotografías deben ser enviadas en blanco y negro y en colores. La decisión de cuál versión se imprimirá queda a discreción del Comité Editorial.

Las medidas de longitud, talla, peso y volumen deben expresarse en unidades del sistema métrico decimal; la temperatura en grados Celsius; los valores de presión arterial en mm Hg; los valores hematológicos y bioquímicos, según el sistema internacional de unidades (SI). No utilizar más de 8 tablas, ilustraciones o fotografías.

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

La cita del contenido original de otras investigaciones, artículos o autores, cuyo contenido exacto es importante para la investigación, debe ir estrictamente entre comillas (""), nunca deben copiarse total o parcialmente otros contenidos para ser incluidos en la investigación de forma diferente a la especificada.

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

**Dirección:** Para solicitud de separatas y envío de correspondencia.

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

#### 2.2.2. La presentación de casos clínicos (2000 palabras o menos)

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

#### 2.2.3. Los artículos de revisión (6000 palabras o menos):

Los trabajos podrán ser sometidos a revisión de árbitros cuando el Comité Editorial lo estime pertinente. A petición del autor, éste podrá corregir las pruebas de pági-

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

### 3. Estilo de las citas

Las citas bibliográficas deben hacerse siguiendo las normativas internacionales publicadas:

#### 3.1. International Committee of Medical Journals Editors:

Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. *Ann Inter Med* 1997; 126:36-47 y REQUISITOS DE UNIFORMIDAD PARA MANUSCRITOS PRESENTADOS A REVISTAS BIOMÉDICAS. Normas de Vancouver, en <http://www.terra.es/personal/duenas/vanco.htm>

#### 3.2. Patrias K. National Library of Medicine y <http://www.terra.es/personal/duenas/vanco.htm>

Recommended formats for bibliographic citation. Supplement: Internet Formats (2001 July). Bethesda (MD), The Library.

#### 3.3. Cómo citar recursos electrónicos: (Consulta 30 de mayo de 1997). <http://www.ub.es/biblio/citae-ctm>

A. Estival iEstivill(g).[fbid.ub.es](mailto:fbid.ub.es)) y C. Urbano (urbano@fbid.ub.es) Ecola Universitaria Ajordi Rubio i Balaguer de biblioteconomia i documentació.

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

#### 4.1. Artículos de revistas periódicas:

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

#### 4.2. Referencias de libros

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

#### 4.3. Referencias electrónicas

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

#### Dirección para recepción de los artículos:

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





## Medicina Interna

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

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

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

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

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

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



## Medicina Interna

Caracas, 14 de Noviembre de 2013

Sres. Miembros de la SVM I

Apreciados colegas, Miembros de la SVM I

En nombre de la Junta Directiva Nacional de la SVM I, y del Comité Editorial de la Revista Medicina Interna, Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna nos dirigimos a Uds. para informarles la decisión que hemos tomado de publicar nuestra Revista (en circulación de forma continua desde 1985), solamente en línea a través de la página WEB de la SVM I debido a las difíciles circunstancias que atraviesan las imprentas de nuestro país para la consecución del papel y los otros insumos necesarios para la impresión.

Adhiriéndonos a las directrices de ASEREME, imprimiremos 300 ejemplares destinados así: Bibliotecas Médicas, autores de trabajos y el resto permanecerá en la Biblioteca de nuestra sede. Igualmente les informamos que, desde el punto de vista de las credenciales que otorga a los autores, los artículos publicados tienen el mismo valor en ambas versiones.

Tenemos entendido que dicha situación está afectando a otras publicaciones y han tomado el mismo camino que nosotros iniciamos ahora, esperando que esto sea temporal.

No debemos permitir que desaparezca esta publicación que ha servido de tribuna de exposición científica a muchos internistas venezolanos, así como órgano de Educación Médica Continua. Esta Revista es uno de los más preciados patrimonios de nuestra la Sociedad, por lo cual la JDN y el Comité Editorial han hecho todos los esfuerzos para mantenerla en estas difíciles circunstancias que vive nuestro país.

Esperamos que esta situación sea temporal y podamos volver a la impresión del número habitual en un futuro cercano. Los N°s 2 y 3 de este año están listos y los publicaremos próximamente por este medio electrónico.

**Por la Junta Directiva Nacional**

Dra. María Inés Marulanda, Presidenta  
Dra. Virginia Salazar, Secretaria

**Por el Comité Editorial**

Dra. Eva Essinfeld de Sekler, Editora  
Dr. José Antonio Parejo  
Dra. Evelyn Monsalve  
Dr. Mario Patiño,  
Dr. Héctor Marcano,  
Dra. Trina Navas  
Dr. Edgar Hernández

## Historia de la relación entre la Sociedad Venezolana de Medicina Interna y el Capítulo Venezuela del American College of Physicians: a propósito del vigésimo aniversario del ACP en nuestro país

*Eva Essensfeld de Sekler\**

Este año 2013 se cumplieron 20 años de la labor conjunta del American College of Physicians (fundado en USA en 1915) y su par Venezolana, la Sociedad Venezolana de Medicina Interna (fundada en 1956, en Caracas).

No podíamos dejar pasar estas dos fechas por las importantes implicaciones que tienen y su influencia en la Medicina Interna venezolana, además de, que como veremos más adelante, muchos e importantes Maestros se ocuparon que así fuera. Hasta el año 2012, sólo 5 países latinoamericanos tenían un Capítulo del ACP, entre ellos Venezuela. El año pasado se fundó el de Colombia. Los otros Capítulos no estadounidenses fueron hasta 2012 Canadá y Japón. Esto nos da una idea de cuán importante es Venezuela para esta organización médica conformada por 133.000 Internistas y subespecialistas de la Medicina Interna, formada por 89 capítulos. Todo esto constituye el motivo de este Editorial.

### Resumen histórico

La idea para la fundación de una filial del ACP en Venezuela se origina en la década de los años 60 del siglo pasado y su promotor principal fue el Dr. Henrique Benaim Pinto, fundador de la SVMi, figura muy destacada de la Medicina Interna Nacional, Presidente del Ier. Congreso Venezolano de Medicina Interna (Caracas, 1974), Maestro insigne de muchas promociones de internistas, y persona muy vinculada a la Medicina Interna estadounidense.

Fue por iniciativa y gestiones suyas como se dieron nuestros primeros contactos con distinguidas

personalidades científicas y académicas norteamericanas, incluyendo algunos miembros del ACP. Entre estos últimos destacan el Dr. Alvan Feinstein, y también un grupo encabezado por el Dr. Edward Rosenow, a la sazón Executive Vice President del ACP, y los Dres. Gerald Baum (neumólogo), Efraín Lisansky (psiquiatra), Joseph Hollander (reumatólogo), y Robert Wise (infectólogo). Este grupo, embajador formal del ACP, dictó un breve curso en Caracas que fue muy exitoso y concurrido por nuestros internistas y marcó el comienzo de una relación que fortaleció el interés por el ACP en nuestro país y había de cristalizar con la creación de una Región Afiliada Provisional en 1993. Fue el Dr. Benaim Pinto quien escogió e incentivó al Dr. Simón Beker para que fundara el núcleo inicial de lo que hoy es el Capítulo Venezuela del ACP.

A partir del comienzo de 1984 se suceden una serie de contactos epistolares y personales entre el ACP y los internistas venezolanos que conducirán a la creación de nuestra Región Afiliada:

El 23 de Febrero de 1984 en carta del Dr. George E Gorsuch (Associate Executive Vice President, Membership, ACP) para el Dr. Ramón F Soto (ex-presidente de la SVMi), informándole que, luego de la creación de la Región Afiliada de Chile en Noviembre de 1983, el International Medical Activities Subcommittee (IMAS) estaba interesado en repetir ese modelo en otros países de Latinoamérica, entre ellos Venezuela, con un número de miembros del ACP cercano al cupo requerido para solicitar la creación de una Región Afiliada.

En Abril de 1984 el Dr. Robert H. Moser en su calidad de Executive Vice President del ACP asistió

\* Expresidenta de la SVMi y Past Gobernadora del Capítulo Venezuela

al Congreso de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna (SVMI) invitado por la Directiva de la Sociedad presidida en ese momento por el Dr. Israel Montes de Oca.

En Enero de 1985 habían en Venezuela los siguientes miembros del ACP: Fellows 4, Members 15, Asociados 1, Afiliados 10, Fellows Honorarios 2, con un total de 32.

En Julio de 1985 el Dr. Ian Rusted, Chairman del IMAS, comunica al Dr. Simón Beker la resolución del IMAS de nombrarlo Chairman de un Steering Committee para la creación de la Región Afiliada en nuestro país. El Dr. Beker acepta la designación y nombra al Dr. Ramón F Soto primero y al Dr. Israel Montes de Oca posteriormente para integrar junto con él el mencionado Comité.

El 19 de Diciembre de 1986 el Dr. Carlos Moros Ghersi y la Dra. Eva Essenfeld-Sekler, Presidente y Vicepresidente respectivamente de la SVMI, escriben al Dr. Ian Rusted para informarle que el Steering Committee les ha participado las gestiones en progreso para la fundación de la Región Afiliada, entre cuyas metas fundamentales estaba el propósito de vincularse activamente con la SVMI.

La Junta Directiva de la SVMI acoge con beneplácito el proyecto, se identifica plenamente con los propósitos que lo guían, y ofrece su colaboración para trabajar conjuntamente en pro de la mejora de la Medicina Interna en Venezuela.

El 16 de Marzo de 1987 el Dr. Ian Rusted acude a Caracas para entrevistarse con el Steering Committee e importantes personeros de la Medicina Interna venezolana. Los años siguientes fueron de mucho trabajo por parte del Steering Committee el cual matuvo una fluída corriente informativa con el ACP. El 5 de Agosto de 1992 se dirige al Dr. John Ball, Executive Vice President, y al Board of Regents solicitando la creación definitiva de la Región Afiliada por cuanto se habían cumplido todos los requisitos exigidos a tal fin, incluyendo más de 50 miembros (Fellows y Members) activos y solventes. El 29 de Enero de 1993 el Board of Regents aprueba el establecimiento en Venezuela de

una Región Afiliada Provisional y designa como su Gobernador por 4 años al Dr. Simón Beker, gastroenterólogo. El Dr. Beker ejerció su Gobernación desde 1993 hasta 1997.

El Dr. Simón Beker (z'l) nació en Maracaibo (Venezuela), el 6 de Febrero 1929. Murió en Caracas el 19 de Agosto de 1997. Era Doctor en Ciencias Médicas de la Universidad Central de Venezuela (1956) con Postgrado en gastroenterología, University of Pennsylvania (1956-1957) y Postgrado en hepatología, Hammersmith Hospital, Londres, Gran Bretaña, (1957-1958) . En ese mismo año, 1958 pasó a ser miembro de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, que había sido fundada dos años antes.

Desarrolló su labor asistencial y docente como Profesor Titular de Medicina en el Hospital Universitario de Caracas hasta 1974 y en ese año pasó a ser Jefe del Departamento de Medicina y Jefe del Servicio de Gastroenterología del recién inaugurado, Hospital General del Oeste, Caracas (1974-1980). En 1958 fue Miembro Fundador también de la Sociedad Venezolana de Gastroenterología (1958) y desde 1970 Fellow (honorario) del American College of Physicians.

Además de liderar de manera denodada y exitosa durante varios años el Steering Committee, el Dr Beker, durante su administración, sentó las bases fundamentales para el desarrollo ulterior e la Región Afiliada por el excelente desempeño que hizo de las siguientes actividades: a) Promocionar el ACP y hacer campaña permanente de reclutamiento, retención y promoción de miembros. b) Estrechar vínculos permanentes con la Sociedad Venezolana de Medicina Interna (SVMI), organización par del ACP en Venezuela c) Celebrar eventos científicos (congresos, cursos y jornadas) mínimo una vez al año, bien en forma aislada o conjuntamente con la SVMI y Sociedades de otras especialidades c) Procurar la participación en dichos eventos de conferencistas invitados del ACP de acuerdo con la "Policy Guidelines for ACP Support of Postgraduate Courses and Congresses of Internal Medicine in Developing Countries".



---

## HISTORIA DE LA RELACIÓN ENTRE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA Y EL CAPÍTULO VENEZUELA DEL AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS

El Dr. Beker realizó cuatro eventos científicos: tres, conjuntamente con Congresos de la SVMI, y una, separadamente pero con el auspicio de dicha Sociedad. De parte del ACP concurren a estas reuniones como conferencistas los Dres. Joseph E. Johnson III FACP, Linda Hawes Clever FACP, Howard A. Lippes FACP, Michael Barza FACP, Eugene R. Schiff FACP, John Noble FACP, Jerome Osheroff FACP, Manuel Martínez Lanvín FACP, y Manuel Martínez Maldonado FACP. Además, Otorgó la distinción Laureate Award a los Dres. Ramón F. Soto FACP y Bernardo Rodríguez Iturbe FACP.

Para el 6 de Febrero de 1997 un censo de miembros activos solventes en nuestra Región afiliada hecho en la sede del ACP en Filadelfia dió el siguiente resultado: Fellows 19, Miembros 37, Asociados 11, para un total de 67, cifra esta, que aún siendo inferior a la de 150 miembros activos y cotizantes exigida en una nueva disposición del ACP para optar a Capítulo, representaba un aumento importante de afiliados. En Abril de ese año el Board of Regents prorrogó la duración de la Región por 4 años más con carácter todavía provisional.

Como nuevo Gobernador el ACP designó al Dr. Ramón F. Soto (periodo 1997-2001).

El Dr. Ramón F. Soto nació en la población de Arismendi, Estado Barinas (Venezuela), el 7 de Enero de 1930.

Recibió su Título de Licenciado en Medicina y Cirugía, Universidad Complutense, Madrid, España, 1955, revalidado en la Universidad Central de Venezuela en 1956. Su Postgrado de Medicina Interna, British Postgraduate Medical Federation, fue en Londres, Gran Bretaña (1960-1962).

Fue Profesor Agregado Medicina Interna (1962-1984), Universidad Central de Venezuela, Cátedra de Medicina I, Hospital Universitario de Caracas.

Fundador y Director del Departamento de Medicina Interna, Maternidad Concepción Palacios, 1962-1984. Fundador y Director del Servicio de Medicina Interna y Unidad de

Cuidados Intensivos, de la Maternidad Concepción Palacios, Caracas (Venezuela) (1962-1984), Fundador y Director de la Residencia en Patología Médica del Embarazo, Maternidad Concepción Palacios (Venezuela) y Director de la misma Institución de 1974 a 1977. El Dr. Soto era Miembro de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna desde 1962 e integró la Junta Directiva hasta ser su Presidente 1968-1970.

Fellow del American College of Physicians y Master del ACP en 2002. Fue Gobernador de la Región Afiliada/Capítulo Venezuela 1997-2001.

Además de múltiples logros en el Capítulo del ACP, mantuvo una estrecha e interactiva relación con la Sociedad Venezolana de Medicina Interna en primer lugar, y con otras Sociedades médicas (Cardiología, Medicina Crítica, Neurología, y Osteoporosis). Adicionalmente, la Región Afiliada creó conexiones con hospitales públicos y privados, docentes y no docentes, en Caracas y otras ciudades del país, a los cuales el Dr Soto asistió como conferencista en nombre del ACP, aprovechando para traer noticias acerca de la misión, metas, estructura, funcionamiento y beneficios ofrecidos por el Colegio. A raíz de estas actividades la información y conocimiento acerca del ACP a nivel nacional creció considerablemente.

Se organizaron en este período 4 Reuniones Anuales de la Región Afiliada, tres de las cuales fueron organizadas en asociación con otras Instituciones médicas: dos en Congresos de la SVMI, una conjuntamente con la SVMI y la Sociedad Latinoamericana de Medicina Interna (SOLAMI) en el Congreso celebrado por ambas Sociedades, y una con la Sociedad Venezolana de Cardiología). Estas reuniones contaron con la asistencia de numerosos y muy distinguidos representantes y conferencistas facilitados por el ACP.

También se realizaron otras reuniones, en el interior del país, dos de ellas con el patrocinio de los Capítulos regionales de la SVMI.

Al periodo del Dr. Soto le siguió como Gobernador el también ex-Presidente de la SVMI

desde 1978 a 1981), Dr. Israel Montes de Oca (lapso ACP 2001-2005), quien se había graduado de médico en la Universidad Central de Venezuela, donde también cursó su Postgrado en Medicina Interna. Desde 1964 al 65 fue Investigador Visitante en Quimioterapia de la Universidad de Columbia y durante 1965-1966 fué Investigador Visitante en el Memorial Sloan Kettering Hospital de Nueva York. Recibió su grado de Doctor en Ciencias Médicas en 1971 y en 1986 asistió como Investigador Visitante al National Institute of Health en USA. El Dr. Montes de Oca tiene múltiples publicaciones y ha ocupado importantes posiciones en la Facultad de Medicina, Hospital Universitario. Es un Maestro por excelencia de la Medicina Interna. Fue nombrado Master del ACP en el año 2006.

Durante la Gobernación del Dr. Montes de Oca tuvieron lugar múltiples Reuniones científicas conjuntas con la Sociedad Venezolana de Medicina Interna y sus Capítulos regionales (Oriente, Carabobo), en sus Congresos y otras actividades extracongresos. Se realizaron 18 reuniones en los diferentes hospitales universitarios acreditados en Caracas, así como reuniones conjuntas con otras Sociedades médicas.

#### **Administración del Dr. Carlos Alberto Moros Ghersi (†) MACP, lapso 2005-2009**

El Dr. Carlos Alberto Moros Ghersi nació en la ciudad de Los Teques el 15 de abril de 1934. Inició sus estudios universitarios en la Universidad de los Andes donde cursó la carrera de Medicina durante el período 1952-53; luego se trasladó a la Universidad Central de Venezuela y culminó su carrera en el período 1953-58. Obtuvo así el título de Médico Cirujano como integrante de la promoción Dr. Leopoldo Briceño Iragorry.

El Dr. Carlos Alberto Moros Ghersi comenzó su actividad asistencial como residente en el Hospital Antituberculoso Padre Cabrera de Los Teques y como profesor de Biología y Química, en el Liceo San José de Los Teques, pero es en el Hospital Vargas de Caracas y la Escuela de Medicina José María Vargas donde desarrolla una dilatada carrera en la docencia universitaria.

En sus inicios realizó la residencia de Medicina Interna en el Hospital Vargas de Caracas entre 1959 y 1961, cursó estudios de postgrado entre 1969 y 1970 en la Universidad de Londres (Institute of Cardiology and Institute of Diseases of the Chest), obteniendo así el título de especialista en Medicina Interna y fue adjunto del Servicio de Medicina III.

El Dr. Moros Ghersi desarrolló una importante actividad asistencial siendo jefe de la sala 7 del Servicio de Medicina III del Hospital Vargas durante los períodos 1972-75, 1975-78 y 1980-84 año este de su jubilación; posteriormente fue designado miembro honorario del Hospital Vargas en 1984 y del Hospital Universitario de Caracas en 1986. Se mantuvo permanentemente ligado al Hospital Vargas hasta el final.

En la Escuela Vargas fue profesor de Clínica Médica, y en una carrera siempre ascendente llegó a ser profesor titular. Fue profesor del curso de Postgrado de Medicina Interna del Hospital Vargas, Coordinador del mismo a partir de 1971, representante profesoral ante el Consejo de Escuela entre 1972 y 75 y Director de la Escuela Vargas entre 1972 y 75.

Fue electo Decano de la Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela en el período 1975-78, representante de los profesores en el Consejo Universitario UCV entre 1978-80 y Rector de la UCV por elección del claustro en el período 1980-84. Durante su Rectorado el Dr. Moros fue fundador de la Comisión de Extensión de la UCV, de la Comisión de Estudios interdisciplinarios, del Proyecto Amazonas y del periódico "Hora Universitaria" entre las principales iniciativas que apoyó. Entre 1982-84 fue Presidente de la Asociación Venezolana de Rectores Universitarios e integró numerosas comisiones nacionales e internacionales.

Dentro de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna tuvo una destacada actuación siendo Presidente de la institución en los períodos 1984-86 y 1986-88. Fundó la Revista "Medicina Interna", órgano oficial de la Sociedad, de la que fue su editor durante 13 años. Dentro de la Sociedad se mantuvo activo hasta el final siendo el

---

## HISTORIA DE LA RELACIÓN ENTRE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA Y EL CAPÍTULO VENEZUELA DEL AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS

Coordinador del Comité de Educación, impulsando el Club de Medicina Interna y el Club de Imágenes. Siempre estuvo dispuesto a colaborar con nuestra SVMI.

Fue Gobernador del Capítulo Venezolano del American College of Physicians en el período 2005-2009 llegando a obtener el máximo reconocimiento a un miembro, el grado de Master del ACP en abril de 2010.

Durante su Gobernación logró motivar a un importante del número de miembros para su ingreso al Capítulo, entre ellos muchos estudiantes, gracias a una campaña persona de reclutamiento muy intensa.

Realizó cuatro Reuniones Anuales del Capítulo, para ellas contó con la presencia de varios conferencistas del ACP: José Rodríguez Portales, Nuria Tortosa, George Meyer, Virginia Hood, Jeffrey Harris, Max Brito, Yul Ejnes.

Fue un luchador incansable por la Democracia del País y la Autonomía Universitaria. Su capacidad de creación y trabajo eran inagotables y mantuvo esta capacidad hasta el final de su vida.

El Dr. Carlos Alberto Moros Ghersi falleció en Caracas el día 09 de Enero de 2013.

En el año 2008 fue electa para desempeñar la Gobernación del Capítulo Venezuela del ACP la Dra. Eva Essenfeld de Sekler, FACP. Lapso 2009-2013.

Había nacido en Rumania en Julio de 1941 y llegó a Venezuela con sus padres en 1947. Estudió primaria en diferentes escuelas estatales, de acuerdo a la población donde su padre, médico internista extranjero, era trasladado hasta revalidar su Título de médico en Caracas en 1952.

La Dra. Eva E. de Sekler recibió su título de Médico Cirujano en la Universidad Central de Venezuela en Agosto de 1965 y allí, en el Hospital Universitario de Caracas cursó el Internado Rotatorio, y la Residencia Universitaria de Medicina Interna, obteniendo el título de Especialista en 1971.

Inmediatamente ingresó como miembro de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, a cuya Junta Directiva perteneció desde 1984 en diferentes cargos hasta ser su Presidenta desde 1988 a 1990. Es Miembro Titular de la SVMI.

Ingresó a la docencia Universitaria en 1971 en el HUC, como Instructor de Clínica Médica a la Cátedra de Clínica y Terapéutica A, cuyo Jefe era en ese momento el Dr. Henrique Benaim Pinto.

En 1976 comenzó su ejercicio en el recién fundado Hospital General del Oeste, Dr. José Gregorio Hernández, a instancias y estimulada por el Dr. Simón Beker, quien fue designado por la Facultad de Medicina para comenzar la Docencia de pre y postgrado en ese hospital. Esta labor fructificó y continúa vigente hasta ahora. Actualmente la Dra. Sekler es profesor Asociado de la Escuela Luis Razetti, Directora del Postgrado de Medicina Interna y Coordinadora Docente General del Hospital General del Oeste.

Fellow del ACP: 1987

Gobernadora del Capítulo: 2009-2013

La Sociedad Venezolana de Medicina siempre ha sido una de sus prioridades de afecto y trabajo, lo cual la llevó a realizar las siguientes funciones:

- Miembro del Comité Científico del XI Congreso Venezolano de Medicina Interna, Caracas, mayo del año 2000
- Miembro del Comité Científico y Presidenta Honoraria del XIII Congreso Venezolano de Medicina Interna, Porlamar, 29 mayo- 2 junio del año 2003
- Miembro del Consejo Nacional 1994 – presente.
- Miembro del comité editorial de la Revista Medicina Interna desde 1985 hasta mayo 1998.
- Editora de la Revista Medicina Interna, Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna desde 1998 hasta la actualidad.

Durante la Gobernación del Capítulo del ACP se mantuvo una estrecha relación con la SVMI, sobre todo en la organización de los Congresos, a los cuales

siempre se invitó al menos a dos conferencistas destacados del College para colaborar con sus conferencias en ambas organizaciones, lo cual ha contribuido a darle aún mas brillo a nuestros Congresos anuales y hemos recibido a los Dres George Meyer, FACP, Virginia Hood, FACP, Max Brito, FACP, , Norman Wilder, MACP, Robert Luke, MACP, William Hall, FACP, Yul Ejnes, MACP.

Se realizaron durante el periodo 2009-2013 con el coauspicio de la SVMMI las siguientes actividades de Educación Médica continua:

- Genética Básica del Adulto. Hospital de Clínicas Caracas, el 27/02/2010
- Coauspicio de las Jornadas de Actualización en Medicina Interna del Hospital Vargas de Caracas. Diciembre 10 y 2011
- Curso de Educación Médica Continua sobre Patología Médica del Embarazo. Conjuntamente con la Sociedad Venezolana de Obstetricia y Ginecología.
- Coauspicio de las Jornadas de Diabetes entre el Centro Médico Docente La Trinidad y la Clínica Joslin por 3 años consecutivos.
- Durante la Vicepresidencia del International Council, se logró una disminución de las cuotas anuales de los miembros, para estimular su inscripción en el Capítulo.

Se premió la labor de los siguientes colegas, (todos miembros de la SVMMI) durante este período: DR. CARLOS MOROS GHERSI, MACP, DR. HARRY ACQUATELLA, FACP, DR. CARLOS GOLDSTEIN, FACP, DR. GUSTAVO VILLASMIL FACP, DR. EDDIE KASWAN, FACP, DR. MARCOS TROCCOLI FACP, DR. MANUEL GUZMAN-BLANCO, DRA VIRGINIA SALAZAR.

- Fue electo Gobernador el Dr. Aquiles Salas, FACP, para el período 2013-2017, mediante votación de los miembros del Capítulo. El Dr. Salas es Miembro de la SVMMI.

### Conclusiones

Al cumplirse este año cuatro lustros de una relación formal entre el American College of Physicians

(ACP) y los internistas venezolanos, a través del origen y desarrollo del Capítulo Venezuela de dicha Institución, resulta tópico, por un lado analizar la actuación de los cinco Gobernadores que han tenido la responsabilidad de conducir las actividades inherentes a sus cargos, y por el otro, valorar la influencia que el ACP ha tenido en la Medicina Interna de nuestro país. En relación al primer tema deseamos puntualizar lo siguiente:

1) El trabajo realizado se condujo siempre apegado estrictamente a los principios filosóficos y éticos del ACP, y sus normas de procedimientos y recomendaciones.

2) Desde un principio se ha cultivado y mantenido en el tiempo una interrelación estrecha con la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, extensiva a las Sociedades de sus subespecialidades, con el mutuo beneficio que ello ha implicado.

3) Se realizaron, sin ninguna omisión, Reuniones Anuales de la Región Afiliada y posteriormente del Capítulo, durante cada lapso administrativo de cuatro años. La mayoría de estas Reuniones fueron realizadas conjuntamente con los Congresos de la SVMMI, y las pocas restantes se organizaron separadamente o en asociación con Sociedades de especialidades de Medicina Interna, pero siempre con el auspicio de la SVMMI.

4) Venezuela, a través de la Región Afiliada y el Capítulo, ha recibido la visita de importantes figuras del ACP, que han venido en calidad de Representantes de esa Institución, o como conferencistas auspicados por ella.

5) La Región Afiliada y el Capítulo ha sido distinguidos en varias ocasiones con el Chapter Excellence Award y el Evergreen Award. Además, durante la Sesión Anual del año en curso, en San Francisco, se le otorgó el Premio "Evergreen Three Stars" en reconocimiento al Mérito por la labor realizada en el lapso 1993-2013.

En lo relativo al segundo tema, el resultado ha sido muy favorable para nuestra Medicina Interna y puede resumirse desde los siguientes puntos de vista:



---

## HISTORIA DE LA RELACIÓN ENTRE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA Y EL CAPÍTULO VENEZUELA DEL AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS

1) A través del acceso que hemos podido tener a los diferentes productos, guías, Sesiones Anuales, y otros medios que el ACP ha diseñado y dirigido para las áreas de educación médica, profesionalismo y ética, investigación científica, identidad de la Medicina Interna y del Médico Internista, respectivamente, como disciplina y profesión integrales y en constante desarrollo y adaptación a los incesantes cambios, innovaciones y retos que deben enfrentar. Como valiosos ejemplos podemos citar: productos como los Annals, MKSAP, libros actualizados, PIER, Guidelines, Hospitalist, y otros igualmente útiles, casi todos disponibles a través de Internet; y por supuesto, las Sesiones Anuales que constituyen el magno evento de la Medicina Interna en el país de origen y a la cual asisten con frecuencia internistas venezolanos.

2) El ACP ha tenido una influencia más directa sobre nuestra Medicina Interna: a) Colaborando activamente en la realización de las Reuniones Anuales del Capítulo y los Congresos de la SVMI,

facilitando la participación de distinguidos Representantes y conferencistas de prestigio pertenecientes a esa organización, cuyos gastos son sufragados parcialmente por el ACP.

Esta presencia del ACP en nuestro medio científico comienza varios años antes de iniciadas las actividades de la Región Afiliada, como colaboración del ACP para los Congresos de la SVMI, y constituyó indudablemente uno de los incentivos para el desarrollo ulterior de la Región Afiliada y el Capítulo. b) Otorgando becas a internistas venezolanos especialmente seleccionados, al igual que a otros internistas latinoamericanos, para hacer cursos de ampliación y capacitación en diversas ramas médicas en los Estados Unidos. Fueron varios los beneficiados en nuestro país con este programa de becas para mejoramiento profesional, y todos ellos han sabido proyectar de manera positiva los conocimientos adquiridos hacia nuestra comunidad médico asistencial y docente.



Henrique Benaim Pinto (z'l)  
(1922-1979)



Simón Beker (z'l), FACP  
Gov. 1993-1997 Hon. MACP



Ramón F. Soto Sánchez, MACP  
Gov. 1997-2001



Israel Montes de Oca,  
MACP, Gov. 2001-2005



Carlos A. Moros, MACP (†)  
Gov. 2005-2009



Eva Essensfeld de Sekler, FACP  
Gov. 2009-2013



Aquiles Salas, FACP  
Gov. en funciones 2013-2017

Finalmente, esperamos que nuestra fructífera relación perdure y mejore en los años por venir.

**Referencias**

1. Documentos del Dr. Simón Beker (z'1), FACP (Hon).
2. Testimonios y documentos del Dr. Ramón Soto Sanchez,MACP.
3. Testimonios del Dr. Israel Montes de Oca ,MACP.
4. Testimonios y documentos de la Dra. Eva Essenfeld de Sekler, FACP.
5. Rostros e historias de la Medicina Interna Venezolana . Publicación de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, 2011. Talleres La Galaxia, Caracas, Venezuela.
6. Oletta JF. In Memoriam Carlos A. Moros. De la utopía a la realidad. Med Int (Caracas) Vol 29, 2013 (en prensa).
7. Vera E. In Memoriam Carlos A. Moros. Semblanza. Med Int (Caracas) Vol 29, 2013 (en prensa).

## Estrés y Resiliencia como factores relacionados a la Hipertensión Arterial Sistémica

María Verónica Avendaño Cadenas \*, Tivizay Molina de González\*\*, Juan Pablo González\*

### Resumen

La hipertensión arterial (HTA) constituye uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV), cada vez en aumento a nivel mundial. Su etiología incluye múltiples factores que deben ser conocidos y abordados para disminuir el impacto que esta patología genera en la sociedad. Estos factores van desde los no modificables como la carga genética, hasta aquellos relacionados con los estilos de vida; es allí donde el estrés, la reactividad aumentada al mismo y la escasa adaptación a las situaciones estresantes (conductas no resilientes) deben ser conocidas y abordadas para tratar de forma completa este padecimiento.

**Palabras clave:** Hipertensión arterial, estrés, resiliencia, enfermedad cardiovascular

### Abstract

Hypertension is one of the most important risk factors in developing cardiovascular disease (CVD), and it continues to increase on a global level. Its etiology includes multiple factors that should be known and addressed in order to lessen the impact that this pathology has on society. These factors go from non-modifiable like genetics to those related with lifestyle; stress, increased reactivity and poor adaptation to stressful situations (not resilient behaviors) are related to the last one

and have to be known and addressed comprehensively to treat this condition.

**Key words:** Hypertension, stress, Resilience, cardiovascular disease (CVD).

### Introducción

Las ECV son la principal causa de muerte a nivel mundial y la HTA es el principal factor de riesgo que conlleva a su aparición<sup>(1-3)</sup>. La alta prevalencia de HTA, se ve reflejada además en la alta frecuencia de accidentes cerebrovasculares (ACV) y otras ECV alrededor del mundo<sup>(4)</sup>; es un factor de riesgo modificable (el segundo más importante) en que podemos intervenir para evitar las muertes por estas causas<sup>(5)</sup>.

El estudio CARMELA (Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America)<sup>(6)</sup> reportó la prevalencia de HTA y otros factores de riesgo cardiovascular en 7 ciudades latinoamericanas; para Venezuela la prevalencia de HTA reportada en la ciudad de Barquisimeto fue de 24%, siendo la segunda más alta de Latinoamérica. Para el año 2005 las estadísticas vitales venezolanas reportaban a la ECV como la tercera causa de muerte entre los habitantes de 20 a 59 años, la primera causa de muerte para la población mayor a 60 años y a la HTA como la primera causa de morbilidad en ambos grupos<sup>(7)</sup>. Sin embargo, para el año 2009 el anuario de mortalidad coloca a las enfermedades del corazón como la principal causa de muerte, con la enfermedad cardíaca hipertensiva mostrándose como la segunda del grupo<sup>(8)</sup>.

\* Especialistas en Medicina Interna

\*\* Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes. Doctorado en Medicina Interna. Adjunta al Servicio de Medicina Interna. IAHULA.

Varios años antes, los investigadores de Framingham desarrollaron el concepto de Factores de Riesgo (FR) en HTA, indicando que múltiples factores interrelacionados promueven el desarrollo de la ECV<sup>(9)</sup>. Conocer los factores involucrados ha sido la tarea desde entonces en la mayoría de los estudios sobre ECV e HTA<sup>(10)</sup>.

La mayoría de las investigaciones sobre los factores de riesgo para ECV se han enfocado en factores de riesgo convencionales como: obesidad, hábitos tabáquicos, factores dietéticos, características genéticas, diferencias en el estilo de vida, entre otras<sup>(4)</sup>. Sin embargo, existen una serie de factores de riesgo no convencionales, como el estrés crónico, que contribuyen a la etiopatogenia y pronóstico del desarrollo de ECV<sup>(11)</sup>. No obstante, los efectos del estrés no han sido lo suficientemente examinados; y es a partir de los resultados del estudio INTERHEART<sup>(12)</sup> que se ha renovado el interés en el estrés como un factor de riesgo cardiovascular importante.

La bibliografía médica se ha referido a distintos factores estresantes, como otra posible etiología de las ECV: cambios en la vida, estrés ocupacional, situaciones laborales de alta demanda y bajo control en la toma de decisiones, carencia de apoyo social y situaciones físicas como temperaturas extremas o niveles elevados de ruido<sup>(13,14)</sup>. Los estudios siempre han estado limitados por la dificultad que conlleva definir y cuantificar el estrés, ya que involucra un componente subjetivo relacionado con la forma como éste es percibido por el individuo<sup>(15)</sup>. Ante una situación amenazadora el organismo se adapta a través de varios ejes: psicofisiológico, endocrino, inmunológico y conductual. Todos sufrimos exigencias y presiones del medio ambiente y/o nuestro mundo interno. Frente a estas exigencias internas y externas, se valoran los recursos disponibles lo que determina el grado de resistencia (resiliencia) o vulnerabilidad<sup>(16)</sup>.

Se han examinado múltiples elementos psicológicos como posibles factores de riesgo de ECV. Estos factores corresponden a los dominios siguientes: a) estados afectivos negativos como: depresión, ansiedad, enojo y desasosiego; b) factores de la personalidad como el patrón de conducta Tipo A, la hostilidad

y la personalidad Tipo D, y c) factores sociales como la posición socioeconómica y el escaso apoyo social<sup>(17)</sup>. Todas estas son conductas presentes desde el inicio de las sociedades, pero que debido a los cambios mundiales exacerbados por la globalización, con la estandarización de estilos de vida poco saludables, hemos visto un incremento llamativo en las patologías relacionadas con estos factores.

### **Fisiopatogenia de la HTA**

La HTA y otras ECV se desarrollan lentamente durante décadas, y aunque el proceso de la enfermedad comienza temprano<sup>(18)</sup>, las manifestaciones clínicas usualmente no aparecen sino hasta la edad media. Los factores de riesgo (FR) convencionales solo predicen el 50% de las ECV futuras. Por ello que se han realizado esfuerzos por identificar otros FR, como la reactividad incrementada al estrés<sup>(19)</sup>.

Muchos factores fisiopatológicos han sido implicados en la génesis de la HTA sistémica tales como la actividad incrementada del sistema nervioso simpático, la elevada producción de las hormonas que retienen sodio, incremento o inapropiada secreción de renina con aumento en la producción de angiotensina y aldosterona, deficiencias de vasodilatadores, reactividad vascular, remodelación vascular, producción de moléculas vasoconstrictoras, inflamatorias, y disfunción endotelial<sup>(20)</sup>.

Como parte importante de este conjunto tenemos al sistema nervioso simpático. Se ha determinado que un incremento en la actividad de este sistema conlleva un aumento en la TA. El sistema nervioso simpático contribuye al inicio y mantenimiento de la HTA sistémica, ya sea por sus efectos a nivel cardíaco o a nivel de la vasculatura periférica y renal; genera aumento del gasto cardíaco, aumento de la resistencia vascular periférica y retención de líquidos. Por su parte, cualquier alteración en la estructura, propiedades mecánicas y función de las pequeñas arterias puede generar resistencia vascular, la cual puede aumentar la presión arterial<sup>(21)</sup>.

### **Eje Hipotálamo - Hipófisis - Suprarrenal (EHHS)**

En el núcleo paraventricular del hipotálamo están las neuronas que secretan el péptido llamado



---

## ESTRÉS Y RESILIENCIA COMO FACTORES RELACIONADOS A LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA

factor liberador de corticotrofina (CRF). El CRF es transportado a la hipófisis por la circulación hipotálamo-hipofisaria portal. En la hipófisis estimula a las células productoras de la hormona adenocorticotrofina (ACTH), la cual pasa a la circulación periférica y estimula la corteza suprarrenal para que secreta glucocorticoides, particularmente cortisol<sup>(22)</sup>. Los glucocorticoides, a su vez, ejercen retroalimentación negativa en la hipófisis anterior, hipotálamo e hipocampo, mediante la estimulación de receptores de glucocorticoides. De este modo, la cantidad de corticoides es mantenida dentro de un nivel normal<sup>(23)</sup>.

Los dos principales componentes del sistema estresor en la respuesta general de adaptación son el factor liberador de corticotropina (CRF) y el sistema Locus Ceruleus-Norepinefrina (LC/NE) del Sistema Nervioso Simpático (SNS). Existen muchas interacciones entre los dos sistemas, siendo la Norepinefrina (NE) un potente estímulo para liberar CRF, y si se coloca CRF dentro del sistema LC/NE este se activa también<sup>(24)</sup>. Los productos finales de estos sistemas influyen en los mecanismos de regulación de la PA. En 1979 Silverberg publicó que la infusión de NE se asociaba con cambios en la hemodinamia, causando hipertensión sistólica y diastólica<sup>(25)</sup>. Por su parte el cortisol, además de su acción glucocorticoidea, posee efecto mineralocorticoide, dado que tiene la misma afinidad por el receptor de la aldosterona, y sus efectos sobre la PA se pueden evaluar en situaciones como el Síndrome de Cushing en donde hay un importante aumento de la secreción de cortisol, que lleva a hipertensión e hipokalemia entre sus efectos<sup>(26)</sup>.

La actividad de los reflejos medulares también afecta la TA, y su control principal se ejerce por un grupo de neuronas en el bulbo raquídeo, las cuales a veces se denominan colectivamente como el *área vasomotora o el centro vasomotor*. En esta área vasomotora convergen importantes vías aferentes que no solo incluyen las fibras de los baroreceptores arteriales y venosos, sino también las fibras de otras partes del SNC, como los impulsos excitadores provenientes de la corteza vía el hipotálamo. Existen además fascículos descendentes hacia el área vasomotora, provenientes de la corteza límbi-

ca, los cuales hacen relevo en el hipotálamo. Estas fibras son responsables del aumento de la PA y de la taquicardia producida por las emociones<sup>(27)</sup>.

Además, la vasculatura en general posee fibras nerviosas noradrenérgicas, con función vasoconstrictora y los vasos de resistencia musculoesqueléticos también están inervados por fibras colinérgicas. Los nervios simpáticos que constriñen las arteriolas y las venas e incrementan la frecuencia cardíaca y el volumen latido, descargan en una modalidad tónica, y la PA se ajusta a estas variaciones en la frecuencia y descarga tónica<sup>(27)</sup>.

### Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)

La vinculación tradicionalmente reconocida entre aldosterona, HTA e insuficiencia cardíaca ha estado relacionada con la retención de sodio y la eliminación de potasio. El riñón filtra más de 180 litros de plasma por día conteniendo 23 moles de sal y reabsorbe el 99% del sodio filtrado. El SRAA regula la actividad de estos canales de sodio cuando una oferta disminuida del catión al asa de Henle genera secreción de renina por el aparato yuxtaglomerular. La renina cataliza el paso del precursor angiotensinógeno a angiotensina I, la cual se convierte en el pulmón en angiotensina II por medio de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). La angiotensina II, uniéndose a sus receptores específicos en la glomerulosa adrenal, estimula la secreción de aldosterona, la cual se une a su vez a su receptor en el nefrón distal, provocando la hiperactividad de los canales epiteliales de sodio y la reabsorción del catión. Además de estos estímulos, el incremento en los niveles plasmáticos de ACTH favorece la síntesis de aldosterona; es conocido que con solo la producción normal de cortisol ya se produce una secreción asociada de aldosterona, con todos sus efectos a nivel orgánico, los cuales incluyen expansión del volumen plasmático, hipertensión y supresión de los niveles de renina<sup>(28)</sup>.

### HTA y estrés

Cuando el individuo se expone a estímulos estresantes de orden físico o psicológico, inmediatamente se activa el EHHS y el eje simpático adrenal, liberándose adrenalina, noradrenalina (NA) y cortisol

con el fin de proveer energía que sirve para la defensa, la huida o la resolución de un problema<sup>(24)</sup>.

Los estresores y las respuestas del estrés son conceptos totalmente distintos. La respuesta fisiológica del estrés, conocida también como “Lucha o huida”, fue descrita inicialmente por Walter Cannon en 1915 al referirse a la respuesta del animal dentro del laboratorio de experimentación ante una situación de amenaza o presión externa. Luego en 1932 propone el principio de homeostasis en este modelo de estrés<sup>(29)</sup>. Sin embargo, este proceso de adaptación fue estudiado con mayor detalle por Hans Selye en 1936 denominándolo “El Síndrome de Adaptación General”. Selye, además, introdujo un nuevo concepto de estrés, planteándolo como un estado en el cual las demandas de la vida producen un síndrome estereotípico con un amplio rango de efectos biológicos, incluida la enfermedad<sup>(24,30)</sup>.

Estos mecanismos ligados al estrés se activan originalmente destinados a una adecuada preparación para responder al mismo, pero pueden ejercer efectos deletéreos sobre el organismo dependiendo fundamentalmente del grado de activación del EHHS. Activados en exceso, aumentan las catecolaminas y los corticoides, se acompañan también de elevación de la vasopresina, la orexina, opioides endógenos e incluso del incremento de un número importante de citoquinas a nivel sistémico<sup>(31)</sup>.

Muchos estudios demuestran la relación del cortisol con actividad aumentada del EHHS, particularmente de sensibilidad de la corteza adrenal. Un estudio conducido en la Universidad de Trier, Alemania incluyó 219 participantes a los cuales se les midió cortisol en saliva de lunes a jueves y luego durante el fin de semana<sup>(32)</sup>. Con un cuestionario estandarizado se evaluó la percepción de sobrecarga laboral y preocupaciones en general. El trabajo concluyó que los individuos que reportaron altos niveles de sobrecarga laboral mostraron un incremento más fuerte y más alto de los valores medios del cortisol después de despertar entre semana, pero no en los días del fin de semana.

Otro estudio llevado a cabo por el grupo de investigación de Murray Esler midió el cortisol en

pacientes con HTA sin tratamiento y en pacientes con desorden de pánico, y los comparó con sujetos saludables de características similares<sup>(33)</sup>. En los pacientes con HTA la concentración de cortisol en plasma fue de  $74 \pm 7$  ng/mL en comparación con  $47 \pm 7$  ng/mL medido en el plasma de los voluntarios sanos ( $p= 0,03$ ). Este estudio concluyó, una vez revisados los elementos específicos su fisiopatología neural, que el estrés es una causa probada de HTA, en conjunto con otros FR convencionales.

Otra relación existente que ha sido estudiada en el desarrollo de HTA, es el efecto directo de las catecolaminas. Es conocido que la estimulación simpática constituye uno de los factores tróficos para el desarrollo de hipertrofia vascular. Así, los sujetos reactivos que tienen frecuentes aumentos de actividad simpática pueden presentar incrementos sostenidos de resistencia periférica total con la consecuente HTA<sup>(19)</sup>. Diversos estudios han demostrado que la NE en reposo es predictor significativo de HTA<sup>(34)</sup>.

También, los niveles de NA en el cerebro están incrementados en pacientes con HTA esencial pero en áreas subcorticales solamente<sup>(33)</sup>. Planteando al estrés mental como patogénesis de HTA, los hallazgos sugieren un incremento importante en el disparo de neuronas noradrenérgicas a nivel de tallo cerebral, las cuales se proyectan rostralmente al hipotálamo y la amígdala. Otros estudios demostraron que la adrenalina es un cotransmisor en los nervios simpáticos de los pacientes con HTA, y constituye aproximadamente un 10% de las catecolaminas liberadas en los nervios simpáticos del corazón en estos pacientes. Se halló además la presencia de la feniletanolamina-N-metiltransferasa, enzima que es inducida en los nervios simpáticos de animales experimentales durante el estrés crónico<sup>(33)</sup>.

Por otra parte, es bien reconocido el papel clave del riñón en la regulación de la PA a largo plazo, e incluye el manejo del sodio en respuesta a periodos prolongados de estrés. Recientemente fue publicado un trabajo encabezado por Dongliang y colaboradores del Medical College of Georgia en donde se estudiaron 396 afroamericanos y 494 Europeos-americanos<sup>(35)</sup>. En él se demostró que individuos con alteraciones en el incremento compensatorio

---

## ESTRÉS Y RESILIENCIA COMO FACTORES RELACIONADOS A LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA

en la tasa de excreción de sodio urinario (FENa) en respuesta a los incrementos en la PA inducidos por estrés, mostraron un retraso en la recuperación de la PA después de la exposición a dicho estrés, lo cual se podría explicar en parte, por el incremento en el volumen sanguíneo. Para el mismo nivel de estrés, los individuos que mostraron una natriuresis alterada en este contexto, son por lo tanto expuestos a una mayor carga renal y cardiovascular, la cual puede conducir a desarrollo prematuro de HTA esencial y sus secuelas.

### Estrés y resiliencia

Es importante mencionar que la evaluación cognitiva por parte de un individuo generalmente varía dependiendo de los rasgos de personalidad, auto-eficacia percibida, experiencia previa con el estímulo estresante, y nivel de soporte social<sup>(36)</sup>. Por lo tanto, la respuesta emocional del individuo puede variar aun cuando las condiciones de estímulos estresantes pudieran ser semejantes.

De la misma manera que existe un sistema estimulador para la respuesta al estrés, hay un sistema inhibitorio y de reparación que contrarresta y equilibra al anterior, fundamentalmente en áreas muy cercanas, pero con mediadores muy diferentes como la serotonina (a través de los receptores 5HT1A), la dopamina y ciertas neurotrofinas (BDNF y neuropéptido Y) responsables incluso de la neuroplasticidad adaptativa y también efectores periféricos como la dehidroepidandrosterona y los estrógenos<sup>(37)</sup>. Esta vía de respuesta reparadora sería la línea de defensa contra el estrés y probablemente estaría involucrada en la resiliencia y su variabilidad no escapa a la interacción entre la genética del sujeto y el ambiente en que éste se desenvuelve<sup>(31)</sup>.

La resiliencia es un término utilizado por la ingeniería mecánica que hace referencia a la capacidad de los objetos de recuperar la forma original con la que fueron moldeados después de haber sido sometidos a una presión deformadora. También la palabra resiliencia ha sido utilizada en osteología para expresar la capacidad que tienen los huesos para crecer en el sentido correcto después de una fractura<sup>(38)</sup>. Este término también se ha ido incorporando progresivamente a la patología cardiovascular.

Sabemos que no todas las personas reaccionan ante el estrés de la misma manera; los individuos resilientes pueden enfrentarse exitosamente al estrés o a la adversidad e incluso resultan fortalecidos luego de experiencias dolorosas o adversas. Los diferentes comportamientos probablemente estén definidos por la habilidad genética para mantener una actividad basal apropiada en respuesta a los estímulos<sup>(30)</sup>.

La interacción de las vías de regulación de la función cardiovascular (sistema nervioso autónomo, EHHS, vasopresina, SRAA, corticoadrenal y citoquinas) con los mecanismos de inhibición y los FR (dislipidemia, obesidad, tabaquismo, síndrome metabólico, etc.) determinarán no solo el desarrollo de ECV sino de sus complicaciones<sup>(31)</sup>.

### Relación del estrés y la resiliencia con hta

- En el año 2010 la Dra. Sara Costa de Robert<sup>(30)</sup> liderizó un trabajo preliminar de tipo observacional transversal en el que se enrolaron en forma consecutiva 53 individuos, 32 varones y 21 mujeres de los que acudían a consultas de medicina interna y cardiología en Buenos Aires. Los pacientes completaron dos cuestionarios: uno para medir estrés psicosocial crónico (EPC) y el otro, la Escala de Resiliencia de Connor-Davidson. Quedaron luego divididos en cuatro grupos: 1) sin EPC y con resiliencia normal (RN); 2) sin EPC y con baja resiliencia (BR); 3) con EPC y RN; 4) con EPC y BR. El porcentaje de hipertensos fue superior en el grupo 4 ( $p < 0,001$ ), como también el de individuos con incremento de la circunferencia de la cintura ( $p = 0,05$ ). Para determinar si el EPC unido a BR es un factor de riesgo para el desarrollo de HTA, se empleó un modelo de regresión logística controlado por confundidores; el odds ratio fue de 10,9 con intervalos de confianza del 95%, inferior de 1,8 y superior de 65,2. Sugiriéndose de esta manera que los individuos con EPC unidos a BR tienen un riesgo alto para el desarrollo de HTA.

- Un estudio prospectivo multicéntrico conducido por Karen A. Matthews y colaboradores<sup>(39)</sup>, examinó la asociación de la respuesta de la PA a tres tareas (test de presión por frío, trazado de la estrella a través de un espejo y video juegos) y la incidencia de HTA en los 3

años siguientes. De 1985 a 1986 se tomaron 4202 participantes de 18 a 30 años de edad. De ellos 352 se hicieron hipertensos a los 13 años de seguimiento del estudio. El resultado más importante radicó en que mientras mayor fue la reactividad de la presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) durante las tareas de estrés, más temprana fue la aparición de HTA en dichos pacientes (para la PAS  $p < 0,001$  en todas las pruebas; para la PAD  $p < 0,01$  en presión por frío, y una  $p < 0,0001$  en trazado de la estrella y video juegos). Se mostró entonces, que los individuos jóvenes que muestran una gran respuesta de la PA al estrés psicológico, pueden estar en riesgo de presentar HTA cuando llegan a la edad adulta.

- Mark Hamer y Andrew Steptoe del Departamento de Epidemiología y Salud Pública de la Universidad de Londres, en 2011 llevaron a cabo un estudio prospectivo, que incluyó 479 hombres y mujeres saludables, con una edad media de 62 años. Se les realizó medición de cortisol en saliva en situación basal y luego de realizar pruebas de estrés mental (5 minutos de test de Stroop de palabras y 5 minutos de trazado de la estrella a través de un espejo). La PA se midió al inicio del estudio y a los 3 años de seguimiento. Luego de este tiempo el 15,9% de la muestra desarrolló HTA. De ellos, la respuesta elevada de cortisol al estrés fue asociada con HTA incidental (OR 1,62; 95% CI ;  $p = 0,001$ ) (40). En modelo ajustado por edad, PA al inicio del estudio, y nivel de cortisol en reposo, se encontró de forma similar un OR=1,59; 95% CI  $p = 0,003$ (40).
- Un meta-análisis llevado a cabo por Yoichi Chida y Mark Hamer del Colegio Universitario de Londres, publicado en el 2008(41); incluyó la revisión sistemática de 729 estudios que investigaron cómo la respuesta al estrés agudo cambia con la exposición a varios factores psicosociales en poblaciones saludables. El promedio del tamaño de la muestra en los estudios incluidos fue de 87.5 participantes. El aná-

lisis general mostró que la hostilidad, agresión o personalidad tipo A fue asociada de forma significativa con aumento de la reactividad cardiovascular ( $r = 0,081$ ; 95% CI;  $p = 0,001$ )(41). La reactividad de la PAS, exhibió con mayor frecuencia asociaciones significativas con factores psicosociales (depresión, desesperanza, ansiedad, neurosis, hostilidad, agresividad o la conducta tipo A) en comparación con el ritmo cardiaco y la PAD. En cuanto a la recuperación cardiovascular después del estrés, todos estos factores fueron asociados significativamente con recuperación cardiovascular pobre.

- De los investigadores del INTERHEART, Annika Rosengren y colaboradores, estudiaron la asociación de los factores de riesgo psicosociales con el riesgo de infarto al miocardio en 11.119 casos y 13.648 controles de 52 países(12). Las personas con infarto del miocardio (casos) reportaron una mayor prevalencia de los cuatro factores de estrés medidos ( $p < 0,0001$ ). El 23,0% experimentó periodos de estrés laboral en comparación con el 17,9% de los controles y el 10,0% experimentó el estrés laboral de forma permanente durante el año anterior, frente a 5,0% de los controles (Odds ratio 1,38 [99% CI]). El 11,6% de los casos tuvo varios periodos de estrés en el hogar en comparación con el 8,6% de los controles (Odds ratio 1,52 [IC del 99%]) y el 3,5% de los casos manifestó un estrés permanente en el hogar frente al 1,9% de los controles (Odds ratio 2,12). El estrés financiero severo era más típico en los casos que en los controles (14,6% frente a 12,2%; odds ratio de 1,33 [IC del 99]). Los acontecimientos vitales estresantes durante el último año también fueron más frecuentes en los casos que los controles (16,1% frente a 13,0% odds ratio 1,48).

### Enfoque actual

La HTA y demás FR mencionados ocurren en forma masiva y pueden considerarse como una epidemia de nuestro tiempo; por esta razón



## ESTRÉS Y RESILIENCIA COMO FACTORES RELACIONADOS A LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA

podríamos suponer que existen factores culturales que inciden en su desarrollo<sup>(30)</sup>. Estos factores van desde un aumento en la esperanza de vida, los diferentes estilos de vida que aumentan los riesgos para la salud, así como la globalización y urbanización con las exigencias actuales: lucha por la supervivencia, competitividad, desestructuración familiar, horarios rígidos con la falta de tiempo para la recreación y el descanso; además de los cambios sociopolíticos mundiales. Todo lo anterior, predispone a la mayoría de la población a padecer de un estrés muy importante con sus nefastas consecuencias<sup>(29)</sup>.

El estrés ha sido un término ambiguo, con frecuentes connotaciones de poca utilidad para entender en realidad como el organismo se adapta a las demandas de la vida diaria y a situaciones catastróficas que ocurren de manera esporádica. Es por ello que algunas revisiones sobre el tema hablan de los términos: eustrés y distrés, siendo el primero una respuesta normal ante una situación estresante, proporcional al estímulo, que cumple una función adaptativa; y el segundo por el contrario, es una respuesta anormal o patológica, que no ayuda al individuo a adaptarse de forma adecuada puesto que es desproporcionada al estímulo, manteniéndolo en un estado de alerta durante un periodo prolongado<sup>(24)</sup>.

Para muchos individuos el concepto de estrés refleja un estado indeseable de preocupación, temor, irritabilidad, tristeza, y dificultad para manejar adecuadamente las situaciones que causan frustración. La respuesta emocional del estrés está caracterizada por síntomas de ansiedad, irritación, ira y cólera, preocupación, tristeza, pánico, y estados de desesperanza, los cuales son de naturaleza transitoria. El ingrediente principal de la respuesta emocional al estrés es de naturaleza cognitiva debido al hecho de que el “estímulo externo deberá ser percibido como estresante”<sup>(29)</sup>.

Las investigaciones fijan su interés en eventos estresantes de carácter universal, como son las situaciones de divorcio, encarcelamiento, exámenes académicos, pérdida de seres queridos, cuidado permanente de familiares con discapacidad física, diagnóstico de enfermedades terminales, dificultades financieras y otras que típicamente causan distrés emocional<sup>(12)</sup>.

Hay diversas formas de estrés crónico que parecen aumentar el riesgo de ECV. El estrés relacionado con el trabajo ha sido ampliamente estudiado, y varios metaanálisis previos han intentado cuantificar esta relación. Una de las teorías citadas con mayor frecuencia para explicar esta relación es el modelo de tensión en el trabajo de Karasek que propone que la combinación de escaso margen de decisión e intensa exigencia del trabajo es lo que tiene mayor capacidad predictiva de la ECV<sup>(17)</sup>.

Es por todo esto que en la sociedad actual se debe considerar la necesidad de actuar en diferentes ámbitos para disminuir la incidencia de HTA, intensificando las medidas de prevención primaria que incluyan además de las conocidas estrategias higiénico-dietéticas, aquellas que permitan disminuir los niveles de estrés y propiciar conductas resilientes.

Queda abierta la posibilidad de realizar estudios experimentales en el país que permitan conocer esta relación en nuestra población general sana, comparando así la hiperactividad del Sistema Nervioso Simpático y el Eje Hipotalámico-Hipófisis-Suprarrenal con los pacientes hipertensos que son sometidos a estrés.

### Referencias

1. Rubinstein A, Colantonio L, Bardach A, Caporale J, García Martí S, Kopitowski K, et al. Estimación de la carga de las enfermedades cardiovasculares atribuible a factores de riesgo modificables en Argentina. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2010;27:237-45.
2. López JA. Programa para la detección, evaluación y tratamiento del paciente hipertenso. 3ra ed. San Cristóbal (VZLA): Educo publicidad; 2010.
3. Molerio O GG. Contribuciones y retos de la Psicología de la Salud en el Abordaje de la Hipertensión Arterial Esencial. Santiago, Chile: Universidad de Chile; 2004 [cited XIII]; 101-9].
4. Agyemang C, van Hooijdonk C, Wendel-Vos W, Ujic-Voortman J, Lindeman E, Stronks K, et al. Ethnic differences in the effect of environmental stressors on blood pressure and hypertension in the Netherlands. *BMC Public Health*. 2007;7(1):118.
5. Appel L, Frohlich ED, Hall JE, Pearson TA, Sacco RL, Seals DR, et al. The Importance of Population-Wide Sodium Reduction as a Means to Prevent Cardiovascular Disease and Stroke. *Circulation*. 2011;123:1138-1143
6. Hernández RH, Antepara N, Hernández MAd, Padilla MCA, Cammarata R, Hernández RH. II Norma Venezolana para el Tratamiento de la Hipertensión Arterial. Sociedad Venezolana de Hipertensión Arterial [serial on the Internet]. 2010 (citado 2011 marzo) Disponible en URL: <http://www.svhipertension.org/pdf/normas.pdf>.
7. Ministerio de Salud. Anuario de Mortalidad [serial on the Internet] Caracas diciembre 2004 (citado 2011 marzo) Disponible en <http://www.mpps.gov.ve>

8. MPPS. Anuario de mortalidad 2009. Anuarios de mortalidad [serial on the Internet]. Caracas diciembre 2009; Disponible en <http://www.mpps.gov.ve>.
9. Kannel Wb WPA. Framingham study insights on the hazards of elevated blood pressure. JAMA: The Journal of the American Medical Association. [doi:10.1001/jama.2008.759].2008;300(21):2545-7.
10. Redberg RF, Benjamin EJ, Bittner V, Braun LT, Goff DC, Havas JS, et al. Performance Measures for Primary Prevention of Cardiovascular. Circulation.2009;120:1296-1336
11. Armario P HR, Montserrat M. Estrés, enfermedad cardiovascular e hipertensión arterial. Med Clin (Barc). 2002;119(1):23-9.
12. Rosengren A, Hawken S, Ôunpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11.119 cases and 13.648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. The Lancet. 2004;364(9438):953-62.
13. Rosenthal T, Alter A. Occupational stress and hypertension. J Am Soc Hypertens. 2012;6(1):2-22
14. Spruill TM.Chronic psychosocial stress and hypertension. Curr Hypertens Rep. 2010;12(1):10-6.
15. Abellán J AP. Hipertensión y reactividad cardiovascular (estrés y ejercicio). Madrid: Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial,1996.
16. Sztefman C. Estrés psicosocial y baja resiliencia. Un factor de riesgo para hipertensión arterial. Relaciones entre la hipertensión arterial y psicoanálisis. Rev. argentina de cardiología. 2010;78(5):398-399.
17. Smith PJ, Blumenthal JA. Aspectos psiquiátricos y conductuales de la enfermedad cardiovascular: epidemiología, mecanismos y tratamiento. Revista Española de Cardiología. 2011;64(10):924-33.
18. Urbina E, Alpert B, Flynn J, Hayman L, Harshfield GA, Jacobson M, et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children and Adolescents.Hypertension. 2008;52:433-451.
19. Flaa A, Eide IK, Kjeldsen SE, Rostrup M. Sympathoadrenal stress reactivity is a predictor of future blood pressure: an 18-year follow-up study. Hypertension. 2008 Aug;52(2):336-41.
20. Vargas Alarcón G. Fisiopatogenia de la hipertensión. Archivos de cardiología de México. 2006;76:157-60.
21. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. Am J Hypertens. 2000 Jun;13(6 Pt 2):112S-22S.
22. Randall M. The Physiology of Stress: Cortisol and the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. DUJS [serial online] 2011 feb.[citado 15 junio 2011]; 1(1). Disponible en: URL: <http://dujs.dartmouth.edu/fall-2010/the-physiology-of-stress-cortisol-and-thehypothalamic-pituitary-adrenalaxis#.UbyjFJxTDmg>.
23. Silva H. Nuevas perspectivas en la biología de la depresión. Revista chilena de neuro-psiquiatría. 2002;40:9-20.
24. Molina T GH. Regulacion Psico-neuro-endocrino-inmunologica. In: ULA CdPd, editor. Medicina Holistica. Merida; 2002. p. 47-63.
25. Tagle R. Avances en feocromocitoma (I): fisiopatología. Revista Biomedica Medwave. 2006 Ene; 6(1).
26. Mahana D. Hipertension arterial de origen endocrinológico. Revista Médica Las Condes (serial online) 2005 Abril (citado 2013 Abril 1). Disponible en; URL: [http://www.clinicalascondes.com/area\\_academica/Revista\\_Medica\\_Abril\\_2005/articulo\\_009.htm](http://www.clinicalascondes.com/area_academica/Revista_Medica_Abril_2005/articulo_009.htm)
27. Ganong WF. Review of Medical Physiology. In: Lang Medical Publications.Cardiovascular regulatory mechanisms. 19 ed. San Francisco (California); 1999. p. 657-672.
28. Greca A. Redescubrimiento de la Aldosterona. Rev med Rosario 2006;72:52/6.
29. Moscoso M. . liber. jd. De la mente a la célula: impacto del estrés en psiconeuroinmunoendocrinología. SCielo. 2009; vol.15, no.2( ISSN 1729-4827): p.143-52.
30. Costa de Robert S, Barontini M, Forcada P, Carrizo P, Almada L. Estrés psicosocial y baja resiliencia, un factor de riesgo de hipertensión arterial. Revista argentina de cardiología. 2010;78:425-31.
31. Forcada P. El Puente Cerebro Corazon: Estrés, Depresión y Resiliencia. Simposio Gador Congreso FAC; Mayo; Rosario, Argentina: Sociedad Argentina de Hipertension Arterial; 2010.
32. Schlotz W, Hellhammer J, Schulz P, Stone AA. Perceived work overload and chronic worrying predict weekend-weekday differences in the cortisol awakening response. Psychosom Med. 2004 Mar-Apr;66(2):207-14.
33. Esler M, Eikelis N, Schlaich M, Lambert G, Alvarenga M, Dawood T, et al. Chronic mental stress is a cause of essential hypertension: presence of biological markers of stress. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2008 Apr;35(4):498-502.
34. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. Hypertension. 2003 Oct;42(4):474-80.
35. Ge D, Su S, Zhu H, Dong Y, Wang X, Harshfield GA, et al. Stress-induced sodium excretion: a new intermediate phenotype to study the early genetic etiology of hypertension? Hypertension. 2009 Feb;53(2):262-9.
36. Olivari MC, Urria ME. Autoeficacia y conductas de salud. cienc. enferm. [revista en la internet]. 2007 jun [citado 2013 feb 15]; 13(1): 9-15. disponible en: <http://www.scielo.cl/scielo.php>
37. Malleret G, Alarcon JM, Martel G, Takizawa S, Vronskaya S, Yin D, et al. Bidirectional regulation of hippocampal long-term synaptic plasticity and its influence on opposing forms of memory. J Neurosci. 2010 Mar 10;30(10):3813-25.
38. Villalobos A. Desarrollo de una medida de resiliencia para establecer el perfil psicosocial de los adolescentes resilientes que permita poner a prueba el modelo explicativo de resiliencia basado en variables psicosociales [Tesis Doctoral].San José (CR): Universidad de Costa Rica; 2009.
39. Matthews KA, Katholi CR, McCreath H, Whooley MA, Williams DR, Zhu S, et al. Blood Pressure Reactivity to Psychological Stress Predicts Hypertension in the CARDIA Study. Circulation. 2004 July 6, 2004;110(1):74-8.
40. Hamer M, Steptoe A. Cortisol responses to mental stress and incident hypertension in healthy men and women. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Jan;97(1):E29-34.
41. Chida Y, Hamer M. Chronic psychosocial factors and acute physiological responses to laboratory-induced stress in healthy populations: a quantitative review of 30 years of investigations. Psychol Bull. 2008 Nov;134(6):829-85.

## Farmacovigilancia y Medicina Interna

Trina Navas\*, Luisa Elena Valdivieso, Alfredo González\*, Salvatore Verlezza\*, Loicel Agüero\*,  
Máximo Barrios\*, Wilfredo López\*, Ana Moreno\*.

### Resumen:

**Introducción:** en Medicina Interna es indispensable conocer y reportar las Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM). Se presentan cuatro (4) situaciones de este tipo, provenientes del Servicio de Medicina Interna del Hospital General del Oeste, Caracas, Venezuela. **Caso 1:** paciente con SIDA y toxoplasmosis cerebral, en tratamiento con antiretrovirales, trimetoprim-sulfa y pirimetamina. Consulta a la emergencia por presentar lesiones cutáneas. **Caso 2:** paciente de 24 años, síndrome de Down, con comunicación interventricular corregida, hipotiroidismo controlado y Hepatitis C en tratamiento con ribavirina – tegainterferon, con absceso inguinal. Se encuentra pancitopenia severa y progresiva. **Caso 3:** Mujer de 70 años en preoperatorio de facotomía en quien se diagnóstica trombosis venosa profunda poplítea izquierda. Se prescribe enoxaparina – warfarina y se aprecia un hematoma del recto anterior del abdomen. Se identifica el uso previo y simultáneo de productos herbarios. **Caso 4:** paciente que ingiere un producto sin registro sanitario y prohibido por las autoridades regulatorias del país; contiene compuestos no declarados: diclofenac sódico y esteroides. **Conclusión:** la farmacovigilancia es indispensable en un servicio de medicina interna.

**Palabras clave:** farmacovigilancia, Medicina Interna, productos herbarios, interacción medicamentosa, efectos adversos.

### Abstract

**Background:** Pharmacovigilance is essential in the practice of Internal Medicine. Four situations from an Internal Medicine Department of the Hospital General del Oeste, Caracas, Venezuela, are analyzed. **Case 1:** patient with AIDS and cerebral toxoplasmosis, treated with antiretroviral drugs, trimetoprim-sulfamethoxazole and pyrimethamine. This patient consulted because of cutaneous lesions. **Case 2:** 24 year-old patient with Down syndrome, corrected congenital cardiac disease, treated hypothyroidism and hepatitis C treated with ribavirin - tegainterferon had an inguinal abscess. A severe and progressive pancytopenia is found and it analyzed the high suspicion causality of RAM. **Case 3:** A 70 year-old woman, was examined for a preoperative evaluation and a left popliteal deep vein thrombosis is found. Enoxaparin - warfarin were prescribed and in the next 24 hours a hematoma of abdominal rectus was found. The oriented anamnesis identifies the use of herbal products. Drug interaction is discussed. **Case 4:** regulatory authorities prohibit an unregistered health product that has not reported compounds: diclofenac and steroids. **Conclusion:** Pharmacovigilance is essential in a department of internal medicine.

**Keywords:** Pharmacovigilance, Internal Medicine, herbal products, drug interactions, adverse effects.

### Introducción

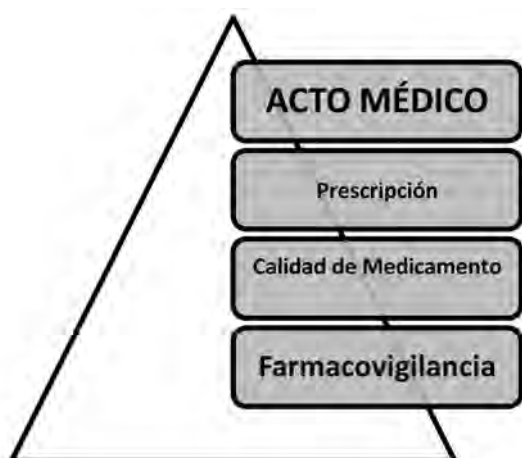
El acto médico debe ser realizado con pleno conocimiento de su complejidad. El paciente es el centro y debe recibir todas las acciones que llevan a la prevención, control, curación y/o rehabilitación,

\* Postgrado de Medicina Interna del Hospital General del Oeste "Dr. José Gregorio Hernández".

† Centro Nacional de Farmacovigilancia (CENAVIF), Universidad Central de Venezuela, Facultad de Farmacia, Caracas, Venezuela.

desde el punto de vista Bio – psico – socio - ambiental. Una de las acciones que se realizan en el acto médico, es el relacionado con el medicamento. Esta área puede considerarse con tres lados fundamentales que resume la figura 1.

Figura 1. Factores relacionados con la prescripción de medicamentos y el acto médico



La Farmacovigilancia es la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos o cualquier otro problema relacionado con las drogas<sup>(1)</sup>.

La calidad del medicamento se refiere a la condición de seguridad, eficacia y tolerabilidad acompañada de las buenas prácticas de manufactura, distribución y almacenamiento que incluye los medicamentos innovadores y no innovadores, así como a los medicamentos de síntesis y los productos biológicos.

La prescripción es el acto a través del cual se realiza la indicación de un medicamento de forma individualizada y no generalizable, que integra el conocimiento propio del individuo a tratar, las patologías que sufre, los principios bioéticos y la responsabilidad legal.

La Farmacovigilancia (FV) es la consecuencia de la integración responsable y científica del ejercicio farmacéutico y de la medicina. Sólo una visión integral, que además incluya al paciente y

los beneficios potenciales que se desea brindar, determinará su adecuada implementación.

Nace como consecuencia de la tragedia mundial de las alteraciones congénitas asociadas a la talidomida (focomelia), cuyas consecuencias llevaron a cálculos cercanos a 20.000 bebés enfermos, e inclusive el planteamiento de la heredabilidad del defecto. Aquí se inicia el estudio y seguimiento de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) de una forma organizada y con aplicación científica más certera.

Esta tragedia llevó al mundo a enfrentar la necesidad de organizar la realización y evaluación de la investigación científica aplicada a los medicamentos, con la consecuente organización del tipo de investigación necesaria para la aprobación de nuevas drogas en seres vivos, la necesidad de vigilar la aparición de efectos colaterales luego de la introducción del medicamento al mundo de la prescripción médica, el surgimiento de la farmacoeconomía<sup>(2)</sup> y la farmacoeconomía<sup>(3)</sup>, la organización de los países en sus estructuras internas y sus relaciones con entes regionales y mundiales, todo ello para lograr la disponibilidad del conocimiento sobre el medicamento en el beneficio del paciente dondequiera que este se encuentre.

La consecuencia ha sido el crecimiento probablemente exponencial del conocimiento en el área del medicamento; sin embargo, la formación del médico en pre y postgrado no ha sido suficientemente adaptada a todos estos avances, y el manejo de la farmacología sigue siendo muy básico y lejano a la disponibilidad de la información producida en tiempo real.

La Farmacovigilancia es la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos o cualquier otro problema relacionado con las drogas<sup>(4)</sup>. Su comprensión e incorporación al quehacer clínico diario es una necesidad ya que existe demasiada información, y adicionalmente el médico debe comprender que es parte activa de la generación de información, que su rol es importante para el crecimiento de la Farmacovigilancia nacional, regional y mundial.



En Venezuela, la Farmacovigilancia nace también a consecuencia de la talidomida, droga que no fue utilizada en el país, gracias a la intervención de la Dra. Elly Silberpfening de Holz, médico Jefe de Asesores del área Farmacológica del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, quien observó inicialmente una alta frecuencia de hipotiroidismo en modelos animales, por lo que se solicitó mayor información y postergó 2 años su aprobación. La actualización continua de sus conocimientos, le permitió conocer sobre las publicaciones mundiales relacionadas con la aparición de las malformaciones congénitas asociadas a la droga y permitió la prohibición de la importación y posterior suspensión del registro<sup>(5)</sup>.

Este episodio demostró, como el ejercicio médico y farmacéutico, responsable y actualizado, pudo evitar en nuestro país la catástrofe de salud pública que vivió Europa y que aún tiene repercusiones sociales. La talidomida por su parte, es actualmente utilizada con fines terapéuticos distintos a su primera aprobación dados los beneficios observados en la lepra y en algunas enfermedades oncológicas<sup>(6-8)</sup>. Esto ha requerido, el uso específico de la Farmacovigilancia dirigida y específica. Sin embargo, nuevos casos de focomelia asociados a la droga fueron conocidos en Suramérica, lo que se relaciona con la falla en la implementación de la Farmacovigilancia.

Esta paradoja de la droga, trae una necesaria y muy importante conclusión: cada droga prescrita debe ser analizada en profundidad en base a la enfermedad y estados comórbidos, edad y género, educación al paciente sobre el uso, justificación y utilidad de la droga, vigilancia en función de cada prescripción realizada, y la responsabilidad de comunicar los efectos adversos que se presenten.

Actualmente, debe considerarse que la diversidad de opciones terapéuticas ha dirigido la Farmacovigilancia más allá de los medicamentos convencionales que se sintetizan basados en la síntesis de laboratorio. Los avances relacionados con productos biológicos, el boom del uso de los productos naturales, los nuevos dispositivos o implantes, enmarcados en la condición individual de cada

paciente, exigen una metodología distinta para cada escenario. Así, el Upsala Monitoring Center (UMC), dependencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se encarga de procesar todos los reportes y llevarlos a la base de datos denominada Vigibase<sup>(9)</sup> disponible desde 1968 para las instituciones adscritas al sistema mundial de Farmacovigilancia incluyendo a Venezuela. Por estas razones la Farmacovigilancia se extiende a las siguientes áreas:

- **Medicamentos:** síntesis o purificación de principios activos.
- **Productos biológicos:** material preparado a partir de material biológico de origen humano (sangre), animal (heparina) o microbiológico (vacunas). Mixto (insulina humana)
- **Ilícitos farmacéuticos:** medicamentos subestandar, falsificación, contrabando.
- **Medicina alternativa:** todas las indicaciones relacionadas con hierbas, raíces u otros.
- **Dispositivos Médicos:** material protésico (stents, marcapasos, etc.), implementos de atención médica (pinzas, electrocauterio, etc.) y/o diagnóstico (catéteres, sondas, etc.)

Uno de los elementos problemáticos en la formulación de un reporte de farmacovigilancia por parte del médico es la causalidad entre la reacción adversa y el medicamento; esto puede suceder por varias razones: desconocimiento de la RAM o de los tipos de causalidad del efecto (Figura 2), poca frecuencia, efecto no descrito en la fase clínica que aparece post mercadeo.

Una publicación venezolana reciente, ilustró la visión actual del médico sobre la práctica de la farmacovigilancia, a través de una encuesta enviada por vía electrónica, la cual abarcó a 500 médicos de diversas especialidades.

Solo el 19% respondió la solicitud de información. El 72,4% refirió conocer la información mínima para hacer un reporte de FV, pero al preguntar si conocía la internacional *tarjeta amarilla*, apenas el 26,5% respondió afirmativamente; por otro lado, al preguntar como procedían para realizar un reporte se encontraron 1,25 procedimientos



**Figura 2. Definición de causalidad en Reacciones Adversas a Medicamentos**

<b>Certera</b>
Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que manifiesta una relación temporal plausible a la administración del fármaco, y no puede ser explicado por una enfermedad concurrente u otras drogas o sustancias. La respuesta a la retirada del fármaco debe ser clínicamente plausible. el evento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, en caso necesario, un proceso de re-exposición concluyente.
<b>Probable</b>
Probable: un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiestan por una secuencia temporal razonable en relación con la administración de la droga, es poco probable que se atribuya a la enfermedad concurrente u otras drogas o sustancias, y que la eliminación de la droga tiene una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición para asignar esta definición.
<b>Posible</b>
Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una conexión de secuencia de tiempo razonable con la administración del medicamento, pero que se puede explicar también por la enfermedad concurrente u otras drogas o sustancias. La información sobre la retirada del fármaco puede estar ausente o poco clara.
<b>Poco probable</b>
Acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con poca probabilidad temporal en relación con la administración del fármaco, y puede explicarse de forma mas plausible por la enfermedad concurrente u otras drogas o sustancias.
<b>Condicional / No clasificable</b>
Acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, reportado como una reacción adversa, pero hacen falta mas datos para hacer una evaluación apropiada o los datos adicionales están siendo examinadas.
<b>No Evaluable / Inclasificable</b>
Un aviso de que sugiere una reacción adversa, pero que no pueden ser juzgados porque la información es insuficiente o contradictoria, y no puede ser verificada o completada en sus datos.

por médico, y las respuestas fueron informadas al laboratorio en 60,6% acudieron a reporte a través de Internet 39,4%, al Instituto Nacional de Higiene 13,1%, ninguna acción 11,1%. Al solicitar la información sobre la realización de los reportes, el 39,8% refirió haber realizado un reporte en los últimos 5 años, el 15,3% en el último año y el 13,3% nunca

había realizado un reporte. Entre los que respondieron haber reportado, el 80% lo hizo a la empresa responsable de la fabricación del fármaco, y el resto al INH – RR, el 10% envió el reporte a las dos instancias. Fue sorprendente encontrar que los internistas no estuvieron entre los especialistas que más reportaron RAM; los que lo hicieron fueron: psiquiatría (45%), urología y nefrología (40% c/u), médicos de familia (35%), infectólogos (33%), intensivistas, ginecólogos (30% c/u). Este trabajo señala la necesidad de profundizar la enseñanza y la práctica de la FV, particularmente en nuestra especialidad, para que esta sea eficaz<sup>(12)</sup>.

La visión de los efectos adversos a través de estas relaciones planteadas, permite al clínico ser más exacto en el conocimiento de los medicamentos que prescribe y en la importancia del reporte de las RAM.

Por todas estas razones la educación del médico en la identificación adecuada de las RAM y la implementación de la farmacovigilancia es de suma importancia y nos motivó a la presentación de los casos siguientes.:

#### **CASO 1: Alergia a los contrastes iodados**

Paciente masculino de 29 años de edad con diagnóstico de SIDA por 10 años y tratamiento irregular con mala adherencia, que presenta pérdida importante de peso. En Enero de 2011 presenta cefalea frontal, continua de leve intensidad, mal definida, que se mantiene por meses cuando nota aumento de la intensidad, motivo por el cual asiste al hospital.

En su evaluación clínica, el paciente estaba caquéctico sin otros hallazgos semiológicos patológicos pertinentes:

#### **En el laboratorio se encontró:**

Hb: 11.5 g / l, hematocrito: 34.0%, contaje blanco: 6500 cel / dl, neutrófilos: 65%, linfocitos: 17%, monocitos: 5.6%, eosinófilos: 2%, plaquetas: 151,000 cel/dl, Proteínas totales: 7,4 mg/dL, albúmina: 2.7 mg/dL, globulinas: 4.7 mg/dL, funcionalismo hepático, perfil lipídico, LDH, electrolitos y orina simple fueron normales. El líquido cefalorraquídeo

fue claro, con Pandy +, LDH: 27 u / L, la celularidad fue de 37 cel/ mm<sup>3</sup>, con 100% monocitos neg, VDRL: no reactivo, la tinción de gram fue negativa al igual que la tinta china. El cultivo se describió sin crecimiento bacteriano a las 72 horas y la prueba de latex para *Criptococcus neoformans* fue positiva 1/32.000, pero entregada tardíamente a los tratantes. El Ziehl Nielsen en esputo fue negativo, y entre otras evaluaciones los títulos de toxoplasma fueron: IgG: 0.4 U / ml, IGM 0.21 U / ml, el ADA 7 U / L; la radiología de tórax fue normal, y la TC de cráneo demostró imágenes hipodensas dispersas en la sustancia blanca, a predominio de la zona bifrontal, que se podrían relacionar con leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada a la enfermedad de base. La RM demostró: 1) varias lesiones de probable etiología infecciosa a ser correlacionadas con la clínica, 2) pequeño quiste subaracnoideo pequeño.

La primera conclusión diagnóstica fue:  
Probable toxoplasmosis cerebral

El tratamiento se basó en:

Clindamicina y tratamiento antiretroviral (didanosida 400 mg 3TC 150 mg, efavirenz 600 mg y pirimetamina). Dado el hallazgo de criptolax durante su segunda hospitalización se inició anfotericina B deoxicolato a dosis usuales y con buena tolerancia.

Durante el seguimiento la evolución clínica fue adecuada. Se planificó una TC con contraste a 3 semanas de su egreso, la cual fue cumplida. A 36 horas de la TC, el paciente consulta telefónicamente por presentar lesiones cutáneas eritematosas pruriginosas, de crecimiento progresivo, confluentes y con aumento progresivo en el número de ellas y extensión con distribución universal.

Se le prescribió un antialérgico y se suspendió el tratamiento antiretroviral, sin mejoría clínica, manteniendo la progresión de las lesiones, motivo por el cual se decide su reingreso.

Al examen físico previo, se sumaron lesiones urticariformes de tamaños diversos, confluentes, universales, con estigma de rascado (foto anexa),

no hubo focalización neurológica ni signos meníngeos.

Conclusión diagnóstica final:

Toxoplasmosis y criptococosis del SNC

Reacción Adversa a Medicamento relacionada con el contraste yodado

Análisis: Al analizar las RAM de los medicamentos que recibía este paciente, se encuentra que los antiretrovirales fueron suspendidos sin disminución o control de la sintomatología. Se describe para el Efavirenz una frecuencia entre el 16% (95%: 8,5-23,4), y el 45%, con un radio de Odds de 1,6 (IC 95%:0,7-3,6) para la ocurrencia de RAM, pero se relaciona fundamentalmente con alteraciones psiquiátricas del tipo insomnio, confusión, amnesia, depresión e inclusive psicosis, además de hepatotoxicidad y nefrotoxicidad<sup>(13-15)</sup>. El didanosido por su parte, no presenta frecuentemente lesiones cutáneas, mientras que las RAM más frecuentes son los síntomas gastrointestinales, la cefalea y el insomnio, y los graves son la acidosis láctica, pancreatitis, dislipidemia, lipodistrofia y oftalmológicos<sup>(16-19)</sup>. El 3TC o lamivudina tampoco suele presentar lesiones cutáneas, pero si náuseas, mareo, dispepsia, tos, infecciones respiratorias, cefalea, nasofaringitis, cefalea, síndrome similar a influenza, dolor post procedimientos, dolor abdominal<sup>(20)</sup>. El Efavirenz puede producir lesiones cutáneas y se describe fotosensibilidad pero esta clínica no se corresponde con la del paciente<sup>(21)</sup>.

Por otra parte, la anfotericina B, se inició tardíamente sin relación temporal con la aparición de las lesiones. Las reacciones descritas para esta droga se relacionan fundamentalmente durante la infusión; la hipokalemia estuvo presente y tratada adecuadamente durante la hospitalización<sup>(22)</sup>.

Se calcula en la población HIV una prevalencia de 4.9 RAM por 100.000 habitantes asociada a pirimetamina, se describen como lesiones escasas y entre ellas se describe rash cutáneo a altas dosis, pero se consideran más importantes y frecuentes las asociadas al sistema hematológico que puede llegar hasta granulocitopenia; la combinación con trimetoprim-sulfametoxazol puede asociarse a lesiones cutáneas graves como el Steven Johnson;

ni la dosis ni la asociación eran recibidos por este paciente minimizando el riesgo de RAM<sup>(23,24)</sup>.

Dada la aparición a las 48 horas de la exposición a contraste y la evolución clínica, sumados a la limitación luego del tratamiento recibido (antialérgicos, esteroides y ranitidina), aunado a que se mantuvo la administración del resto de las drogas, y la reintroducción de los antiretrovirales no se asoció con reaparición de las lesiones, se planteó RAM a contrastes iodados.

Las RAM asociadas a los contrastes iodados son diversas y de gravedad variable, existen varias clasificaciones, se exponen dos de ellas. Ver tablas 1 y 2<sup>(25,26)</sup>:

Tabla 1. Tipo de RAM asociadas a contrastes iodados según la gravedad	
<b>Leves</b>	No requieren tratamiento: náuseas, vómitos, urticaria, erupción cutánea, rinitis, sofocos.
<b>Moderadas</b>	Requieren tratamiento: prurito, urticaria, angioedema, bronco espasmo, dolor torácico o abdominal, fiebre, lipotimia.
<b>Graves</b>	Requieren tratamiento urgente e intensivo: convulsiones, shock, edema de glotis, edema pulmonar, arritmia cardíaca.

Tabla 2. Clasificación de las reacciones adversas a medios de contraste yodado (Mellon, Schatz, Paterson)			
Tipo de reacción	Anafilactoide	Cardiopulmonar	Miscelánea
Menor	Urticaria leve, prurito, conjuntivitis, rinitis	Cambios en ECG	Náuseas, vómitos, cefalea, diaforesis, sialorrea
Mayor	Urticaria aguda, angioedema, broncoespasmo	Shock, edema de pulmón, arritmia, dolor torácico, paro cardíaco	Convulsiones, insuficiencia renal aguda
Usual	Urticaria	Cambios ECG	Náuseas-vómitos
Fatal	Shock, bronco espasmo edema de glotis	Shock, edema pulmón, arritmia, paro cardíaco	Convulsiones, insuficiencia renal aguda

Este paciente se clasificó con RAM moderada según la gravedad y anafilactoide menor según Mellon, Schatz, Paterson.

Al analizar los factores de riesgo, este paciente no poseía ninguno de importancia, incluyendo el análisis de predicción de Kobayashi, o las planteadas en las revisiones generales. Esto señala, que la vigilancia sobre las RAM es necesaria en toda situación clínica<sup>(27,28)</sup>.

La expresión clínica se correspondió a una reacción tardía que sucede entre 1 hora y una semana de la administración del fármaco, es clásicamente cutánea, con lesiones urticariformes, confluentes, universales, pruriginosas, con respuesta pobre a los antihistamínicos, tal y como sucedió en el paciente. Es una reacción pseudoanafilactoide, ya que no se relaciona con una reacción inmunológica, ni requiere exposición previa. Se plantea que esta reacción es similar a la que sucede con los opioides, y que a pesar de recibir un tratamiento similar a las inmunológicas, su fisiopatología es diferente.

Los contrastes iodados son compuestos con anillos bencénicos y pueden encontrarse químicamente con las siguientes estructuras: monoméricas y diméricas, triyodados y hexayodados, que originan además dos grupos de comportamientos fisicoquímicos diferentes según se disocian o no en solución; estos son, iónicos o no iónicos, que se corresponden a su vez en medios de contraste de alta y baja osmolaridad. Los de alta osmolaridad son más proclives a las RAM, y poseen una frecuencia del 15% en comparación con el 3% para los de baja osmolaridad. Los pacientes que reciben tratamiento con IL-2 son más propensos a presentar RAM debido a la sobre estimulación inmunológica; sin embargo, en función de la evidencia de la ausencia del aumento de la Inmunoglobulina E, se sustenta el planteamiento sobre un mecanismo no inmunológico como etiología principal<sup>(28)</sup>.

La explicación de su instalación es compleja y se puede resumir en las alteraciones fisicoquímicas derivadas de la osmolaridad y característica iónica de estos productos que desencadenan mecanismos no inmunológicos tales como: **1)** migración del agua desde el espacio intracelular al extracelular con deshidratación celular y retracción citoplasmática, que altera la estabilidad de la célula y produce daño en el eritrocito y la plaqueta, además del

endotelio, por lo que se liberan sustancias vaso-activas que producen alteración de las variables hemodinámicas tales como disminución de la resistencia periférica, con la consecuente hipotensión y aumento compensatorio del gasto cardíaco, **2)** por otro lado, la lesión vascular del endotelio induce a la apertura o separación entre las células endoteliales, por lo que se activa la cascada de la coagulación a través del factor XII (Hageman), produciendo el consecuente espasmo muscular liso, aumento de la permeabilidad y edema intersticial, lo que se ha llamado una “catástrofe bioquímica”, **3)** también se observa una activación del complemento, evidenciada por un descenso de sus componentes a los 90 segundos de la administración, que se normaliza a los 30 minutos y no se conoce la vía de activación, **4)** liberación de histamina independiente de la reacción inmunológica, **5)** adicionalmente, se describe una respuesta vasovagal exagerada mediada probablemente por el seno carotídeo o el centro vasomotor y puede explicar la hipotensión, bradicardia, salivación, diaforesis e incontinencia esfinteriana; se plantea también, la posible inhibición de la enzima acetilcolinesterasa sérica potenciando el efecto de la acetil colina, **6)** inactivación de la enzima convertidora de angiotensina, cuya importancia es la limitación de los efectos sistémicos de la bradiquinina y de otras enzimas importantes, **7)** por último, se considera que son neurotóxicos y sumado al aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, con estimulación límbica y a través de esta vía a otras estructuras, se podría explicar parte de la fisiopatología del shock, broncoespasmo, bradicardia, náuseas y vómitos, paro respiratorio, fibrilación auricular, paro cardíaco, urticaria y edema pulmonar<sup>(25,29,28)</sup>.

Este resumen señala la importancia de entender el daño orgánico potencial de estos productos tan necesarios en el área diagnóstica, pero que deben ser utilizados con cautela, recordando que la prevención de los efectos adversos está relacionada con la estimación de riesgo, evitar procedimientos innecesarios, sumado a la hidratación adecuada, selección de medio menos tóxicos o medios de contraste alternativos menos tóxicos como el gadolinio

(aunque existe evidencia de nefrotoxicidad también), espaciar estudios contrastados repetidos a por lo menos 72 horas entre ellos, utilizar la menor dosis posible y suspender razonadamente los medicamentos que producen depleción de volumen o vasoconstricción renal si el paciente puede tolerarlo (IECA, diuréticos, AINES, etc.). La acetil cisteína y las estatinas han sido planteados en la prevención de la nefrotoxicidad, otra manifestación severa de las RAM de estos componentes. No existe evidencia suficiente sobre la utilidad y/o eficacia en la prevención de la nefropatía por contraste de algunas maniobras tales como: diuresis forzada, hemodiálisis, bloqueantes de los canales de calcio, teofilina, prostaglandina E1, dopamina, fenoldopam, péptidos natriuréticos, antagonistas de adenosina o manitol; además, existe evidencia controvertida sobre la administración de bicarbonato<sup>(30,31,32,33)</sup>.

En este paciente, la relación causal de la RAM a contraste yodado es clasificada como probable, aunque podría plantearse la certeza, ya que se re expuso a los otros medicamentos, sin exacerbación o reaparición de la sintomatología<sup>(11,12)</sup>.

### **CASO 2: Pancitopenia secundaria a drogas antivirales contra la hepatitis C**

Paciente masculino de 24 años portador de síndrome de Down asociado a comunicación interauricular congénita corregida en la infancia, sin síntomas cardíacos residuales, hipotiroidismo controlado, hernia umbilical corregida complicada con eventración en plan quirúrgico, y hepatitis C con tipificación por serotipo 1. La última medición de ARN-VHC (PCR - Tiempo Real) fue de 3.200 UI / ml, representando un franco descenso en comparación a los niveles previos, y recibe tratamiento con ribavirina (con interrupciones por disponibilidad de la droga) y tegainterferon continuo durante 6 meses. Consulta por lesión cutánea dolorosa de instalación aguda (días de evolución) y que a la evaluación clínica se concluye absceso inguinal. No hubo otros hallazgos clínicos de importancia, palidez cutáneo mucosa, y el absceso inguinal. Debido a la severidad de la anemia y la leucopenia, es ingresado para el tratamiento y vigilancia.

El laboratorio era normal excepto por series hematológicas, cuya evolución se muestra en la tabla.

Los medicamentos antivirales se mantuvieron al ingreso de la hospitalización y la pancitopenia aumentó de forma progresiva (tabla 3).

Debido a la severidad de la pancitopenia en ausencia de evidencia de otra etiología, se decide suspender el tratamiento antiviral, luego de lo cual se obtuvo la normalización total de las series hematológicas.

### Análisis

La hepatitis C representa un problema de salud pública. Puede evolucionar a una enfermedad crónica produciendo cirrosis, hipertensión portal y se puede asociar a hepatocarcinoma, por lo que su prevención, diagnóstico y tratamiento precoz y adecuado son de suma importancia. El tratamiento antiviral ha demostrado eficacia, sin embargo la investigación continúa para optimizarlo y minimizar las RAM<sup>(34,35)</sup>.

La combinación rivabarina – tegainterferon es eficaz, siendo diferente en su respuesta y pronóstico según el genotipo viral, teniendo respuesta de menor calidad el genotipo 1, que corresponde al paciente en análisis. La evaluación de la respuesta terapéutica del esquema propuesto para este paciente a las 24 semanas de administración ade-

cuada, logra para los genotipos 2 y 3 una respuesta de remisión sostenida entre 80 y 85%, mientras que para el genotipo 1 es del 50%, por lo que este genotipo requiere 48 semanas de tratamiento. La investigación en la terapéutica ideal de esta enfermedad se mantiene con nuevas opciones futuras, particularmente el uso in interferón que minimizaría las alteraciones medulares<sup>(35,36,37)</sup>.

Las alteraciones hematológicas no son las más comunes, pero su presencia es muy importante por la necesidad de replantear el tratamiento. Estas alteraciones hematológicas se pueden resumir en la relación del tegainterferon con mieloptisis y la rivabarina con anemia hemolítica en general; sin embargo la pancitopenia puede observarse en pacientes con enfermedad hepática avanzada, sobre todo en los pacientes descompensados, lo que no estaba presente en nuestro paciente. La combinación de las dos drogas, eleva el riesgo de anemia considerablemente (RR: 10,48, IC del 95%: 5,34 a 20,55) representando un 22% según el metanálisis de Gluud et al., se ha sugerido el uso de factores de crecimiento para contrarrestar estos efectos. Otras RAM son, tegainterferon: trastornos tiroideos, irritabilidad, trastornos de la memoria, mialgias, astenia, dermatopatías, pérdida de peso, hipoacusia, síndrome similar a gripe, depresión, infecciones, fiebre, múltiples alteraciones de retina (desde papiledema hasta hemorragias), disnea, infiltrados pulmonares diversos, exacerbación

Tabla 3. Evolución de las series hematológicas

Laboratorio/ Fecha	29-mar	31-mar	04-abr	06-abr Decisión	08-abr	11-abr	12-abr	13-abr	18-abr
Hemoglobina	5.8	6.3	5.7	6.1	4.5	10	11.3	10.6	11.1
Hematocrito	20.4	22.4	18.4	20.7	26.2	31.1	35.2	35	34.2
Reticulocitos	0.5							0.5	
Contaje leucocitos	2200	2100	1400	1000	900	1700	1300	1900	4000
Neutrófilos	79	67	57	79	45	47	41	59	68
Linfocitos	13	24	34	16	41	33	37	26	23
Eosinófilos	1	1	0	1	0	1	1	1	2
Monocitos	6	8	8	4	12	18	18	14	8
Basófilos	1	1		0		1	2	1	
Plaquetas	68000	59000	40000	61000	43000	58000	65000	76000	150000



de psoriasis o sarcoidosis, hipertensión arterial, arritmias, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, hiperglucemia, e inclusive condiciones autoinmunes que incluyen el Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada que consiste en una reacción granulomatosa crónica distribuida en la piel, ojo, sistema auditivo y meninges. Para la rivabarina astenia, dermatopatía, sinusopatía. La combinación de estas drogas aumentó también el riesgo de suspensión del tratamiento por RAM (RR 1,19; IC del 95%: 1,01 a 1,39). A la luz de la posibilidad de ambas drogas de producir pancitopenia, y el menor éxito del tratamiento de la Hepatitis C con una sola droga, ambas deben ser suspendidas y replantear el tratamiento del paciente<sup>(35,37,38)</sup>.

Es importante recordar que los mecanismos de aprobación por las agencias reguladoras, exigen estrategias para minimizar las reacciones adversas, y para esta discusión la FDA ([http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2003/20903s301bl\\_Rebetol.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2003/20903s301bl_Rebetol.pdf)) y EMA ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000395/WC500039195.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf)) poseen en sus respectivos dossiers de aprobación, los esquemas de ajuste de dosis para estas opciones terapéuticas. Estas unidades reguladoras proponen diferentes conductas para la adecuación y/o suspensión del tratamiento antiviral ante reacciones adversas hematológicas, que se resumen a continuación: tablas 4 y 5.

La infección que se diagnosticó en el paciente fue resuelta sin contratiempos con cefalosporinas de segunda generación, y no presentó otras complicaciones, recibió 2 unidades de concentrado globular, protección gástrica y analgesia con acetaminofén. La madre recibió adicionalmente, orientación sobre el síndrome de Down y las potenciales complicaciones futuras incluyendo el seguimiento estricto del hipotiroidismo.

Existen 6 genotipos identificados de los virus productores de la hepatitis C, a pesar de que estos no predicen la evolución de la enfermedad, si se relacionan con la respuesta terapéutica. El genotipo 1 puede tener buen pronóstico con la prescripción rea-

**Tabla 4: FDA : opciones de suspensión del tratamiento antiviral en la hepatitis C (tegain-terferon)**

Ajuste de dosis o suspensión / características clínicas	Disminuir hasta 600 mg /día si:	Suspensión si:
Hemoglobina (gr/dl) sin enfermedad cardíaca o enfermedad cardíaca compensada	< 10,0	< 8,5
Hemoglobina (gr/dl) en paciente con enfermedad cardíaca sin compensación	> 12 g durante las primeras 4 semanas de tratamiento	< 12 gr a las 4 semanas del ajuste de la dosis
Reinicio del tratamiento	Siempre con 800 mg, nunca con la dosis usual	

**Tabla 5. EMA: Guía para adecuar la dosis de rivabarina – peginterferon**

Prueba	Disminuir la rivabarina si	Disminuir el peginterferon si:	Suspender el tratamiento si
Hb	<10 gr/dl	-	<8,5 gr/dl
Hb con enfermedad cardíaca compensada	Disminución > 2 gr/dl en las primeras 4 semanas		< 12 gr/dl luego de 4 semanas del ajuste de la dosis
Contaje Blanco	-	<1.5 x 10 <sup>9</sup>	<1.5 x 10 <sup>9</sup>
Neutrófilos	-	<0,75 x 10 <sup>9</sup>	<0,5 x 10 <sup>9</sup>
Plaquetas	-	Adultos < 50 x10 <sup>9</sup>	

lizada; sin embargo, la presencia de RAM, obliga al cambio de tratamiento<sup>(39)</sup>.

Por todo lo analizado se plantea una RAM del tipo Probable<sup>(11,12)</sup>.

**CASO 3: Productos naturales y warfarina**

Una paciente de 70 años, con diagnóstico de hipertensión arterial en tratamiento con losartán 50 mg al día, consulta para la evaluación preoperatoria de facotomía. En el interrogatorio refirió dolor continuo en la zona gemelar izquierda, de tiempo corto, no precisado, leve, continuo, exacerbado con la marcha, pero sin limitación funcional, edema o

flogosis. La exploración física fue normal. Se le solicitó doppler venoso que reportó Trombosis Venosa Profunda (TVP) poplítea izquierda y es hospitalizada para tratamiento.

No se encontraron pertinentes en los antecedentes, hábitos psicobiológicos o el examen funcional, excepto que refirió estreñimiento con uso eventual de fármacos laxantes. Negó la automedicación.

La paciente fue ingresada en buen estado general con signos vitales normales. La evaluación clínica concluyó: obesidad leve, Síndrome varicoso bilateral III grado, con un examen abdominal completamente normal. La hemato-logía, química, orina, electrolitos y la función hepática eran normales al ingreso, con INR: 1. Se detectaron niveles de triglicéridos en 250 mg/ml con colesterol y sus fracciones normales. La radiografía de tórax mostró: osteopenia, aortoesclerosis, índice cardíaco 0,5, parénquima pulmonar sin alteraciones y el ECG mostró contracciones ventriculares prematuras escasas y criterios de HVI.

Se concluyó: **1)** TVP poplítea izquierda, **2)** Hipertensión arterial controlada complicada con cardiopatía hipertensiva, **3)** Hipertrigliceridemia.

Se inició tratamiento con 60 mg de enoxaparina s/c BID y warfarina 10 mg al día durante 3 días con control diario de INR.

A las 24 horas la paciente se encontraba en buenas condiciones generales y negó nuevos síntomas. En la exploración física se encontró una masa indolora, bien definida de aproximadamente 12 x 8 cm en el área infraumbilical, ubicada en la pared abdominal, sin otros hallazgos. Los exámenes paraclínicos demostraron un INR de 3, el cual fue repetido y confirmando dicho valor; simultáneamente hubo una disminución 1 gr de la hemoglobina con descenso paralelo del hematocrito, sin otra anomalía clínica o paraclínicos. Los anticoagulantes fueron suspendidos.

La paciente se mantuvo bajo estricta vigilancia clínica, la ecografía abdominopélvica no mostró

anomalías. La evaluación clínica correspondiente a 24 horas posteriores, evidenció un crecimiento progresivo de la masa hasta alcanzar el pubis, con muy poco dolor, no se encontraron sitios de hemorragia. Clínicamente solo se encontró hipotensión postural y taquicardia como signos clínicos nuevos con el resto de los signos vitales eran normales. La hemoglobina bajó a 9 gr y el hematocrito a 36%. Una TC abdominal mostró una masa en la pared abdominal, que afectaba al músculo recto anterior izquierdo y se extendía desde el área infraumbilical hasta el área pélvica izquierda.

Se mantuvo conducta expectante luego de la administración de un concentrado globular, con valores hematológicos constantes alrededor de 9,5 gr/dl y vitamina K una ampolla diaria por 3 días, protección gástrica y acetaminofén en caso de dolor.

Se reinterrogó a la paciente en varias oportunidades negando cualquier ingesta de otros medicamentos, pero los familiares refirieron el uso de productos herbarios los cuales fueron documentados como: diente de león (*Taraxacum officinale*), Toronjil (*Melissa officinalis*), Hoja de Guanabana (Graviola - *Annonamuricata*) y Flor Escondida (*Phyllanthus niruri*).

La paciente normalizó el INR luego de la suspensión de la warfarina y de los productos herbarios y se mantuvo con enoxaparina, egresando estable.

### Análisis

El uso incontrolado e irracional de la terapia herbaria es un problema mundial imposible de ser estimado. La razón principal es el desconocimiento de los médicos de la trascendencia de las complicaciones, aunado al pensamiento heredado inclusive por los profesionales de salud, sobre la inocuidad de estos. Gran Bretaña, posee en su página web documentos muy importantes que explican los riesgos potenciales del uso indiscriminado de estas opciones terapéuticas. Este análisis reflexiona sobre el uso particularmente frecuente por poblaciones de alto riesgo como el 20% de los portadores de cáncer de pulmón y el 40% de mama respectivamente, en la población europea; también es utilizado por ancianos y con la característica de

utilizar más de uno en conjunto o no con tratamiento médico farmacológico<sup>(40)</sup>.

En nuestro hospital, en una revisión presentada en el Congreso Venezolano de Medicina Interna en 2007, de 170 pacientes encuestados sobre el uso de medicina herbaria, 45% afirmaron usarlo; encontramos además, que el 57% eran hombres, que el 64% tenía más de 51 años y el rango de edad que más lo utilizó fueron entre los 41 y 50 años con 20% seguidos de los pacientes mayores de 60 años con 19%; solo el 5% era analfabeta, el 10% eran universitarios, el 40% tenía algún grado de formación secundaria y el 40% tenía primaria como formación académica. El 46% de los que no la usaban, dieron como explicación que no se les había ofrecido, lo que probablemente en el futuro sumará unos pacientes más, y otras respuestas importantes en cuanto a no usarla fueron: 2 solo un (1%) por que el médico le había sugerido no usarla. Esto revela la ausencia del consejo médico en la automedicación por herbarios. Otra experiencia venezolana realizada en el estado Carabobo, demostró que el 74% de las personas evaluadas había utilizado esa opción por lo menos una vez en la vida, el 46% lo realizaba sin consultar a un proveedor de salud y los proveedores frecuentes consultados eran "curiosos". El 81% utilizaba terapia herbaria, los motivos de consulta más frecuentes fueron la fiebre (41%) y alteraciones gastrointestinales (29%). La suspensión de la terapia se basó en la cura de la enfermedad o el síntoma en 47%, no observar cambios en 27% y efectos colaterales en 6,5%. Entre los más importantes. El 78% no lo comunicó a su médico y en el 42% de los casos se debió a que el médico no lo preguntó. La evaluación de Marcano y colaboradores sobre pacientes en diálisis en el área metropolitana, demostró que el 60,4% de los pacientes usó fitofármacos como una opción "terapéutica" o para sustituir la diálisis. Todas estas investigaciones señalan la imperativa necesidad de que los médicos asumamos un rol más activo en el interrogatorio y educación del uso de las terapias alternativas, el gran vacío de conocimientos debe ser llenado con el necesario interés personal y las sociedades científicas y los entes académicos, tomar en cuenta estos hallazgos para adecuar la enseñanza a la realidad venezolana<sup>(41,42)</sup>.

La seguridad de los productos herbarios es de gran preocupación y algunas publicaciones han dado el alerta de la necesidad de optimizar esta área<sup>(43-45)</sup>.

La Agencia británica, basado en ejemplos de su propia experiencia o control, resume los riesgos en los siguientes puntos:

Tabla 6: Las áreas de riesgo para la salud pública de la práctica de la medicina en base de hierbas	
<b>Retraso en el tratamiento eficaz para una enfermedad grave</b>	Publicidad de medicina tradicional china que ofrece remedios herbarios que se evitaría la necesidad de cirugía de revascularización coronaria
<b>Interferir con el tratamiento vitales</b>	Clínicas ayurvédicas que sugieren a pacientes suspender la medicación antipsicótica y tomar remedios ayurvédicos alternativos
<b>Explotación de los grupos vulnerables como los niños y los enfermos graves</b>	Ofertas de crema "natural" para el eczema en bebés, con ingredientes ocultos (esteroides) Prescripción a pacientes con cáncer de grandes cantidades de tratamiento complementario
<b>Polimedición</b>	Adolescente en tratamiento alternativo para el acné con mas de 100 pastillas día, que fue hospitalizado con grave dolor abdominal inexplicable
<b>Hepatotoxicidad grave inesperada</b>	Kava o cohosh Negro que termina en trasplante hepático
<b>Plantas tóxicas</b>	Senecio especies utilizadas en la medicina tradicional china que puede causar toxicidad hepática o cáncer de hígado
<b>Interacciones con otros medicamentos</b>	Hierba de San Juan interactúa con muchos medicamentos incluyendo anticonceptivos y medicamentos inmunosupresores, la consecuencia: embarazos no deseados y el rechazo de los órganos trasplantados  Gingko puede interferir con la acción de los anestésicos
<b>Equivocación, tóxico</b>	Planta utilizada por intencionalidad, accidente o inexperiencia en sustitución de otra por creer que posee acción similar



<b>Adulteración con sustancias farmacéuticas</b>	Fenómeno frecuente y ha involucrado medicamentos potentes como la glibenclamida, sildenafil, sibutramina
<b>Adición sustancias farmacéuticas análogos</b>	Actividad en crecimiento, donde un derivado químico de una sustancia farmacéutica conocida, está incluido en un producto natural por poseer efectos similares, por ejemplo nitrosfenfluramine, análogos de sildenafil
<b>Sumar metales pesados o elementos tóxicos como ingredientes</b>	En productos de la MTC se han encontrado concentraciones de mercurio 117.000 veces mayor al nivel de permitido en los alimentos.  Tanto la TCM y la Ayurveda utilizan tradicionalmente metales pesados y otros tóxicos como ingredientes que incluyen: rejalgar (sulfuro de arsénico), Cinnabaris (sulfuro de mercurio), calomelas (cloruro de mercurio), hydrargyrioxydumrubrum (rojo óxido de mercurio). La farmacopea china actual incluye 48 productos que contienen al menos uno de estos ingredientes. Todos tóxicos
<b>Contaminación durante el proceso de fabricación</b>	Mal control en el uso de plaguicidas, contaminación con micotoxinas, altas cargas microbiológicas
<b>Confusión sobre las normas</b>	Dificultad en aclarar si las fórmulas tradicionales tienen o no eliminados los ingredientes tóxicos
<b>Información Débil o inexistente</b>	Uso seguro de los productos u otras malas prácticas, como por ejemplo la lista de ingredientes del inserto con una lista diferente en el etiquetado
<b>Comunicaciones</b>	Incapacidad del practicante de comunicarse en el idioma adecuado para saber si paciente tiene una condición médica grave, como la diabetes, uso de otro medicamento que limite el herbario, o está embarazada o lactando

El análisis del tratamiento y/o automedicación herbarios de la paciente, nos llevaron a identificar las RAM por separados, ya que no se encontró literatura de su combinación. Tres de ellas tienen una acción prohemorrágica, además de que todas tienen otros efectos adversos<sup>(46-58)</sup>(Tabla 7).

Producto herbario	Efectos adversos en la coagulación	Otras reacciones adversas	Presencia de Flavonoides
<b>Diente de león o Achicoria amarga (Taraxacum officinale)</b>	Se han identificado compuestos cumarínicos	Alérgeno capaz de producir anafilaxia y tiene reacción cruzada con el polen. Interacción medicamentosa con las quinolonas y el litio	+
<b>Toronjil o melisa (LemonBalm, melisa officinalis)</b>	Predisposición al sangrado	Neurotóxico y mutagénico	+
<b>Flor escondida, rompe piedra (Phyllanthus niruri)</b>	Se describen alteraciones de la coagulación en modelos animales	Efecto cronotrópico e inotrópico asociado a la presencia de geraniin Se describe también hipotensión y efecto similar a la enzima inhibidora de la angiotensina. Aumenta el efecto hipoglucémico de la insulina y de las drogas antihiperglucémiantes. Por lo que potencia el efecto de los betabloqueantes e hipotensores.	+
<b>Hoja de guanabana – graviola (Annonamuricata)</b>	No se describe	En modelos experimentales se describe estímulo de la actividad muscular uterina, hipotensión, vasodilatación y depresión cardíaca. Contraindicado en los hipertensos. Posee efecto antibacteriano y su uso prolongado puede alterar la flora intestinal. Otros efectos: Hipoglucemia, vómito, aumento de la actividad de la monoamino oxidasa, norepinefrina, dopamina, y epinefrina. Neurotoxicidad asociado al Parkinson del Caribe	+

## FARMACOVIGILANCIA Y MEDICINA INTERNA

El hallazgo clave en este paciente fue la prolongación temprana del INR y la insistencia en reinterrogar sobre la automedicación incluyendo a la familia. Tal y como lo describen los hallazgos de la literatura venezolana citada, los pacientes suelen negar el uso por miedo a ser reprendidos, certeza folklórica de que son inocuos, falta de educación al respecto. Por esta razón los médicos deben formarse suficientemente tanto en la relación médico paciente como en la búsqueda de reacciones adversas asociadas a interacción medicamentosa de las hierbas con medicamentos, de las hierbas entre ellas o por los efectos secundarios propios de cada una de ellas, los que además son poco descritos o conocidos<sup>(59)</sup>.

No es totalmente pobre la evidencia de la interacción entre hierbas y medicamentos; lo que suele suceder es la subestimación de la misma y para ejemplificarlo, se suma a continuación la adaptación de una tabla con variables asociadas solo a la anticoagulación o anti agregación; hay que señalar, que las hierbas citadas en esta literatura no contienen los utilizados por la paciente analizada. No obstante, los artículos de revisión del tema, insisten en la necesidad de una investigación más profunda, y también actividades de farmacovigilancia más férreas pues la ausencia de datos, es el principio de los errores en esta área<sup>(60,61)</sup>.

Tabla8. Reacciones Adversas: terapia herbaria en relación con antiagregación y anticoagulación		
Inhibición de la función plaquetaria	<b>Don quai</b>	Inhibe patológicamente la plaqueta en la colitis ulcerativa
	<b>Aceite de pescado</b>	Reduce la activación de la agregación plaquetaria por PAF y colágeno
	<b>Ajo</b>	Inhibe la síntesis del tromboxano
	<b>Gengibre</b>	Disminuye la síntesis de tromboxano
	<b>Gingkobilova</b>	Inhibe la agregación plaquetaria por colágeno (efecto inconsistente)
	<b>Licorice</b>	Efecto similar al ácido glicirrónico, efecto in vivo (retención hídrica- aumento de la tensión arterial)
	<b>Policosanol</b>	Disminuye la síntesis del tromboxano
	<b>Pycnogenol</b>	Inhibe la agregación plaquetaria inducida en fumadores
	<b>Reishi</b>	Inhibición agregación con altas dosis
	<b>Resveratrol</b>	Inhibe el ADP y la agregación inducida por trombina
	<b>SawPalmeto</b>	Aumento de los tiempos de coagulación
	<b>Mezclas de tocoferol</b>	Leve inhibición de la agregación inducida por ADP
	<b>Tocotrienol</b>	Disminuye la síntesis de tromboxano pero no la hemostasis
	<b>Vitamina E</b>	Inhibe la adhesión plaquetaria pero no la agregación
	Interacción con warfarina	<b>Boldo</b>
<b>Danshen</b>		Aumento del INR
<b>Chlorela</b>		Contenido de vitamina K que puede inhibir la warfarina
<b>Clavo del diablo</b>		Purpura
<b>Dong quai</b>		Aumento del INR
<b>Fenugreek</b>		Hemorragia
<b>Ajo</b>		Aumento del INR
<b>Gingkobilova</b>		Hemorragia intracerebral
<b>Lyceumbarbarum</b>		Aumento del INR
<b>Panaxginseng</b>		Aumenta el Clearance sin alteración de la hemostasia
<b>Red yeast rice</b>		Monacolin K, idéntico a la lovastatina aumenta el efecto anticoagulante de la warfarina
<b>Hierba de San Juan</b>		Disminuye el INR
<b>Vinpocetin</b>		Leve disminución del efecto de la warfarina de causa desconocida



La warfarina se metaboliza a través del citocromo P4502C9, y no hay evaluaciones suficientes sobre la vía metabólica de los principios activos de las hierbas, por lo que su uso sigue siendo empírico en lo referente a la interacción con drogas. El contenido de compuestos flavonoides que utilizan esta ruta, podría ser la respuesta de la predisposición a la hemorragia. La educación es imprescindible en médicos y pacientes<sup>(62-65)</sup>.

La relación causal entre esta RAM y la terapia herbaria fue considerada también probable<sup>(11,12)</sup>.

#### **CASO 4: Ingredientes ocultos- falsificación de medicamentos**

Se trata de una mujer de 82 años de edad, con Osteoartritis degenerativa, cuyo síntoma principal es artralgia de rodilla, diaria, eventualmente incapacitante. Porta adicionalmente hipertensión arterial la cual estaba controlada adecuadamente con nifedipina 30 mg OD y losartán 50 mg OD. Consulta para control y su última evaluación médica había sido 6 meses antes. La paciente refería en los últimos 4 meses menos síntomas articulares y sin episodios de discapacidad, lo que sucedió luego del uso diario de un medicamento cuyo nombre no recordaba, y afirmó que era "un producto natural sugerido por un vecino, que además no tenía efectos secundarios". Refirió presentar dispepsia eventual y leve, que mejoró con la automedicación de omeprazol. Sus parientes refieren que había aumentado de peso, y que mejoró significativamente el apetito, la actividad y que tenía un "rostro redondo sano". En la exploración física, la paciente tenía una fascies cushingoide y aumento de la grasa abdominal en comparación con las evaluaciones previas. La tensión arterial era de 180/95 mm Hg, Peso: 67 Kg (peso anterior 62 kg). T: 1,62 m; edema pretibial leve, sin otros cambios.

#### **Laboratorio**

Química sanguínea y perfil de lípidos fueron normales y sin cambios respecto al anterior. Hb: 11 g / dl y el hematocrito fue del 31% (los valores anteriores eran 13.5 gr/dl y 40.5% normocrómica normocítica) con sedimento urinario normal.

Se pidió a la familia la búsqueda del producto en uso y fue identificado como "Rheumartrit".

#### **Análisis**

Este es un producto prohibido por las autoridades reguladoras de Venezuela, debido a que contiene ingre-

dientes ocultos o no declarados que fueron identificados como esteroides y diclofenac<sup>(66,67)</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define los medicamentos falsificados como: "Medicina cuya etiqueta ha sido deliberada y fraudulentamente alterada respecto a su identidad y origen. Esto puede ser aplicado a medicamentos originales o genéricos, y abarcar productos con ingredientes correctos o no; estos últimos con cantidad insuficiente, sin ingredientes activos o con empaquetado falso"<sup>(68)</sup>.

Esto representa un caso de medicamentos falsificados con más de una modalidad de falsificación en un solo producto, esto es<sup>(69)</sup>:

- Uso de ingredientes ocultos
- Ausencia de autorización por parte de las autoridades nacionales
- Anunciarlo como un producto natural cuando posee principios activos de síntesis

Los medicamentos falsificados son un problema de salud emergente con altísima frecuencia en Latinoamérica, que debe ser considerado frecuentemente en la práctica médica, su desconocimiento conduce a errores de interpretación que pueden ser graves. Hay muchas situaciones en el mundo, con consecuencias letales, tal y como fue la intoxicación masiva con dientienlglicol en de Panamá<sup>(70-71)</sup>.

En este paciente la presión arterial anormal puede ser explicada por el uso de diclofenac sin un control adecuado, y el fármaco esteroideo explica que el aumento de peso y el aspecto de Cushing. El diclofenac aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares en comparación con personas que no lo usen entre el 40 al 60%, siendo el que más probabilidad de esta complicación posee. Ambos componentes se pueden asociar con la dispepsia e inclusive puede plantearse el sangramiento gastrointestinal oculto secundario a los componentes farmacéuticos que aumentan el riesgo significativamente sobre todo en ese grupo etario<sup>(12,72-75)</sup>.

Esta situación fue tratada con la educación sobre la automedicación, las modalidades de control del dolor y el estricto seguimiento, el ajuste de los fármacos antihipertensivos, el cambio de los analgésicos y la disminución progresiva de los esteroides.

Para el momento de la redacción de esta investigación, el producto sigue estando a la venta en cualquier tienda de

cualquier rincón del país, sin especialización en productos farmacéuticos, no se encuentra en farmacias, pero se encuentra en internet en una página sin clara identificación, y una dirección de facebook con tristes mensajes de pacientes que lo solicitan de cualquier situación geográfica. En las páginas en donde se encuentra se anuncian otros productos con curas para la diabetes, psoriasis y osteoartritis, que demuestran lo anticientífico y antiético de sus promociones. Internet en esta área se ha convertido en un grave problema, pues los pacientes toman decisiones de productos de procedencia dudosa al igual que su contenido, y el riesgo puede ser alto. Estados Unidos en este momento tiene una campaña educativa para pacientes sobre las ofertas engañosas que implican a Canadá como país de origen de medicamentos baratos, que ha llevado a juicio, prisión y búsqueda de sus promotores, pero que aunque paguen sentencia, no se revierte el daño potencial que puedan generar en la salud de los usuarios que con inocencia creyeron en la oferta<sup>(76,77)</sup>.

Es de vital importancia el conocimiento por parte de los médicos de esta problemática, y deben hacerse partícipes en la educación del paciente para evitar no solo el fraude; sino también las complicaciones potenciales que ponen en riesgo la vida del paciente. Se sugiere la revisión de la página web de PARTERSHIP FOR SAFEMEDICINE.org, patrocinada por 78 instituciones académicas y/o asistenciales radicadas en USA dedicadas a la salud, y que posee información para pacientes, profesional de salud en cualquier área, incluyendo el tipo de contaminantes que puede tener un falsificado, problemas de las drogas vendidas por internet, noticias sobre medicamentos ilegales desde el año 2002, aspectos legales internacionales, entre los más importantes. (<http://www.safemedicines.org>)<sup>(78,79)</sup>.

Es de vital importancia crear la necesidad de entender la presencia de las RAM y su sospecha, aquellas que son frecuentes, pueden ser sencillas de identificar, pero las infrecuentes e inclusive las no descritas, son todo un reto y solo a través de la FV se lograría mayor seguridad en la prescripción. La investigación de Pérez, identificó que las RAM que se reportaban eran las conocidas en un 35,7%, las no conocidas en 13,3% y algunos médicos reportaban ambas en un 12,2%, lamentablemente el 14,3% no respondió esta pregunta. Este hallazgo, señala la necesidad de conocer la causalidad de las RAM para hacer entonces un reporte eficaz.

La causalidad evaluada fue posible, sin poder discriminar la planta responsable y/o la interacción entre ellas y con la warfarina<sup>(11,12)</sup>.

### Conclusión

Todos los pacientes analizados tenían REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM) de diferentes severidades; y nos llevan a entender la necesidad en la práctica clínica diaria, de incluir una estrategia que nos permita sospechar los RAM y sus diversos significados, sin olvidar la absoluta necesidad de realizar los reportes de farmacovigilancia para contar con data adecuada para ejercer una medicina más científica y segura.

### Referencias

1. OMS. The Safety Of Medicines In Public Health Programmes: Pharmacovigilance an essential tool. Consultada el 20 de abril de 2011 en [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficiency/Pharmacovigilance\\_B.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficiency/Pharmacovigilance_B.pdf)
2. Uppsala Monitoring Center. Glossary of terms used in Pharmacovigilance, consultado el 21 de abril de 2011 en <http://www.who-umc.org/Graphics/24729.pdf>
3. Murray C, Evans D, Acharya A, Baltussen R. Development of WHO Guidelines on Generalized Cost-Effectiveness Analysis Health Econ. 9: 235-251 (2000)
4. OMS. The Safety Of Medicines In Public Health Programmes: Pharmacovigilance an essential tool. Consultada el 20 de abril de 2011 en [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficiency/Pharmacovigilance\\_B.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficiency/Pharmacovigilance_B.pdf)
5. Cardona, R. A manera de semblanza: Elly Silberpfening de Holz (1910-2005). INHRR. [online]. jul. 2004, vol.35, no.2 [citado 20 Abril 2011], p.40-42. Disponible en la World Wide Web: <[http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0798-04772004000200007&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-04772004000200007&lng=es&nrm=iso)>. ISSN 0798-0477.
6. WHO. The Return of Thalidomide: New Uses and Renewed Concerns - Dr V Pannikar, Medical Officer, Communicable Diseases (Leprosy Group), WHO. WHO Pharmaceuticals Newsletter 2003, No. 02, consultado el 23 de abril de 2011 en <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js4945e/4.1.html#Js4945e.4.1>
7. Wines, N.Y., Cooper, A.J. and Wines, M.P. Thalidomide in dermatology. Australian Journal of Dermatology, 2002, 43(4): 229.
8. Gaspari A. Thalidomide neurotoxicity in dermatological patients: The next "STEP". The Journal of Investigative Dermatology, 2002, 119: 987.
9. Uppsala Monitoring Center. Vigibase. Consultada el 23 de abril de 2011 en <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=98082&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7326>
10. Meyboom RHB, Royer RJ. Causality Classification in Pharmacovigilance Centres in the European Community. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 1992; 1:87-97.
11. Uppsala Monitoring Center. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment, consultado en <http://who-umc.org/Graphics/24734.pdf> el 17 de agosto de 2013
12. Pérez M. Reporte de Reacciones Adversas a los Medicamentos: estudio piloto de los conocimientos y actitudes de médicos venezolanos Med Interna (Caracas) 2012; 28 (3): 168 -177
13. NammeLuma H, Doualla MS, Choukem SP, Temfack E, Ashuntantang G, AchuJoko H, Koulla-Shiro S. Adverse drug reactions of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in HIV infected patients at the General Hospital, Douala, Cameroon: a cross sectional study. Pan Afr Med J. 2012;12:87. Epub 2012 Jul 27
14. Sharma A, Vora R, Modi M, Sharma A, Marfatia Y. Adverse effects of antiretroviral treatment. Indian J Dermatol Venereol

- Leprol. 2008 May-Jun;74(3):234-7
15. Nazziwa R, Sekadde M, Kanyike F, Wobudeya E, Nabukeera-Barungi N. Efavirenz poisoning in a 12 year old HIV negative African boy. *Pan Afr Med J*. 2012;12:86. Epub 2012 Jul 26
  16. Dolin, R., et. al. (1995). Zidovudine compared to didanosine in patients with advanced HIV-1 infection and little or no previous experience with zidovudine. *Archives of Internal Medicine*, 155(9). 961-974.
  17. Monno, L., et. al. (1999). Comparison of once and twice daily dosing of didanosine in combination with stavudine for the treatment of HIV-1 infection. *Antiviral Therapy*, 4(4). 195-202.
  18. Seidlin, M., et. al. (1992). Pancreatitis and pancreatic dysfunction in patients taking dideoxyinosine. *AIDS*, 6. 831-835.
  19. Vella, S., et. al. (1996). A randomized trial (ISS 901) of switching to didanosine versus continued zidovudine after the diagnosis of AIDS. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 12(5).462-469
  20. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, Chen Y, Heathcote EJ, Rasenack J, Bzowej N, Naoumov NV, Di Bisceglie AM, Zeuzem S, Moon YM, Goodman Z, Chao G, Constance BF, Brown NA; Globe Study Group. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2007 Dec 20;357(25):2576-88.
  21. Newell A, Avila C, Rodgers ME. Photosensitivity reaction to efavirenz. *Sex Transm Infect* 2000;76:221 doi:10.1136/sti.76.3.221
  22. Quinteros R., Fica A., Abusada N., Muñoz L., Novoa C. y Gallardo C. Uso de anfotericina B deoxicolato y sus reacciones adversas en un hospital universitario en Chile. *Chil Infect* 2010; 27 (1): 25-33
  23. Gimnig J, Macarthur J, M'bang'ombe M, Kramer M, Chizani N, Stern RS, Mkandala C, Newman RD, Steketee RW, Campbell C. Severe cutaneous reactions to sulfadoxine-pyrimethamine and trimethoprim-sulfamethoxazole in blantyre district, Malawi. *J. Trop. Med. Hyg.*, 74(5), 2006, pp. 738-743
  24. Pelta Fernández, R. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), capítulo 25 en *Reacciones Adversas Medicamentosas: Valoración Clínica*, ediciones Díaz de Santos S. A., Madrid, España 1992: pp 545 - 556
  25. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité de Alergia. Reacciones adversas producidas por medios de contraste radiológicos yodados. *Arch Argent Pediatr*. 2004. 102;1: 65-71.
  26. Macy E, Mellon MH, Schatz M, Patterson Roy. Drug Allergy, Chapter 12 in *Manual of Allergy and immunology*, 4th edition, editorial Lipinkot, William and Wilkins, Philadelphia, USA, 2002, pp 219 - 241
  27. Kobayashi D, Takahashi O, Ueda T, Deshpande GA, Arioka H, Fukui. *TBMC Med Inform Decis Mak*. Risk factors for adverse reactions from contrast agents for computed tomography. 2013 Jan 30;13:18. doi: 10.1186/1472-6947-13-18.
  28. Pasternak JJ, Williamson EE. Clinical pharmacology, uses, and adverse reactions of iodinated contrast agents: a primer for the non-radiologist. *Mayo Clin Proc*. 2012 Apr;87(4):390-402.
  29. Roberto Greenberger PA. Anaphylactic and anaphylactoid causes of angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006 Nov;26(4):753-67.
  30. Tortosa N. Med Prevención de la nefropatía inducida por medio de contraste. *Interna (Caracas)* 2008; 24(4): 189 - 192
  31. Rubio M, Bousquet PJ, Demoly P. Update in drug allergy: novel drugs with novel reaction patterns. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010 Oct;10(5):457-62. doi: 10.1097/ACI.0b013e32833e0896
  32. Girard NM, Leece EA. Suspected anaphylactoid reaction following intravenous administration of a gadolinium-based contrast agent in three dogs undergoing magnetic resonance imaging. *Vet Anaesth Analg*. 2010 Jul;37(4):352-6. doi: 10.1111/j.1467-2995.2010.00545.x.
  33. Morgan DE, Spann JS, Lockhart ME, Winningham B, Bolus DN. Assessment of adverse reaction rates during gadoteridol-enhanced MR imaging in 28,078 patients. *Radiology*. 2011 Apr;259(1):109-16. doi: 10.1148/radiol.10100906. Epub 2011 Jan 19.
  34. Strader D, Wright T, Thomas D, Seeff L. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C. *HEPATOLOGY*, Vol. 39, No. 4, 2004 1147 - 71
  35. Brok J, Gluud LL, Gluud C. Ribavirina más interferón versus interferón solo para la hepatitis C crónica (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
  36. The 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. *Advances in the Treatment of Hepatitis C Virus Infection From EASL 2013 Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2013 Jun;9(6 Suppl 3):1-18.
  37. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Jr, Haussinger D. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982
  38. Simmonds P. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999;31(suppl 1):54-6
  39. Herbal Medicines Advisory Committee, Public Health Risk With Herbal Medicines: An Overview. Julio 2008, consultado en <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Generalsafetyinformationandadvice/Herbalmedicines/Herbalsafetyupdates/index.htm> el 13 de agosto de 2013
  40. Velásquez Rodríguez G, Villamizar J, Yanez T, Marti A. Medicina alternativa y/o complementaria: Prevalencia y factores asociados. *MedIntern (Caracas)* 2004. 20;2: 70 - 82.
  41. Marcano G, Rengel S, Ramirez N. Estudio epidemiológico de los pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica terminal sometidos a hemodiálisis. *Med Interna (Caracas)* 2008;24:169-177
  42. Posadzki P, Watson L, Ernst E. Contamination and adulteration of herbal medicinal products (HMPs): an overview of systematic reviews. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 Jul 29
  43. Lim CC, Gan R, Chan CL, Tan AW, Khoo JJ, Chia SY, Kao SL, Abisheganaden J, Sitoh YY. Severe hypoglycemia associated with an illegal sexual enhancement product adulterated with glibenclamide: MR imaging findings. *Radiology*. 2009 Jan;250(1):193-201.
  44. Yuen Mf, Tam S, Fung J, Wong D, Wong B, Lai C. Traditional Chinese medicine causing hepatotoxicity in patients with chronic hepatitis B infection: a 1-year prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 24:1179-1186
  45. MediPlus - NIH. Diente de león, en <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/natural/706.html#DrugInteractions>, consultada el 18 de agosto de 2013
  46. K, Carle R, Schieber A. Taraxacum--a review on its phytochemical and pharmacological profile. *J Ethnopharmacol*. 2006 11;107(3):313-2
  47. Williams C, Goldstone F, Greenham J. Flavonoids, cinnamic acids and coumarins from the different tissues and medicinal preparations of *Taraxacum officinale*. *Phytochemistry* 1996 42;1, 121-127
  48. Popescu M, Dinu M, Ursache D. Contributions to the Pharmacognostical and Phytobiological study on *Taraxacum officinale* (L.) Weber. *FARMACIA*, 2010, Vol.58, 5: 647 - 53
  49. Fasinu PS, Bouic PJ, Rosenkranz B. An overview of the evidence and mechanisms of herb-drug interactions. *Front Pharmacol*. <http://rainforest-database.com/plants/ethnic.htm> 2012; 3: 69.
  50. Patora J, Klimek B. Flavonoids from lemon balm (*Melissa officinalis* L., Lamiaceae). *Acta Pol Pharm*. 2002 Mar-Apr;59(2):139-43.
  51. Raintree's Tropical Plant Database, Tropical plant data base. In <http://www.rain-tree.com/graviola.htm#Ug-oypJLMfQ>, consultada el 18 de agosto de 2013

52. Soares, Luiz Alberto Lira Determinación de flavonoides totales para el control de calidad de extractivos acuosos de *Phyllanthus niruri* L. *Acta Farmacéutica Bonaerense* vol. 22, no. 03
53. Mosquera O., Corraera Y, Niño J. Antioxidant activity of plant extracts from Colombian flora. 2009 *Brazilian Journal of Pharmacognosy* 19(2A): 382-387
54. Koffuor GA, Amoateng P., 2011. Antioxidant and Anticoagulant Properties of *Phyllanthus fraternus* GL Webster (Family: Euphorbiaceae). *Journal of Pharmacology and Toxicology*, 6: 624-636.
55. Raintree's tropical plant database, tropical plant data base. In <http://rainforest-database.com/plants/lemonbalm.htm>, consultada el 18 de agosto de 2013
56. Arroyo J, Martínez J, Ronceros G. Efecto hipoglicémico coadyuvante del extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L (guanábana), en pacientes con diabetes tipo 2 bajo tratamiento de glibenclamida. *An. Fac. med., sep.* 2009, vol.70, no.3, p.163-167. ISSN 1025-5583.
57. Oviedo V, García G, Díaz C, Marder M, Costa M, Rincón J, Sánchez C, Guerrero M. Extracto y fracción alcaloidal de *Annona muricata* con actividad de tipo ansiolítica en ratones *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.* Vol. 38 (1), 105-120, 2009
58. Yukes J, Balick M. *Dominican Medicinal Plants: A Guide For Health Care Providers Second Edition—Web Text Version* consulted Oct 14 2012 in [http://www.nybg.org/files/scientists/mbalick/Dominican%20Medicinal%20Plants\\_2nd%20Edition%20Manuscript%202010.pdf](http://www.nybg.org/files/scientists/mbalick/Dominican%20Medicinal%20Plants_2nd%20Edition%20Manuscript%202010.pdf)
59. Navas T. Uso racional del Medicamento MedIntern (Caracas) 25 (1) – 2009: 3 – 14
60. Edzard Ernst The Risk–Benefit Profile of Commonly Used Herbal Therapies: Ginkgo, St. John’s Wort, Ginseng, Echinacea, Saw Palmetto, and Kava *Ann Intern Med.* 2002;136:42-53.
61. Galland L. Drug- Supplement Interaction; the good, the bad and the undetermined, Chapter 15 in *The ACP Evidence Based Guide to Complementary & alternative Medicine*, Jacobs B, Gundling K, ACP Press, 2009, Philadelphia, USA, pp: 387 – 404
62. Vaes LP, Chyka PA. Interactions of warfarin with garlic, ginger, ginkgo, or ginseng: nature of the evidence.. *Ann Pharmacother.* 2000;34:1478-82
63. Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS. Herbal medicines and perioperative care.. *JAMA.* 2001;286:208-16
64. Wittkowsky AK. Dietary supplements, herbs and oral anticoagulants: the nature of the evidence. *J Thromb Thrombolysis.* 2008 Feb;25(1):72-7. Epub 2007 Sep 29.
65. Chan HT, So LT, Li SW, Siu CW, Lau CP, Tse HF. Effect of herbal consumption on time in therapeutic range of warfarin therapy in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011 Jul;58(1):87-90.
66. Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”. Alerta Nacional: REUMARTRIT PLUS Y SIMPLEX: Medicamentos Ilícitos. Consultado en [http://www.inhrr.gob.ve/pdf/rc\\_pdf/pdf\\_ce/010\\_2011\\_AS.pdf](http://www.inhrr.gob.ve/pdf/rc_pdf/pdf_ce/010_2011_AS.pdf) el 13 de agosto de 2013
67. Ministerio del Poder Popular para la Salud, Contraloría Sanitaria. Circular 04600 del 2 de mayo de 2011. Consultada el 23 de noviembre de 2012 en <http://www.portaleami.org/redAlertas/documentos/070711165028.pdf>
68. Organización Mundial de la Salud, División Médica Internacional Productos contra la Falsificación (Actualizado en mayo de 2008): consultado el 15 de julio de 2012 en <http://www.who.int/impact/FinalBrochureWHA2008a.pdf>
69. Moreno Exebio LE, Rodríguez J, Sayritupac F. Los medicamentos falsificados en Perú. *Rev Panam Salud Pública.* 2010; 27(2):138–43
70. Ames J, Zago Souza D. Counterfeiting of drugs in Brazil. *Rev Saúde Pública* 2012; 46(1)
71. Rentz ED, Lewis L, Mujica OJ, Barr DB, Schier JG, Weerasekera G, Kuklennyik P, McGeehin M, Osterloh J, Wamsley J, Lum W, Alleyne C, Sosa N, Motta J, Rubin C. Bull Outbreak of acute renal failure in Panama in 2006: a case-control study. *World Health Organ.* 2008 Oct; 86(10):749-56
72. McGettigan P, Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS Med* 10(2):e1001388. doi: 10.1371/journal.pmed.1001388. Epub 2013 Feb 12. 2013
73. Reddy KS, Roy A. Cardiovascular risk of NSAIDs: time to translate knowledge into practice. *PLoS Med.* 2013;10(2):e1001389. doi: 10.1371/journal.pmed.1001389. Epub 2013 Feb 12
74. Wise J. Diclofenac shouldn't be prescribed to people with heart problems, drug agency says *BMJ* 2013;347:f4285
75. Krum H, Swergold G, Gammaitoni A, Peloso PM, Smugar SS, Curtis SP, Brater DC, Wang H, Kaur A, Laine L, Weir MR, Cannon CP. Blood pressure and cardiovascular outcomes in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cardiovasc Ther.* 2012 Dec;30(6):342-50.
76. Ghodse H. Watching Internet pharmacies. *The British Journal of Psychiatry* (2010)196, 169–170. doi: 10.1192/bjp.bp.109.072413
77. Bate R, Hess K (2010) Assessing Website Pharmacy Drug Quality: Safer Than You Think? *PLoS ONE* 5(8): e12199. doi:10.1371/journal.pone.0012199 consultado en <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0012199> el 13 de agosto de 2013
78. Wertheimer A, Santella T. Counterfeit drugs: defining the problem and finding solutions. *Expert Opin. Drug Saf.* 2005; 4(4):619-622
79. Akunyili D. Fake and Counterfeit Drugs in the Health Sector: The Role of Medical Doctors. *Ann Ibadan Postgradua Med.* 2004. 2: 19-23



## **Carcinoma Papilar Tiroideo**

*Alida M. Navas C., Luis Soto, María C. Hernández\**

Paciente femenino de 45 años quien consulta por aumento de volumen en cuello de 6 meses de evolución. Al examen físico se aprecia tumoración gigante, ulcerada y con secreción purulenta que drena espontáneamente. La biopsia fue informada como Carcinoma Papilar Tiroideo, con Infiltración de la Piel, ulceración del epitelio de revestimiento y reacción gigantocelular en cuerpo extraño.



---

\* Hospital Ruiz y Páez. Ciudad Bolívar, Estado Bolívar, Venezuela



## Riesgo cardiovascular en mujeres en edad reproductiva con diabetes tipo 2 incorporadas a un programa de ejercicios

Mary Cruz Guevara\*, Aleida M. Rivas\*, Nancy Oñate de Gómez\*

### Resumen

**Objetivos:** Evaluar parámetros clínicos, antropométricos, metabólicos, de bienestar y calcular índices de riesgo cardiovascular en mujeres en edad reproductiva con diabetes tipo 2 incorporadas a un programa de ejercicios. **Métodos:** Investigación cuasi experimental de corte longitudinal, donde se estudiaron 51 mujeres en edad reproductiva con diabetes tipo 2. Se indicaron ejercicios aeróbicos de moderada intensidad durante 30 minutos, 5 días por semana. Se determinó presión arterial (PA), pulso, Índice de Masa Corporal (IMC), circunferencia Abdominal (CA), glucemia en ayunas y 2 horas post-desayuno, hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c), colesterol total y fracciones, el índice de bienestar físico y mental de Goldberg y los Índices de riesgo cardiovascular a diez años (UKPDS), antes y seis meses después del programa de ejercicios. Se usó test student y test de Test de Wilcoxon para la asociación de variables. **Resultados:** La edad promedio fue 37,4 años + 6,6 y se ubicaban en los estratos socioeconómicos III y IV. Después del programa de ejercicios se observó disminución de PA, pulso, CA, glicemia en ayunas y postprandial, HbA1c, triglicéridos ( $p < 0,016$ ), ( $p < 0,001$ ), ( $p < 0,0001$ ), ( $p < 0,04$ ), ( $p < 0,049$ ) ( $p < 0,0001$ ) ( $p < 0,004$ ) respectivamente e incremento del HDL-c ( $p < 0,0001$ ). El índice de Goldberg arrojó un descenso de su puntuación ( $p < 0,0001$ ), indicando

mayor grado de bienestar y calidad de vida. Los Índices de riesgo a diez años de ECV, de ECV fatal, de accidente cerebrovascular (ACV) y de ACV fatal descendieron ( $p < 0,000$ ) ( $p < 0,0005$ ) ( $p < 0,0005$ ) y ( $p < 0,0025$ ), respectivamente. **Conclusiones:** Se observó disminución de los Índices de riesgo cardiovascular y mayor grado de bienestar después de un programa de ejercicios.

**Palabras Clave:** Ejercicios programados, Diabetes tipo 2, Edad reproductiva, Riesgo cardiovascular.

### Abstract

**Objective:** To assess clinical, anthropometric, and metabolic parameters of well-being, and to determine cardiovascular risk in women of reproductive age with type 2 diabetes, enrolled in an exercise program. **Methods:** Quasi-experimental longitudinal research design which included 51 women in reproductive age with type 2 diabetes. Aerobic exercises of moderate intensity for 30 minutes and 5 days per week were indicated. Blood pressure (BP). Body Mass Index (BMI), abdominal circumference (AC), fasting and 2 hours post-breakfast glucose levels, glycosylated hemoglobin (HbA1c), total cholesterol and fractions, Goldberg's index of mental and physical well-being, and cardiovascular risk indexes within ten years UKPDS before and six months after the exercise program were determined. For variable association, student's t and Wilcoxon test were used. **Results:** Average age was 37.4 + 6.6, socioeconomic strata III and IV. After the exercise training program, a decrease of AP, pulse, AC, fasting and postprandial glucose levels, HbA1c,

\* Unidad de Diabetes y Embarazo. Universidad de Carabobo-Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera". Valencia. Venezuela.

triglycerides ( $p < 0.016$ ), ( $p < 0.001$ ), ( $p < 0.0001$ ), ( $p < 0.04$ ), ( $p < 0.049$ ) ( $p < 0.0001$ ) ( $p < 0.004$ ) was observed, as well as an increase of HDL-c ( $p < 0.0001$ ). Goldberg's index also decreased ( $p < 0.0001$ ) which indicates a higher degree of well-being and quality of life. CVD, fatal CVD, CVA, and fatal CVA risk indexes within ten years decreased ( $p < 0.000$ ,  $p < 0.0005$ ,  $p < 0.0005$  and  $p < 0.0025$ ), respectively. **Conclusions:** A decrease of cardiovascular risk indexes and a higher degree of well-being were observed after the exercise training program.

**Key words:** Exercise program, type 2 diabetes, reproductive age, cardiovascular risk.

### Introducción

Las enfermedades crónicas no transmisibles constituyen actualmente una de las principales causas de discapacidad y muerte en todo el mundo; entre ellas se encuentran la diabetes, el cáncer y las patologías cardiovasculares. Así, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido como objetivos para combatir la creciente epidemia de dichas enfermedades, la necesidad de una intervención sobre los estilos de vida. En su propuesta de "Salud para todos en el año 2010" incluyó, además de la reducción de la obesidad, aumentar la proporción de individuos que realizan actividad física moderada de forma regular, así como también no fumar y consumir una dieta sana<sup>(1-5)</sup>.

La American Diabetes Association (ADA) afirma que el ejercicio es una herramienta fundamental en el manejo de la diabetes junto a la alimentación, con el fin de obtener un buen control metabólico y prevenir o retardar la aparición de complicaciones crónicas, entre ellas, las de origen cardiovascular<sup>(6)</sup>. Estudios de grandes grupos de diabéticos han encontrado que un mayor nivel de ejercicios o actividad física se relaciona con el descenso de los valores de glicemia y de la HbA1c, así como con una menor aparición de eventos cardiovasculares y mortalidad por cualquier causa<sup>(6-10)</sup>.

Existe una estrecha relación entre la diabetes y la incidencia de cardiopatía isquémica; ello se explica tanto por la presencia de factores de riesgo

cardiovascular (RCV) propios de los pacientes diabéticos (disfunción endotelial, aumento del fibrinógeno) como por un incremento de la frecuencia de los factores de riesgo mayores para enfermedad cardiovascular (hipertensión arterial, dislipidemia). Por tanto, es necesario evaluar y determinar la capacidad predictiva de RCV en estos pacientes con la finalidad de hacer un control intensivo y disminuir la aparición de complicaciones crónicas<sup>(11)</sup>.

Al contrario de lo que ocurre en la población general, en las mujeres con diabetes, los factores de RCV son más frecuentes, más severos y de peor pronóstico que en los hombres, debido a causas biológicas y de acceso a servicios de salud y tratamiento<sup>(12)</sup>, llevando a que el riesgo relativo de enfermedad coronaria fatal sea 50% más alto en ellas<sup>(13)</sup>. Por otra parte, se ha encontrado que las mujeres con diabetes presentan mayores barreras para la práctica de actividad física, lo cual constituye una limitante importante en la disminución del RCV<sup>(14)</sup>.

Dada la trascendencia de este problema de Salud Pública, se realizó esta investigación con el fin de determinar los efectos sobre el riesgo cardiovascular de un programa de ejercicios en mujeres en edad reproductiva con diabetes tipo 2.

### Métodos

Se realizó un estudio con diseño cuasi-experimental, con cohorte única y de corte longitudinal. La población estuvo constituida por 59 mujeres con diabetes tipo 2 en edad reproductiva que estaban asistiendo en junio del 2007 a la Consulta de Atención Preconcepcional y Seguimiento Post-parto de Mujeres con Diabetes Tipo 2 de la Unidad de Diabetes y Embarazo de la Universidad de Carabobo ubicada en la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera", de Valencia y fueron motivadas para incorporarse a un Programa de Ejercicios. Se excluyeron cinco por elevación del RCV, al no poderse realizar una prueba de esfuerzo ergométrica, como recomienda la ADA en estos casos, antes de iniciar un plan de ejercicios<sup>(6)</sup>, quedando 54 pacientes. Ninguna presentaba predisposición a lesiones secundarias al ejercicio, tales como: neuropatía periférica o autonómica severa y retinopatía proliferativa.

## RIESGO CARDIOVASCULAR EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA CON DIABETES TIPO 2 INCORPORADAS A UN PROGRAMA DE EJERCICIOS

El Programa de Ejercicios (PE) comprendía sesiones cinco veces por semana que comenzaban con ejercicios de calentamiento y estiramiento de 10 minutos, seguidas de ejercicio aeróbico tipo caminatas rápidas, con una duración inicial de 20 minutos, para luego aumentar progresivamente a 30-40 minutos, finalizando con ejercicios de estiramiento y relajación, siendo la duración total de la sesión, no mayor de una hora. Un día a la semana, en horas de la mañana, el entrenamiento fue dirigido por un profesor de deportes, en un área al aire libre dentro del Hospital. Para el resto de los días, se les insistía en el cumplimiento de las caminatas en un sitio cercano a su residencia, debiendo llevar un registro de la duración, periodicidad e intensidad del ejercicio practicado extra-hospitalariamente y de las mediciones del pulso arterial, que presentaban en su evaluación médica mensual. Antes de iniciar el Programa se les proporcionó información verbal y escrita sobre los beneficios del ejercicio, indicaciones sobre la ropa y calzado adecuados, la ingesta una o dos horas antes de una comida o merienda, la ingesta de agua y se les enseñó a medirse el pulso arterial, antes, durante y después del ejercicio. Al iniciar, se les determinó la frecuencia cardiaca máxima (FCMax), según la fórmula de la edad ( $FCMax = 226 - edad$ )<sup>(15)</sup>.

Se recabaron los siguientes datos socio-demográficos de las pacientes: edad, etnia, estrato socioeconómico, duración de la diabetes. Las mediciones pre y post programa se resumen en la Tabla I.

El estrato socioeconómico se determinó mediante el método de Graffar modificado por Méndez Castellano, cuyo resultado va del estrato I (muy elevado nivel socio económico al V (equiparable a pobreza extrema)<sup>(16)</sup>. Para la medición del bienestar físico y mental se empleó el Cuestionario de Salud General de Goldberg (GHQ). Los resultados obtenidos según la puntuación definen las siguientes categorías: de 11 a 12, estado mental regular o típico, de 12 a 15, ansiedad y > 20, distrés psicológico severo<sup>(17)</sup>. El riesgo cardiovascular a 10 años se calculó utilizando el Índice de riesgo cardiovascular UKPDS, usando el Software del programa que se descargó por la página Web disponible, cuyos resultados se expresan y analizan,

Tabla 1. Mediciones previas y 6 meses posteriores a ejercicios

<b>presión arterial</b>	Electrocardiograma de reposo.
<b>pulso</b>	Determinación del estado de bienestar psicológico y mental.
<b>peso</b>	cálculo de Índices de riesgo cardiovascular: de enfermedad cardiovascular (ECV) a diez años.
<b>talla</b>	Cálculo de ECV fatal (ECVF).
<b>circunferencia abdominal</b>	Cálculo de accidente cerebrovascular (ACV) a diez años y de ACV fatal (ACVF).
<b>niveles séricos de glicemia en ayunas y post prandial (2 horas post desayuno)</b>	
<b>Hemoglobina glicosilada A1c</b>	
<b>triglicéridos,</b>	
<b>colesterol total,</b>	
<b>colesterol LDL,</b>	
<b>colesterol HDL</b>	

según la siguiente escala: bajo (< de 10%), moderado (10 – 20%) y alto (> 20%)<sup>(18)</sup>.

### Técnicas de análisis de laboratorio

Los niveles de colesterol y de triglicéridos se midieron mediante el método enzimático (Kit CHOL-PAP Wiener) (Kit GPO/PAP Wiener). Los niveles de HDL-c se midieron mediante el método enzimático después de lograr la precipitación de las LDL-c, VLDL-c y quilomicrones con ácido fosfotúngstico e iones de magnesio (Kit CHOL-HDL-c Wiener). Los niveles de LDL-c se midieron por diferencia con colesterol total y el sobrenadante (HDL y VLDL) después de utilizar sulfato de polietilenglicol como precipitante. La glicemia plasmática fue medida mediante el método enzimático utilizando un analizador automatizado (Kit Cienvar). Para determinar el porcentaje de HbA1c se usó el programa Bio Rad D-10, el cual es un analizador automatizado específicamente para determinar solo HbA1c, el mismo utiliza el principio de un líquido de cromatografía de ión modificado de alta definición (HPLC).

**Técnicas de Análisis estadístico**

Los datos obtenidos fueron analizados mediante el software estadístico SPSS versión 12.0 para ambiente Windows. Se utilizó el test de Student y el test de Wilcoxon como pruebas de asociación estadística. Se consideró significación estadística un valor de  $p < 0.05$ .

**Resultados**

De las 54 mujeres enroladas en el Programa de Ejercicios, tres dejaron de asistir quedando 51 pacientes hasta la evaluación a los seis meses. Todas eran de etnia mestiza. El promedio de edad fue 37,4 años + 6,6, con un 49% en el rango entre 30 y 39 años y el de duración de la diabetes, fue 4,6 años + 4,3, con 33,3 % con una duración > 5 años. 21,6% se ubicaban en el estrato socioeconómico III y 78,4% en el IV. 7.1% referían hábito tabáquico. 66.7% asistió entre 5-6 evaluaciones médicas y 69.5% refirieron cumplir el ejercicio cinco veces a la semana.

Los valores de los parámetros clínicos antes y seis meses después del programa de ejercicio aparecen en la Tabla II, observándose descenso significativo del pulso, la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica y la circunferencia abdominal. En la tabla III se muestran los resultados de los parámetros metabólicos evaluados antes y seis meses después del programa de ejercicios, observándose descensos significativos de triglicéridos,

**Tabla 2. Parámetros clínicos antes y seis meses después del programa de ejercicios**

Parámetros clínicos	Antes X ± S	Después X ± S	P Valor
Peso (Kg)	76,0 ± 15,6	75,8 ± 16,3	p = 0,41
Índice de masa corporal (kg/mt2)	30,7 ± 5,8	30,6 ± 6,2	p = 0,39
Circunferencia abdominal (cm)	97,1 ± 10,7	95,3 ± 11,3	p = 0,016
Presión arterial sistólica (mmhg)	114,1 ± 15,1	107,6 ± 10,3	p = 0,001
Presión arterial diastólica (mg)	74,9 ± 10,1	70,3 ± 8,0	p = 0,001
Pulso (l/min)	77,0 ± 5,4	71,0 ± 7,0	p = 0,0001

glicemia en ayunas, glicemia 2 horas post-desayuno, HbA1c y aumento significativo de las cifras de HDL-c. El Índice de bienestar físico y mental de Goldberg descendió significativamente de 12,9 + 3,5 antes del programa de ejercicios a 7,9 + 1,1 seis meses después ( $p = 0,0001$ ). Los índices de RCV a diez años ECV, ECVF, ACV y ACVF descendieron todos significativamente a los seis meses del programa de ejercicios, como se expresa en la Tabla IV.

**Tabla 3. Parámetros de laboratorio antes y seis meses después del programa de ejercicios**

Parámetros de laboratorio	ANTES X ± S	DESPUÉS X ± S	p VALOR
Colesterol Total (mg/dl)	186,7 ± 41,4	181,0 ± 40,7	p = 0,18
Hdl-c (mg/dl)	37,8 ± 9,1	47,8 ± 10,1	p = 0,0001
ldl-c (mg/dl)	110,3 ± 41,8	110,0 ± 33,2	p = 0,47
Triglicéridos (mg/dl)	165,2 ± 81,0	139,3 ± 60,2	p = 0,004
Glicemia en Ayunas (mg/dl)	152,6 ± 46,8	136,6 ± 46,8	p = 0,04
Glicemia postpandrial (mg/dl)	174,3 ± 85,0	153,1 ± 56,0	p = 0,049
Hemoglobina glicosilada a1c (%)	9,0 ± 2,48	7,0 ± 1,1	p = 0,0001

**Tabla IV. Índices de riesgo cardiovascular a 10 años antes y seis meses después del programa de ejercicios**

Índices de riesgo cardiovascular a 10 años	Antes X ± S	Después X ± S	p Valor
Enfermedad cardiovascular (%) (ECV)	4,4 ± 3,9	2,3 ± 1,4	p = 0,0001
Enfermedad cardiovascular fatal (%) (ECVF)	2,0 ± 2,7	0,8 ± 0,7	p = 0,0005
Accidente cerebrovascular (%) (ACV)	0,79 ± 0,7	0,64 ± 0,5	p = 0,0005
Accidente cerebrovascular fatal (%) (ACVF)	0,09 ± 0,1	0,06 ± 0,07	p < 0,0025



---

## RIESGO CARDIOVASCULAR EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA CON DIABETES TIPO 2 INCORPORADAS A UN PROGRAMA DE EJERCICIOS

### Discusión

La diabetes aumenta el RCV en hombres y particularmente en mujeres, resultando muy importante la indicación y cumplimiento de medidas terapéuticas no farmacológicas como el ejercicio y la alimentación, que puedan comenzar en etapas tempranas después del diagnóstico, como es la edad reproductiva, con el fin de disminuir dicho riesgo.

Esta investigación sobre los efectos de un programa de ejercicios de pacientes en edad reproductiva con diagnóstico de diabetes reveló en relación a los parámetros clínicos, que la circunferencia abdominal disminuyó de manera significativa seis meses después del mismo pero no así el peso y el IMC, semejante a lo observado por Thomas y Boule, quienes tampoco hallaron una disminución significativa del peso corporal a los seis meses de un entrenamiento aeróbico regular, sino a los 12 meses<sup>(19)(7)</sup>. Por tanto, quizás se requiera para la reducción del peso corporal, más tiempo de evolución del programa, así como también, un ejercicio de mayor intensidad y frecuencia, tal como lo refirieron estos autores. Sin embargo, la disminución de la CA pone en evidencia una reducción de la grasa visceral que repercute favorablemente en la prevención del síndrome metabólico, como factor de RCV<sup>(9)</sup>. En cuanto al efecto del programa de ejercicios sobre la presión arterial se observó un descenso significativo de sus cifras parecido a lo encontrado por Whelton y cols<sup>(20)</sup> y más aún con lo encontrado por Kirt y cols<sup>(10)</sup>, al reducirse también unos 7 mm Hg la presión arterial sistólica a los seis meses del entrenamiento físico, siendo menor el descenso de la presión arterial diastólica, igual a lo descrito por ambos autores. El pulso arterial disminuyó de manera significativa, semejante a lo descrito por Svacinova y cols<sup>(21)</sup>, indicando que estos cambios tendrán el beneficio de mejorar el trabajo cardíaco y disminuir el riesgo de las ECV que se asocian con estos parámetros, en especial el ACV, que se vincula con hipertensión arterial sistólica.

Con respecto a los parámetros metabólicos, se demostró después del programa de ejercicios una disminución significativa de los triglicéridos y una elevación del HDL-c, sin modificaciones de

los niveles de colesterol total y del LDL-c, similar al estudio de León y cols<sup>(22)</sup>, probablemente debido a que se requiere mayor tiempo de cumplimiento de los ejercicios para la modificación de estas variables, como ha sido encontrado por otros autores a los 12 meses<sup>(10)</sup>. En relación a la glicemia en ayunas y postprandial así como la HbA1c, también tuvo un descenso significativo de sus valores después del programa de ejercicios, semejante a lo observado en otros estudios<sup>(10)(7)</sup>, repercutiendo favorablemente en las pacientes participantes porque al mejorar el control glucémico, se previene la aparición de las complicaciones crónicas vasculares de la diabetes, incluyendo la enfermedad arterial coronaria<sup>(6)(23)</sup>.

Los resultados obtenidos referentes al bienestar físico y mental antes y después del programa de ejercicios, permiten afirmar que una rutina regular de ejercicios conlleva a una mejoría de este indicador, y por ende, de la calidad de vida, como ha sido referido por Jiménez y cols<sup>(24)</sup> y Strawbridge y cols<sup>(25)</sup>, al encontrar también, una asociación entre la práctica regular de actividad física y el bienestar psicológico en la población estudiada, en especial en relación a estado de ánimo, depresión y ansiedad.

Al comparar los resultados del Índice de RCV UKPDS a 10 años, antes y después del programa de ejercicios de las pacientes investigadas, se observa que hubo un descenso significativo tanto para ECV, ECV fatal, ACV y ACV fatal como lo describen la ADA en su consenso de ejercicio y diabetes<sup>(6)</sup> Flores y cols<sup>(26)</sup>, Hu FB y cols<sup>(8)</sup>, así como la referencia que hacen Varo y cols en relación a los efectos de la actividad física y riesgos del sedentarismo<sup>(1)(26)</sup>. Entonces, las pacientes estudiadas mostraron las ventajas que ofrece un programa bien estructurado de ejercicios en la reducción del RCV.

En conclusión, la intervención sobre el estilo de vida en las mujeres diabéticas en edad reproductiva, proveniente del cumplimiento regular de un programa de ejercicios bien estructurado, proporcionó cambios significativos de los parámetros clínicos, metabólicos y del bienestar físico y mental; lo cual condiciona una disminución del riesgo cardiovascular a 10 años y una mejor calidad de vida.

**Referencias**

1. Varo J, Martínez A, Martínez M. Beneficios de la Actividad física y riesgos del Sedentarismo. *Med Clin* 2003; 121(17):665-672
2. Nugent R. Enfermedades crónicas: un problema creciente en los países en desarrollo. *Diabetes Voice* 2008; (53):17-20
3. Magnusson R. Desarrollar un marco mundial para combatir las enfermedades no contagiosas. *Diabetes Voice* 2008; (53):9-12
4. Colagiuri R. La carga mundial de enfermedades crónicas: ¿Qué hacemos al respecto?. *Diabetes Voice* 2008; 53(5):1437-2064
5. Enrique J, Fiona B, Andrea N. Cambios acelerados del estilo de vida obligan a fomentar la actividad física como prioridad en la región de la Américas. *Pam Am J Public Health* 2003; 14(4):223-225.
6. American Diabetes Association: Physical Activity/Exercise and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl.1): S1-S2.
7. Boule N, Kenny G, Hadadd E, Wells GA, Sigal R. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003; 46: 1071-1081
8. Hu FB, Manson JE, Stamper MJ, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001; 345: 790-797
9. Suárez J. El papel de la Actividad física en la Prevención de los factores de riesgo cardiovascular y los Síndromes metabólicos (serial online) 2006. Disponible en <http://www.portalfitness.com>
10. Kirt A, Barnett J, Leese G, Mutrie N. A randomized trial investigating the 12-month changes in physical activity and health outcomes following a physical activity consultation delivered by a person or in written form in Type 2 diabetes. *Diabet Med*.2009 Mar;26(3):293-301
11. Lee IM, Rexrode KM, Cook NR, Manson JE, Buring JE. Physical activity and coronary heart disease in women: is "no pain, no gain" passé? *JAMA* 2001; 285:1447-1454
12. Rivellese AA, Riccardi G, Vaccaro O. Cardiovascular risk in women with diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010; 20: 474-480.
13. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis prospective cohort studies. *BMJ*, doi: 10.1136/bmj.38678.389583.7C (publishe21December 2006.
14. Miller TM, Gilligan S, Herlache LL, Regensteiner JG. Sex differences in cardiovascular disease risk and exercise in type 2 diabetes. *Investig Med* 2012; 60:664-670.
15. Boraíta A, Rabadán M. El ejercicio y la Actividad deportiva, conceptos generales. Centro de Medicina del Deporte Madrid 2004;4:40-54 (serial online) Disponible en <http://www.fundacion-delcorazon.com>
16. Hernán MC, Cristina H. Método Graffar Méndez Castellanos. 2004. (serial online) Disponible en <http://fundacredesa.org.ve>
17. López M, Roa A, Pérez E, Santos A. Instrumentos de evaluación en Salud Mental. Ediciones Pirámide. Madrid 1996; 45-48
18. Stevens RJ, Kothan V, The UKPDS Risk Engine: a model for the risk of coronary heart disease in type 2 diabetes *Clin Sci* 2001;101:671-9
19. Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*.2006;Jul 19:3
20. Whelton S, Chin A, Xin X, Effect of aerobic exercise on blood pressure. *Ann intern Med* 2002; 136: 493-503
21. Svacinova H, Novakova M, Placheta Z, Kohzuki M. Bénédict of combined cardiac rehabilitation on exercise capacity and cardiovascular parameters in patients with type diabetes. *Tohoku J Exp Med*. 2008
22. León AS. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention *Med Sci Sports exerc* 2001;33: 5502-5515
23. Bosch X, Alfonso F, Bermejo J. Diabetes y enfermedad cardiovascular, una mirada hacia la nueva epidemia del siglo XXI. *Cardiol* 2002;55: 525-527.
24. Jimenez MG, Martinez P, Miró E, Sánchez A. Bienestar psicológico y hábitos saludables: ¿Están asociados? *Internacional Journal of Clinical and Health Psychology*. 2008;(8): 185-202
25. Strawbridge WJ, Deleger S, Robert RF, Kaplan GA. Physical activity reduces the risk of subsequent depression for adults. *Am J Epidemiol* 2002;156:328-34
26. Flores H, Palacios A, Tamariz L. Riesgo cardiovascular en diabetes. *Diabetes Voice* 2008;(53):22-27

## Espectro de patógenos pulmonares en pacientes VIH+ en la era TARGA

Ivy A. Contreras Villamizar\*, Fanny Castillo de Alvarado\*, Fanny Ochoa Ochoa\*,  
Maryalejandra Mendoza de Sifontes\*, Carmen Fuenmayor Meza\*\*, Celina Pérez de Salazar\*\*\*,  
Joanna V. Santeliz Casavilca\*\*\*\*

### Resumen

**Introducción:** La infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana es un importante problema de salud pública a pesar del advenimiento de la terapia antiretroviral. **Objetivo:** describir los patógenos pulmonares más frecuentes en pacientes VIH+ en la era del uso de terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). **Métodos:** Se evaluaron 35 pacientes VIH+ que acudieron al Servicio de Neumonología y Cirugía de Tórax del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (Mérida, Venezuela). Se realizó evaluación clínica y fibrobroncoscopia con la finalidad de obtener muestras para cultivos cuantitativos bacteriológicos, micológicos y estudio anatomopatológico. **Resultados:** Todos los pacientes mostraron síntomas respiratorios; sólo la disnea fue más frecuente en pacientes sin TARGA. Las alteraciones radiológicas no fueron significativamente diferentes entre ambos grupos de pacientes; sin embargo, el engrosamiento septal evidenciado en la TCAR (tomografía de alta resolución) de Tórax y la neumonía intersticial en las muestras histopatológicas fueron más frecuentes en pacientes que no recibían TARGA. El 72% de los pacientes tuvo cultivos bacteriológicos positivos, asociados con niveles bajos de CD4+ ( $p=0.02$ ). El 37% mostró cultivos mico-

lógicos positivos, pero ningún paciente presentó serología positiva para los hongos cultivados del LBA. El 57% presentó evidencias histopatológicas de infección por *P. jirovecii*, generalmente asociada a coinfección con *C. albicans* y/o *H. capsulatum*. **Conclusión:** A pesar del uso de terapia antiretroviral, las patologías pulmonares infecciosas siguen siendo causa frecuente de morbilidad en pacientes infectados con el VIH en Venezuela.

**Palabras clave:** VIH/SIDA – fibrobroncoscopia – TARGA - enfermedades pulmonares infecciosas - cultivos microbiológicos.

### Abstract

**Background:** HIV infection is an important public health problem despite the use of antiretroviral therapy. **Objective:** To determine the pathogens in a group of HIV+ patients with lung infections in the era of current high activity anti-retroviral therapy (HAART). **Methods:** Thirty five patients who consulted to the Pulmonary and Thoracic Surgery Department of the University Hospital of Los Andes (Mérida, Mérida state, Venezuela) were evaluated. Clinical evaluation and flexible bronchoscopy were done to obtain samples for quantitative bacterial culture, mycological culture and anatomopathologic evaluation. **Results:** All patients showed respiratory symptoms, but dyspnea was more frequent in patients not receiving HAART. Radiologic findings were not different between the two groups of patients although septal thickening in High Resolution Computed Thoracic Tomography (HRCT) and interstitial pneumonia in histopathologic samples were more often found in patients not

\* Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA), Mérida, estado Mérida, Venezuela

\*\* Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes (ULA), Mérida, estado Mérida, Venezuela

\*\*\* Laboratorio de Micología, Facultad de Farmacia, Universidad de los Andes (ULA), Mérida, estado Mérida, Venezuela

\*\*\*\* Departamento de Ciencias Funcionales, Decanato de Ciencias de la Salud, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, estado Lara, Venezuela

receiving HAART. 72% of had positive bacterial cultures and these were associated with low CD4+ count ( $p = 0.02$ ). 37% of patients showed positive mycological culture, although none of them showed positive serology for any of the fungi cultured from bronchoalveolar lavage. 57% of patients showed histopathologic evidence of *P. jirovecci* infection, generally associated with coinfection by *C. albicans* and/or *H. capsulatum*. **Conclusion:** Despite the use of antiretroviral therapy, pulmonary infectious diseases continue to be a major cause of morbidity among HIV infected patients in Venezuela.

**Key words:** HIV/AIDS – fiberbronchoscopy – HAART - pulmonary infectious diseases- microbiological cultures.

### Introducción

La infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana continúa siendo un importante problema de salud pública. Cifras de la Organización Mundial de la Salud muestran que 34 millones de personas viven con el VIH a nivel mundial y 1.7 millones murieron por complicaciones asociadas a la infección en el año 2011<sup>(1)</sup>. En América Latina el problema alcanza magnitudes significativas ya que, a pesar de que el África subsahariana tiene las tasas de incidencia y prevalencia más elevadas, cerca de dos millones de personas son portadoras del VIH en América Latina lo que constituye más enfermos que Estados Unidos, Canadá, Europa Occidental, Australia y Japón juntos. Proyecciones epidemiológicas sugieren que para el año 2015 unas 3.5 millones de personas vivirán con VIH y SIDA y 1.5 millones morirán a causa de la enfermedad en América Latina y el Caribe<sup>(2)</sup>.

En pacientes VIH+, las enfermedades pulmonares constituyen una causa relevante de morbilidad y mortalidad a pesar del uso de tratamiento antiretroviral. Estudios postmortem muestran que el pulmón es un órgano comúnmente afectado y hasta un 80% de pacientes presentan evidencias anatomopatológicas de afectación pulmonar a pesar del uso de terapia antiretroviral<sup>(3,4)</sup>. Las complicaciones pulmonares de la infección por VIH incluyen desde enfermedades definitorias de SIDA o asociadas a la

infección tales como neumonía por *P. jirovecci* hasta enfermedades más comúnmente encontradas en estos pacientes tales como hipertensión pulmonar, cáncer de pulmón, EPOC, entre otras<sup>(5)</sup>.

El conocimiento actualizado de las patologías pulmonares que afectan a los pacientes VIH+ es de vital importancia en especial en la era del uso de terapia antiretroviral de gran actividad (TARGA). El presente estudio se realizó con la finalidad de describir las enfermedades pulmonares infecciosas más frecuentes en un grupo de pacientes infectados con VIH y su asociación con el uso de TARGA.

### Métodos

Se evaluaron 35 pacientes VIH positivos que acudieron al Servicio de Neumonología y Cirugía de Tórax del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (Mérida, estado Mérida, Venezuela) entre los meses de Febrero y Septiembre de 2009. Este estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Bioética de dicho hospital. Previa firma de consentimiento informado, se incluyeron pacientes con o sin síntomas respiratorios y con o sin signos radiológicos de patología pulmonar. Los criterios de exclusión fueron alteraciones en el estado de conciencia (obnubilación o coma), presión arterial de oxígeno < 80 mmHg y no deseo de participación voluntaria o falta de colaboración en la realización de los procedimientos diagnósticos. Se realizó fibrobroncoscopia diagnóstica con un equipo Olympus BF-10 (Olympus, Tokyo, Japon) siguiendo los lineamientos de la Sociedad Americana de Tórax (ATS) y de la Sociedad Respiratoria Europea (ERS)<sup>(6,7)</sup>. Brevemente, los pacientes fueron premedicados con 0.5 mg de atropina, 2% de lidocaína en spray para la anestesia de las vías aéreas superiores y midazolam a una dosis de 5 mg vía endovenosa. Se procedió a insertar el fibrobroncoscopio por vía oral, realizar lavado de cada lóbulo pulmonar instilando 3 alícuotas de 5 ml de solución salina estéril al 0.9% a temperatura ambiente y recolectando el líquido del lavado broncoalveolar en Trampas de Luken. Se realizó cepillado y biopsia transbronquial en el sitio visualmente afectado. Cuando la lesión no era visible broncoscópicamente, las muestras fueron tomadas a ciegas de zonas sospechosas



## ESPECTRO DE PATÓGENOS PULMONARES EN PACIENTES VIH+ EN LA ERA TARGA

detectadas en la Tomografía de Tórax de Alta Resolución (TCAR). Las muestras de los cepillados fueron fijadas con 95% de etanol en láminas de vidrio para evaluación citológica y las muestras de las biopsias transbronquiales fueron fijadas inmediatamente en una solución de 10% de formol. Las láminas fueron teñidas con Hematoxilina-Eosina, Ácido Periódico de Schiff, Tricrómico, Grocott y Ziehl Nielsen para estudio anatomopatológico. Se realizaron cultivos bacteriológicos cuantitativos y micológicos de las muestras de lavado broncoalveolar. Los cultivos de bacterias aerobias se consideraron positivos si se observó crecimiento de más de 10.000 UFC/ml.

### Métodos

Se evaluaron 35 pacientes VIH positivos que acudieron al Servicio de Neumonología y Cirugía de Tórax del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (Mérida, estado Mérida, Venezuela) entre los meses de Febrero y Septiembre de 2009. Este estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Bioética de dicho hospital. Previa firma de consentimiento informado, se incluyeron pacientes con o sin síntomas respiratorios y con o sin signos radiológicos de patología pulmonar. Los criterios de exclusión fueron alteraciones en el estado de conciencia (obnubilación o coma), presión arterial de oxígeno < 80 mmHg y no deseo de participación voluntaria o falta de colaboración en la realización de los procedimientos diagnósticos. Se realizó fibrobroncoscopia diagnóstica con un equipo Olympus BF-10 (Olympus, Tokyo, Japon) siguiendo los lineamientos de la Sociedad Americana de Tórax (ATS) y de la Sociedad Respiratoria Europea (ERS)(6,7). Brevemente, los pacientes fueron premedicados con 0.5 mg de atropina, 2% de lidocaína en spray para la anestesia de las vías aéreas superiores y midazolam a una dosis de 5 mg vía endovenosa. Se procedió a insertar el fibrobronoscopio por vía oral, realizar lavado de cada lóbulo pulmonar instilando 3 alícuotas de 5 ml de solución salina estéril al 0.9% a temperatura ambiente y recolectando el líquido del lavado broncoalveolar en Trampas de Luken. Se realizó cepillado y biopsia transbronquial en el sitio visualmente afectado. Cuando la lesión no era visible broncoscópicamente, las muestras fueron tomadas a ciegas de zonas sospechosas detectadas en la

Tomografía de Tórax de Alta Resolución (TCAR). Las muestras de los cepillados fueron fijadas con 95% de etanol en láminas de vidrio para evaluación citológica y las muestras de las biopsias transbronquiales fueron fijadas inmediatamente en una solución de 10% de formol. Las láminas fueron teñidas con Hematoxilina - Eosina, Ácido Periódico de Schiff, Tricrómico, Grocott y Ziehl Nielsen para estudio anatomopatológico. Se realizaron cultivos bacteriológicos cuantitativos y micológicos de las muestras de lavado broncoalveolar. Los cultivos de bacterias aerobias se consideraron positivos si se observó crecimiento de más de 10.000 UFC/ml.

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el paquete estadístico SPSS versión 17 para Windows. Los resultados fueron expresados como porcentajes y media  $\pm$  error típico de la media de los datos obtenidos. La comparación entre dos muestras independientes se realizó utilizando la prueba X<sup>2</sup> para variables categóricas y la prueba U de Mann-Whitney para variables continuas. Diferencias entre grupos con una  $p < 0.05$  fueron consideradas estadísticamente significativas.

### Resultados

Un total de 30 pacientes del sexo masculino y 6 del sexo femenino participaron en este estudio. El 68.6% de los pacientes tenía menos de 5 años con el diagnóstico de la infección por el VIH. En relación a la forma de contagio del VIH, 23 pacientes (65.7%) reportaron contagio por contacto heterosexual, 11 pacientes (30.5%) por contacto homosexual y 2 pacientes (3.8%) por vía transfusional. Con respecto a otros antecedentes epidemiológicos, el hábito alcohólico se presentó en el 42% de los pacientes y la drogadicción en el 21% de ellos mientras que el hábito tabáquico estuvo presente en el 47% de los pacientes, sin embargo la carga tabáquica fue menor de 5 paquetes/año en la mayoría de los fumadores. En relación al uso de terapia antirretroviral de gran actividad, sólo 37% de los participantes la recibía. Para el momento de participación en el estudio, ningún paciente recibía profilaxis para *P. jirovecii* *M. tuberculosis*. Otras características clínicas y epidemiológicas de los sujetos que participaron en el estudio se observan en la Tabla 1.

**Tabla 1. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes**

	Pacientes que recibieron TARGA (n = 13)	Pacientes que no recibieron TARGA (n = 22)	P value
Edad (años)	42 ± 16	37 ± 8	0.18
Sexo (masculino)	11 (31%)	18 (51%)	0.60
No fumadores	7 (20%)	12 (34%)	0.61
Tos	13 (37%)	20 (57%)	0.38
Disnea	6 (17%)	21 (60%)	0.002
Dolor torácico	5 (14%)	13 (37%)	0.20
Carga Viral (copias/ml)	28.461 ± 18.869	110.011 ± 37.296	0.06
Linfocitos T CD4+ sanguíneos (células/mm <sup>3</sup> )	455 ± 89	233 ± 51	0.02
Linfocitos T CD8+ sanguíneos (células/mm <sup>3</sup> )	908 ± 136	846 ± 129	0.75

En relación a los hallazgos clínicos, todos los pacientes presentaron algún tipo de síntoma respiratorio ya sea tos, disnea, dolor torácico o hemoptisis independientemente de si recibían o no TARGA. Se evidenció que la tos fue el síntoma más frecuente (94%) seguida por la disnea (77%), dolor torácico (51%) y hemoptisis en menor proporción (9%). Sin embargo, sólo la disnea estuvo asociada a la falta de terapia antirretroviral (p=0.002). Con respecto a los hallazgos en la radiografía de tórax, las alteraciones radiológicas no fueron significativamente diferentes entre pacientes que recibían o no TARGA. Asimismo, al evaluar los hallazgos en la TACAR sólo la presencia de engrosamiento septal fue más frecuente en pacientes sin TARGA.

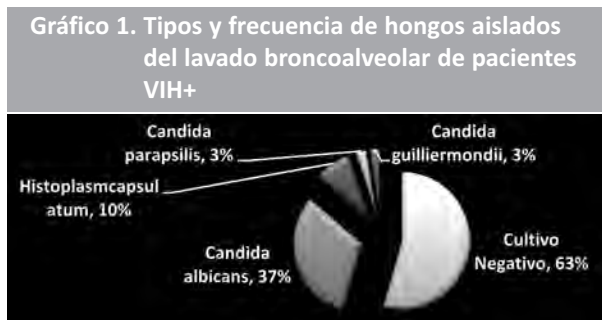
Con respecto a la presencia de infección bacteriana determinada por la positividad del cultivo de lavado broncoalveolar, se observó que el 72% de los pacientes presentaron cultivos bacteriológicos positivos. Entre las bacterias más frecuentemente aisladas se encontraron bacterias aeróbicas Gram positivas (*Streptococcus viridans*) y bacterias aeróbicas Gram negativas (*Moraxella catarrhalis*, *Pseudomona aeruginosa* y *Escherichia coli*, entre otras).

La frecuencia de las especies bacterianas aisladas muestra en la Tabla 2.

**Tabla 2. Tipos y frecuencia de bacterias aisladas del lavado broncoalveolar de pacientes VIH+**

Microorganismo	Total (n=25 pacientes)
<i>Streptococcus viridans</i>	10 (28.6%)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4 (11.4%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (11.4%)
<i>Escherichia coli</i>	4 (11.4%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (8.6%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (5.7%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 (5.7%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (2.9%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (2.9%)
<i>Chryseomonas luteola</i>	1 (2.9%)

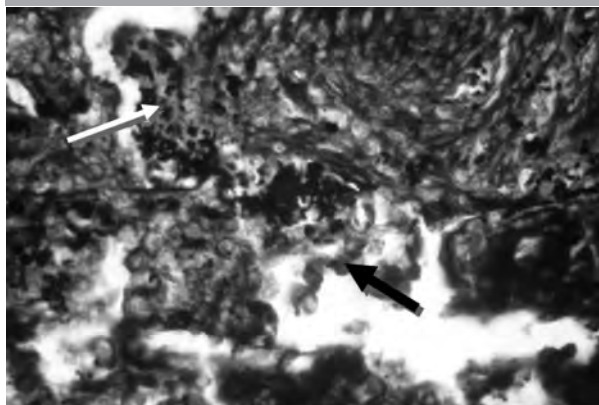
La positividad del lavado broncoalveolar estuvo asociada con niveles bajos de CD4+ en sangre (2936 ± 2402 células/mm<sup>3</sup> en pacientes con LBA positivo vs 248 ± 53 células/mm<sup>3</sup>, p=0.05). Sólo en un paciente se observaron bacilos ácido alcohol resistentes. El 25% de los pacientes con cultivos bacteriológicos positivos presentaron infección polibacteriana. Por otra parte, se observó que el 37% de los pacientes tuvo cultivos micológicos positivos. La frecuencia y tipo de hongos aislados en LBA se muestra en el Gráfico 1. No hubo relación entre niveles sanguíneos de CD4+, carga viral o uso de TARGA y positividad de los cultivos micológicos. Asimismo se observó que ningún paciente presentó serología IgM o IgG positiva para los hongos aislados en el lavado broncoalveolar.



## ESPECTRO DE PATÓGENOS PULMONARES EN PACIENTES VIH+ EN LA ERA TARGA

Por otra parte, la evidencia anatomopatológica de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* fue observada en 57% de los pacientes. En un poco más de la mitad de los casos (56%), este hongo estuvo asociado a la presencia de *C. albicans* o *H. capsulatum* en las muestras de tejido pulmonar (Figura 1).

Figura 1. Tejido pulmonar teñido con la coloración de Grocott (20X). Se observan trofozoitos de *Pneumocystis jirovecii* (flecha negra) y levaduras de *Histoplasma capsulatum* (flecha blanca).



El resultado del estudio histopatológico de las biopsias transbronquiales mostró que sólo la neumonía intersticial fue más frecuente en pacientes sin TARGA ( $p=0.05$ ). El resto de los hallazgos tales como lesión alveolar aguda, vasculitis y lesiones penfigoides se presentaron por igual en ambos grupos. Sólo un paciente que no recibía TARGA presentó lesión neoplásica pulmonar.

### Discusión

Aun cuando el desarrollo de la terapia antiretroviral combinada para el tratamiento de la inmunosupresión y sus consecuencias en pacientes portadores de VIH/SIDA es considerado uno de los grandes logros de la medicina moderna, las enfermedades infecciosas pulmonares en esta población continúan siendo una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad<sup>(8-10)</sup>. Por ejemplo, el riesgo de los pacientes VIH de desarrollar enfermedad neumocócica invasiva de punto de partida respiratoria es 35 veces mayor que la tasa estimada en pacientes no VIH<sup>(11)</sup>. Interesantemente, en los pulmones de pacientes VIH+ sin síntomas respirato-

rios y radiografías de tórax normales, se ha aislado rADN bacterial lo cual demuestra que el pulmón de estos pacientes es un reservorio bacteriano con posibilidad de reactivación en la eventualidad de un estado de mayor inmunosupresión<sup>(12)</sup>.

Estimaciones epidemiológicas señalan que en Venezuela 109.000 personas estarían infectadas con el VIH para el año 2011 y de ellas sólo el 57% recibirían terapia antiretroviral de gran actividad<sup>(13)</sup>. En el grupo estudiado, el porcentaje de pacientes que recibía TARGA se ubicó cercano a un 37%, una cobertura mucho menor que la media nacional esperada. Las posibles causas de este hallazgo son de naturaleza multifactorial. Los numerosos efectos adversos tempranos y tardíos, el desarrollo de resistencia y el costo del tratamiento<sup>(14)</sup> son algunos de los factores implicados en los bajos niveles de cobertura en diferentes cohortes de pacientes VIH+. Sin embargo, al menos en nuestro país, el costo de la terapia antiretroviral de gran actividad es asumido por el Estado venezolano a través del Ministerio del Poder Popular para la Salud.

La inmunosupresión inducida por la infección por VIH resulta en un aumento en la frecuencia de infecciones pulmonares por microorganismos de la comunidad y oportunistas<sup>(15)</sup>. El estudio bacteriológico del lavado broncoalveolar es un método standard para la identificación de organismos causantes de infecciones pulmonares tanto en pacientes inmunocompetentes como inmunosuprimidos, ayudando a la identificación del agente causal en aproximadamente 50-70% de casos<sup>(16)</sup>. En nuestro estudio, un elevado porcentaje de pacientes mostró cultivos bacteriológicos positivos del lavado broncoalveolar, independientemente de si recibían o no TARGA. El aislamiento de patógenos en el LBA estuvo exclusivamente asociado a niveles bajos de CD4+ en sangre tal y como lo demuestran otros estudios<sup>(17-19)</sup>. Asimismo, los agentes más comúnmente aislados son los microorganismos causantes de neumonías adquiridas en la comunidad tales como bacterias del género *Streptococcus* y *Haemophilus* entre otros con la presencia adicional de *P. aeruginosa*, *E. coli* y *M. cattarhalis*.

Las micosis invasivas constituyen infecciones oportunistas en pacientes inmunosuprimidos. En el año 2008, la Organización Europea para la

Investigación y Tratamiento de Infecciones Micóticas Invasivas/Cáncer y el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas (EORCT y MSG por sus siglas en inglés, respectivamente) establecieron los criterios de clasificación de las infecciones micóticas invasivas con fines de investigación clínica y epidemiológica<sup>(20)</sup>. La infección micótica invasiva “probada” requiere sólo que el hongo sea detectado a través de examen histopatológico o cultivo del tejido afectado mientras que la infección “probable” ocurre cuando hay factores específicos del huésped asociados a criterios clínicos y evidencia micológica como se delinea en dicho consenso. En el presente estudio, fue posible realizar el diagnóstico “probado” de infección micótica invasiva en 37% de los pacientes aislándose en ellos diversas especies de *Candida sp* e *Histoplasma capsulatum*. El diagnóstico de micosis invasiva no estuvo asociado al uso de TARGA pero si fue más frecuente en pacientes con niveles bajos de CD4+. Mención aparte requiere el caso particular de *Pneumocystis jiroveccii*, hongo causante de la pneumocistosis pulmonar, un muy frecuente patógeno oportunista en pacientes infectados con el VIH. El diagnóstico de pneumocistosis pulmonar se realiza a través de métodos tales como PCR, citometría de flujo o biopsia pulmonar ya que el mismo no puede cultivarse como otros hongos que afectan el tracto respiratorio. A diferencia de lo que se observa en pacientes donde la terapia antiretroviral es ampliamente utilizada, la infección por *P. jiroveccii* sigue siendo muy frecuente en nuestra población y más aun, probablemente asociada a la falta de terapia profiláctica con TMP/SMZ en la población estudiada.

En nuestro estudio se evidencia que aun en pacientes con TARGA, hay una elevada frecuencia de síntomas respiratorios, hallazgos radiológicos anormales e infecciones pulmonares, lo cual puede estar asociado a un diagnóstico retardado de la infección por VIH y/o al inicio tardío de la terapia antiretroviral. En el año 2006, la Organización Mundial de Salud recomendó que todos los pacientes VIH+ iniciasen terapia antiretroviral con conteo de CD4+ inferior a 200 células/ml. Sin embargo, numerosa evidencia científica ha demostrado claramente que el inicio temprano de la terapia

antiretroviral reduce la tasa de morbilidad y mortalidad<sup>(21,22)</sup>. Estudios tales como SMART<sup>(23)</sup>, Trivacan<sup>(24)</sup> y DART<sup>(25)</sup> han evidenciado un aumento del doble en la tasa de enfermedades oportunistas en pacientes a los cuales se les interrumpía la terapia antiretroviral con conteo de CD4+ > 200 células/ml. En particular, el estudio SMART identificó que el tiempo que permanecía el paciente con un conteo de CD4+ < 350 células/ $\mu$ l y los valores de RNA viral >400 copias/mL eran factores determinantes en el exceso de riesgo de enfermedades oportunistas y muerte en pacientes pertenecientes al grupo de interrupción<sup>(23)</sup>.

En base a esta evidencia no fue sino a partir del año 2009 cuando la OMS recomendó la iniciación de TARGA a niveles de CD4+ > 350 células/ $\mu$ l para todos los pacientes VIH+ independientemente de la ausencia de síntomas<sup>(26)</sup>.

Por otra parte, aun cuando las anomalías inmunológicas son más severas en pacientes que no reciben TARGA, estudios recientes han demostrado que no todos los pacientes VIH+ restablecen niveles normales de linfocitos T CD4+ y en aquellos que sí logran alcanzarlos, persisten signos de inmunodeficiencia o de inadecuada activación inmune a pesar de un aparente control de la viremia<sup>(27)</sup>. En términos generales factores tales como edad avanzada, elevada viremia antes del inicio de TARGA, niveles muy bajos de linfocitos T CD4+ al inicio de la terapia, disfunción tímica y medular y factores genéticos (polimorfismo del receptor CCR5) están implicados en la restauración incompleta celular de los linfocitos T CD4+<sup>(28)</sup>. Por ejemplo, Palmer y colaboradores describen la persistencia de niveles de viremia residuales por replicación viral en los llamados reservorios o “santuarios” anatómicos o celulares a los cuales no llegan los efectos del TARGA<sup>(29)</sup>. Esta viremia residual dispara estímulos inflamatorios continuos que causan activación inmune e inflamación crónica. Por otra parte la citopatogenicidad del virus se mantiene lo cual atenta contra la reconstitución del número de linfocitos T CD4+. En definitiva, los mecanismos inmunológicos responsables de la desregulación inmune en estos pacientes aún no están bien comprendidos.



## ESPECTRO DE PATÓGENOS PULMONARES EN PACIENTES VIH+ EN LA ERA TARGA

En líneas generales los pacientes evaluados presentaron síntomas respiratorios y hallazgos imagenológicos que no se asociaron al uso de terapia antiretroviral de gran actividad lo cual nos permite sugerir que, al menos en nuestro medio, todos los pacientes HIV positivos con sospecha de infección respiratoria, independientemente de si reciben o no TARGA, deben ser sometidos a estudios paraclínicos más invasivos con la finalidad de lograr un correcto diagnóstico, adecuado manejo clínico y alentador pronóstico en este grupo de pacientes.

### Agradecimientos

Expresamos nuestra gratitud al Dr. José Cova y a la Lic. Lérida Borges por el procesamiento inmunológico de las muestras. Agradecemos al personal de Enfermería del Servicio de Neumonología y Cirugía de Tórax y al Laboratorio de Hormonas del IAHULA por su apoyo logístico. Proyecto M-973-09-07-B financiado por el Centro de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico (CDCHT) de la Universidad de los Andes, Mérida, estado Mérida.

### Referencias

1. UNAIDS REPORT ON THE GLOBAL AIDS EPIDEMIC. 2012. [Documento en línea] Disponible en [http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120\\_UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2012\\_with\\_annexes\\_en.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_with_annexes_en.pdf). Fecha de recuperación: 08/03/2013.
2. Organización Mundial de la Salud (WHO). VIH y Sida en las Américas. 2001. [Documento en línea] Disponible en [http://www.who.int/hiv/strategic/en/amr\\_map\\_01.pdf](http://www.who.int/hiv/strategic/en/amr_map_01.pdf). Fecha de recuperación: 06/03/2013.
3. Afessa B, Greaves W, Green W, Oloponie L, Saxinger C, Frederick W. Autopsy findings in HIV-infected inner-city patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5: 132-136.
4. Matos A, Hovnanian A, Parra E, Canzian M, Capelozzi V. Post-Mortem histological pulmonary analysis in patients with HIV/AIDS. *Clinics* 2008; 64: 497-502.
5. Crothers K, Thompson B, Burkhardt K, Morris A, Flores S, Diaz P, et al. HIV-associated lung infections and complications in the era of combination antiretroviral therapy. *Proc Am Thorac Soc* 2011; 8: 275-281.
6. American Thoracic Society. Clinical role of bronchoalveolar lavage in adults with pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:481-486.
7. European Society of Pneumology Task Group on BAL. Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL). *Eur Respir J* 1989; 2: 561-585.
8. Gingo M, Balasubramani G, Kingsley L, Rinaldo C, Alden C, Detels R, et al. The impact of HAART on the respiratory complications of HIV infection: longitudinal trends in the MACS and WIHS cohorts. *PLoS One* 2013; 8(3):e58812.
9. Capocci S, Lipman M. Respiratory infections in HIV-infected adults: epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19(3):238-43.
10. Benito N, Moreno A, Miro JM, Torres A. Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century. *Eur Respir J* 2012; 39(3):730-45.
11. Park D, Sherbin V, Goodman M, Pacifico A, Rubenfeld G, Polissar N, et al. The etiology of community-acquired pneumonia at an urban public hospital: influence of human immunodeficiency virus infection and initial severity of illness. *J Infect Dis* 2001; 184: 268-277.
12. Segal L, Methé B, Nolan A, Hoshino Y, Rom W, Dawson R, et al. HIV-1 and bacterial pneumonia in the era of antiretroviral therapy. *Proc Am Thorac Soc* 2011; 8: 282-287.
13. OMS. Epidemiologic Fact Sheet on HIV and AIDS. Venezuela. 2008. [Documento en línea] Disponible en [http://apps.who.int/globalatlas/predefinedReports/EFS2008/full/EFS2008\\_VE.pdf](http://apps.who.int/globalatlas/predefinedReports/EFS2008/full/EFS2008_VE.pdf). Fecha de recuperación: 08/03/2013.
14. The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. Inferior clinical outcome of the CD4+ cell count-guided antiretroviral treatment interruption strategy in the SMART study: role of CD4+ cell counts and HIV RNA levels during follow-up. *J Infect Dis* 2008; 197: 1145-55.
15. Huang L, Quartin A, Jones D, Havlir D. Intensive care of patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2006; 355: 173-181.
16. Kim E, Kim E, Lee S, Yang S, Yoo C, Kim Y, et al. Bacterial yield from quantitative cultures of bronchoalveolar lavage fluid in patients with pneumonia on antimicrobial therapy. *Korean J Intern Med* 2012; 27: 156-162.
17. Hirschtick R, Glassroth J, Jordan M, Wilcosky T, Wallace J, Kvale P, et al. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1995; 333: 845-851.
18. Grau I, Pallares R, Tubau F, Schulze MH, Llopis F, Podzamecz D, et al. Epidemiologic changes in bacteremic pneumococcal disease in patients with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1533-1540.
19. Sullivan J, Moore R, Keruly J, Chaisson R. Effect of antiretroviral therapy on the incidence of bacterial pneumonia in patients with advanced HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 64-67.
20. De Pauw B, Walsh T, Donnelly P, Stevens D, Edwards J, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46(12): 1813-1821.
21. Hedderman R, Barrett N, Gallagher K, Hadler J, Harrison L, Reingold A, et al. Declining incidence of invasive streptococcus pneumoniae infections among persons with AIDS in an era of highly active antiretroviral therapy 1995-2000. *J Infect Dis* 2005; 191: 2038-2045.
22. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, Sanne I, Suckow C, et al. Early antiretroviral therapy reduces aids progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS ONE* 2009; 4:e5575.
23. The SMART Study Group. CD4+ count-guided antiretroviral treatment interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006; 355: 2283-2296.
24. Danel C, Moh R, Minga R, Anzian A, Ba-Gomis O, Kanga C, et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomized trial. *Lancet* 2006; 367(9527): 1981-1989.
25. The DART trial. Fixed duration interruptions are inferior to continuous treatment in African adults starting therapy with CD4 counts < 200 cells/microl. *AIDS* 2008; 22(2): 237-247.

26. WHO. Rapid Advice. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Suiza; 2009.
27. Ortega E, Comegna M. Infeccion por virus de inmunodeficiencia humana: factores predictores de falla virológica e inmunológica en adultos. *Med Interna (Caracas)* 2012; 28(2): 117-126.
28. Pinzone M, Di Rosa M, Cacopardo B, Nunnari G. HIV RNA Suppression and Immune Restoration: Can We Do Better? *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 515962.
29. Palmer S, Maldarelli F, Wiegand A, Bernstein B, Hanna G, Brun S, et al. Low-level viremia for at least 7 years in patients on suppressive antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(10): 3879-3884.

## Falso negativo de actividad de la enzima adenosin deaminasa (ADA) en líquido pleural y falso positivo de tomografía con emisión de positrones 18f-fdg en un paciente con tuberculosis miliar

Karin A. Puente\* ; Mónica López\*\*, Mariela Palma\*\*\*, Haide Ríos\*\*\*\*, Maria E Arraiz\*\*\*\*, Dalila Marcano\*\*\*\*

### Resumen

En 2011, hubo 8,7 millones de nuevos casos de tuberculosis activa en todo el mundo, causando alrededor de 1,7 millones de muertes cada año; el número de nuevos casos (más de 9 millones) es mayor que en cualquier otro momento de la historia a nivel mundial. En muchas regiones en las cuales la tuberculosis es altamente endémica, el diagnóstico sigue basándose en la antigua microscopía de esputo.

La determinación de (Adenosin Deaminasa) ADA en líquidos biológicos, especialmente en líquido pleural, ha resultado ser altamente sensible para el diagnóstico de Tuberculosis, con el beneficio, además, de ser una prueba rápida y económica.

Presentamos el caso de un paciente masculino de 34 años de edad, con historia de abuso de ilícitos inhalados, hemicolecotomía por herida de arma de fuego + colostomía y contacto intradomiciliario de tuberculosis. Cursa con caquexia, astenia, hiporexia, fiebre, tos y disnea. Durante la hospitalización se encontró anemia, trombocitopenia, derrame pleural tipo exudado, mononucleares, ADA negativo, lesiones pulmonares nodulares, y evidencia por estudios de imagen, de afectación ganglionar sistémica y ósea expresados como lesiones osteolíticas por TC y posteriormente con hiperactividad metabólica de la

8FDG por CT-PET. El diagnóstico microbiológico se obtuvo después de 8 semanas de hospitalización y fue infección por *Micobacterium tuberculosis*.

**Palabras clave:** tuberculosis, adenosin deaminasa, 8FDG-PET.

### Abstract

In 2011, there were 8.7 million new cases of active TB worldwide. this causes about 1.7 million deaths each year and the number of new cases (more than 9 million) is greater than at any other time. In many regions where TB is highly endemic, the diagnosis is still based on the old sputum microscopy.

The (Adenosin Deaminase) ADA determination in biological fluids, especially in pleural fluid has proved to be highly sensitive for the diagnosis of tuberculosis, and has the benefit of being a quick and inexpensive test.

We report the case of a 34 year-old male patient with abuse of illicit inhaled drugs, a hemicolecotomy + colostomy caused by an old gunshot wound and contact with intradomicilliary TB. He consulted because of cachexia, asthenia, hyporexia, fever, cough and dyspnea. During his hospitalization progressive pancytopenia appeared , as well as exudative pleural effusion with mononuclear cells, a negative ADA, nodular lung lesions, and images of lymph nodes and many bone osteolytic lesions seen by CT. Later metabolic hyperactivity 8FDG by CT-PET was found. The microbiological diagnosis by culture was *Mycobacterium tuberculosis* after 8 weeks of hospitalization.

\* Residente de 3° Año del Postgrado de Medicina Interna, Hospital Universitario de Caracas.

\*\* Esp. Medicina Interna y Neumonología. Postgrado de Neumonología y Cirugía de Tórax, UCV, Hospital Universitario de Caracas.

\*\*\* Residente de 2° Año del Postgrado de Medicina Interna, Hospital Universitario de Caracas.

\*\*\*\* Adjunto Docente Cátedra Clínica y Terapéutica Médica C, Escuela de Medicina Luis Razetti. Postgrado de Medicina Interna Hospital Universitario de Caracas.

**Key words:** *tuberculosis, adenosine deaminase, 8FDG-PET.*

### Introducción

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa de transmisión aérea, tratable y curable, que mata a casi 2 millones de personas cada año. Es por ello indispensable la implementación de métodos diagnósticos rápidos y sensibles, de manera que pueda instaurarse precozmente el tratamiento apropiado. Lamentablemente los métodos más avanzados, sensibles y específicos no están al alcance de todos por su costo. Aun cuando es necesaria la confirmación diagnóstica con alguno de estos métodos, no se debe dejar de lado la sospecha y el diagnóstico clínico que ha de orientar el plan de trabajo del médico clínico.

### Caso clínico

Paciente masculino de 34 años de edad, padre de 3 hijos sanos, con antecedente de uso de ilícitos tipo cocaína durante 2 años, en condición de abandono voluntario hace 3 años, con educación básica incompleta, ocupación ayudante de panadería, procedente de zona urbana del área Metropolitana de Caracas, refiere enfermedad actual de 6 meses de evolución caracterizado por astenia, mialgia generalizada, pérdida de peso de 20 Kg asociada a hiporexia. Un mes previo al ingreso, presenta evacuaciones líquidas en número de 7 a 8 por día sin presencia de moco ni sangre, concomitante náuseas y vómitos postprandiales de contenido alimentario. Persiste con los síntomas descritos y se asocia fiebre intermitente de inicio vespertino, no cuantificada, precedida de escalofríos, disnea progresiva en reposo exacerbada con el esfuerzo y tos no productiva de predominio nocturno, motivo por el cual acude al Hospital Universitario de Caracas y se decide su ingreso. Como antecedentes refiere laparotomía en el año 2002 con hemicolectomía derecha, por herida de arma de fuego, portador de colostomía durante 4 años; madre con TB pulmonar tratada, cumplió 1era y 2da fase de tratamiento anti TB, 4 drogas. Gastropatía evidenciada por EDS 1 año previo al inicio de enfermedad actual que persiste con exacerbaciones y recidivas, sin tratamiento.

Al ingreso presión arterial: 110/62 mmHg, frecuencia cardíaca: 76 lpm, frecuencia respiratoria:

22 rpm, temperatura: 37,7°C, peso: 45 Kg, talla: 1,79 m, IMC: 14,06. Piel morena, seca, deshidratada. Sin ictericia en piel o escleras. Adenomegalias cervicales bilaterales, el mayor de 2 x 2cm, adheridos a planos profundos de consistencia renitente, no dolorosas a la palpación, ganglio supraclavicular izquierdo de 3 x 3 cm de iguales características. Tabique nasal sin lesiones. Edéntula subtotal, placas blanquecinas en paladar blando y dorso de la lengua removibles. Tórax hipoexpansible a predominio izquierdo, ruidos respiratorios disminuidos en base pulmonar izquierda con escasos crepitantes. Pulso venoso yugular a 2 cm por encima del ángulo de Louis, seno x no dominante, ápex visible y palpable en 5° espacio intercostal con línea media clavicular izquierda, ruidos cardíacos rítmicos y regulares, sin soplos, ni desdoblamientos. Abdomen excavado, plano, ruidos hidroaéreos presentes, deprimible, no doloroso a la palpación, hígado de bordes lisos, hepatometría LPED: 12 cm; LMCD: 13 cm; LAAD: 15 cm, Bazo Boyd II. Miembros hipotróficos, sin edema. Consciente, orientado en tiempo, espacio y persona, lenguaje coherente, fuerza muscular V/V en todos los grupos musculares, reflejos osteotendinosos sin alteraciones.

En los laboratorios de ingreso leucocitos: 7.300 cel/mm<sup>3</sup>, Neutrófilos: 80,7%, Linfocitos: 11,5 cel/mm<sup>3</sup>, Eosinófilos: 0,3%, Hemoglobina: 7,2 g/dl, Hematocrito: 23%, índices hematimétricos normales, plaquetas: 217.000 cel/mm<sup>3</sup>, Glicemia: 82 mg/dl, urea: 29 mg/dl, Creatinina: 0,86 mg/dl, Albúmina: 3,2 mg/dl, Sodio: 133 mEq/L; potasio: 4,0 mEq/L, Cloro: 103 mEq/L, Calcio: 7,2 mg/dl (corregido: 7,84 mg/dl), LDH: 270 UI/L, Fosfatasa Alcalina: 133 UI/L, aminotransferasas y tiempos de coagulación dentro de límites normales. Gasometría arterial: pH: 7,4, pCO<sub>2</sub>: 25, pO<sub>2</sub>: 87, HCO<sub>3</sub>: 19,5, SaO<sub>2</sub>: 97%, FiO<sub>2</sub>: 0,21%. En el estudio radiológico de tórax se observaron imágenes radiolúcidas delimitadas en ambos campos pulmonares en su tercio superior, infiltrado nodular bilateral, radiopacidad de concavidad superior en tercio inferior de campo izquierdo compatible con derrame pleural, índice cardiotorácico menor de 0,5. Se realiza TAC de tórax de alta resolución evidenciando múltiples imágenes nodulares isodensas, que siguen



## FALSO NEGATIVO DE ACTIVIDAD DE LA ENZIMA ADENOSIN DEAMINASA (ADA) MILIAR...

trayectos vasculares y peribroncoalveolares, imagen nodular hiperdensa en región apical derecha y derrame pleural izquierdo. El ecosonograma abdominal muestra hepato-esplenomegalia, sin evidencia de lesiones hepáticas o esplénicas, adenomegalias en retroperitoneo, Enfermedad parenquimatosa renal difusa bilateral. Electrocar-diograma sin alteraciones.

Posteriormente se realiza toracocentesis obteniendo líquido pleural cetrino, se realiza citoquímico y citomorfológico con resultado Exudado mononuclear. El análisis del bloque celular no evidencia hallazgos compatibles con neoplasia. ADA negativo. Se realiza serología para ELISA en 2 oportunidades y Western Blot para HIV con resultado negativo. Recibe fluconazol con mejoría y posterior desaparición de lesiones orales. El coproanálisis con método de concentración de Baerman demuestra la presencia de *Strongyloides stercoralis*, por lo cual recibe tratamiento con Ivermectina con mejoría del cuadro diarreico. La prueba de sangre oculta fue negativa.

Durante su hospitalización el paciente permanece febril con temperatura entre 38,9 y 39,5°C, progresión de disnea y derrame pleural, ameritando toracocentesis en varias oportunidades (se repite ADA con resultado nuevamente negativo), con hipoxemia evidenciada por gasometría arterial, ameritando oxigenoterapia descenso de leucocitos y plaquetas. Hemocultivos de sangre periférica fueron negativos. PPD: 0 mm. Se realiza ventana ósea de TAC toraco-abdomino-pélvica evidenciándose lesiones líticas en pedículos vertebrales toracolumbares. Se decide realizar biopsia de ganglio supraclavicular y EDS con toma de biopsia gástrica. Los hallazgos de la EDS fueron: gastropatía erosiva del fundus, gastropatía eritematosa del cuerpo y antro. Ante la sospecha de enfermedad neoplásica de origen desconocido, probablemente gastrointestinal, sin resultados de estudios anatómopatológicos después de 6 semanas de hospitalización se realiza CT-PET con hallazgos de hipermetabolismo glucídico en pedículos y cuerpos vertebrales, isquion izquierdo, ambas clavículas, lesiones pulmonares y derrame pleural, planteándose como diagnóstico probable enfermedad neoplásica metastásica sin evidencia de primario.

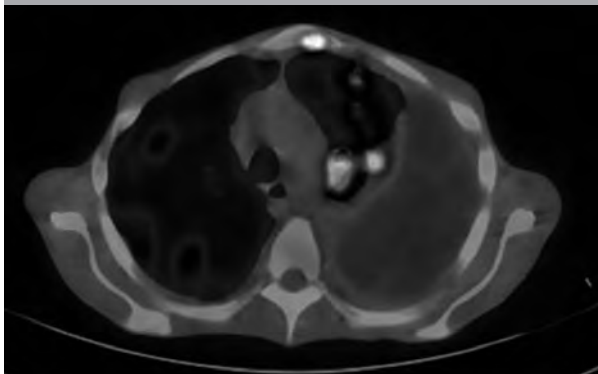
El resultado de la biopsia gástrica fue compatible con infección por *Helicobacter pylori*, sin hallazgos compatibles de malignidad. La biopsia de Médula Ósea evidencia panhipoplasia moderada, cambios megaloblásticos, no se realizaron coloraciones especiales. Se recibe resultado de biopsia de ganglio cervical que muestra necrosis granulomatosa crónica con células gigantes. Después de 8 semanas se recibe resultado de cultivo de líquido pleural con aislamiento de *Micobacterium tuberculosis*.

El paciente recibió tratamiento antituberculoso con cuatro drogas, presentando mejoría 2 semanas después, encontrándose afebril, con disminución progresiva del derrame pleural clínica y radiológicamente. Cumplió tratamiento completo y un año después se encuentra asintomático.

Figura 1. CT-PET en paciente masculino de 34 años de edad con Tuberculosis Diseminada con afectación ganglionar, ósea y pulmonar.



Figura 2. CT-PET en paciente masculino de 34 años de edad con Tuberculosis Diseminada, corte transversal evidenciando afectación pulmonar y derrame pleural.



### Discusión

En 2011, hubo 8,7 millones de nuevos casos de tuberculosis activa en todo el mundo<sup>(1)</sup>, produciendo alrededor de 1,7 millones de muertes cada año; el número de nuevos casos (más de 9 millones) es mayor que en cualquier otro momento de la historia. En muchas regiones en las cuales la tuberculosis es altamente endémica, el diagnóstico sigue basándose en la antigua microscopía de esputo<sup>(2)</sup>. En este caso, inicialmente se realizaron pruebas como PPD y ADA en líquido pleural, cuyos resultados fueron negativos y no se pudo realizar estudio del esputo en vista de que el paciente no presentó expectoración durante el curso de su enfermedad.

La prueba cutánea de la tuberculina, PPD (Derivado Protéico Purificado) o prueba de Mantoux es la prueba más ampliamente utilizada para detectar la infección tuberculosa. Constituye en la inyección intradérmica de la tuberculina (derivado proteico purificado) seguida por la medición de la induración resultante, 48-72 h después. Un PPD positivo indica infección activa o latente por *Mycobacterium tuberculosis*<sup>(3)</sup>.

Los estados de inmunosupresión generalizada o específica al antígeno (anergia) pueden provocar falsos negativos. La anergia puede ser causada por muchos factores, incluyendo desnutrición, infección parasitaria intestinal (particularmente por helmintos), enfermedades crónicas y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>(4,5)</sup>. Tal fue el caso de nuestro paciente cuyo PPD resultó negativo.

La Tuberculosis es la mayor causa de derrame pleural en lugares con alta prevalencia de esta infección. La sensibilidad de la microscopía directa y el cultivo del líquido pleural es relativamente baja, y el diagnóstico se basa principalmente en la presencia de granulomas caseosos en una muestra de biopsia pleural; sin embargo, este último es un procedimiento invasivo con ciertos riesgos<sup>(6)</sup>. La enzima Adenosin Deaminasa (ADA) se encontró elevada en líquido pleural en 1978, desde entonces se ha utilizado en el diagnóstico de la tuberculosis pleural. El ADA es una enzima implicada en el catabolismo de las purinas y es responsable de la conversión de adenosina en inosina y amoníaco. También está implicada en la proliferación y diferenciación de los linfocitos, en particular linfocitos T. La sensibilidad de un nivel elevado de ADA varía entre 56% y 100%, mientras que la especificidad varía de 55% a 100%<sup>(7)</sup>. Llama la atención que en nuestro caso se obtuvo un valor menor a 40 UI/L en líquido pleural, cuando se sabe que un valor negativo de ADA en un líquido pleural linfocitario prácticamente excluye el diagnóstico de Tuberculosis<sup>(8)</sup>.

La [18F]-Fluoro-2-desoxi-D-glucosa por emisión de positrones (18F-FDG-PET) es una técnica de imagen funcional que controla el metabolismo de la glucosa en los tejidos, la cual ha sido utilizada como herramienta en el diagnóstico, diferenciación, estadio y seguimiento de enfermedades neoplásicas<sup>(9)</sup>. Sin embargo otros procesos inflamatorios han generado captación de señal en los sitios de lesión tales como la sarcoidosis, tuberculosis, histoplasmosis. Por lo tanto, la tuberculosis, que se manifiesta como nódulos o tumoraciones bien circunscritas puede ser mal diagnosticada como neoplasia maligna por un CT-PET<sup>(10)</sup>. La indicación en este paciente para la realización del estudio fue la sospecha de neoplasia gastrointestinal tomando en cuenta el estado de caquexia, el antecedente y síntomas compatibles con gastropatía, y la presencia de adenomegalia supraclavicular que bien podría tratarse de un ganglio centinela, aunque nunca hubo sangre oculta presente.

Sin embargo, ante el resultado de la biopsia de ganglio cervical, se acentúa la orienta nuevamente

---

## FALSO NEGATIVO DE ACTIVIDAD DE LA ENZIMA ADENOSIN DEAMINASA (ADA) MILIAR...

la sospecha diagnóstica hacia Tuberculosis Miliar con afectación pulmonar, pleural, ganglionar extensa y ósea (enfermedad de Pott), la cual es confirmada con el resultado del cultivo del líquido pleural.

### Referencias

1. Zumla, A., et al. February 21. Tuberculosis. *N Engl J Med*; 368:745-755, 2013 DOI: 10.1056/NEJMra1200894.
2. Lawn, S., Zumla, A. 2 July 2011. Tuberculosis. *The Lancet*, 378(9785):57-72.
3. Pelly, T., et al. 2005 September. Tuberculosis skin testing, anergy and protein malnutrition in Peru. *Int J Tuberc Lung Dis.*; 9(9): 977-984.
4. Borkow, G., et al. 2000. Chronic immune activation associated with intestinal helminth infections results in impaired signal transduction and anergy. *J Clin Invest* 2000;106:1053-1060. [PubMed: 11032865].
5. Kardjito, T., Donosepoetro, M., Grange, JM. 1981. The Mantoux test in tuberculosis: correlations between the diameters of the dermal responses and the serum protein levels. *Tubercle* 1981;62:31-35.[PubMed: 7268918].
6. Khan, F. 2013. Diagnostic value of pleural fluid interferon-gamma and adenosine deaminase in patients with pleural tuberculosis in Qatar. *International Journal of General Medicine* 2013;6 13-18.
7. Valdés, L., et al. 1996. Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusions: diagnostic role, and relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy. *Eur Respir J*. 1996;9(4):747-751.
8. Jiménez Castro, D., Díaz, G., Pérez-Rodríguez, E. 2003. Light Diagnostic value of adenosine deaminase in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. *Eur Respir J* 2003; 21: 220-224 DOI: 10.1183/09031936.03.00051603.
9. Lee, J., et al. Jan. 2010. 18F-FDG Positron Emission Tomography in Patients with Concomitant Malignancy and Tuberculoma. *Tuberculosis and Respiratory Diseases* Vol. 68. No. 1, Jan. 2010.
10. Chang, J.M., et al. 2006. False positive and false negative FDG-PET scans in various thoracic diseases. *Korean J Radiol* 2006;7: 57-69.