

Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad
Venezolana de Medicina Interna

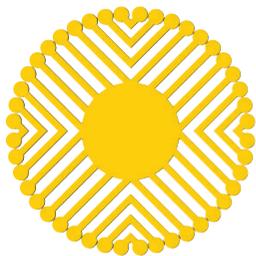
Volumen 29

Nº 3

2013

CONTENIDO

In Memoriam: Semblanza del Dr. Ramón Antonio Castro Álvarez	
Carlos E. Fernández R.....	133
EDITORIAL	
Orgullosos de ser internistas	
María Inés Marulanda	136
ARTÍCULOS DE REVISIÓN	
Emergencias reumatológicas	
Luis Arturo Gutiérrez-González	138
MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD	
Razones Institucionales para pertenecer a la Sociedad Venezolana de Medicina Interna	
Israel Montesdeoca	148
GALERÍA DE IMÁGENES	
Liquen plano en lengua	
Carlos E. Fernández R	154
Metástasis cutáneas de colangiocarcinoma	
Carlos E. Fernández R., Glenda Cortez de Castro.....	154
TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN	
Tratamiento antihipertensivo diurno y nocturno.	
Efecto en la función endotelial de pacientes con patrón non-dipper	
Sady Benzaquén M., Yaneth Colmenarez, Carlos Fernández	155
Enfermedad periodontal como factor de riesgo cardiovascular en hombres	
Loicel Agüero Vergara, Eva Essinfeld de Sekler	166
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MEDICINA INTERNA EN VENEZUELA	
Epidemia focalizada de malaria en Venezuela	
José Félix Oletta L., Carlos Walter V., Ángel Rafael Orihuela, Ana C. Carvajal, Oswaldo Godoy ...	180
PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS	
Osteomielitis por <i>Providencia rettgeri</i>	
Mineira Garcia, Leidy Chima, Moh Imtyaz Ahmad, Welffer Prato, Rubén Torrealba, Génesis Reyes, Loicel Agüero, Trina Navas.....	187
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 3

2013

CONTENIDO

In Memoriam: Semblanza del Dr. Ramón Antonio Castro Álvarez

Carlos E. Fernández R.....133

EDITORIAL

Orgullosos de ser internistas

María Inés Marulanda.....136

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Emergencias reumatológicas

Luis Arturo Gutiérrez-González..... 138

MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD

Razones Institucionales para pertenecer

a la Sociedad Venezolana de Medicina Interna

Israel Montesdeoca..... 148

GALERÍA DE IMÁGENES

Liquen plano en lengua

Carlos E. Fernández R.....154

Metástasis cutáneas de colangiocarcinoma

Carlos E. Fernández R., Glenda Cortez de Castro..... 154

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

Tratamiento antihipertensivo diurno y nocturno.

Efecto en la función endotelial de pacientes con patrón non-dipper

Sady Benzaquén M., Yaneth Colmenarez, Carlos Fernández.....155

Enfermedad periodontal como factor de riesgo

cardiovascular en hombres

Loicel Agüero Vergara, Eva Essensfeld de Sekler.....166

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MEDICINA INTERNA EN VENEZUELA

Epidemia focalizada de malaria en Venezuela

José Félix Oletta L., Carlos Walter V., Ángel Rafael Orihuela,

Ana C. Carvajal, Oswaldo Godoy180

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Osteomielitis por *Providencia rettgeri*

Mineira Garcia, Leidy Chima, Moh Imtyaz Ahmad, Welffer Prato,

Rubén Torrealba, Génesis Reyes, Loicel Agüero, Trina Navas.....187

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORESII

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 MedicalSubject 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).fbd.ub.es) y C. Urbano (urbano@fbd.ub.es) Ecola Universitaria Ajordi Rubio i Balaguer de biblioteconomia i documentació.

4. Ejemplos de citas usadas con mayor frecuencia:

4.1. Artículos de revistas periódicas:

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

4.2. Referencias de libros

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

4.3. Referencias electrónicas

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

Dirección para recepción de los artículos:

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



Medicina Interna

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

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

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

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

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

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

In Memoriam: Semblanza del Dr. Ramón Antonio Castro Álvarez 1944-2013

Carlos E. Fernández R.



En un extracto del Juramento Hipocrático reza lo siguiente:

“...Venerar como a mi padre a quien me enseñó este arte, compartir con él mis bienes y asistirle en sus necesidades; considerar a sus hijos como hermanos míos....”

Recientemente, el 19 de agosto del presente año, recibimos la penosa noticia del fallecimiento del Dr. Ramón Castro Álvarez; aún sorprendidos por tan lamentable pérdida se me solicitó que escribiera una semblanza de quien en vida fuera mi maestro, amigo y consejero, con quien tuve la dicha de compartir muy de cerca más de 25 años en lo profesional y lo personal.

Ramón Antonio Castro Álvarez nació en Valle

de la Pascua, estado Guárico, el 28 de agosto de 1944, hijo de Martín Castro Castillo y María Mercedes Álvarez.

La infancia la vivió a plenitud en su pueblo natal. Su madre, hermano y amigos de la infancia, lo recuerdan como un niño inquieto y ávido de conocimientos. En los pasillos del Liceo José Gil Fortoul cultivó el interés por la música clásica, el arte y la ciencia de la mano de sus profesores y de manera muy interesante, compartió ese mismo gusto por nuestra música y tradiciones venezolanas. En su pueblo natal practicó la amistad verdadera como valor esencial de la vida, al punto que aún mantenía estrecha relación con muchos de los que fueron amigos de su infancia.

Se trasladó a Valencia a estudiar Medicina en la Universidad de Carabobo y obtiene el título de Médico Cirujano el año 1971. Con entusiasmo y miles de sueños va a Puerto Cabello donde en el Hospital Adolfo Prince Lara se desempeña como residente desde 1971 a 1973. Desde sus primeros pasos demostró gran interés por la Medicina Interna como especialidad, ese interés fue estimulado por la experiencia de compartir con sus profesores a quienes siempre tuvo en muy buena estima, entre ellos resaltan el Dr. José Antique y el Dr. Antonio Delgado Almeida, y más tarde tendría la importante influencia del Dr. José Enrique López.

Viajó con mucho esfuerzo a Caracas en el año 1973, con el objeto de cursar el post grado de Medicina Interna en su querido Hospital Vargas de Caracas. Allí se desempeñó como presidente de la sociedad de residentes y obtuvo en el año 1977, el

IN MEMORIAM:**SEMBLANZA DEL DR. RAMÓN ANTONIO CASTRO ÁLVAREZ. 1944-2013**

título de Magister Scientarum en Medicina Interna. Durante su paso recibió la influencia de sus maestros, quienes definitivamente fueron determinantes en el futuro del Dr. Ramón Castro; cabe mencionar a los doctores Ron Pedrique, Carlos Moros Gherzi, Otto Lima Gómez, Luis Enrique Lairer, Rafael Ángel Barreto entre otros. Seguidamente cursó postgrado de Medicina Crítica en el Hospital Vargas de Caracas en los años 1978-1979.

Su gran vocación era la enseñanza de la Medicina Interna. Desde muy temprano en la cátedra de Medicina del Hospital Vargas de Caracas, dio sus primeros pasos como instructor; posteriormente el año 1980 conoce al Dr. Luis Martínez Iturriza, quien lo invita a formar parte del Servicio de Medicina Interna del Hospital Militar de Caracas "Dr. Carlos Arvelo" y fue allí donde desarrolló la mayor parte de su carrera docente, ganándose el aprecio y la admiración de cada uno de sus alumnos a quienes con esmero se dedicó a enseñar Medicina Interna y algo más.

La experiencia de pasar revista médica, discutir un caso clínico o un seminario con el Dr. Ramón Castro era totalmente enriquecedora; en esas actividades no solamente se enseñaba medicina, en ellas él también se preocupaba porque cada uno de sus discípulos utilizara de manera correcta el castellano. Además en sus enseñanzas, siempre estuvo la gran preocupación por inculcar la importancia de los aspectos éticos del ejercicio de la medicina y la condición humana del médico internista.

Su trayectoria en el Hospital Militar dejó una huella profunda, incentivó la actividad científica y académica desde la presidencia de los Coloquios Médicos, que se ocupa de organizar anualmente las jornadas científicas de ese hospital; ayudó a proyectar, puertas afuera, el postgrado universitario de Medicina Interna de este Centro y le tocó ser tutor de numerosas tesis y padrino de promoción en múltiples oportunidades.

Sin duda el Dr. Ramón Castro fue un ser humano de esos que pocas veces encontramos en la vida y quien dejó una huella profunda en todos los que lo conocimos, sin importar el tiempo de esa rela-

ción, ya que tenía la virtud de hacerse conocer y ganarse el aprecio de quienes se le acercaban en muy poco tiempo.

El Dr. Ramón Castro vivió la vida con pasión e intensidad. Cualidades tenía muchas; entre ellas era un hombre amable, conciliador, ético en todos los aspectos de su vida y entregado al trabajo de manera ejemplar, no hubo tareas ni proyectos que llevara a cabo que no concluyeran exitosamente y cada uno de ellos marcó un punto de referencia en la Medicina Interna de Venezuela. Como ejemplo destacan el impulso y proyección, a nivel nacional e internacional que le dió a la especialidad durante el período 1996 a 1998 en que fue presidente a la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, así como cuando interviene como fundador y presidente de la hoy creciente Sociedad Latinoamericana de Medicina Interna (SOLAMI), donde cultivó las mejores relaciones con sus miembros y países que la componen. En varias oportunidades fue presidente de los comités organizadores y científicos de Congresos nacionales e internacionales de Medicina Interna; cada una de esas tareas representaba un reto que llevaba a cabo de manera ejemplar y en las que su capacidad de trabajo y organización, lo hicieron merecedor del aprecio y reconocimiento de todos los que de alguna manera se vieron involucrados en su equipo de trabajo. Fue además asesor permanente de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna y colaborador incondicional de otras sociedades científicas, a las que de manera desinteresada, les dió su apoyo cada vez que le era solicitado.

Fue un Internista ejemplar y modelo para las nuevas generaciones, defensor en todas las palestras de la Medicina Interna como especialidad y del internista como especialista, impulsó desde la Sociedad Venezolana de Medicina Interna proyectos que hoy en día son realidad como el programa de recertificación y el programa de actualización en Medicina Interna PROAMI, del que fue presidente del comité científico.

Destacado orador, cada conferencia la preparaba cuidando de manera obsesiva cada detalle; deja un valioso legado escrito, plasmado en artículos,

capítulos de libros y ensayos donde toca los más variados tópicos de la medicina en lo científico y doctrinario.

Recibió a lo largo de su carrera innumerables premios y reconocimientos, cabe destacar el otorgado por el American College of Physicians como Internista del año 2000 y los recientemente otorgados por la red de Sociedades Científicas de Venezuela, en tributo a su labor en pro de la ciencia y medicina venezolana y finalmente el merecido premio al internista del año 2013, otorgado por la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.

En el ámbito del ejercicio privado también se destacó, inicialmente en una modesta consulta en la zona de los Ilustres en Caracas y posteriormente en el Centro Médico Loira del que fuera miembro fundador, institución a la que entregó los mejores años de su vida y en la que dejó los más gratos recuerdos en quienes le acompañaron durante tantos años.

Ramón Castro fue un hombre de fe inquebrantable, su devoción por la Virgen de la Candelaria y el Dr. José Gregorio Hernández le dieron las fuerzas necesarias para sobrellevar la penosa enfermedad que lo asaltó de manera inesperada a comienzos de este año y durante la que a todos nos dio, día tras día, ejemplo de entereza, valentía y fe.

Se apasionó por la pintura y el arte venezolano en todas sus manifestaciones; durante años, con su querida esposa Glenda, se dedicó con esfuerzo a coleccionar obras de artistas venezolanos, cada una de ellas tenía una historia y un significado particular y escuchar cada una de esas historias de la mano del Dr. Castro, era una experiencia inigualable. Su otra pasión el deporte, particularmente el béisbol venezolano, aficionado como ninguno, de sus gloriosos Leones del Caracas equipo al que fielmente seguía cada temporada.

Ramón Antonio Castro Álvarez fue un esposo y padre ejemplar, eje y guía de una hermosa familia a quienes sin duda se entregó y dejó el ejemplo de ser un gran hombre. Seguro estoy que su esposa Glenda y sus hijos Ramón, Jorge, Glenda y

Alejandro así como también, su hermano Ricardo y su querida madre, le van a extrañar por siempre; pero no me cabe duda de que su buen consejo y las lecciones que dio hasta el último día de su vida, servirán para aliviar esa tristeza y sobrellevar el futuro que cada uno tiene por delante.

El Dr. Castro fue un ciudadano ejemplar, venezolano y llanero orgulloso de sus raíces, cultivó la amistad como pocas personas saben hacerlo y a lo largo de su vida dejó amigos por todos los rincones del mundo. Siempre tuvo una palabra oportuna para todos los que se le acercaron a pedir un consejo, expresión de su nobleza y condición de buen hombre.

No puedo dejar de referirme a sus pacientes que aún lloran su partida: el Dr. Ramón Castro se ganó el aprecio y agradecimiento de cada uno de ellos y sus familias a quienes se entregó plenamente con el único norte de hacer el bien.

Finalmente no quiero dejar de hacer mención al eterno agradecimiento que tendremos mi familia y yo con quien en vida fuera mi maestro, guía y el mejor de los amigos, cuyo recuerdo y ejemplo estará presente en cada momento de nuestras vidas.

Gracias Maestro

Orgullosos de ser internistas

*María Inés Marulanda**

La nueva Junta Directiva Nacional que asumió sus funciones desde Junio del 2013, tiene el gran reto y la profunda responsabilidad de dirigir la Sociedad Venezolana de Medicina Interna y continuar la exitosa labor realizada por un grupo de médicos Internistas venezolanos, que ofrecieron lo mejor de sí en pro del crecimiento de esta Institución.

Insignes maestros durante más de 50 años, han construido una historia ejemplar y un patrimonio científico, moral ético, social y tal vez lo más importante, una trayectoria de servicio a la comunidad; esto le ha permitido ser en la actualidad una de las Sociedades científicas más prestigiosas, que reúne a Internistas del todo el país, que ejercen esta especialidad con un profundo sentido de integralidad y ética. “Más que pretender saberlo todo, se acercan al paciente y lo evalúan como un todo”, uniendo la ciencia con la compasión y brindando una óptima atención al adulto, desde la adolescencia hasta la senectud.

El ACP acaba de hacer pública su nueva definición del internista, que en mi opinión su traducción adecuada podría ser: “Los médicos internistas son especialistas que aplican el conocimiento científico y la experiencia clínica para el diagnóstico, tratamiento y atención humanitaria de los adultos, a tra-

vés del espectro desde la salud hasta la enfermedad compleja”, que constituye el corazón de su campaña “**Proud to Be an Internist**” (orgullosos de ser un internista) creada para fortalecer la identidad de los internistas y para clarificar el valor de la medicina interna .

Esta novedosa definición invita a reflexionar sobre nuestra especialidad, su evolución y su papel en el entorno actual de los sistemas del salud, especialmente en nuestra amada Venezuela.

Osler inicia el proceso de consolidación de la “clínica” a la medicina interna, como concepto amplio que le añadía a la primera el fundamento sólido del conocimiento y la investigación científica, para llegar a entenderlos mecanismos de la enfermedad. Luego, con el auge de las especialidades y subespecialidades a nivel mundial , muy apoyadas en nuevas tecnologías y además premiadas con ingresos muy atractivos. Muchos vieron su paso por la medicina interna simplemente como la puerta de entrada a las subespecialidades, que se fortalecían y multiplicaban rápidamente a medida que la medicina interna general era menos atractiva y perdía terreno frente a las especialidades. Mucho se reflexionó sobre este tema, y se diseñaron estrategias pero continuaron ingresando más residentes a las subespecialidades, y aquellos que permanecieron en la medicina interna general abandonaron su práctica en un porcentaje más alto que quienes permanecieron en las especialidades.

En nuestro país la preocupación no ha sido menor, por lo cual se ha revisado el perfil de la

* Presidenta de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna

formación de postgrado en múltiples publicaciones, hasta elaborar recientemente como parte del rediseño curricular de la Facultad de Medicina, un diseño curricular que promete unificar y actualizar la docencia de la Medicina Interna.

En las últimas décadas la escalada de costos ha afectado sensiblemente los sistemas de salud; además, la fragmentación en la atención médica genera sobrecostos innecesarios que no siempre benefician a los pacientes, y que internistas generales bien formados estarían en capacidad de ayudar a hacer un uso adecuado de los recursos disponibles. Además, se han realizado esfuerzos para que la comunidad entienda bien qué es la medicina interna y cuál es el papel del internista. Diversas instituciones Internacionales han iniciado campañas que identifican al Internista como el médico que ofrece al adulto **“High Value Care”** (cuidado de alta calidad) que busca dos objetivos principales: ayudar a los médicos a proporcionar la mejor atención posible a sus pacientes y reducir simultáneamente costos innecesarios al sistema de salud.

Así, esta visión de la Medicina Interna reafirma el papel del internista en todo el espectro: desde la salud, es decir desde la ausencia de enfermedad y la prevención de la misma, hasta el tratamiento de las enfermedades más complejas de los adultos. Agrega además el componente de humanitarismo, ya que es más importante que prolongar la vida “la sagrada misión de procurar siempre el bienestar de los enfermos”, por lo cual en la formación de los internistas es muy importante que exista un mayor componente humanístico y una sólida formación bioética.

En los siguientes años, la Junta Directiva Nacional, pretende continuar y consolidar una SVMI plenamente desarrollada en los diez y seis capítulos que la conforman y para ello su misión es mantener y optimizar un Plan de Gestión Nacional, iniciado exitosamente en gestiones anteriores y que abarca diez áreas de trabajo, con sus respectivos programas: Transformación curricular, Recertificación, Educación médica continua y a la comunidad, Congreso anual, Jornadas Orientales, Occidentales y Centrales, Jornadas de Residentes de Medicina Interna Proyectos editoriales, Revista

de Medicina Interna, Boletín : Medicina Interna al día, Pagina web, Medios de comunicación social: Facebook, twitter, Instagram, Relaciones interinstitucionales con otras sociedades científicas a nivel nacional e Internacional. Adicionalmente, el Fondo de Previsión Social del Médico Internista ya es una realidad y ofrece una alternativa de protección a sus afiliados. La conformación de FISPEV en (Fundación para la Investigación clínica, salud pública y Epidemiológica en Venezuela), permitirá a la SVMI patrocinar e impulsar la Investigación clínica en nuestro país, siendo su primer proyecto el EVESCAM (Estudio Venezolano de Salud Cardiometabólica), pronto a iniciarse y que evaluará todos los factores de riesgo cardiovascular y metabólico en 15 ciudades de Venezuela, incluyendo los hábitos nutricionales y de ejercicio.

Los resultados obtenidos aportarán a nuestro país una excelente y completa data epidemiológica sirviendo además como plataforma para Proyectos futuros dirigidos principalmente hacia el área de prevención, con énfasis en fomentar el cambio del estilo de vida de la población.

Los espacios de participación está abiertos para que cada vez más los médicos Internistas, residentes de medicina interna, estudiantes de medicina, se incorporen a las actividades de la Sociedad, promoviendo el sentimiento de pertenencia a la misma. El principal propósito de esta gestión es mantener un esfuerzo y trabajo continuo que permita seguir consolidando a nuestra sociedad como la más sólida y ética del país, fomentando la excelencia en el ejercicio de la especialidad para el bien de nuestras comunidades.

Seguimos avanzando a paso firme **“Hacia la Integración nacional de la gestión de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna”**.

Emergencias reumatológicas

Luis Arturo Gutiérrez-González*

Introducción

Según la Asociación Médica Americana (AMA), son emergencias aquellas situaciones que ponen en peligro inmediato la vida del paciente o la función de un órgano. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), emergencia es aquel caso en que la falta de asistencia conduciría a la muerte en minutos, en el que la aplicación de primeros auxilios por cualquier persona es de importancia vital⁽¹⁾.

En cambio el concepto de urgencia según la AMA, es toda aquella condición que en opinión del paciente, su familia, o quien quiera que asuma la responsabilidad de la demanda, requiere una asistencia sanitaria inmediata, pero dicha patología es de evolución lenta y no necesariamente mortal, pero que debe ser atendida en seis horas como máximo, para evitar complicaciones mayores^(1,2).

Al contrario de lo que muchos piensan, las emergencias reumatológicas no son las típicas: artritis sépticas, lumbalgias, ataque de gota, crisis lúpica (exceptuando la que afectan a órganos vitales) y cervicalgias. Las anteriormente señaladas son las llamadas urgencias reumatológicas, las verdaderas emergencias son aquellas que ponen en riesgo de muerte al paciente, con una mortalidad alrededor del 50% (tabla 1), aun cuando se haga la intervención debida.

Tabla 1. Clasificación de las emergencias reumatológicas

- | | |
|----|---|
| 1. | Síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFc) |
| 2. | Síndrome Pulmón-Riñón |
| 3. | Vasculitis del sistema nervioso central (SNC) |
| 4. | Síndrome anti Ro (Lupus neonatal) |
| 5. | Síndrome de activación macrófaga (SAM) |

Síndrome Anti-Fosfolípido catastrófico (SAFc)

El término Síndrome Antifosfolipídico catastrófico (SAFc) es una forma grave y rápidamente evolutiva de SAF que conduce a insuficiencia multiorgánica⁽³⁾. Actualmente, esta entidad se conoce también con el nombre de "síndrome de Asherson"^(4,5). Los pacientes con SAFc tienen en común: evidencia clínica de afectación orgánica múltiple (tres o más órganos), evidencia anatomopatológica de la oclusión de múltiples vasos de pequeño calibre, una minoría también presenta trombosis de los vasos de gran calibre además de la presencia de Anticuerpos Antifosfolipídicos (AAF), los cuales generalmente están en títulos elevados (tabla 2).

Esta entidad representa menos del 1% de todos los pacientes con SAF, la gran mayoría (>90%) son SAF primario, el resto se presenta imbricada con otras enfermedades autoinmunes (SAF secundario), las cuales son por orden de frecuencia: Lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, artritis reumatoide (AR), *lupus-like* y un pequeño porcentaje con rectocolitis ulcerosa (RCU).

La evidencia clínica de oclusión vascular es confirmada por técnicas de imagen: tomografía axial

* Médico internista-Reumatólogo. Member ACP. Servicio de reumatología. Hospital Universitario de Caracas. HUC-UCV

(Angio-TAC), ultrasonografía duplex arterial y venoso, resonancia magnética nuclear vascular (angio-RMN) y/o arteriografía⁽⁶⁾. Es importante siempre que se sospeche esta entidad solicitar funcionalismo renal completo, ya que la afectación renal es una de las primeras en comprometerse se observa un aumento del 50% de la creatinina plasmática, con hipertensión sistémica grave (>180/100 mm Hg) y/o proteinuria (>500 mg/24 horas).

Tabla 2. Criterios de SAF catastrófico. SAFc definitivo

- Evidencia de oclusión del vaso o el efecto de su oclusión, en >3 órganos, sistemas y/o tejidos
- Ocurrencia simultánea del evento o en <1 semana
- Confirmación anatomopatológica de la oclusión de los vasos de pequeño calibre, en por lo menos un órgano o tejido†.
- Presencia de anticuerpos anti fosfolípidos (ACA/Inhibido lúpico) persistente ≠ 6 semanas
- SAFc probable.
- Afectación de dos órganos o sistemas
- Ocurrencia de dos (2) eventos en menos de 1 semana y el tercero antes de la 4 semana
- Los cuatro criterios, excepto la ausencia de confirmación de laboratorio separada por al menos seis semanas debido a la muerte precoz del paciente.

- * Generalmente, hay evidencia clínica de oclusión vascular, confirmada por técnicas de imagen cuando sea apropiado. La afectación renal se define como un aumento del 50% de la creatinina plasmática, hipertensión sistémica grave (>180/100 mm Hg) y/o proteinuria (>500 mg/24 horas).
- † Para la confirmación anatomopatológica deben estar presentes signos de trombosis, aunque en ocasiones puede coexistir con vasculitis.
- ‡ Si el paciente no había sido diagnosticado previamente de SAF, la confirmación de laboratorio requiere que la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos sea detectada en dos o más ocasiones separadas al menos seis semanas (no necesariamente en el momento del accidente trombótico), de acuerdo con los criterios de clasificación del SAF definitivo.

Se sospecha esta enfermedad por lo general en pacientes jóvenes del sexo femenino, gran compromiso sistémico, VDRL (+), trombocitopenia, pancitopenias, anemias hemolíticas muchas veces con COOMBS (+). El frotis de sangre periférica (FSP) es fundamental, ya que puede revelar un pequeño número de glóbulos rojos fragmentados (esquistocitos), los cuales son característicos de la hemólisis microangiopática. Solicitar Tp/TpT en donde se observa que los tiempos de coagulación alargados, recordando que in vitro los tiempos de coagulación están alargados, pero in vivo existe un aumento de la coagulación, por eso ocurre la trombocitopenia^(4,5).

Compromiso de órganos y sistemas en el SAFc

La afectación es multiorgánica, con aparición de trombos a nivel del tronco de la arteria renal o sus ramas, arterias intrarrenales o arteriolas, capilares glomerulares y venas renales, predominando las oclusiones de los pequeños vasos (microangiopatía trombótica). Afectación pulmonar dado por distress respiratorio del adulto (SDRA), algunas veces acompañado por hemorragia intra-alveolar, embolia pulmonar o trombosis de la arteria pulmonar (Tabla 3).

La afectación más temida es la del SNC, la cual se manifiesta como infarto cerebral; dependiendo del área afectada pueden cursar con convulsiones (afectación del temporal). La manifestación del sistema nervioso periférico más frecuente es la mononeuritis múltiple^(5,6).

En el sistema gastro-intestinal puede presentarse con dolor abdominal agudo y/o distensión abdominal; estas dos últimas pueden confundir al médico, dando lugar a intervenciones quirúrgicas de emergencia llamadas *laparotomías en blanco* (ningún hallazgo), también los pacientes con SAFc pueden cursar con perforación esofágica, colitis isquémica, infartos hepáticos y esplénicos. Los pacientes del sexo masculino pueden cursar con infarto testicular presentando dolor escrotal intenso e inflamación e inclusive se ha observado necrosis de la próstata que simula una prostatitis aguda en el hombre y un infarto ovárico en la mujer.

EMERGENCIAS REUMATOLÓGICAS

Tabla 3. Compromiso de órganos y sistemas en el SAFc

Afectación renal 78%

Pulmonar 66%

SNC 56%

Cutánea 50%

Cardíaca 50%

Gastro-Intestinal 38%

Hepática 34%

Suprarrenal 13%

Urogenital 6%

Tratamiento del SAFc

Debido a lo aparatoso del cuadro dado por un paciente gravemente enfermo, las medidas de soporte ofrecidas en la unidad de cuidados intensivos (UCI), son de vital importancia para el control de su enfermedad de base. El manejo multidisciplinario en la UCI comprende la toma de acceso venoso central, línea arterial, soporte ventilatorio, control de la tensión arterial, fluidoterapia y control del desequilibrio hidroelectrolítico^(6,7).

Una vez sospechada la presencia de un fallo multiorgánico debido a un SAFc, se debe iniciar terapia anticoagulante, ya sea con heparina no fraccionada a dosis de ataque (en bolus) de 5.000 unidades seguido de una infusión continua de 1.500 unidades/h con un control estricto de TTPA. Si el curso clínico es satisfactorio y el paciente tolera la vía oral se debe iniciar cumarínicos (warfarina sódica) hasta obtener un INR (razón normalizada internacional) por encima de 3 y menor a 4,5, el uso de heparina de bajo peso molecular como la enoxaparina es también altamente efectiva a dosis de 1mg/kgp/día.

Concomitantemente con la terapia anticoagulante se debe iniciar farmacoterapia con glucocorticoides (GC), iniciados en forma de pulsos, siendo la metilprednisolona (por ser el GC de mayor potencia y de no poseer efecto de primer paso hepático) a dosis de 15-20 mg/kg/día durante 3-5 días, luego reducir dosis del GC a dosis de mantenimiento: 1-2 mg/kg/dosis de metilprednisolona dividido en 3 dosis al día (TID), si el paciente no responde se pro-

cede a asociar Gammaglobulina 400 mg/kg/día por 5 días (Dosis promedio 25-30 gramos/día) cuya velocidad de infusión recomendada es de 0,5ml/Kg/hora, el cual se repite mensualmente una vez que el paciente este fuera de peligro. El uso de citostáticos tipo ciclofosfamida (CYC) la dosis recomendada es de 0,5-1 g/m²SC, siempre en conjunto con la gammaglobulina en aquellos paciente quienes no hayan respondido a la terapia con GC⁽⁸⁾.

En aquellos pacientes gravemente enfermos que no hayan respondido a la gammaglobulina y al uso de CYC, se recomienda realizar aféresis (recambio plasmático) 3-5 días seguidos 100-150ml/min^(8,9).

Síndrome Pulmón-Riñón (SPR)

El término “síndrome pulmonar-renal”, fue descrito por primera vez por Goodpasture en 1919; se utiliza para describir la aparición de la insuficiencia renal en asociación con insuficiencia respiratoria, caracterizada por la glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) y hemorragia alveolar difusa (HAV) secundaria a un proceso autoinmune⁽¹⁰⁾.

Desde el punto de vista fisiopatológico ocurre una inflamación sistémica de pequeños vasos ocasionando una vasculitis de las arteriolas, capilares y vénulas, acompañada de necrosis, infiltración a las paredes vasculares con la consecuente extravasación de eritrocitos al alvéolo pulmonar. Histológicamente se observa en biopsias pulmonares la presencia de capilaritis, y en las biopsias renales la presencia de disrupción del glomérulo, necrosis fibrinoide y formación de semilunas. Al haber daño de las paredes vasculares, existe una extravasación de células inmunes y fibrina en el espacio de Bowman con la consecuente obliteración y pérdida de la función renal^(10,11).

Desde el punto de vista inmunopatológico se han descrito tres entidades: los mediados por anticuerpos (tipo 1), mediado por complejos inmunes (tipo 2) y los pauci-inmunes (tipo 3). Los del Tipo 1 están relacionados con los anticuerpos anti-membrana basal glomerular (Anti MBG), los tipo 2 al lupus eritematoso sistémico (LES) y los tipo 3 a las vasculitis asociadas a los anticuerpos citoplasma de neutrófilos (ANCA)^(11,12).

Las causas más frecuente del SPR en los adultos son las vasculitis asociadas a los Anticuerpos citoplasma de neutrófilos (ANCA) en un 56-77.5 % de los casos, seguidas de los anticuerpos anti-membrana basal glomerular (anti-MBG) que corresponde el 12.5-17.5% de los pacientes. Entre las causas menos frecuentes (<10%) se encuentran: enfermedad doble positiva, vasculitis asociada a SAF, vasculitis asociada a LES y la vasculitis por IgA (Purpura Henoch-Schönlein). En este tipo de patología se deben descartar otras causas menos frecuente de etiología no autoinmune (tabla 4.)

Tabla 4. Causas no autoinmunes de Síndrome pulmón-renal

1. Enfermedad Cardiovascular:

- ICC Insuficiencia cardiaca congestiva
- Enfermedad valvular
- Tumores atriales

2. Daño renal con edema pulmonar

3. Anormalidades hemostásicas:

- Trombocitopenia
- Uremia
- Fármacos Anticoagulantes, trombóticos, plaquetarios o trombolíticos
- Diseminación intravascular diseminada

4. Barotrauma

5. Infecciones:

- Leptospirosis
- Staphylococcus aureus
- Legionella pneumophila
- Hantavirus
- Malaria

6. Fenómenos embólicos:

- Síndrome de Émbolo de Colesterol
- Embolismo graso
- Enfermedad tromboembólica

7. Hipertensión maligna con falla renal y cardíaca

8. Malignidad:

- Primario Pulmonar
- Metastásica

9. Toxinas:

- Intoxicación por Paraquat
- Solventes
- Cannabis (marihuana)
- 'Crack' cocaína

10. Hemosiderosis idipática

11. Linfo-angioliomatosis

12. Hemangiomas Pulmonar-Capilar

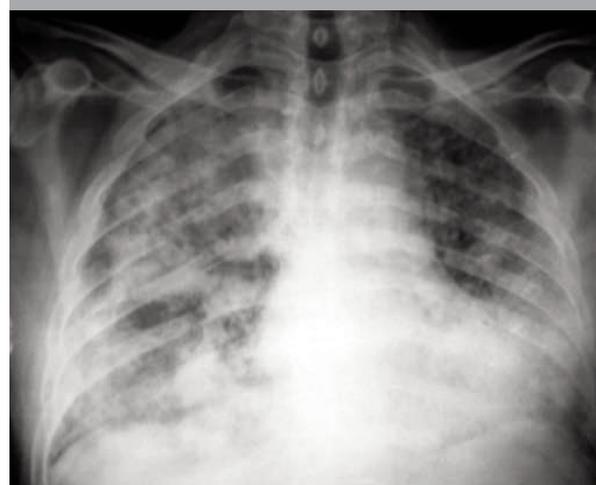
Enfermedad Doble-Positiva en SPR

En pacientes con SPR, existe un subgrupo de pacientes en quienes se encuentran presentes ambos auto anticuerpos, tanto los ANCA como los anti-MBG⁽¹¹⁾. En la literatura médica se han encontrado 5-14 % con ANCA (+) y niveles detectables de Anti-MBG, el otro subgrupo presenta 30-43% anti-MBG con ANCA (+). El tipo de antígeno predominante en los SPR asociados a ANCA es el mieloperoxidasa (MPO) con ANCA positivo en un 82%.

Uno de los biomarcadores encontrados en el SPR para predecir riesgo de muerte es el MPO, que junto a la edad (mayor edad) y requerir hemodiálisis, están asociados a una menor tasa de supervivencia⁽⁹⁻¹¹⁾.

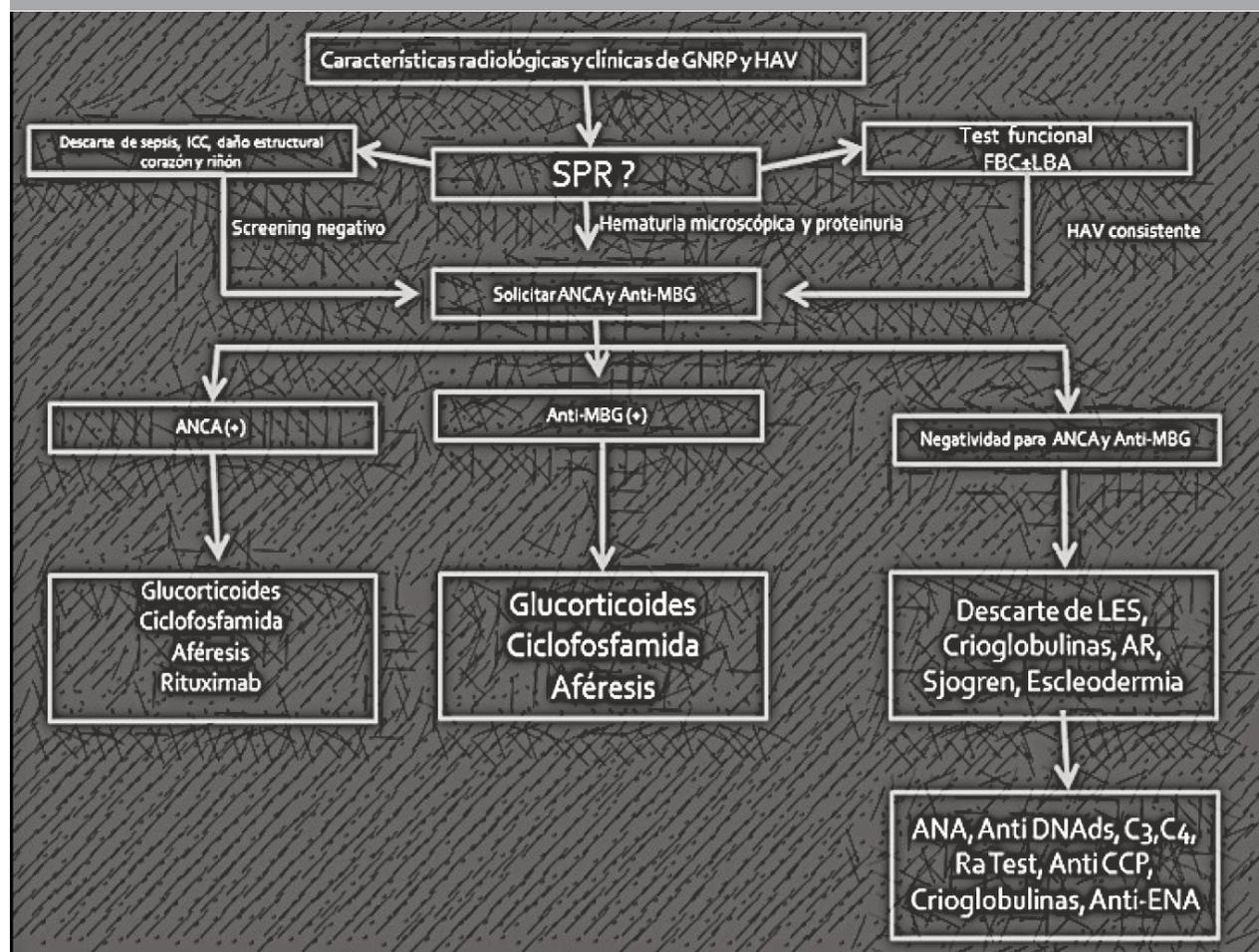
Como ocurre en todas las enfermedades autoinmunes y en especial donde una intervención temprana puede salvar la vida del paciente en los casos de una verdadera emergencia. La radiografía simple de tórax (RxT) es muy sensible, pero no específica para ayudar al diagnóstico de SPR, ya que en menos del 13% de los pacientes con hemorragia alveolar difusa, se evidencia el típico sombreado en parches a veces de carácter universal; esto se debe a que es proceso muy dinámico y las opacidades cambian rápidamente (Figura 1).

Figura 1. De tórax en SPR- Opacidad en parches



Puede ser útil que en pacientes con SPR no existe derrame pleural; si la RxT evidencia derrame pleural la causa del SPR no es autoinmune y posiblemente se deba a ICC o a la sobrecarga de líquidos⁽¹¹⁻¹³⁾.

Figura 2. Algoritmo diagnóstico-terapéutico en SPR



La ecocardiografía trans-torácica puede ayudar en el diagnóstico del edema pulmonar cardiogénico. El uso de TACAR (Tomografía de tórax de alta resolución) es superior a la RxT simple, en detectar la presencia localizada de opacificación de vidrio esmerilado o zonas más confluyentes.

Al examen microscópico si se evidencian cilindros hemáticos, hay que descartar LES, si incluyen células tubulares renales, cilindros hialinos, cilindros celulares epiteliales y mixtos hay que descartar sepsis. En SPR la hematuria suele ser microscópica con presencia de eritrocitos dismórficos (sugere de una fuente glomerular de sangrado).

Tratamiento del SPR

Indudablemente que la terapia con glucocorticoides sigue siendo el principal tratamiento de todas las vasculitis y en especial en las vasculitis

del SPR. La dosis en forma de pulsos sigue siendo la que con mejor resultado se ha obtenido; el fármaco utilizado es la metilprednisolona 15-20 mg/kg/día durante 3-5 días continuos, seguido por la dosis de mantenimiento 1-2 mg/kg/dosis (dividido en tres dosis); concomitantemente el uso de citostáticos tipo CYC (Ciclofosfamida) en dosis recomendada de 0,5-1 g/m²SC⁽¹⁴⁾.

Estudios recientes han demostrado que en las SPR asociado a los Anti-MBG el uso de recambio plasmático (aféresis) por 14 días seguidos 100-150ml/min por 14 días continuos o hasta que desaparezcan los anticuerpos anti-MBG, como lo demostró el estudio PEXIVAS, el cual demostró que el recambio plasmático, redujo la mortalidad y se observó menor tasa de recaídas. En cambio cuando el SPR está asociado a ANCA (+) el uso de la terapias biológicas como el Anti CD20

(Rituximab) a dosis de 350mg m²SC x 4 dosis semanales ha dado buenos resultados^(15,16).

Es importante resaltar que la tasa de recaída en estos pacientes oscila entre un 27-35%, por lo tanto los medicamentos inmunosupresores deben ser mantenidos, entre lo más utilizados se encuentra el metotrexate; la azatioprina y por último micofenolato mofetil⁽¹⁴⁾.

Vasculitis del SNC

El término vasculitis engloba la inflamación del vaso sanguíneo que incluye arterias y venas de todo calibre, el cual conlleva a daño tisular por isquemia con la consecuente activación de la cascada inflamatoria y dicha inflamación conduce a la oclusión del vaso sanguíneo y posterior necrosis. La causa se debe al efecto directo del complejo antígeno-anticuerpo que desencadena una cascada inflamatoria mediada predominantemente por citoquinas Th1⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Las enfermedades reumáticas que producen manifestaciones vasculíticas a nivel del sistema nervioso central y periférico se clasifican así:

1. **Enfermedades del tejido conectivo:** lupus eritematoso sistémico, escleroderma, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, enfermedades mixtas del tejido conectivo y enfermedad de Behcet.
2. **Vasculitis sistémicas necrotizantes:** poliarteritis nodosa, síndrome de Churg-Strauss, poliangeitis microscópica, enfermedad de Kawasaki.
3. **Vasculitis granulomatosas sistémicas:** granulomatosis de Wegener, granulomatosis linfomatoide, granuloma letal de la línea media.

Abordaje diagnóstico en las vasculitis del SNC

Cuando se sospecha una vasculitis cerebral de causa autoinmune, debe existir primero un pre-test alto: predominantemente sexo femenino, jóvenes, sin historia previa de enfermedad cardiovascular, lesiones focales o múltiples observadas por RMN o TC cerebral⁽¹⁷⁾. Siempre se debe descartar la etiología infecciosa, y para ello es importante realizar el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR), donde

se observará pleocitosis a predominio de células plasmocitarias y en menor proporción a predominio de polimorfonucleares (PMN). Es importante conocer los niveles de proteínas en LCR, ya que una disociación cito-proteica (se denomina así cuando en el LCR se encuentra una pleocitosis sin aumento de las proteínas o con un aumento muy discreto), nos puede orientar hacia un proceso autoinmune, pero si la disociación es albuminocitológica, podríamos estar ante un procesos poli-radiculoneurítico como en la esclerosis múltiple o el Guillain-Barré; a través del LCR también se descartan infecciones o neoplasias⁽¹⁶⁻¹⁹⁾.

Los estudios de imagen tipo TC o RMN son de mucha ayuda en las primeras horas en que se instala el cuadro; se ha comentado que existen lesiones sugestivas de vasculitis, como puede ser la mayor afectación en la unión de la sustancia blanca con la sustancia gris, o a nivel parenquimatoso en forma puntiforme o en lesiones focales múltiples⁽¹⁷⁾.

Tabla 5. Aproximación diagnóstica en las vasculitis del SNC

	Reactantes de fase aguda VSG/PCR	Pulsos	Úlceras recurrentes	Anticuerpos
Wegener	↑↑↑↑	Normal	(-)	ANCAc
Behçet	↑↑↑↑	Normal	(-)	(-)*
LES	↑↑	Normal	(+/-)	ANA, Anti DNAds
Sjögren	↑	Normal	(-)	Anti Ro/Anti LA
Takayasu	↑↑↑↑	≠	(+)	(-)

*No asociado a autoanticuerpo pero si al antígeno de histocompatibilidad HLA B-51

La angiografía cerebral sirve para demostrar las estenosis segmentarias de vasos intracraneales. La biopsia leptomenígea y/o parenquimatosa cerebral que demuestre la existencia de inflamación vascular y que permita excluir otros diagnósticos ha caído en desuso por su complejidad y poca sensibilidad⁽¹⁹⁾.

Las imágenes diagnósticas como la resonancia magnética cerebral son sensibles pero no específicas por la naturaleza de las lesiones que comparten muchas características con otras lesiones de sustancia blanca focales de otro origen vascular; lo mismo ocurre con la presencia de atrofia cortical

EMERGENCIAS REUMATOLÓGICAS

incluso atrofia de cuerpo caloso, observadas en algunas enfermedades auto-inmunes como, por ejemplo, la esclerosis múltiple^(17,19,20).

El advenimiento de la tomografía computarizada con emisión de fotón único (SPECT) ha sido de gran ayuda para evaluar el flujo sanguíneo regional cerebral y detectar alteraciones funcionales en aquellas zonas en donde se encontraban lesiones en la resonancia magnética y poder relacionarlas entre sí junto con las manifestaciones neurológicas y extra neurológicas (inflamación de grandes vasos en la enf. de Takayasu). En el caso de las enfermedades autoinmunes, gracias al SPECT, se puede realizar seguimiento en el tiempo antes y después del tratamiento^(16,19,21). Figura 3.



Síndrome anti-Ro (lupus neonatal)

El lupus eritematoso neonatal es considerado como un modelo de adquisición pasiva de enfermedad autoinmune, caracterizada por el paso transplacentario de los anticuerpos maternos anti-SSA/Ro y anti-SSB/La al feto. Los rasgos clínicos característicos del síndrome anti-Ro neonatal son la erupción transitoria, bloqueo cardíaco congénito, disfunción hepatobiliar, disfunción hematológica, neurológica y anomalías pulmonares⁽²²⁾.

Se presenta después de la semana 16 y con mayor frecuencia alrededor de la semana 30 del

embarazo, con una incidencia de 1:15.000 nacidos vivos. Sin tratamiento, la mortalidad *In Utero* es del 23% y al año de edad es del 54%^(23,24).

La presentación clínica en el feto y el recién nacido es la bradicardia; en el momento del nacimiento se evidencian lesiones cutáneas en un 15-25%; la lesión es el eritema anular el cual afecta todo el cuerpo (placas anulares descamativas) y no es el típico eritema malar del LES. La afectación hepática suele ser asintomática, se manifiesta con elevación de las transaminasas, inclusive con hiperbilirrubinemia con patrón colestásico. Estudios de seguimiento han demostrado que una vez alcanzada la adolescencia y la posterior adultez no se ha encontrado persistencia de la enfermedad autoinmune^(22,24).

Tratamiento

Se debe sospechar esta patología en todo paciente en edad reproductiva con presencia de los anticuerpos Anti Ro y Anti LA; al iniciar el embarazo se deben recomendar evaluaciones mensuales en conjunto con el médico gineco-obstetra; durante la evaluación del perfil biofísico se debe estar pendiente de cualquier cambio del ritmo. Si se observa bradicardia *In utero*, se debe cambiar la terapéutica, si la madre estaba recibiendo o no recibiendo terapia corticoesteroides, se recomienda iniciar glucocorticoides fluorados del tipo Dexametasona 4-6mg VO OD, debido a que los halogenados fluorados traspasan la barrera transplacentaria⁽²⁵⁾. Una vez el feto fuera del útero se debe contar con una unidad de cuidados intensivos neonatal para manejo en conjunto con cardiología infantil (Marcapaso definitivo o transitorio).

Síndrome de activación macrofágica (SAM)

La entidad más temida de todas las emergencias reumatológicas es sin duda el SAM, donde la mortalidad es cercana al 70%, siendo muchas veces subdiagnosticada (30% post mortem). Se define como un cuadro clínico agudo y grave de insuficiencia hepática, coagulopatía de consumo y encefalopatía, asociado a la presencia en la médula ósea de macrófagos activados con signos de hemofagocitosis⁽²⁶⁾.

El cuadro clínico se caracteriza por la presencia

de fiebre prolongada en forma de pico >39°C (mínimo 7 días), por melenas, afectación del SNC con por somnolencia, rash y eritema cutáneo en piel, ictericia y linfadenopatías. Es frecuente la hepatoesplenomegalia (tabla 6). Se han descrito SAM en enfermedades autoinmunes: LES, artritis idiopática juvenil, enfermedad Still del adulto, poliarteritis nodosa y enfermedad de Kawasaki⁽²⁷⁾.

Desde el punto de vista inmunopatogénico las histiocitosis reactivas son procesos de activación y proliferación no maligna e incontrolada de los macrófagos-histiocitos, que llevan a un estado de hipercitoquemia. Los últimos estudios de citometría de flujo han reportado un defecto en la función de la células natural killer (NK) con bajo nivel de expresión de perforina⁽²⁷⁾. La activación macrofágica puede ser desencadenada por infecciones (infección por virus Epstein Barr, HIV), drogas (aspirina, drogas anti-retrovirales, sulfazalacina, corticoesteroides, azatioprina incluso postterapia anti-TNFα).

Tabla 6. Criterios diagnóstico en el SAM

Criterios Clínicos

- Fiebre (en forma de picos de 38,5 °C, mínimo 7 días)
- Esplenomegalia
- Linfadenopatías

Criterios de laboratorio

- Citopenias
- Hb <9 gr/dl
- Plaquetas <100.000 mm³
- Neutrófilos <1.000 mm³
- Hipertrigliceridemia > 265 mg/dl
- Hipofibrinogenemia < 150 mg/l
- Hiperferritinemia >500 mcg/l
- Actividad de la NK baja o ausente

Criterio Histopatológico

- Confirmación de hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos.

Terapéutica en el SAM

El protocolo de tratamiento comprende terapia de soporte: vigilancia y monitorización continua en una UCI, corrección del equilibrio hidroelectrolíti-

co, transfusiones de plasma fresco congelado, pancultivos y uso de antibioticoterapia en el caso de que la reactivación sea de causa infecciosa. Es preciso que el tratamiento sea precoz, para evitar la desestructuración de los órganos involucrados. Inicialmente se usó la plasmáfesis, basándose en la presencia de actividad inhibitoria plasmática en la sangre de estos enfermos, pero la mejoría que experimentaban era transitoria, al igual que con la esplenectomía^(28,29). La efectividad de la inmunoglobulina intravenosa (IVIG) ha sido modesta y solo se recomienda su uso posterior a las ocho semanas (su uso previo está contraindicado), la dosis de IVIG es de 500 mg/kg una vez al mes^(28,30).

El tratamiento de elección sigue siendo la ciclosporina por vía intravenosa u oral a dosis de 3-5 mg/kg/día. Se asocia desde el comienzo o 24 horas después si no hay mejoría con la corticoterapia y hasta que se normalicen los parámetros biológicos. La respuesta a la ciclosporina A se debe a que suprime selectivamente la función de los linfocitos T inhibiendo la producción de citoquinas^(27,29).

El trasplante de células hematopoyéticas alogénicas (HCT) parece proporcionar la mejor tasa de curación global en el SAM, aunque aún está por corroborarse la efectividad y seguridad de las nuevas terapias biológicas: Anti IL 1 (canakinumab), Anti CD25 (daclizumab) y la anti-IL6 (tocilizumab)⁽³¹⁻³³⁾.

Consideraciones finales

Los Glucoesteroides (GE) siguen siendo la principal arma para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes. Desde su descubrimiento en la década del 50, se han descrito varios mecanismos de acción, por los cuales los GE inhiben la inflamación y estabilizan las membrana de los lisosomas, disminuyendo la fagocitosis y la opsonización⁽³⁴⁾. Sin embargo muchos de los mecanismos de acción otorgados a estas moléculas son observados a largo plazo (mecanismos genómicos conducentes a transcripción de un Gen anti-inflamatorio).

Existe un mecanismo no genómico que explica por qué son tan efectivos en controlar una crisis vasculítica o de LES. Este mecanismo no genómico incluye el antagonismo de factores de

EMERGENCIAS REUMATOLÓGICAS

transcripción dependientes de la vía de señales JNK (*C-Jun N-terminal kinases*), con el consecuente bloqueo de la cascada de activación de las señales JNK mediante la inhibición de la fosforilación en la serina 63/73 por el receptor de glucocorticoide RG31^(34,35).

Debido a que en las enfermedades autoinmunes el perfil inmunorreumatológico y las biopsias (piel, renal y alveolar entre otras), son fundamentales para esclarecer el diagnóstico, pero conocemos que su procesamiento y posterior resultado pueden tardar >10 días (en algunos casos), sobre todo en la obtención de los anticuerpos anti fosfolípidos (AAF, donde debe haber una corroboración (>6 semanas) por el aumento de falsos positivos en particular en presencia de infecciones (sepsis), se antepone el uso de pruebas de laboratorio de fácil procesamiento y de gran ayuda pero no confirmatorias (los llamados Fast-Lab), entre ellos están: los reactivos de fase aguda, la Velocidad de Sedimentación Globular y la Proteína “C” Reactiva (VSG/PCR), los niveles de complemento C3 y C4 (evaluamos la vía alterna y la vía clásica al mismo tiempo), inclusive factor reumatoide (Ra Test) por nefelometría; su resultado está listo en menos de 2 horas y por supuesto la prueba serológica estándar no treponémica para detectar sífilis VDRL (por su siglas en inglés, Venereal Disease Research Laboratory), el cual por utilizar como substrato antigénico un compuesto fosfolípido formado por cardiolipina-colesterol-leutina, nos ayudaría en tomar una decisión rápida mientras esperamos el resto del perfil inmunorreumatológico.

Puntos finales a tener en cuenta:

- En Casos raros (Difíciles) el interrogatorio debe estar dirigido a : antecedentes personales y/o familiares de autoinmunidad, así como el uso de anticonceptivos orales (ACO), historia de trombosis arterial o venosa, antecedentes de púrpura, artritis reumatoide, lupus, abortos, úlceras gangrenosas.
- Examinar siempre la piel, en búsqueda de lesiones tipo livedo reticularis, Raynaud, pitting ungueal, pápulas de Grottom, alopecia, hemorragias en astilla, Rash Malar,

fotosensibilidad

- Uso de paraclínicos (Fast lab): VSG, PCR, fibrinógeno, procalcitonina, VDRL, C3, C4, Ra Test, COOMBS.
- No retrasar Glucocorticoides e inmunosupresores por infecciones concomitantes.

Referencias

1. Moskop JC, Sklar DP, Geiderman JM, Schears RM, Bookman KJ. Emergency department crowding, part 1—concept, causes, and moral consequences. *Ann Emerg Med.* 2008;53(5):605-611.
2. LaCalle E, Rabin E. Frequent users of emergency departments: the myths, the data, and the policy implications. *Ann Emerg Med.* 2010;19:1010.
3. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol.* 1992;19:508-12.
4. Erkan D, Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, Font J, Piette JC, et al. The long-term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:530-3.
5. Cervera R, Bucciarelli S, Espinosa G, Gómez-Puerta JA, Ramos-Casals M, Shoenfeld Y, Piette J-C, Asherson RA. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Lessons from the “CAPS Registry”. *Ann NY Acad Sci.* 2007;1108:448-56.
6. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, Erkan D, Gómez-Puerta JA, Ramos-Casals M, et al. For the CAPS Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome. Causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum* 2006;54:2568-76.
7. Gutiérrez-González, LA. Síndrome anti-fosfolípido catastrófico. A propósito de un caso. *Archivos del CNER.* Caracas, DC [update Oct 2007; cited april 2013]. Available from: <http://cner.org.ve/pdf/caso1-2007.pdf>
8. Ortega-Hernández OD, Agmon-Levin N, Blank NA, Asherson RA, Shoenfeld Y. The pathophysiology of the catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome: compelling evidence. *Journal of Autoimmunity* 2009;32(1): 1-6.
9. Shapira I, Andrade D, Allen SL, Salmon JE. Brief report: induction of sustained remission in recurrent catastrophic antiphospholipid syndrome via inhibition of terminal complement with eculizumab. *Arthritis Rheum* 2012; 64(8):2719-2723.
10. West SC, Arulkumaran N, Philip W Ind, Pusey CD. Pulmonary-renal syndrome: a life threatening but treatable condition. *Postgrad Med J* 2013;89:274-283.
11. Lee RW, D'Cruz DP. Pulmonary renal vasculitis syndromes. *Autoimmun Rev* 2010;9:657-60.
12. Booth AD, Almond MK, Burns A, et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2003;41:776-84.
13. Bagshaw SM, Langenberg C, Wan L, et al. A systematic review of urinary findings in experimental septic acute renal failure. *Crit Care Med* 2007;35:1592-8.
14. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 363:211-20.
15. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2180-8.
16. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of ANCA-associated vasculitis: a multicentre randomised controlled trial—PEXIVAS 2010; <http://www.bctu.bham.ac.uk/pexivas>.
17. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, Christianson TJ, Huston

- J 3rd, Meschia JF, et al. Primary CNS vasculitis with spinal cord involvement. *Neurology*. 2008; 70(24 Pt 2): 2394-400.
18. Scolding NJ, Jayne DR, Zajicek JP, Meyer PAR, Wraight EP, Lockwood CM. The syndrome of cerebral vasculitis: recognition, diagnosis and management. *QJM*. 1997; 90: 61-73.
 19. Oku K, Atsumi S, Furukawa, et al. Cerebral imaging by magnetic resonance imaging and single photon emission computed tomography in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *Rheumatology* 2003; 42: 773-777.
 20. Jennings J, Sundgren P, et al. Value of MRI of the brain in patients with systemic lupus erythematosus and neurologic disturbance. *Neuroradiology* 2004; 46: 15-21.
 21. Nuñez-Sotelo CM, Gutiérrez-González LA, Rodríguez MA. Rapid, complete and sustained response to corticosteroids and pulse cyclophosphamide therapy in a patient with behçet and central nervous disease. *Maedica* 2012;7(4):348-51.
 22. Tincani A, Rebaioli CB, Taglietti M, Shoenfeld Y. Heart involvement in systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome and neonatal lupus. *Rheumatology*. 2006;45:8-13.
 23. Buyon JP, Waltock J, Kleinman C, Copel J. In utero identification and therapy of congenital heart block. *Lupus*. 1995;4:116-21.
 24. Friedman DM, Rupel A, Buyon JP. Epidemiology, etiology, detection, and treatment of autoantibody-associated congenital heart block in neonatal lupus. *Curr Rheumatol Rep*. 2007;9:101-8.
 25. Brucato A, Frassi M, Franceschini F, Cimaz R, Faden D, Pisoni MP, et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counter immunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1832-5.
 26. Janka GE. Haemophagocytic syndromes. *Blood Reviews* 2007; 21: 245-53.
 27. Grom AA, Mellins ED. Macrophage activation syndrome: advances towards understanding pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22:561.
 28. Ravelli A, De Benedetti F, Viola S, Martini A. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis successfully treated with cyclosporine. *J Pediatr* 1996; 128: 275-8.
 29. Billiau AD, Roskams T, Van Damme-Lombaerts R, et al. Macrophage activation syndrome: characteristic findings on liver biopsy illustrating the key role of activated, IFN-gamma-producing lymphocytes and IL-6- and TNF-alpha-producing macrophages. *Blood* 2005; 105:1648.
 30. Tristano AG, Casanova-Escalona L, Torres A, Rodríguez MA. Macrophage activation syndrome in a patient with systemic onset rheumatoid arthritis: rescue with intravenous immunoglobulin therapy. *J Clin Rheumatol* 2003;9(4):253-8.
 31. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:2396-2406.
 32. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:2385-2395.
 33. Christy Sandborg, M.D., and Elizabeth D. Mellins, M.D. A new era in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367:2439-2440
 34. Stocklin E, Wissler M, Gouilleux F, Groner B. Functional interactions between Stat5 and the glucocorticoid receptor. *Nature*. 1996;383:726-8.
 35. Adcock IM. Molecular mechanisms of glucocorticosteroid actions. *Pulm Pharmacol Ther*. 2000;13:115-26.

Razones Institucionales para pertenecer a la Sociedad Venezolana de Medicina Interna

*Israel Montesdeoca**

“La Medicina es tan difícil como la vida, porque ambas deben comprender la existencia total del hombre” I.M

Introducción

Existen diferentes y variados factores y eventos que influyen en forma diacrónica en el desarrollo y progreso de una determinada ciencia; esta misma puede estar en relación a la salud del individuo o de la colectividad.

Por lo tanto, el análisis de esa ciencia de la salud, es determinada por sus características, que a través del tiempo, dieron, como resultado a la medicina, considerada como una derivación de una trayectoria del conocimiento sobre la salud del hombre que va desde lo empírico hasta llegar a los más grandes de todos los conocimientos científicos y tecnológicos de la época contemporánea.

Las instituciones científicas y la academia universitaria en todos los países tuvieron la perspectiva de entender el sentido esencial de la medicina, como una ayuda inexorable para el hombre afectado en su integridad y constituirse en una profesión, que por los adelantos humanísticos, de la ciencia y de la tecnología, se ha organizado para el estudio total del hombre, con dos componentes fundamentales; como análisis de la

alteración orgánica, pero también como ciencia de lo humano y del sufrimiento.

La dimensiones de la Medicina con esas dos concepciones intrínsecas de la misma; hizo posible el interés de los médicos por profundizar en lo más variados aspectos de ella, la forma omniscientes de sus objetivos y el interés inmenso de ayudar al hombre enfermo y a la colectividad a la que pertenece y como consecuencia emergió el interés por dedicarse solo a algunos de sus facetas debido a la complejidad cada mayor de la profesión.

Desde el siglo XIX, época de oro del desarrollo clínico y científico de la medicina, donde el pináculo del conocimiento se hizo inalcanzable, surge por primera vez la necesidad por parte del médico de asociarse y comprometerse con la responsabilidad del dominio sobre determinadas enfermedades de órganos y sistemas, dando como resultado al reduccionismo médico, constituyéndose en el 1º paso hacia la especialización.

Se consideró como un avance, ya que la fragmentación, permitía una mayor posibilidad de ayudar a determinado clase de pacientes.

Surgen así los especialistas, como ejemplo y resultado de los avances de las investigaciones en el campo médico.

Los médicos con esas inquietudes y características y por razones de una inmensa consideración humana como es poseer un sentido gregario y tener objetivos comunes hacen posible, a finales del siglo XIX y comienzos del XX el nacimiento de los

* Internista, Profesor Titular, Hospital Universitario de Caracas, Venezuela

cenáculos de las especialidades que reuniendo intereses múltiples como fueron: los conocimientos científicos, los académicos y económicos, se fundan las denominadas Sociedades Científicas por especialidades⁽¹⁾.

Rasgos históricos de la primera doctrina de la medicina Interna

El ímpetu del surgimiento de las especialidades médicas en el periodo mencionado y como consecuencia de las específicas sociedades, que tomaron su designación de acuerdo al órgano o sistema enfermo y para la cual se entrenaban los médicos, se produjo un cambio en la concepción fenomenológica de la práctica de la medicina, de una acepción más general en todos los actos médicos, donde el hombre era la motivación más importante y era lo que la genial gente griega practicaba y proyectaba por muchos siglos hasta llegar a los acontecimientos imponderables de la iniciación de la investigación clínica por Pasteur, Claude Bernard y la aparición de un magnánimo ejemplo clínico como fue la escuela de Neurología clínica fundada por JM Charcot, que representó el más extraordinario simbolismo académico y de estímulo para el crecimiento indetenible de un novedoso reduccionismo y del pensamiento filosófico de la ciencia predominante de la época, como fue el positivismo.

Favorablemente a finales del siglo XIX, en 1882, aparece por 1ra vez el término de medicina interna (*innere medizin*), con motivo de la realización del 1º Congreso, en Alemania (Wiesbaden) de esta especialidad naciente.

Dos grandes médicos internistas, Friedrich Von Frerichs y Ernst Victor Leyden, fueron los promotores de ese glorioso evento. Ellos consideraron como indispensable contraponer una posición científica y humana a la fragmentación de la medicina, que estaba subyugada por una orientación totalmente dirigida a órganos enfermos. Lograron caracterizar los componentes y bases doctrinarias, al considerar los fenómenos clínicos en una unidad del organismo, evitando la divisibilidad del hombre, y que si bien se pueden explicar los cambios ocurridos en el paciente a través de las ciencias básicas, no obstante la doctrina de la especialidad

trata de establecer un lazo espiritual a los fines de mantener y cultivar concretamente el infinito concepto de la unidad del organismo propio de la especialidad de la Medicina Interna⁽²⁾.

La existencia poderosa de las otras especialidades, requería en ese momento establecer un sentido coherente entre la parte humana de la medicina y los prodigiosos avances científicos de la época; como fueron las altas cúspides de desarrollo de la patología, la microbiología, la fisiopatología, la bioquímica. No se podía perder la perspectiva de la totalidad e indivisibilidad del ser humano y ejercer la actividad clínica a la par de la patología y sus ramas anexas.

No se debe considerar el término “Interna”, como algo referente a lo visceral, era que cualquier patología o enfermedad está influenciada por factores internos o externos, sean ellos genéticos, ambientales, psicológicos, humanos o dermatológicos; todos ellos hacen que el organismo reaccione “internamente”. No se escapa de esta concepción el amplio espectro de las manifestaciones de los cambios sociales del hombre que padece un sufrimiento propio de la totalidad y que el nuevo médico internista conozca que la única manera de interpretar y entender las multidimensionales quejas del hombre es a través de un microcosmo interno, pero imposible de separarlo del macrocosmo externo.

Como resultado del análisis anterior la denominación de la especialidad como Medicina Interna, contiene dos significados profundos: conceptual y doctrinario que llevan indefectiblemente tanto a una concepción holística y esencialmente humana.

La designación con el nombre de Medicina Interna se extendió por las escuelas Médicas de Europa, pero se continuaron usando los términos de patología interna en Francia y Medicina Clínica de España.

La definitiva consolidación de la especialidad como numen de la integralidad ocurre cuando emerge una figura estelar y excepcional de la Medicina Interna y en particular como lo fue Willians Osler, egregio adalid de la medicina del hombre enfermo como totalidad con su pensamiento supo sabiamente pregonar, enseñar y aplicar todas las premisas de la

RAZONES INSTITUCIONALES PARA PERTENECER A LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA

escuela griega y expresaba que la medicina moderna era el producto del intelecto de ese genial cenáculo, creando una ciencia positiva y racional. Osler decía en sus pensamientos que lo más perfeccionado e incommensurable para el médico en su entrenamiento era el “conocimiento del hombre” con un alto contenido de humildad⁽³⁾.

En resumen, 3 fueron los periodos donde la medicina interna tuvo sus prodigiosas y eternas raíces:

- 1) La escuela griega que transformó la medicina empírico-mitológica, en una auténtica ciencia clínica.
- 2) La escuela alemana, que al introducir el término de Medicina Interna, provocaba una transformación y leyenda en la práctica de la medicina al considerar la totalidad del hombre enfermo.
- 3) La escuela y doctrina médica casi universal, creada por el genio para crear el simbolismo de la integralidad a través del conocimiento del hombre, como lo fue Williams Osler.

Orígenes de los Principios de la Medicina Interna en Venezuela

Durante casi todo el siglo XIX en el país no hubo ninguna referencia de la especialidad como fue concebida por la escuela Alemana. En 1827, con la fundación de la Facultad de Medicina por José María Vargas, se mencionaba el término de patología interna (Carlos Arvelo publica un libro con esta terminología). De 1888 al 1891 ocurre un hecho trascendental para la Medicina Nacional y fue la fundación y apertura del Hospital Vargas de Caracas⁽⁴⁾.

En 1895 se funda la Catedra de Clínica Médica y con dicha ocasión, Santos Aníbal Dominici dicta la lección inaugural, y que al ser leída en el presente, se percibe que ya para la época y por evidencia de ese documento, que se pregonaba la necesidad de considerar al enfermo como un todo. En la misma era y en la mitad siglo XX, Riskey, Razetti se referían ya a la Medicina Interna como especialidad, aunque predominaba la concepción de considerar a la Clínica Médica, como la especialidad para distinguirla de la parte quirúrgica⁽⁵⁾.

La razón ineludible por la cual todo los médicos de la época y aquellos que se formaban en el Hospital Vargas, no mencionaban el término de medicina interna, era por recibir la influencia de la medicina europea y traían de esas latitudes la idea de la clínica médica, pero indudablemente, poseían la misma doctrina de la Medicina Interna.

El primer gran paso que se da en el país, para llegar al conocimiento de lo que es la Medicina Interna sucede en 1949-50, cuando Leopoldo García Maldonado que fungía de director de hospitales del M.S.A.S, trajo por contrato al Internista alemán Henrich Berning, quien ingresa al Hospital Central de Valencia, recién inaugurado y lo acompaña en sus iniciales labores el Dr. Adolfo Starosta, poco conocido por los internistas venezolanos, pero considerado por quienes lo conocimos, como uno de los paladines más destacados en la práctica de la especialidad⁽⁶⁾.

Con la llegada de otros médicos Internistas formados en Norteamérica y con la influencia osleriana, confluyeron varios factores para que en forma progresiva la idea, concepto y doctrina de la M.I fuese cada vez más aceptada proporcionando así más consolidación a la especialidad y la siembra de la semilla de lo que sería ella en el futuro para toda la comunidad médica venezolana.

Resultado de un movimiento transformador hacia la Especialidad de Medicina Interna

Entre 1950 al 1956 surge un movimiento médico en favor del desarrollo de una especialidad que tenía facetas y características diferentes a la Clínica Médica, aunque esta se acercaba en sus principios a la Medicina Interna.

Ese movimiento tiene su núcleo y sede en el Hospital Vargas, institución matriz de los más grandes avances de la medicina moderna venezolana.

En el año 1956, una pléyade de hombres profesionales de distintas especialidades sobresalientes y liderados por 4 figuras estelares de la medicina venezolana, como fueron José Ignacio Baldo, Henrique Benaim Pinto, Augusto León y Otto Lima Gómez, tuvieron la capacidad de aglutinar las

inquietudes de esos colegas de otras especialidades, para comprender las razones históricas, académicas y por supuesto la necesidad nacional de reunirlos⁽⁷⁾.

Ese objetivo gregario, se cumple cuando 90 médicos internistas y de otras especialidades dan el gran paso el 18 de abril de 1956, de fundar la Sociedad Venezolana de Medicina Interna y constituirse inexorablemente en la proyección incommensurable de una nueva forma de la práctica de la medicina⁽⁸⁾.

Toda la grandiosa y gloriosa historia de la SVMI, la ubican por sus logros en la excelencia como una de las más excelsas e importantes sociedades científicas del país.

Los objetivos a lograr por su doctrina y de mejorar la atención médica en latitud nacional, no hubieran sido posibles, sin el nuevo esfuerzo de los destacados médicos mencionados anteriormente quienes concibieron, la necesidad nacional de formar nuevos internistas. En este empeño la figura de J.I. Baldó fue esencial, pues consideraba al médico Internista el factor fundamental para transformar los departamentos médicos en los Hospitales del país, que adolecían de grandes males científicos y administrativos de sus departamentos y así se iniciaron los postgrados de M.I. Favorable y coincidentalmente en mayo de 1956, se abre el Hospital Universitario de Caracas, sede de grandes avances y en el Hospital Vargas se inician los cursos de postgrado en el año 1959.

Los resultados fueron y son de una consistencia extraordinaria. Se fundaron y abrieron cursos de post-grado en casi todos los Hospitales Universitarios del país y con una extensión actual en instituciones no Universitarias. Los Internistas formados, a través de más de 30 cursos, son reconocidos como figuras esenciales para todas las instituciones de salud y han dejado una huella indeleble, académica, científica, humanística, ética; reconocida no solo por la comunidad médica, sino esencialmente por la colectividad; pero pregonando siempre sus principios doctrinarios, que han incrementado el prestigio de la especialidad y que la SVMI, se ha tomado la responsabilidad a través de las excelentes

y progresistas gestiones de los diferentes Juntas Directivas y de sus 16 capítulos actuales. El internista no puede separarse en su definición de la que puede aplicarse a la especialidad. El pensamiento pináculo de su acción es acercarse al paciente con altruismo, humildad y compasión⁽⁹⁾.

Progresos y Vigencia de la Doctrina de la M.I

Por el artículo 2 de los estatutos, son extensamente conocidos los principios doctrinarios, sin embargo el contenido de ellos debe ser permanentemente recordado. El médico Internista debe estudiar con profundidad el sufrimiento, la atención médica debe ser de alta calidad, prepararse en prevención, su práctica debe estar signada por el altruismo y la humildad, recordar que el paciente debe ser analizado como un todo y que las sumas de las partes, no son iguales a la totalidad, que el hombre y la enfermedad son indivisibles y por lo tanto la visión holística, solo se logra por una óptima relación médico-paciente, debe mantener una visión y acción de la especialidad de por vida, debe mantener los preceptos del profesionalismo como son. El conocimiento, la ética, su preparación y su altruismo hacia el individuo y la colectividad⁽¹⁰⁾.

La M.I, contemporánea tiene fuerza doctrinaria y académica sustentada por pensamientos modernos por profesores como Carlos Moros Ghersi, HernanWuani, Ramón Castro, Eddie Kaswan y tantos internistas de anteriores y nuevas generaciones que le han dado a la M.I el prestigio de ser una de las especialidades más importantes en la atención médica en todas sus versiones.

El pensamiento del gran maestro H.Benaim Pinto^(7,11) sigue vigente y es un modelo imperecedero, es una guía de la excelencia en nuestra diaria práctica.

Un ideario de diaria aplicación y que puede ser de por vida, nos provee para recordar la esencia del internista y poder decir que cumplimos con la competencias exigida por la especialidad. Recordar que la ciencia es importante cuando Marie Curie decía “En ciencia nosotros estamos más interesados en las cosas, no en las personas” en cambio los internistas decimos “EN MEDICINA, NOSOTROS ESTAMOS MAS INTERESADOS EN

RAZONES INSTITUCIONALES PARA PERTENECER A LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA

LAS PERSONAS Y NO EN LAS COSAS". Esto diferencia la ciencia y la medicina.

Las dimensiones totales de la M.I se confunden con las de su ejecutor: el internista y deben tener un trasfondo filosófico⁽⁷⁾.

Razones y beneficios al ser miembro de la SVMI

El hacer conocer todas las premisas anteriores, nos permite establecer como nueva iniciativa enumerar y analizar en forma sintética, cuales son los beneficios que obtiene un médico internista al incorporarse como miembro de la sociedad, ya que ellas son el resultado de las distintas gestiones de las Juntas directivas y de los capítulos, haremos mención de los más importantes.

Se hace a continuación una selecta consideraciones sobre como la SVMI, apoya en forma amplia a todos sus miembros, con la única meta de hacerlos poseer cada vez más competencia y constituirse en un genuino representante de la SVMI en sus amplias actividades y gestiones.

Los antecedentes históricos mencionados dan una completa interpretación de cómo fueron los orígenes y raíces y evolución de esta sociedad y cuyos resultados a través de sus objetivos y misiones han podido transformarla en una sociedad con gran responsabilidad para formación permanente de sus miembros y que por conclusión origina las razones institucionales que estimulan cada vez más pertenecer orgullosamente a ella.

Esas razones tienen por sedimentación académica un gran aspecto, como son las estelares cualidades del Internista y que merecen ser mencionadas como frutos intemporales de su ético ejercicio y que hacen que la SVMI, se responsabilice en cumplirlas⁽¹²⁾. Ellas son:

- Los miembros obtienen un óptimo apoyo y respaldo científico y académico en sus actividades.
- Se le proporciona un mejor desarrollo personal en la práctica de la especialidad al obtener actualizaciones en sus aspectos integrales.

- Se estimula al lograr optimización del profesionalismo, al poder conjugar lo científico, el conocimiento, lo ético y la proyección a la comunidad.
- Tener grandes posibilidades de participar como expositor en las diferentes actividades como son las jornadas, congresos y tener la oportunidad de socializar con colegas amigos y hacer posible intercambios de ideas y opiniones
- Recibir información electrónica o impresa a través de las publicaciones: de la revista de la sociedad, boletines, publicaciones anuales consensos con otras sub especialidades.
- Participación en los programas de gestión de la sociedad al poder ser miembros de juntas directivas.
- Poder pertenecer a un fondo de retiro que le hará más fácil y mejorar sus condiciones de jubilación.
- Ser seleccionado por la sociedad para realizar pasantías médicas de entrenamiento en el país o una institución extranjera, cuando se cumple con los requisitos establecidos.
- Recibir premios, reconocimientos por las actividades Profesionales de la especialidad y de voluntariado.
- Altas posibilidades de pertenecer a otras sociedades científicas de MI como Solami, Sociedad Internacional de MI, ACP.
- Incrementar las destrezas y habilidades de sus miembros con pasantías programadas en Institutos médicos nacionales.
- Asesorar a sus miembros en el desarrollo de anteproyectos de investigación clínica.
- Asesorar a sus miembros en relación a la solución de problemas éticos que se le puedan presentar en sus ejercicios de la especialidad.
- Asesorar a sus miembros para instruirlos en la recertificación como una necesidad.

Las fortalezas que tiene la SVMI harán posible en el futuro y debido a su extensa y progresiva gestión a que surjan nuevos beneficios para sus miembros y para tales circunstancias la SVMI, tiene una

tribuna abierta permanente para recibir opiniones que refuercen, lo más selectos objetivos y misiones y llevar a la práctica la excelencia de sus miembros, pero el concurso de estos hacia la sociedad se hará mas portentoso y recordar “que la gran tragedia del humano es cuando ignora el inmenso poder de su esencia para desarrollarse por sí mismo” I.M.; O como expresaba Sartre “El destino del hombre está dentro de sí mismo”.

Referencias

1. Lain Entralgo P: historia de la medicina. Barcelona. Salvat editores. 1981.
2. Moros Ghersi CA Concepción de la fenomenología en el origen del nombre de medicina interna, su progresión en el ejercicio actual de la especialidad. med intern; 1987; 3(1-2): 3-11.
3. Silverman ME , murray T , Bryan CS. philadelphia. the quotable Osler. ACP. 2003.
4. Chacín L. 100 años del hospital vargas. historia cronológica y significacion nacional. hospital Vargas editores, Caracas 1992.
5. Santos Dominici A leccion inaugural de la cátedra de clínica médica. gaceta médica de Caracas 1895; 2(18) 161-165.
6. Historia y doctrina de la medicina interna. ediciones de la SVMI. 2003.
7. Benaim Pinto H. doctrina de la medicina interna. arch hosp Vargas. 1967; 9 (1) : 155-170.
8. Montesdeoca i , Leamus a, Kaswan e, Armas p. historia y biografía documentada de la SVMI. med intern 2006; 22 (2): 82-104.
9. Montesdeoca i . la medicina interna: una especialidad de todos los tiempos. med intern. 2011; 27(3) :164- 178.
10. SVMI. estatutos actualizados de la SVMI. Mérida, octubre 2008.
11. Benaim Pinto H. mesa redonda sobre patología funcional. primeras jornadas de medicina interna. arch hosp vargas. 1967; ix , 1-2: 89-110.
12. Patiño M. J. medicina interna integral (médico del adulto) y la especialización 2003; 19 (1): 27-28.

I. Liquen plano en lengua:

*Carlos E. Fernández R.**

Paciente femenina de 47 años sin antecedentes importantes de que consultó por presentar de 6 meses de evolución placas blanquecinas en lengua y mucosa oral y labios, dolorosas que tendían a ulcerarse.

La biopsia informó: liquen plano.

El liquen plano puede comprometer la mucosa oral exclusivamente como es el caso de esta paciente, la causa es desconocida en ocasiones se asocia a fármacos o infección por virus de hepatitis C.



II. Metástasis cutáneas de colangiocarcinoma

Carlos E. Fernández R.,
Glenda Cortez de Castro***

Paciente femenina de 63 años sin antecedentes importantes que consultó por presentar úlcera de 1 mes de evolución en cuero cabelludo, de bordes elevados, no dolorosa, y lesión nodular eritemato-violácea, de 0,5 x 0,5 cm, de consistencia dura, no dolorosa en cara; concomitantemente pérdida de peso de 10 kg . La biopsia de la úlcera reportó adenocarcinoma metastásico.

El estudio de la paciente confirmó la existencia del tumor primario en las vías biliares colangiocarcinoma.

Las metástasis cutáneas se presentan en aproximadamente un 2% de los procesos tumorales. La aparición de metástasis cutáneas a distancia en el colangiocarcinoma es infrecuente.



* Internista. Servicio Medicina Interna Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Caracas, Venezuela.

* Internista. Servicio Medicina Interna Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Caracas, Venezuela.

** Dermatóloga. Centro Médico Loira, Caracas, Venezuela.

Tratamiento antihipertensivo diurno y nocturno. Efecto en la función endotelial de pacientes con patrón non-dipper

Sady Benzaquén M., Yaneth Colmenarez, Carlos Fernández**

Resumen

Objetivo: Analizar el efecto del tratamiento antihipertensivo diurno y nocturno sobre la función endotelial en pacientes con patrón non-dipper identificados en la consulta de la Unidad Cardiometabólica del Departamento de Medicina Interna del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo durante el segundo cuatrimestre (Mayo – Agosto) del año 2012. **Métodos:** Se realizó un estudio abierto, prospectivo, descriptivo y analítico durante un período de 8 semanas comparando la respuesta de la hiperemia reactiva y microalbuminuria con el horario de administración del tratamiento antihipertensivo, independientemente del tipo y número de drogas utilizadas. La muestra fue constituida por pacientes hipertensos con patrón non-dipper sin otras comorbilidades que fueron diagnosticados en la Unidad Cardiometabólica del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo durante el segundo cuatrimestre del año 2012. **Resultados:** La media de edades fue $57,84 \pm 5,01$ DE para el grupo diurno y $55,07 \pm 3,77$ DE para el grupo nocturno. Predominó el sexo femenino 69,23% y 92,3% respectivamente. Se observó mayor caída sistólica y mayor cambio de patrón non-dipper a dipper en el grupo con tratamiento nocturno que en aquel con tratamiento diurno ($p=0,016$ y $p=0,011$ respectivamente). No se observaron diferencias significativas con el resto de las variables.

Conclusiones: Se demostró una relación estadísticamente significativa entre la administración nocturna del tratamiento antihipertensivo y la caída nocturna de presión sistólica, condicionando el cambio del patrón non-dipper a dipper.

Palabras clave: hipertensión, non-dipper, hiperemia reactiva, microalbuminuria.

Abstract

Objective: To analyze the effect of diurnal and nocturnal anti-hypertensive treatment on endothelial function in patients with a non-dipper pattern identified at the Cardio-metabolic Unit of the Internal Medicine Department, Military Hospital Dr. Carlos Arvelo, Caracas, Venezuela during the second quarter (May – August) of 2012. **Methods:** An open-label, prospective, descriptive and analytical study, was conducted over a period of 8 weeks comparing the reactive hyperemia and microalbuminuria to the schedule of administration of the anti-hypertensive treatment, regardless of the type and number of drugs used. The sample was composed of hypertensive patients with a non-dipper pattern without other comorbidities who consulted at the Cardiometabolic Unit of the Internal Medicine Department at the Military Hospital Dr. Carlos Arvelo during the second quarter of 2012. **Results:** The average age was 57.84 ± 5.01 SD for the daytime group and 55.07 ± 3.77 SD for the nocturnal group. Females were predominant over males with 69.23% and 92.3% respectively. There was a greater systolic drop and a greater change from non-dipper to a dipper pattern in the group receiving nocturnal treatment than in the diurnal group ($p=0.016$ and $p=0.011$ respectively). No significant differences were observed in the rest of the

** Servicio de Medicina Interna, Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, Caracas, Venezuela.

TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO DIURNO Y NOCTURNO. EFECTO EN LA FUNCIÓN ENDOTELIAL DE PACIENTES CON PATRÓN NON-DIPPER

variables. Conclusions: There was a statistically significant relationship between the nocturnal administration of anti-hypertensive treatment and the night systolic pressure drop, conditioning a change from non-dipper to a dipper pattern.

Key Words: *hypertension, non-dipper, reactive hyperemia, microalbuminuria.*

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es considerada una patología de etiología multifactorial en la que intervienen múltiples variables dependientes e independientes inherentes al individuo, su estilo de vida y su carga genética. Afecta aproximadamente a 50 millones de personas en los Estados Unidos y 1 billón en todo el mundo⁽¹⁾. Según el estudio CARMELA⁽²⁾ Venezuela se ubicó en el segundo puesto en relación a la prevalencia de HTA en la población, siendo Barquisimeto la ciudad modelo que intervino en dicho estudio; así mismo, la mortalidad por causas cardiovasculares para el año 2006 fue del 34,2% con una prevalencia aproximada de HTA del 80% que incluye todos los factores de riesgo evidenciados en el estudio CARMELA⁽²⁾. Datos del Estudio Framingham sugieren que los individuos normotensos mayores de 55 años tienen un 90% de probabilidad de riesgo de desarrollar HTA.

Para individuos entre 40 y 70 años, cada incremento de 20 mmHg en la presión arterial sistólica (PAS) o 10 mmHg en la presión arterial diastólica (PAD), duplica el riesgo de sufrir EVC en todo el rango de PA desde 115/75 hasta 185/115 mmHg⁽¹⁾.

La terapia antihipertensiva se ha asociado con reducciones en la incidencia de ictus de 35-40%, de infarto de miocardio de 20-25% e insuficiencia cardíaca en más del 50%, y se estima que en aquellos pacientes con HTA en estadio 1 y factores de riesgo adicionales, que consigan una reducción sostenida de 12 mmHg durante 10 años, se evitará una muerte por cada 11 pacientes tratados. En presencia de EVC o daño en órganos diana, se requieren sólo 9 pacientes a tratar para evitar una muerte⁽¹⁾.

Desde hace ya más de 30 años, el uso de dispositivos para el registro y monitoreo ambulatorio y

no invasivo de la presión arterial (MAPA) ha permitido identificar los cambios circadianos de la PA los cuales, en sujetos sanos; esencialmente constan de múltiples variaciones diurnas acordes a las actividades desempeñadas por cada individuo, seguidas de un descenso de la PA cuantificado entre el 10% y el 20% de la PAS y PAD diurnas y posteriormente, un pico matutino en relación al cambio de estado sueño-vigilia. La caída normal de la PA durante el sueño recibe el nombre de patrón "dipper". Los estados patológicos del ritmo circadiano de la PA se encuentran asociados a los trastornos en la caída de la misma durante el sueño, encontrando los términos "non-dipper" cuando la caída es > 0% y < 10%, "over-dipper" cuando la caída es > 20% y "riser" cuando en lugar de ocurrir una caída en la presión arterial ocurre un incremento de la misma durante el sueño^(3,4). El patrón non-dipper se ha mostrado vinculado a hipertensión arterial secundaria y a un aumento significativo del riesgo cardiovascular en los pacientes afectados independientemente de los factores de riesgo presentes⁽⁵⁾.

El endotelio es un tejido funcionalmente complejo cuyo factor relajador predominante es el óxido nítrico (NO)⁽⁶⁻⁸⁾ y en muchos casos, al momento del diagnóstico de HTA ya están presentes daños a órgano blanco que tiene como denominador común la disfunción endotelial. Estudios recientes han demostrado que existe evidencia de disfunción endotelial mucho antes de detectar elevaciones de las cifras tensionales^(6,9).

Actualmente se define disfunción endotelial como la imposibilidad del vaso sanguíneo de aumentar su diámetro en respuesta a un estímulo conocido como consecuencia de una insuficiente generación de agentes vasodilatadores en el endotelio⁽¹⁰⁾. El endotelio disfuncional promueve la agregación plaquetaria a través de una menor disponibilidad de NO y favorece la trombosis a través de la alteración de la relación entre activador del plasminógeno versus su inhibidor endógeno.

En las últimas dos décadas se han demostrado cómo factores de riesgo coronarios clásicos (dislipidemia, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, etc.), así como otros factores de riesgo

emergentes asociados a aterogénesis (homocisteína, radicales libres de O₂, infecciones crónicas, mecanismos inflamatorios y déficit estrogénico), son capaces de activar y/o lesionar las células endoteliales alterando sus funciones. Diversos estudios clínicos han probado que la disfunción endotelial secundaria a la presencia de factores de riesgo cardiovascular, ocurre en la microcirculación y en la circulación periférica⁽¹¹⁾. La modificación de los factores de riesgo coronario y la administración de algunos fármacos⁽¹²⁾ resultan en mejoría de la disfunción endotelial, la cual puede llegar a normalizarse aún en fases avanzadas de aterosclerosis aumentando la biodisponibilidad del NO, ya sea por aumento de su producción, por disminución de la formación de superóxido o por una combinación de ambos.

En 1992 Celermajer et al.⁽⁹⁾ utilizaron por primera vez un método no invasivo para la evaluación de la disfunción endotelial en arterias periféricas que estaba basado en el uso del ultrasonido de alta resolución y en la observación de que en arterias de diámetro inferior o igual a 6 mm (i.e.: arteria braquial) se produce una dilatación media del 10% como respuesta a un estímulo que, en condiciones fisiológicas, produce un aumento de la liberación de NO. En arterias sanas, el incremento de flujo, tras la oclusión, causa dilatación de los vasos por liberación de NO lo cual recibe el nombre de vasodilatación endotelio-dependiente (VDED)⁽¹³⁾. En este mecanismo también se han implicado canales de K⁺ sensibles a fuerzas de roce o tangenciales (“shear stress”) hiperpolarizando la membrana y permitiendo la entrada posterior de calcio a la célula, el cual activa la enzima eNOS y produce finalmente la vasodilatación reactiva⁽¹³⁻¹⁵⁾.

En cuanto a la variabilidad de esta técnica, Sorensen et al.⁽¹⁶⁾ en 1995, demostraron que la respuesta de VDED en adultos sanos se mantiene constante a lo largo del tiempo.

Anderson et al.⁽¹⁷⁾ confirmaron la relación entre la respuesta vasodilatadora de la circulación periférica (arterias braquial y femoral) y la respuesta de la circulación coronaria ante estímulos para la producción y liberación de NO.

La microalbuminuria refleja disfunción endotelial generalizada a lo largo del lecho vascular incluyendo el glomérulo, representando así un factor de riesgo cardiovascular. Los mecanismos subyacentes a la relación entre microalbuminuria y enfermedad cardiovascular aún no se dilucidan con precisión, pero se piensa que reflejan una homeostasis alterada en el sistema de coagulación, permeabilidad vascular aumentada y una respuesta inflamatoria reforzada lo cual causa inestabilidad aterosclerótica traducida en enfermedad cardiovascular clínica. Hong Y.J. et al.⁽¹⁸⁾ concluyeron en 2011 que la presencia de microalbuminuria estaba asociada a un número mayor de componentes de placa aterosclerótica vulnerables, en especial en pacientes con síndrome coronario agudo y con diabetes mellitus.

Por otro lado, Olivera A. et al.⁽¹⁹⁾, concluyeron en un estudio realizado en 2011 que la microalbuminuria está mejor asociada a incrementos de la PAS nocturna que con cualquier otro parámetro de medición en la consulta o del MAPA.

El control adecuado de la disfunción endotelial evidenciada en pacientes hipertensos con o sin comorbilidades conlleva a una reducción comprobada del riesgo cardiovascular, cerebrovascular y renal a largo plazo^(6,18,20-24). Conocer si la hora de administración de drogas antihipertensivas, independientemente de su mecanismo de acción, influencia significativamente en el control de dichas variables, representa una herramienta valiosa para la individualización de estrategias terapéuticas, en especial en aquellos pacientes con patrón de hipertensión arterial non-dipper, quienes en múltiples estudios han demostrado tener un aumento significativo del riesgo cardiovascular con respecto a grupos controles⁽⁵⁾.

En el estudio MAPEC (Monitoreo Ambulatorio de presión arterial en la Predicción de Eventos cardiovasculares y efecto de la Cronoterapia), Hermida⁽⁵⁾ demostró la estrecha relación existente entre la HTA y el incremento del riesgo cardiovascular, particularmente en aquellos pacientes que presentaron un patrón non-dipper durante el MAPA de 24 o 48 horas; así mismo, la detección de pacientes con patrón non-dipper puede incluso

TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO DIURNO Y NOCTURNO. EFECTO EN LA FUNCIÓN ENDOTELIAL DE PACIENTES CON PATRÓN NON-DIPPER

alcanzar el 60% al comparar el MAPA con mediciones clínicas de PA aisladas en el consultorio médico como método diagnóstico según datos de Gorostidi M. et al⁽²⁵⁾.

En un estudio publicado en 2011, Ramón et al.⁽²⁶⁾ demostraron una reducción significativa del 17% en el riesgo cardiovascular a largo plazo por cada 5 mmHg de descenso en la PAS durante el sueño después de la administración de antihipertensivos en la noche e independientemente de cualquier otro cambio durante el MAPA y del tratamiento antihipertensivo utilizado ($p < 0,001$), concluyendo que la PAS durante el sueño representa el mayor predictor de morbilidad y mortalidad cardiovascular; sin embargo, en dicho estudio no fue evaluado el efecto sobre factores específicos de riesgo cardiovascular como lo es la disfunción endotelial.

En 2011, Zeng et al. evidenciaron un mayor descenso del pico de presión sistólica matutina y mayor descenso de la presión sistólica media nocturna, así como también mayor conversión de patrón non-dipper a patrón dipper en un grupo de pacientes que recibió tratamiento en la noche con amlodipina e hidroclorotiazida (5mg/25mg) a dosis fijas⁽²⁷⁾.

Desde 2005 y hasta 2010, Hermida et al.⁽²⁸⁻³⁷⁾ demostraron en múltiples estudios independientes, un mayor descenso y control de la PA con el uso de valsartán/amlodipina, spirapril, ramipril, olmesartán, torasemida, nifedipina, telmisartán y aspirina administrados durante la noche con la disminución respectiva del riesgo cardiovascular en las muestras estudiadas.

En 2009, Xu JZ et al.⁽³⁸⁾ establecieron una relación inversamente proporcional entre la dilatación mediada por flujo y el número de órganos blancos afectados, lo cual les permitió concluir que la hiperemia reactiva puede ser considerada como un indicador para la detección de disfunción endotelial en la evaluación de daño a órganos blanco en HTA.

En Venezuela son escasos los estudios publicados sobre la relación entre el horario de tratamiento en hipertensión arterial y el riesgo cardiovascular, así como aquellos dedicados al estudio de disfunción endotelial y la microalbuminuria.

Objetivo General

Analizar el efecto del tratamiento antihipertensivo diurno y nocturno sobre la función endotelial en pacientes con patrón de hipertensión non-dipper.

Objetivos Específicos

1. Determinar los cambios en la vasodilatación mediada por flujo como indicador de función endotelial, en respuesta al tratamiento antihipertensivo diurno y nocturno.
2. Cuantificar los cambios en los niveles de microalbuminuria como indicador de función endotelial, en respuesta al tratamiento antihipertensivo diurno y nocturno.
3. Analizar los cambios en el patrón de hipertensión en respuesta al tratamiento antihipertensivo diurno y nocturno.
4. Identificar diferencias significativas entre el tratamiento diurno y el tratamiento nocturno de la hipertensión arterial.

Métodos

Se trata de un estudio abierto, prospectivo y longitudinal de tipo descriptivo. Se consideró población todo aquel paciente hipertenso mayor de 18 años en quien se identificó un patrón de hipertensión non-dipper por medio de MAPA, en la consulta de la Unidad Cardiometabólica del Departamento de Medicina Interna del Hospital Dr. Carlos Arvelo, durante el segundo cuatrimestre (mayo – agosto) del año 2012.

Criterios de Inclusión:

1. Edad >18 años
2. Hipertensión arterial primaria de patrón non-dipper en tratamiento antihipertensivo sin importar el tipo y número de fármacos utilizados.
3. Participación voluntaria y firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

1. Hipertensión arterial secundaria de cualquier causa.
2. Diabetes mellitus tipo 1 y 2.
3. Pacientes con enfermedad renal crónica estadio III a V.
4. Pacientes hipertenso que se encontraran recibiendo tratamiento nocturno.

Procedimientos y Técnicas

Durante el segundo cuatrimestre (mayo – agosto) del año 2012 se realizaron un total de 99 estudios de MAPA en la consulta de la Unidad Cardiometabólica del Departamento de Medicina del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, de los cuales cuarenta y cuatro (44) fueron de pacientes que presentaron patrón dipper, over-dipper y/o riser, quedando un total de cincuenta y cinco (55) pacientes con patrón non-dipper potencialmente elegibles para participar en el estudio; de ellos, fueron excluidos veinticuatro (24) pacientes que cumplieron con criterios de exclusión (05 embarazadas, 12 recibiendo tratamiento nocturno y 7 diabéticos tipo 2); posteriormente, dos (2) se negaron a participar, quedando una selección final de veintinueve (29) pacientes participantes en el estudio.

De la muestra inicial de 29 pacientes, tres (3) pertenecientes al grupo diurno abandonaron el mismo, considerando una muestra final para el análisis estadístico de 26 pacientes, con trece (13) en cada grupo asignados al azar. El primero recibiría el tratamiento antihipertensivo diurno mientras que el segundo lo haría en horario nocturno, por un período de 8 semanas durante las cuales, se instruyó a los participantes a acudir a consulta cada quince (15) días para control de cifras tensionales, evaluación médica control y ajuste del tratamiento antihipertensivo en caso de ser requerido, para alcanzar cifras tensionales <140/90mmHg⁽³⁹⁾.

Los pacientes seleccionados fueron sometidos a la medición basal de vasodilatación mediada por flujo (hiperemia reactiva) en reposo y a los 30, 60 y 90 segundos en el departamento de ultrasonido del servicio de radiodiagnóstico del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo y se solicitó el nivel de microalbuminuria en orina parcial procesado en el Laboratorio Clínico Microbiológico Elizabeth Gutiérrez por método turbidimétrico.

Una vez cumplidas las 8 semanas correspondientes al estudio, los pacientes fueron citados para realizarse el estudio control de MAPA, vasodilatación mediada por flujo y los niveles de microalbuminuria de acuerdo a los mismos lineamientos utilizados para las mediciones basales, posterior a lo

cual se procedió a tabular la información obtenida de las pruebas basales y finales para su análisis estadístico.

El registro de datos fue realizado por los autores en planillas de registro médico diseñadas para tal fin y posteriormente transcritas y tabuladas en bases de datos creadas por los mismos en Microsoft® Access™ 2010 y Microsoft® Excel™ 2010 de la siguiente forma:

1. **Drogas antihipertensivas:** Para efectos del tratamiento antihipertensivo utilizado, se agruparon dos categorías (una y dos o más drogas antihipertensivas) en función del número de drogas utilizadas y no del tipo o clase de antihipertensivo.
2. **MAPA:** De acuerdo a la II Norma Venezolana para el monitoreo ambulatorio de presión arterial y automedición de presión arterial⁽³⁾, se agruparon y expresaron los valores de caída sistólica y diastólica en Dipper ($\geq 10\%$) y Non-Dipper ($\leq 10\%$); la frecuencia cardíaca fue tabulada como Normal ($\geq 10\%$) o Alterada ($\leq 10\%$); la amplitud o presión de pulso como Adecuada ($\leq 53\text{mmHg}$) o Alterada ($>53\text{mmHg}$); la carga del estudio fue clasificada en Baja ($<20\%$), Intermedia (20 – 40%) y Alta ($>40\%$); y la variabilidad fue clasificada en función de la presión sistólica en 24h en Adecuada ($\leq 15\text{mmHg}$) y Alterada ($> 15\text{mmHg}$).
3. **Vasodilatación mediada por flujo (Hiperemia reactiva):** Según la variación porcentual de la diferencia de la media de las mediciones a los 30, 60 y 90 segundos y la medición en reposo (40), fue clasificada en Adecuada ($\geq 10\%$) o Alterada ($< 10\%$).
4. **Microalbuminuria:** Expresada según los valores absolutos de concentración en mg/dL en Ausente ($\leq 30\text{mg/dL}$) o Presente ($> 30\text{mg/dL}$)⁽³⁹⁾.

Tratamiento estadístico

Los datos tabulados fueron trasladados al Software SPSS® v17.0 con el cual se realizó el análisis estadístico descriptivo e inferencial utilizando

TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO DIURNO Y NOCTURNO. EFECTO EN LA FUNCIÓN ENDOTELIAL DE PACIENTES CON PATRÓN NON-DIPPER

un $\alpha = 0,05$. Se utilizaron medidas de tendencia central para describir las variables continuas, mientras que para la descripción de las variables nominales se usaron frecuencias y proporciones. Para la comparación de medias para muestras no pareadas se usó la *t* de student, mientras para el análisis de variables nominales de muestras pareadas y no pareadas se usaron las pruebas de Chi Cuadrado (χ^2), T exacta de Fisher y McNemar.

Resultados

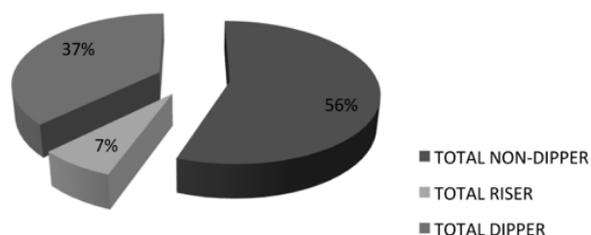
Entre mayo y agosto del año 2012 se realizaron 99 estudios de MAPA en la Unidad Cardiometabólica del Departamento de Medicina Interna del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo (Tabla 1), de los cuales el 56% correspondió a pacientes con patrón non-dipper de PA (Gráfico 1) que conformaron la muestra bruta considerada para la realización de la presente investigación. Después de aplicar los criterios de exclusión se obtuvo una muestra final para el análisis estadístico de veintiséis (26) pacientes divididos en dos (2) grupos de trece (13) pacientes cada uno.

Tabla 1. Distribución de estudios MAPA durante el segundo cuatrimestre del año 2012 según patrón de hipertensión.

MAPA	Nº Estudios
TOTAL Dipper/Over-Dipper	37
TOTAL Non-Dipper	55
TOTAL Riser	7
TOTAL de Estudios	99

Fuente: Base de datos de estudios MAPA de la Unidad Cardiometabólica del Departamento de Medicina Interna del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo.

Gráfico 1. Estudios de MAPA



Las características basales de las muestras presentan dos grupos comparables con una edad

media de 57,84 años \pm 18,09DE en el grupo diurno y 55,07 años \pm 13,61DE en el grupo nocturno ($p = 0,663$). En cuanto al género, la proporción de mujeres a hombres fue 2,25:1 en el grupo diurno vs

Tabla 2. Características BASALES de las muestras en estudio*

	Diurno	Nocturno	Valor p †
Edad - años	57,84 \pm 18,09	55,07 \pm 13,61	0,663
Género - n (%)			0,322
Femenino	9 (69,2)	12 (92,3)	
Masculino	4 (30,7)	1 (7,69)	
IMC - Kg · m-2	29,88 \pm 6,527	30,19 \pm 6,177	0,904
Número de drogas antihipertensivas - n (%)			0,420
Una droga	7 (53,8)	9 (69,2)	
Dos o más drogas	6 (46,1)	4 (30,7)	
Caída sistólica - n (%)			1,000
Dipper ($\geq 10\%$)	0 (0)	1 (7,69)	
Non-Dipper ($< 10\%$)	13 (100)	12 (92,3)	
Caída diastólica - n (%)			0,673
Dipper ($\geq 10\%$)	3 (23,0)	5 (38,4)	
Non-Dipper ($< 10\%$)	10 (76,9)	8 (61,5)	
Caída frecuencia cardíaca - n (%)			0,645
Normal ($\geq 10\%$)	11 (84,6)	9 (69,2)	
Alterada ($< 10\%$)	2 (15,3)	4 (30,7)	
Carga - n (%)			1,000
Baja ($< 20\%$)	3 (23,0)	4 (30,7)	
Intermedia (20 - 40%)	2 (15,3)	1 (7,69)	
Alta ($> 40\%$)	8 (61,5)	8 (61,5)	
Variabilidad - n (%)			0,107
Adecuada ($\leq 15\text{mmHg}$)	3 (23,0)	7 (53,8)	
Alterada ($> 15\text{mmHg}$)	10 (76,9)	6 (46,1)	
Presión de pulso - n (%)			0,970
Adecuada ($\leq 53\text{mmHg}$)	6 (46,1)	11 (84,6)	
Alterada ($> 53\text{mmHg}$)	7 (53,8)	2 (15,3)	
Vasodilatación mediada por flujo - n (%)			0,234
Adecuada ($\geq 10\%$)	6 (46,1)	9 (69,2)	
Alterada ($< 10\%$)	7 (53,8)	4 (30,7)	
Microalbuminuria - n (%)			1,000
Ausente ($\leq 30\text{mg/dL}$)	13 (100)	12 (92,3)	
Presente ($> 30\text{mg/dL}$)	0 (0)	1 (7,69)	

*Los valores con el símbolo \pm denotan la media más o menos la Desviación Estándar (DE). IMC denota índice de masa corporal calculado al dividir el peso en Kg entre el cuadrado de la altura en metros.

†Calculada con la prueba *t* de Student para las variables paramétricas y con las pruebas Chi Cuadrado y T Exacta de Fisher para las variables categóricas.

Tabla 3. Comparación de cada grupo antes y después de 8 semanas de intervención

	Grupo Diurno			Grupo Nocturno		
	Antes	Después	Valor p*	Antes	Después	Valor p*
Caída sistólica - n (%)			1,000			0,016
Dipper (≥10%)	0 (0)	1 (7,69)		1 (7,69)	8 (61,5)	
Non-Dipper (<10%)	13 (100)	12 (92,3)		12 (92,3)	5 (38,4)	
Caída diastólica - n (%)			0,500			0,250
Dipper (≥10%)	3 (23,0)	5 (38,4)		5 (38,4)	8 (61,5)	
Non-Dipper (<10%)	10 (76,9)	8 (61,5)		8 (61,5)	5 (38,4)	
Caída frecuencia cardíaca - n (%)			1,000			1,000
Normal (≥10%)	11 (84,6)	11 (84,6)		9 (69,2)	8 (61,5)	
Alterada (<10%)	2 (15,3)	2 (15,3)		4 (30,7)	5 (38,4)	
Carga - n (%)			0,392			0,392
Baja (<20%)	3 (23,0)	4 (30,7)		4 (30,7)	2 (15,3)	
Intermedia (20 - 40%)	2 (15,3)	3 (23,0)		1 (7,69)	3 (23,0)	
Alta (>40%)	8 (61,5)	6 (46,1)		8 (61,5)	8 (61,5)	
Variabilidad - n (%)			0,203			0,250
Adecuada (≤15mmHg)	3 (23,0)	4 (30,7)		7 (53,8)	4 (30,7)	
Alterada (>15mmHg)	10 (76,9)	9 (69,2)		6 (46,1)	9 (69,2)	
Presión de pulso - n (%)			0,250			1,000
Adecuada (≤53mmHg)	6 (46,1)	9 (69,2)		11 (84,6)	11 (84,6)	
Alterada (>53mmHg)	7 (53,8)	4 (30,7)		2 (15,3)	2 (15,3)	
Vasodilatación mediada por flujo - n (%)			0,375			1,000
Adecuada (≥10%)	6 (46,1)	9 (69,2)		9 (69,2)	8 (61,5)	
Alterada (<10%)	7 (53,8)	4 (30,7)		4 (30,7)	5 (38,4)	
Microalbuminuria - n (%)			--			1,000
Ausente (≤30mg/dL)	13 (100)	13 (100)		12 (92,3)	11 (84,6)	
Alterada (>30mg/dL)	0 (0)	0 (0)		1 (7,69)	2 (15,3)	

*Calculada con la prueba de McNemar para comparación de proporciones pareadas.

12:1 en el nocturno ($p=0,322$). El índice de masa corporal (IMC) promedio fue de $29,88 \text{ Kg}\cdot\text{m}^{-2} \pm 6,527\text{DE}$ en el grupo diurno vs $30,19 \text{ Kg}\cdot\text{m}^{-2} \pm 6,177\text{DE}$ en el grupo nocturno con una ($p=0,904$). La comparación en función del número de fármacos antihipertensivos utilizados por los integrantes de cada uno de ellos, tampoco marca una diferencia significativa entre ambos grupos ($p=0,420$). Las variables propias del MAPA, la vasodilatación mediada por flujo y la microalbuminuria como indicadores de disfunción endotelial, muestran también dos grupos comparables, llamando la atención que el 100% de los integrantes del grupo diurno y el 92,3% de los del grupo nocturno, no presentaron microalbuminuria (Tabla 2).

La comparación longitudinal de cada grupo antes y después de 8 semanas de intervención, revela el aumento de 700% en la cantidad de pacientes con patrón dipper en el grupo nocturno como el único cambio resaltante y estadísticamente significativo entre las variables estudiadas ($p=0,016$), mientras que el aumento de sólo el 100% observado en el grupo diurno, no cuenta como significativo ($p=1,000$) (Tabla 3).

Las características finales entre los grupos estudiados revelan que la caída sistólica fue la única variable que presentó cambios estadísticamente significativos hacia la mejoría en el

TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO DIURNO Y NOCTURNO. EFECTO EN LA FUNCIÓN ENDOTELIAL DE PACIENTES CON PATRÓN NON-DIPPER

grupo nocturno, dados por una mayor caída sistólica en este grupo que a su vez, condicionó el cambio de patrón non-dipper a dipper en 7 pacientes del mismo, representando esto un aumento del 700% en la población dipper de dicho grupo ($p = 0,011$) (Tabla 4).

Tabla 4. Características FINALES de las muestras en estudio			
	Diurno	Nocturno	Valor p*
Caída sistólica - n (%)			0,011
Dipper ($\geq 10\%$)	1 (7,69)	8 (61,5)	
Non-Dipper ($< 10\%$)	12 (92,3)	5 (38,4)	
Caída diastólica - n (%)			0,239
Dipper ($\geq 10\%$)	5 (38,4)	8 (61,5)	
Non-Dipper ($< 10\%$)	8 (61,5)	5 (38,4)	
Caída frecuencia cardíaca - n (%)			0,378
Normal ($\geq 10\%$)	11 (84,6)	8 (61,5)	
Alterada ($< 10\%$)	2 (15,3)	5 (38,4)	
Carga - n (%)			0,868
Baja ($< 20\%$)	4 (30,7)	2 (15,3)	
Intermedia (20 - 40%)	3 (23,0)	3 (23,0)	
Alta ($> 40\%$)	6 (46,1)	8 (61,5)	
Variabilidad - n (%)			1,000
Adecuada ($\leq 15\text{mmHg}$)	4 (30,7)	4 (30,7)	
Alterada ($> 15\text{mmHg}$)	9 (69,2)	9 (69,2)	
Presión de pulso - n (%)			0,645
Adecuada ($\leq 53\text{mmHg}$)	9 (69,2)	11 (84,6)	
Alterada ($> 53\text{mmHg}$)	4 (30,7)	2 (15,3)	
Vasodilatación mediada por flujo - n (%)			1,000
Adecuada ($\geq 10\%$)	9 (69,2)	8 (61,5)	
Alterada ($< 10\%$)	4 (30,7)	5 (38,4)	
Microalbuminuria - n (%)			0,480
Ausente ($\leq 30\text{mg/dL}$)	13 (100)	11 (84,6)	
Presente ($> 30\text{mg/dL}$)	0 (0)	2 (15,3)	

*Calculada con las pruebas Chi Cuadrado y T Exacta de Fisher para variables nominales.

Discusión

Se realizó un estudio entre dos grupos para evaluar el efecto de administrar tratamiento antihipertensivo nocturno sobre la vasodilatación mediada por flujo y la microalbuminuria como indicadores de disfunción endotelial, en pacientes hipertensos con patrón non-dipper diagnosticado por MAPA. Los grupos finalizaron con 13 individuos cada uno,

cuyas características demográficas además de ser comparables, concuerdan con la tendencia reportada en el estudio CARMELA⁽²⁾ donde después de los 55 años de edad aumentó la prevalencia del sexo femenino sobre el masculino en pacientes hipertensos.

Por otra parte, la prevalencia de pacientes con patrón non-dipper, diagnosticado por MAPA, fue del 56% con respecto al total de estudios realizados, encontrándose por encima del 44% reportado por Leal et al.⁽⁴⁰⁾ y por debajo del 83% reportado por Andrade et al.⁽⁴¹⁾ en la ciudad de Mérida en 2002. Estos datos sugieren que la muestra seleccionada representa satisfactoriamente la población non-dipper en Venezuela.

La evaluación de las muestras al inicio del estudio, donde apreciamos que ninguna de las variables en cuestión difiere significativamente de su homóloga, lo cual se traduce en dos grupos estadísticamente comparables.

Con respecto a la vasodilatación mediada por flujo (hiperemia reactiva), la evaluación inicial de ambas muestras no mostró diferencias significativas entre ellas ($p = 0,234$) y por lo tanto fueron consideradas objeto de comparación. Sin embargo, llama la atención que el grupo nocturno contaba con el 69,2% de pacientes sin disfunción endotelial según este indicador, mientras que el grupo diurno contaba con una distribución porcentual un tanto más uniforme pero inclinada hacia la disfunción endotelial (53,8%). Al comparar longitudinalmente cada grupo antes y después de 8 semanas de intervención, se puede observar que el grupo diurno mostró una tendencia hacia la mejoría aumentando el porcentaje de pacientes con vasodilatación mediada por flujo Adecuada de 46,1% a 69,2% y reduciendo aquellos que inicialmente presentaron disfunción endotelial de 53,8% a 30,7%, mientras que lo contrario ocurrió para el grupo nocturno. Sin embargo, esta tendencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,375$ y $p = 1,000$ para el grupo diurno y nocturno respectivamente), lo cual podría atribuirse a una muestra insuficiente para demostrar lo contrario. Si comparamos ambos grupos al final del estudio, encontramos que no hubo diferencia significativa entre el grupo que recibió

tratamiento diurno y el grupo que recibió tratamiento nocturno ($p=1,000$), por lo cual no fue posible demostrar relación alguna entre el horario de administración del tratamiento antihipertensivo y la vasodilatación mediada por flujo como indicador de función endotelial.

Por otra parte, al analizar las muestras basales con respecto a la microalbuminuria no se observó ninguna diferencia entre los grupos ($p = 1,000$). Tal y como se mencionó en los resultados, el hecho de que el 100% de los pacientes del grupo diurno y el 92,3% del nocturno tuviesen un valor cuantitativo de microalbuminuria $<30\text{mg/dL}$ considerado dentro de la normalidad⁽³⁹⁾, impide la evaluación del horario de administración del tratamiento antihipertensivo sobre esta variable, ya que si no existe un estado patológico inicial, no es posible evaluar mejoría.

Con respecto a la variable caída sistólica ambos grupos fueron comparables al inicio del estudio con una $p= 1,000$. Si consideráramos la caída sistólica como único parámetro para definir el patrón non-dipper, el 100% del grupo diurno y el 92,3% del nocturno, entrarían dentro de dicha categoría.

La comparación longitudinal del grupo diurno mostró un aumento del 100% en la proporción de pacientes con cambio de patrón non-dipper a dipper por mejoría de la caída sistólica, cifra que contrasta drásticamente contra el 700% observado para el grupo nocturno, diferencia ésta estadísticamente significativa ($p= 0,016$). Este hallazgo sugiere un efecto francamente beneficioso al indicar tratamiento antihipertensivo nocturno a pacientes con patrón non-dipper sistólico, logrando una muy buena tasa de reversión de patrón non-dipper a dipper, lo cual concuerda con lo reportado por Zeng et al.⁽²⁷⁾.

Al final del estudio nuevamente se demostró una diferencia significativa entre ambos grupos ($p= 0,011$) claramente relacionada con los cambios observados en el grupo nocturno.

De acuerdo a lo anterior, el tratamiento antihipertensivo administrado en horario nocturno reduce la caída de presión sistólica y, de acuerdo a lo reportado por Ramón et al.⁽²⁶⁾, debe constituir una

piedra angular en la reducción del riesgo cardiovascular a largo plazo.

Al inicio del estudio los grupos diurno y nocturno no mostraron diferencias significativas entre ellos con respecto a la variable caída de presión diastólica medida por MAPA ($p = 0,673$), encontrando una distribución porcentual similar en cada grupo en cuanto a pacientes dipper y non-dipper. Después de 8 semanas de intervención se observó una tendencia a la mejoría en la caída de la presión diastólica en ambos grupos, con un cambio de patrón non-dipper a dipper similar del 66,67% en el grupo diurno y 60% en el grupo nocturno; sin embargo, esta diferencia no mostró ser estadísticamente significativa ($p= 0,500$ y $p=0,250$ respectivamente). Al final del estudio se apreció mayor porcentaje de pacientes con patrón dipper en el grupo nocturno (61,5% vs 38,4%), sin embargo, esta diferencia no logró ser estadísticamente significativa ($p= 0,239$), por lo cual no podemos afirmar que la misma no fue debida al azar.

No hubo diferencias significativas en cuanto a la caída de la frecuencia cardíaca en la comparación inicial ($p= 0,645$), longitudinal ($p= 1,000$ para ambos grupos) y final ($p= 0,378$); esto sugiere que el horario de administración del tratamiento antihipertensivo probablemente no tenga efecto alguno sobre esta variable.

La carga de presión arterial no demostró diferencias significativas entre ambas muestras al inicio del estudio ($p= 1,000$). Al comparar ambos grupos antes y después de las 8 semanas de intervención podemos apreciar que en el grupo diurno hubo una tendencia a la mejoría dada por el aumento del 33,33% de los pacientes con baja carga y del 50% con carga intermedia, todo esto traducido en el descenso del 33,33% del total de pacientes con carga alta. Con respecto al grupo nocturno, el cambio no fue tan alentador, observándose una tendencia al aumento de los pacientes con carga intermedia del 200%, pero en este caso, a expensas del descenso proporcional en los pacientes con carga baja, mientras que aquellos con carga alta no se vieron afectados del todo. A pesar de los cambios observados, no es posible

TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO DIURNO Y NOCTURNO. EFECTO EN LA FUNCIÓN ENDOTELIAL DE PACIENTES CON PATRÓN NON-DIPPER

atribuir ninguno de ellos a la intervención terapéutica aplicada puesto que las diferencias observadas no resultaron estadísticamente significativas después de aplicar la prueba de McNemar para proporciones pareadas ($p = 0,392$ para ambos grupos). La comparación al final del estudio tampoco arrojó valores estadísticamente significativos en relación al horario de administración del tratamiento antihipertensivo y su efecto sobre la carga de presión sistólica estimada por MAPA ($p = 0,868$).

La variabilidad no mostró diferencias significativas entre los grupos al inicio del estudio ($p = 0,107$). Durante las 8 semanas de intervención, 33,33% de los individuos del grupo diurno normalizaron la variabilidad en su estudio control. Por otro lado, en el grupo nocturno se apreció que ningún individuo disminuyó su variabilidad en el MAPA control, por el contrario, se registró un aumento del 50% en la misma. Al igual que se observó con la carga, llama la atención que el grupo nocturno no pareció beneficiarse de cambios positivos en la variabilidad, sin embargo, dichos cambios no resultaron significativos desde el punto de vista estadístico ($p = 0,203$ y $p = 0,250$ para el grupo diurno y nocturno respectivamente). Al final del estudio se compararon ambos grupos entre ellos sin obtener diferencias significativas ($p = 1,000$).

La presión de pulso fue otra variable cuya comparación inicial entre grupos no resultó estadísticamente significativa ($p = 0,970$), sin embargo, al igual que ocurrió con la microalbuminuria, la vasodilatación mediada por flujo y la caída de la frecuencia cardíaca, llama la atención el hecho de que en el grupo nocturno existe una mayoría "Adecuada" que limita la interpretación y evaluación de dicha variable.

Conclusiones

1. La prevalencia de hipertensos con patrón non-dipper es concordante con la reportada en distintas series para Venezuela.
2. El presente estudio no demostró una relación estadísticamente significativa entre el horario de administración del tratamiento antihipertensivo y los valores de microalbuminuria en pacientes hipertensos con patrón non-dipper.

3. El presente estudio no logró demostrar un efecto significativo del horario de administración del tratamiento antihipertensivo sobre la respuesta vasodilatadora mediada por flujo en pacientes hipertensos con patrón non-dipper.
4. Este estudio demostró una relación estadísticamente significativa entre la administración nocturna del tratamiento antihipertensivo y la caída nocturna de presión sistólica, condicionando así el cambio del patrón non-dipper a dipper.

Referencias

1. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute (US); 2004. Report No.: 04-5230. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.
2. Schargrotsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, Silva H, Vinuesa R, Silva Ayçaguer LC et al. CARMELA: Assessment of cardiovascular risk in seven Latin American Cities. *Am J Med.* 2008; 121:58-65.
3. Hernández-Hernández R, López JA, Octavio JA. II Norma Venezolana para el Monitoreo Ambulatorio de Presión Arterial y Automedición de Presión Arterial. Sociedad Venezolana de Hipertensión, 2010.
4. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory Blood-Pressure Monitoring. *N Engl J Med* 2006; 354:2368-74.
5. Hermida RC. Ambulatory blood pressure monitoring in the prediction of cardiovascular events and effects of chronotherapy: rationale and design of the MAPEC study. *Chronobiol Int.* 2007; 24(4):749-75.
6. Iribarra PV, Germain AA, Cuevas MA et al. Disfunción endotelial como alteración primaria en las patologías vasculares. *Rev. méd. Chile,* 2000; 128(6):659-670.
7. Simón A, Castro A, Kaski J. Avances en el conocimiento de la disfunción endotelial y su aplicación en la práctica clínica. *Rev cubana med* 2001; 40(3):212-222.
8. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP et al. Endothelial Cells in Physiology and in the Pathophysiology of Vascular Disorders. *Blood* 1998; 91(10):3527-3561.
9. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992; 340(8828):1111-5.
10. Mombouli JV, Vanhoutte P. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *J Moll Cell Cardiol* 1999; 31:61-74.
11. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Urabe Y, Takeshita A. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med.* 1993; 328(23):1659-64.
12. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996; 94:258-265.
13. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thürlitz C et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995; 91(5):1314-9.

14. Cooke JP, Rossitch E, Jr, Andon NA, Loscalzo J, Dzau VJ. Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. *J Clin Invest* 1991; 88(5):1663-71.
15. Miura H, Wachtel RE, Liu Y, Loberiza FR Jr, Saito T, Miura M et al. Flow-induced dilation of human coronary arterioles: important role of Ca²⁺-activated K⁺ channels. *Circulation* 2001; 103(15):1992-8.
16. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Thomas O et al. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995; 74(3):247-53.
17. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1235-1241.
18. Hong YJ, Jeong MH, Choi YH, Song JA, Ahmed K, Kim DH et al. Relationship Between Microalbuminuria and Vulnerable Plaque Components in Patients With Acute Coronary Syndrome and With Diabetes Mellitus. *Circulation Journal*, 2011; 75:2893-2901.
19. Oliveras A, Armario P, Martell-Clarós N, Ruilope LM, de la Sierra A; Spanish Society of Hypertension-Resistant Hypertension Registry. Urinary albumin excretion is associated with nocturnal systolic blood pressure in resistant hypertensives. *Hypertension*. 2011; 57(3):556-60.
20. Meng Lee, Jeffrey L. Saver, Kuo-Hsuan Chang, Hung-Wei Liao, Shen-Chih Chang, and Bruce Ovbiagele. Impact of Microalbuminuria on Incident Stroke: A Meta-Analysis. *Stroke*. 2010; 41:2625-2631.
21. Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR, Srinivas TR, Kirwan JP, Navaneethan SD. Metabolic syndrome and Kidney disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011;6(10):2364-73.
22. Färholm P, Wahlstrand B, Almgren P, Skrtic S, Lanke J, Weiss L et al. Interaction between renal function and microalbuminuria for cardiovascular risk in hypertension: the Nordic diltiazem group study. *Hypertension* 2008; 52(1):115-22.
23. Habbai R, Sekhri AR, Volpe M, i-Search investigators. Prevalence of microalbuminuria in hypertensive patients and its associated cardiovascular risk in clinical cardiology: Moroccan results of the global i-SEARCH survey – a sub-analysis of a survey with 21,050 patients in 26 countries worldwide. *Cardiovasc J Afr*, 2010; 21(4):200-5.
24. Ferroni P, Guagnano MT, Falco A, Paoletti V, Manigrasso MR, Michetti N et al. Association of low-grade inflammation and platelet activation in patients with hypertension with microalbuminuria. *Clin Sci (Lond)* 2008; 114(6):449-55.
25. Gorostidi M, Sobrino J, Segura J, Sierra C, de la Sierra A, Hernández del Rey R et al. Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with high cardiovascular risk: a cross-sectional analysis of a 20,000-patient database in Spain. *J Hypertens*. 2007; 25(5):977-84.
26. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Decreasing Sleep-Time Blood Pressure Determined by Ambulatory Monitoring Reduces Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58:1165-1173.
27. Zeng J, Jia M, Ran H, Tang H, Zhang Y, Zhang J et al. Fixed-combination of amlodipine and diuretic chronotherapy in the treatment of essential hypertension: improved blood pressure control with bedtime dosing-a multicenter, open-label randomized study. *Hypertens Res*. 2011; 34(6):767-72.
28. Hermida RC, Ayala DE, Fontao MJ et al. Chronotherapy with valsartan/amlodipine fixed combination: improved blood pressure control of essential hypertension with bedtime dosing. *Chronobiol Int*. 2010; 27(6):1287-303.
29. Hermida RC, Ayala DE, Fontao MJ, Mojón A, Alonso I, Fernández JR. Administration-time-dependent effects of spirapril on ambulatory blood pressure in uncomplicated essential hypertension. *Chronobiol Int*. 2010; 27(3):560-74.
30. Hermida RC, Ayala DE. Chronotherapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in essential hypertension: improved blood pressure control with bedtime dosing. *Chronobiol Int*. 2009; 54(1):40-6.
31. Hermida RC, Ayala DE, Chayan L, Mojon A, Fernandez JR. Administration-time-dependent effects of olmesartan on the ambulatory blood pressure of essential hypertension patients. *Chronobiol Int*. 2009; 26(1):61-79.
32. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Chayán L, Domínguez MJ, Fontao MJ et al. Comparison of the effects on ambulatory blood pressure of awakening versus bedtime administration of torasemide in essential hypertension. *Chronobiol Int*. 2008; 25(6):950-70.
33. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Chronotherapy with nifedipine GITS in hypertensive patients: improved efficacy and safety with bedtime dosing. *Am J Hypertens*. 2008; 21(8):948-54.
34. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Calvo C. Comparison of the efficacy of morning versus evening administration of telmisartan in essential hypertension. *Hypertension*. 2007; 50(4):715-22.
35. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, López JE, Rodríguez M, Chayán L et al. Dose- and administration time-dependent effects of nifedipine gits on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Chronobiol Int*. 2007; 24(3):471-93.
36. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, López JE. Aspirin administered at bedtime, but not on awakening, has an effect on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 46(6):975-83.
37. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, López JE, Mojón A, Rodríguez M et al. Differing administration time-dependent effects of aspirin on blood pressure in dipper and non-dipper hypertensives. *Hypertension* 2005; 46(4):1060-8.
38. Xu JZ, Zhang Y, Wu SN, Niu WQ, Zhu DL, Gao PJ. Impaired endothelial function in hypertensive patients with target organ damage. *J Hum Hypertens*. 2009; 23(11):751-7.
39. Sociedad Venezolana de Hipertensión. II Norma Venezolana para el tratamiento de la Hipertensión Arterial.
40. Leal UA, Espinoza M, Ruiz N, Padilla D, Ochoa J et al. Evaluación del patrón de presión arterial durante el ciclo vigilia/sueño en individuos con síndrome metabólico. *Rev. argent. cardiol. [revista en la Internet]*. 2012; 80(1):34-40.
41. Andrade M, Apostol W, Duran D, Doria M. Ritmo circadiano de la presión arterial en una población de hipertensos. *Universidad de los Andes (Mérida)*. 1(1); 2002 – 5.

Enfermedad Periodontal como factor de riesgo cardiovascular en hombres*

Loicel Agüero Vergara, Eva Essensfeld de Sekler**

Resumen

Objetivo: El propósito de este estudio fue determinar si la enfermedad periodontal (EPO) se asocia a disfunción endotelial e inflamación sistémica. **Metodos:** Se diseñó un estudio transversal, descriptivo, de 31 participantes masculinos, con edades comprendidas entre los 25 y 50 años y divididos en dos grupos: con y sin EPO, de acuerdo al examen bucal realizado por un odontólogo dedicado a ese fin. A ambos grupos se les determinaron factores de riesgo cardiovascular, carga aterosclerótica, índice tobillo-brazo, eco doppler carotídeo, para medir grosor íntima media carotídea, ecocardiograma. **Resultados:** La muestra quedó constituida por 27 pacientes, una vez excluidos 3 pacientes, lo cual la hace de tipo no probabilístico. En el primer grupo 15 (55,6%) tenían EPO y los otros 12 (44,4%) sin EPO; la edad media de la muestra fue 39 ± 8 años; de las variables lipídicas, solo el colesterol total resultó estadísticamente significativo entre los grupos analizados siendo numéricamente superior en el grupo con EPO respecto al grupo sin EPO ($p = 0,039$). **Conclusión:** Hay una relación estadísticamente significativa entre con colesterol total y EPO, por lo que se podría establecer como un factor de riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular subclínica en hombres jóvenes.

Palabras clave: Enfermedad Periodontal, factor de riesgo cardiovascular en hombres.

Abstract

Objective: The purpose of this study was to determine whether periodontal disease (EPO) is associated with endothelial dysfunction and systemic inflammation. **Methods:** We performed a cross-sectional, descriptive study, 31 male participants, aged between 25 and 50 years and divided into two groups: with and without EPO, according to oral examination by a dentist dedicated to that purpose. Both groups were measured cardiovascular risk factors, atherosclerotic burden, ankle-brachial index, carotid Doppler ultrasound to measure carotid intima-media, echocardiography. **Results:** The sample was composed of 27 patients, after excluding 3 patients. In the first group 15 (55.6%) had EPO and the other 12 (44.4%) without EPO, the average age of the sample was 39 ± 8 years; of lipid variables; only total cholesterol was statistically significant between the analyzed groups being numerically higher in the EPO group compared to the group without EPO ($p = 0.039$); **Conclusion:** There is a statistically significant relationship between total cholesterol and EPO, so it could be established as a cardiovascular risk factor or subclinical cardiovascular disease in young men.

Key Words: Periodontal disease, cardiovascular risk factor in men.

* Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en Medicina Interna.

** Hospital General del Oeste, José Gregorio Hernández, Caracas, Venezuela.

Introducción, Planteamiento y Delimitación del problema

La enfermedad coronaria es la causa más común de mortalidad en adultos a nivel mundial y estos eventos se pueden tratar mediante la modificación de factores de riesgo. Actualmente muchos estudios se basan en el modelo de riesgo de Framingham, que clasifica el riesgo en bajo, intermedio, o alto. En un número importante de pacientes, que puede alcanzar hasta 40%, no es posible identificar ninguno de los factores de riesgo tradicionales^(1,2).

La puntuación de riesgo de Framingham es usada para estratificar a las personas según su riesgo de la muerte coronaria o infarto de miocardio a los 10 años. Esta clasificación de riesgo, además, predice grandes eventos de cardiopatía coronaria en diferentes grupos demográficos y étnicos⁽³⁾. Las directrices recomiendan el uso de la puntuación de riesgo de Framingham, o una versión modificada de la misma, para identificar a personas de alto riesgo (personas con un riesgo de 10 años mayor al 20%), que se beneficiarían de las medidas al reducir de manera agresivas el riesgo^(4,5).

Es por eso que la agrupación de Servicios Preventivos Especiales de los Estados Unidos (USPSTF) hace recomendaciones sobre la asistencia de atención preventiva para los pacientes sin signos ni síntomas a fin de reconocer su condición futura. Esta comisión basa sus recomendaciones en una revisión sistemática de la evidencia de los beneficios⁽⁶⁾.

Se han propuesto nuevos factores de riesgo como los marcadores inflamatorios y los marcadores de la carga aterosclerótica, para identificar a los pacientes que en realidad son de alto riesgo y pueden beneficiarse al reducir el riesgo de forma agresiva⁽⁷⁾.

Los factores de riesgo de alta sensibilidad no tradicionales son: la proteína C-reactiva, índice tobillo-brazo, nivel de glucosa en la sangre, espesor íntima-media carotídeo, calcificación de las arterias coronarias sobre la puntuación de haz de electrones tomografía computarizada, niveles de homocisteína y la lipoproteínas de baja densidad y la enfermedad periodontal^(6,7).

Clásicamente se considera que una concentración elevada de colesterol en plasma, especialmente, aquel asociado a Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL), es uno de los factores de riesgo mejor establecido en la patogénesis de la aterosclerosis. La Enfermedad Arterial Coronaria (EAC) es incuestionablemente la manifestación más importante del fenómeno aterosclerótico y que a pesar del establecimiento de medidas de control de los niveles de lípidos plasmáticos y de los cambios en el estilo de vida, han contribuido a la reducción de la mortalidad por Infarto del Miocardio (IM) (ajustada a la edad) de exclusivamente un 50%. Este hecho implica que la patogenia de la EAC se encuentra asociada a otros factores de riesgo que se relacionan con interacciones complejas entre la acumulación focal de lípidos en la pared arterial y la respuesta inmunológica del huésped. Las investigaciones más profundas de estos factores han sido limitadas debido a que el fenómeno aterosclerótico se origina muy temprano en la vida del individuo, lo que ha llevado a postular que este proceso está asociado más al envejecimiento normal que a una verdadera alteración patológica, que debe ser considerada cuando genera procesos morbosos prematuros. Así, la lesión inicial característica de la aterosclerosis se encuentra frecuentemente en la pared arterial de niños y adolescentes como una reacción inflamatoria provocada por la infiltración de linfocitos T, monocitos y macrófagos⁽⁸⁾.

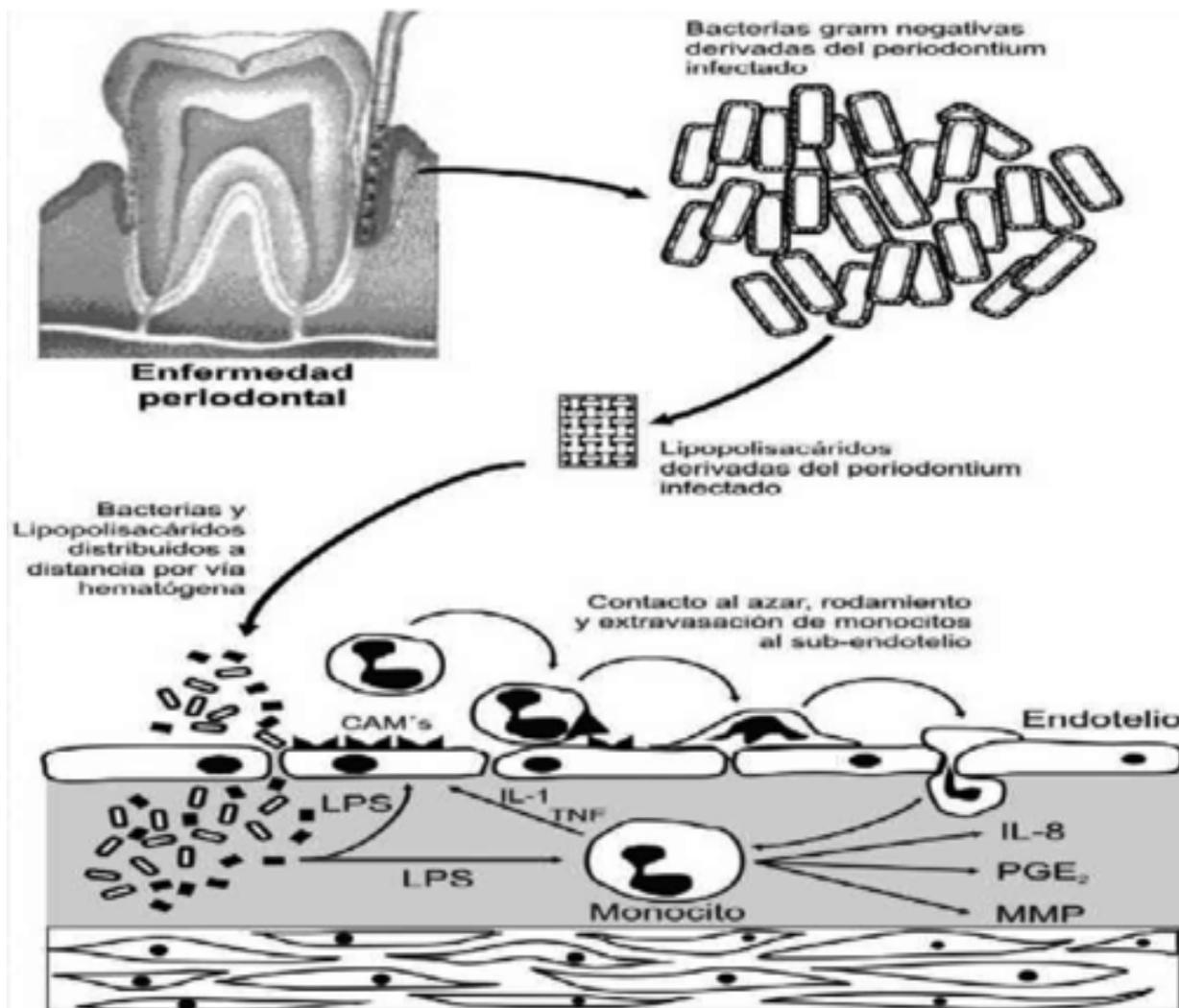
Por todos estos motivos, la aterosclerosis va más allá de una simple deposición de lípidos en la íntima arterial, ya que también involucra una serie de mecanismos específicos celulares y moleculares propios del proceso inmunoinflamatorio. En la búsqueda de nuevos factores de riesgo ha adquirido importancia el rol de la infección^(9,10).

La Enfermedad Periodontal (EPO) es un proceso inflamatorio dirigido fundamentalmente contra bacterias anaeróbicas localizadas en los tejidos que rodean el diente (ligamento periodontal, cemento y hueso alveolar) y que puede instituirse hasta hacerse crónico si no se establece el tratamiento adecuado. El término periodontitis se refiere a la pérdida del ligamento periodontal como resultado de la infección bacteriana y la respuesta del hospedador a los patógenos. Las formas moderadas a severas de la enfermedad afectan alrededor del 15-20% de la población mayor de 18 años⁽⁸⁾.

ENFERMEDAD PERIODONTAL COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN HOMBRES

Es importante señalar que la EPO y la Aterosclerosis comparten numerosas características: ambas tienden a observarse en individuos maduros del sexo masculino, se presentan con más frecuencia en individuos con estado socio-económico bajo, los fumadores tienen una incidencia mayor de ambas condiciones, la EPO y la CAD son más frecuentes en pacientes diabéticos tipo 2, hipertensos y con personalidad tipo A⁽¹¹⁾. Se plantea que los microorganismos y productos bacterianos de la EPO, pasan al torrente sanguíneo y se alojan en válvulas anómalas del corazón y en tejidos cardíacos previamente dañados, causando la inflamación del endocardio⁽¹²⁾.

Una placa de ateroma contiene todos los patógenos periodontales reconocidos (*Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella*, *Bacteroides forsythus*), que además intervienen en su formación al liberar lipopolisacáridos⁽¹³⁾. Estos últimos intervienen en la liberación de mediadores químicos que activan células T y la formación de ateromas, actúan sobre las metaloproteinasas que intervienen en la desestabilización de las placas de ateroma y actúan sobre la proteína de fase aguda del hígado, y los fibrinógenos que intervienen también en la formación de ateromas. Además estimulan la proliferación vascular del músculo liso, provocando degeneración grasa y coagulación intravascular, que facilita todos estos eventos⁽¹⁴⁾.



La PCR se eleva hasta 50.000 veces en la inflamación aguda (como la infección), por encima de los límites de la normalidad dentro de las 6 horas, y con picos a las 48 horas. Su vida media es constante, y por lo tanto, su nivel está determinado principalmente por la tasa de producción. La fisura de la placa de ateroma en el infarto de miocardio y en el ictus está relacionada con la presencia de fenómenos inflamatorios en las placas de ateroma. Por lo tanto, su elevación puede predecir enfermos de mayor riesgo de un cuadro cardiovascular agudo⁽¹⁵⁾.

Estudios previos han demostrado la asociación entre la enfermedad arterial periférica y el riesgo de eventos cardiovasculares y además la mortalidad en pacientes con o sin enfermedad coronaria conocida, e independientemente de la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular. Clínicamente, el principal síntoma de la Enfermedad Arterial Periférica (EAP) es la claudicación intermitente, pero esta enfermedad es asintomática en la mayor parte de los pacientes, por lo que se encuentra subdiagnosticada⁽¹⁶⁾.

El índice tobillo-brazo es un potente indicador de enfermedad aterosclerótica en otros territorios vasculares y de aumento de la morbimortalidad cardiovascular⁽¹⁶⁾.

Si el modelo de riesgo se puede mejorar, el tratamiento puede ser más específico, a fin de maximizar los beneficios de detección y minimizar los daños. La oportunidad de mejorar el modelo es el uso de factores de riesgo adicionales para reclasificar los del grupo de riesgo intermedio, ya sea de alto o de bajo riesgo⁽¹⁷⁾.

Debido a lo anteriormente se plantea, ¿Hay una asociación de eventos cardiovasculares debido a la inflamación crónica?, ¿Se encuentra asociada a infecciones crónicas? ¿Tiene relación la presencia de EPO con la enfermedad cardiovascular? ¿Los individuos del sexo masculino que presentan EPO tienen un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares que aquellos que no la tienen? El presente trabajo se llevó a cabo en el Hospital General del Oeste “Dr. José Gregorio Hernández”, en pacientes del sexo masculino entre edades comprendidas 25 a 50 años, que asistían a la consulta de medicina interna, hospitaliza-

dos en servicios donde se haya requerido la evaluación por el servicio de medicina, entre los meses Enero a Junio del año 2011.

La salud oral sigue siendo un importante problema de salud pública en todo el mundo pesar de los importantes avances en la comprensión, prevención y tratamiento, que se han producido durante el siglo pasado, condiciones orales comunes, como la gingivitis y la periodontitis crónica, aún se encuentran entre las enfermedades microbianas más prevalentes de la humanidad. La boca es, por tanto, el contribuyente significativo tanto a la carga total de la infección y la carga total de la inflamación.

Esta relación entre la salud oral y salud general se ha reconocido cada vez más en las últimas dos décadas y una serie de estudios epidemiológicos han ligado la mala salud oral con enfermedades cardiovasculares, y el mal control glicémico en diabéticos por lo que la relación entre la salud oral y general tiende, por tanto, en convertirse en un problema importante.

Hasta ahora no se han reportado estudios en nuestro país que determinen la relación entre la EPO y los factores cardiovasculares tradicionales, y así surgió la necesidad de estudiar la misma.

Antecedentes

Pena et al. determinaron la relación entre EPO y EC considerando un factor importante a tener en cuenta en la aparición de ciertas alteraciones sistémicas debido a la disminución de la luz arterial por la formación de una placa sobre la superficie interna de su pared. Una placa de ateroma contiene todos los patógenos periodontales reconocidos (*Porphyromonas gingivales*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotellas spp*, *Bacteroides forsythus*), que además intervienen en su formación al liberar lipopolisacáridos. Estos intervienen en la liberación de mediadores químicos que activan células T y la formación de ateromas, actúan sobre las metaloproteinasas que intervienen en la desestabilización de las placas de ateroma y actúan sobre la proteína de fase aguda del hígado, y los fibrinógenos que intervienen también en la formación de ateromas. Además estimulan la proliferación vascular del músculo liso, provocando degeneración grasa y coagulación intravascular, que facilita todos estos eventos ya presentados. Otros

ENFERMEDAD PERIODONTAL COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN HOMBRES

mecanismos por los cuales puede actuar la EPO es a través de la invasión directa de los microorganismos al epitelio coronario y carotídeo provocando várices e insuficiencia coronaria⁽¹⁸⁾.

Por otro lado; Scannapieco et al, buscando la asociación de EPO y ECV, se realizaron análisis a través de la pregunta: ¿La EPO influye en el inicio y progreso de la aterosclerosis y por lo tanto de la ECV, y de la EAP? Aunque los investigadores no realizaron un meta-análisis de la información de 31 estudios identificados en humanos debido a la heterogeneidad de los resultados de esos estudios, notaron una relativa consistencia en los hallazgos y concluyeron que la enfermedad periodontal podría estar modestamente asociada con la aterosclerosis, el infarto del miocardio y los eventos cardiovasculares. Un informe de consenso aprobado por la Academia Americana de Periodontología, recomendó que los pacientes y proveedores del sistema de atención en salud deben estar informados que la intervención periodontal puede prevenir el progreso de las enfermedades producidas por la aterosclerosis⁽¹⁹⁾.

Mediante la realización de metanálisis se buscan nuevos factores emergentes de riesgo para EC, por lo que se sugería que la EPO es una organización independiente, aunque relativamente débil, para ser factor de riesgo de cardiopatía coronaria y que había heterogeneidad estadística significativa entre los estudios que no explicaban en el análisis de los subgrupos por las diferencias en el sexo, la definición de eventos cardiovasculares, o el método de evaluación de la enfermedad periodontal. Sin embargo, la sensibilidad de estos análisis de subgrupos fue pobre, y no podía descartar diferencias en la medición del factor de riesgo o los resultados como causas de la heterogeneidad, por lo que no se ha encontrado ninguna evidencia directa de que el examen periodontal sería útil para la reclasificación de personas clasificadas como de riesgo intermedio por el puntaje de riesgo Framingham⁽²⁰⁾.

Por otro lado; Humphrey et al, evaluaron que la condición de EPO es un factor de riesgo independiente para la incidencia de la enfermedad coronaria. Mediante la realización de metanálisis de mediana y buena calidad se condujeron para determinar estimaciones generales del riesgo de eventos cardiovasculares asociados con diversas categorías de la enfermedad periodontal. Identificándose siete

artículos de buena o regular calidad de siete cohortes. En varios estudios se encontró que la enfermedad periodontal se asocia de forma independiente con aumento del riesgo de cardiopatía coronaria. El resumen de las estimaciones de riesgo relativo para las distintas categorías de la enfermedad periodontal (incluyendo periodontitis, la pérdida de dientes, gingivitis y pérdida de masa ósea) osciló entre 1,24 (IC 95%: 1,01 a 1,51) a 1,34 (IC del 95%) Las estimaciones de riesgo fueron similares en el subgrupo analizado por género, los resultados, la calidad del estudio y el método de evaluación de la enfermedad periodontal, por lo que concluyeron, que la enfermedad periodontal es un factor de riesgo o marcador de enfermedad coronaria independiente de los factores de riesgo tradicionales, incluyendo también así el estatus socioeconómico⁽²¹⁾.

La relación entre la EPO y el IM estudiado por Zamirian et al, se caracteriza por el mecanismo de inflamación generalizada, lesión vascular del endotelio y la aterosclerosis, por lo que surge un importante factor de riesgo independiente de la cardiopatía isquémica, estudio de casos-control para evaluar a 160 pacientes entre 35 y 70 años de edad. Ochenta pacientes (43 hombres, 37 mujeres) fueron examinados cuatro días después de la hospitalización por infarto agudo del miocardio (IM). El grupo control consistió de 80 personas (38 hombres, 42 mujeres) con angiografía coronaria normal. Los casos, en comparación con los controles mostraron resultados significativamente peores para algunas variables periodontales estudiadas, y a pesar de la higiene oral similares y la frecuencia de cepillado. Los factores de confusión para este estudio se encontraron para la hipertensión y la diabetes. Sólo fue significativa después de ajustar los factores de riesgo convencionales en el IM⁽²²⁾.

Según Josiphura et al. encuentra una asociación significativa entre la pérdida de dientes debido a enfermedad periodontal y EAC en hombres⁽²³⁾.

En los últimos años han surgido numerosos informes basados en estudios epidemiológicos en los que las infecciones buco-dentales se asocian con enfermedades sistémicas, entre ellas alteraciones cerebrovasculares, respiratorias, diabetes mellitus y resultados adversos del embarazo^(24,25).

Según la Academia Americana de Periodontología, las bacterias presentes en la placa son causantes de EPO. Es por ello que, si no se retira cuidadosamente todos los días con el cepillo e hilo dental, la placa se endurece y se convierte en una sustancia llamada cálculo. La EPO afecta del 5 al 30% de la población total comprendida entre los 15-75 años y si no se trata oportunamente causa pérdida de las piezas dentales. Clínicamente se caracteriza por: tumefacción, enrojecimiento de la encía, sangrado al sondaje como procedimiento diagnóstico, supuración, presencia de bolsas periodontales y disminución del nivel de inserción periodontal^(26, 27, 28).

De acuerdo a la severidad el estado periodontal se clasifica en:

- **Leve:** promedio de profundidad del saco en los sitios afectados de 4 a 5 mm.
- **Moderada:** promedio de profundidad del saco en los sitios afectados de 6 a 8 mm.
- **Severa:** promedio de profundidad del saco en los sitios afectados mayor de 8 mm.

De acuerdo a la extensión la enfermedad periodontal se clasifica en:

- **Localizada:** 30 % o menos de los sitios afectados.
- **Generalizada:** 30% o más de los sitios afectados.

Existen varios índices para medir enfermedad periodontal⁽²⁹⁾.

Recientemente, los avances en la investigación de la enfermedad periodontal, de la etiología bacteriana, de los mediadores inmunoinflamatorios y mediadores de destrucción periodontal, han alterado grandemente la visión sobre la enfermedad periodontal. Actualmente hay evidencias que confirman que las enfermedades periodontales pueden tener efecto sistémico, es decir que pueden impactar significativamente en la salud general del paciente y servir como factor de riesgo para ciertas enfermedades sistémicas⁽³⁰⁾.

Estudios epidemiológicos y patológicos sugieren que sólo la mitad a dos tercios de riesgo cardiovascular se explica por los factores de riesgo clásicos. El proceso inflamatorio crónico de la periodontitis y la respuesta del huésped proporcionan la base de la hipotética asociación entre la EC y la

EPO. Algunos individuos pueden responder a un determinado reto microbiano o a los Lipopolisacáridos (LPS) generando una exagerada respuesta inflamatoria, tal como se refleja en los altos niveles de pro mediadores de la inflamación como la prostaglandina E2 (PG E2), la Interleucina - 1 B (IL - 1B), y factor de necrosis tumoral α (TNF - α). Un número de estudios ha reportado que la EPO se asocia a los resultados cardiovasculares como el IM, la EAC y los Accidentes Cerebrovasculares (ACV). Dos estudios informaron que la EC es la condición más común en pacientes con periodontitis⁽³¹⁾.

La clasificación de riesgo Framingham predice grandes eventos coronarios y en diferentes grupos demográficos y étnicos. Las directrices recomiendan la puntuación de riesgo de Framingham, o su versión modificada, para identificar a las personas de alto riesgo (personas con un Riesgo de muerte a 10 años > 20%), se beneficiarían de las medidas de reducción de riesgo agresivas. En los Estados Unidos, 23 millones de adultos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular que se clasifican en riesgo intermedio por la puntuación de Framingham, lo que significa que tienen un riesgo de un evento coronario dentro 10 años para los principales eventos cardiovasculares dentro de un 10% a 20%. Nuevos factores de riesgo, en particular los marcadores inflamatorios y los marcadores de la carga aterosclerótica, pueden identificarse como riesgo intermedio y pueden beneficiarse de al reducir el riesgo de forma agresivo. Más de 100 nuevos factores de riesgo se han propuesto para su potencial de mejorar la evaluación del riesgo global⁽³²⁾.

Objetivo General

Determinar la relación de la Enfermedad Periodontal como factor de riesgo cardiovascular en pacientes masculinos.

Objetivos Específicos

1. Describir de las características demográficas y clínicas de pacientes con EPO.
2. Identificar factores de riesgo cardiovascular modificables y no modificables
3. Determinar la presencia de enfermedad periodontal y su severidad.
4. Relacionar la frecuencia de enfermedad periodontal con otros factores de riesgo cardiovascular.
5. Relacionar la enfermedad periodontal,

ENFERMEDAD PERIODONTAL COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN HOMBRES

con enfermedad cardiovascular y la condición socioeconómica.

6. Aspectos Éticos.

Toda investigación debe inspirarse en los más elementales principios éticos y científicos y no debe realizarse si no está precedida de suficientes pruebas de laboratorio y a su vez solo es permisible cuando es realizada y supervisada por personas científicamente calificadas.

Métodos

Tipo de Estudio

Se trató de un estudio transversal, descriptivo.

Población y Muestra

Se evaluaron pacientes seleccionados por la presencia de criterios con edades comprendidas entre los 25 y 50 años con enfermedad periodontal, que asistieron al Hospital General del Oeste “Dr. José Gregorio Hernández” a cualquier servicio bien fuera de forma ambulatoria o en hospitalización comprendidos entre los meses de enero y junio 2011.

Se evaluaron 31 pacientes del sexo masculino, por muestreo intencional, no probabilístico.

Criterios de inclusión:

Paciente sano o con enfermedad hipertensiva no complicada y aquellos con diferentes grados de enfermedad periodontal y dislipidemias.

Criterios de exclusión:

Diagnóstico de enfermedad coronaria, diabetes mellitus, hipertensión arterial complicada (presencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo, retinopatía hipertensiva o microalbuminuria).

Procedimiento

Previa aprobación del Comité de Ética del Hospital General del Oeste “Dr. José Gregorio Hernández”, se inició la investigación voluntaria, se le explicó a cada paciente con lenguaje claro y sencillo el objetivo de la investigación, y se obtuvo su firma en un documento de consentimiento informado.

Cada paciente tenía una ficha clínica y la información se organizó en cinco (5) partes: Datos de identificación con su nombre, apellido, edad,

numero de historia clínica, oficio, Graffar modificado por Méndez Castellano, fecha de ingreso para los hospitalizados, fecha de consultas, y el servicio de donde provenía.

1. Antecedentes médicos previos.
2. Clasificación de los factores de riesgo cardiovascular.
3. Diagnóstico odontológico
4. Resultados de laboratorio.

Se determinó el grado de obesidad según la OMS, y se midió el índice tobillo-brazo. Los exámenes de laboratorio, a saber: hematología completa, proteína C reactiva, urea, creatinina, glicemia, triglicéridos, perfil lipídico, creatinquinasa y creatin-quinasa porción MB fueron analizadas por el servicio de Bioanálisis del Hospital General del Oeste “Dr. José Gregorio Hernández”.

Posteriormente se confirmó el diagnóstico clínico de EPO, a través de una evaluación periodontal realizada por el servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital General del Oeste “Dr. Gregorio Hernández”. Todos los pacientes fueron examinados bajo las mismas condiciones de visibilidad y accesibilidad por el mismo examinador. El examen físico dental tuvo como finalidad evaluar la presencia de: formación de cálculo, presencia de placa supragingival y subgingival, formación de bolsas, pérdida de la inserción ósea, pérdida del hueso alveolar, hemorragia al sondaje. Se realizó en una unidad odontológica marca GNATUS 2006, con luz artificial, espejo bucal plano N° 5, sonda periodontal manual marca Hu Friedy N° 15 para medir la profundidad de la bolsa periodontal; además se aplicó el índice de severidad de Ramjford, que toma en cuenta las piezas dentales 16, 21, 24, 36, 41 y 44, donde 0= ausencia de inflamación sin alteraciones de la encía, 1= gingivitis leve a moderada en alguna parte de la encía que rodea al diente, 2= inflamación leve a moderada alrededor del diente, 3= gingivitis grave, eritema interior, hemorragia y ulceración, 4= pérdida de inserción de 3mm, medido desde la línea amelocementaria, 5= pérdida de la inserción de 3-6mm, 6= pérdida de la inserción superior a 6mm⁽³⁸⁾, se realizaron radiografías periapicales intrabucales con la finalidad de apreciar

destrucción y la distribución de la densidad ósea. Se consideraron pacientes con enfermedad periodontal tipo periodontitis crónica a aquellos que presentaban migración apical, cálculos supra y subgingival, sondaje promedio mayor a 3mm, hemorragia al examen físico, disminución de la opacidad de la cortical ósea, pérdida de altura de la cresta en radiografías, y un índice de Ramjford mayor a 4mm.

Una vez confirmada la enfermedad periodontal, se realizó un ecocardiograma en el Servicio de Cardiología del Hospital General del Oeste con un aparato de alta resolución, digital, de última generación marca PHILLIPS, modelo image point, con función bidimensional, modo M, color Doppler y angio; con transductor de 2.5 – 3.5 MHz. Se midió FEVI, calculada por el método de TEICH, masa miocárdica calculada por masa PENN, y motilidad por el índice de TEI; esto fue practicado por el mismo observador.

Se implementó la realización de eco Doppler carotídeo con un equipo de alta resolución, digital marca GENERAL ELECTRIC con transductor 7,5 MHz en la Unidad de Estudios Cardiológicos No Invasivos del Centro Médico de Caracas (ECHOLTER). Todos los estudios fueron realizados por la misma observadora e interpretados por el mismo médico cardiólogo con el fin de medir el grosor de la íntima media carotídea tomándose como normal entre 0,4 y 1,0 mm.

La muestra de los pacientes se dividió en 2 grupos:

Grupo 1: presencia de enfermedad periodontal.

Grupo 2: Ausencia de enfermedad periodontal.

Tratamiento estadístico

Todos los datos fueron vaciados en una base de datos Excel 2010. Se calculó la media y la desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las variables nominales se calculó su frecuencia y porcentaje. Las comparaciones de las variables nominales entre los grupos de enfermedad periodontal se basó en la prueba chi-cuadrado de Pearson; en el caso de las variables continuas el contraste se basó en la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Se consideró un contraste significativo si $p < 0,05$. Los datos fueron analizados con JMP-SAS 9.

Resultados

La muestra analizada estuvo conformada por 27 pacientes de los cuales, 15 (55,6%) pertenecían al grupo de pacientes con enfermedad periodontal y los otros 12 (44,4%) a los pacientes que no tenían enfermedad periodontal, la edad media de la muestra fue 39 ± 8 años (rango: 25 – 50 años).

En cuanto a la relación de la edad y enfermedad periodontal, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p = 0,001$); en este caso, los pacientes con enfermedad periodontal tenían más edad que los pacientes sin enfermedad periodontal (Tabla 1).

Tabla 1. Relación entre edad y enfermedad periodontal.

Grupos	n	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Con EPO	15	35	50	44	5
Sin EPO	12	25	41	32	6
Z = 3,814 (p = 0,001)					

EPO: enfermedad periodontal

No hubo relación en la presencia de tabaquismo y la enfermedad periodontal ($p = 0,381$), . Tampoco fue estadísticamente significativa ($p = 0,441$ la relación entre estrato socio económico y la EPO.

En cuanto a los índices tobillo-brazo y de masa corporal, no se encontraron diferencias significativas en ambos grupos; en el caso del índice tobillo-brazo estuvo disminuido en el grupo de pacientes sin enfermedad periodontal ($p = 0,083$) mientras que el índice de masa corporal aumentado en este mismo grupo ($p = 0,755$) (Tabla 2).

Tabla 2. Relación del índice tobillo-brazo e índice de masa corporal y la enfermedad periodontal

Variables	Con EPO	Sin EPO	p
N	15	12	
Índice tobillo-brazo	0,75 ± 0,23	0,88 ± 0,16	0,083
Índice de masa corporal	29,2 ± 6,0	28,2 ± 4,2	0,755

Variables expresadas como media ± desviación estándar

No se encontró relación entre la presencia de HTA y la enfermedad periodontal ($p = 0,096$); aunque los pacientes con enfermedad periodontal tenían mayor proporción respecto a los pacientes sin enfermedad periodontal (Tabla 3).

ENFERMEDAD PERIODONTAL COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN HOMBRES

Tabla 3. Relación de la HTA y enfermedad periodontal

HTA	Con EPO		Sin EPO	
	n	%	n	%
Si	11	73,3	5	41,7
No	4	26,7	7	58,3
Total	15	100	12	100

$$\chi^2 = 2,769 (p = 0,096)$$

De los parámetros medidos en la hematología, ninguno difirió estadísticamente respecto a la enfermedad periodontal, aunque la hemoglobina estaba aumentada en los pacientes con EPO ($p = 0,200$); también el hematocrito en este mismo grupo ($p = 0,103$) y plaquetas ($p = 0,114$). Los glóbulos rojos estuvieron ligeramente disminuidos en los pacientes con EP respecto al grupo de pacientes sin EP, aún así no tuvieron estadísticas significativas ($p = 0,250$) En las relaciones entre las variables bioquímicas y la enfermedad periodontal, ninguna de las variables resultó estadísticamente no significativa.

Por otro lado en cuanto a las diferencias de las variables lipídicas, solo el colesterol total resultó estadísticamente significativo entre los grupos analizados siendo numéricamente superior en el grupo con EPO respecto al grupo sin EPO ($p = 0,039$) Tabla 4.

Tabla 4. Relación entre variables lipídicas y EPO

Variables	Con EPO	Sin EPO	p
N	15	12	
Glicemia	101 ± 7	93 ± 13	0,039
Colesterol total	204 ± 51	181 ± 46	0,221
Colesterol HDL	40 ± 8	40 ± 10	0,817
Colesterol LDL	119 ± 38	113 ± 36	0,683
Colesterol VLDL	27 ± 14	21 ± 14	0,270
Triglicéridos	181 ± 75	164 ± 118	0,643

Variables expresadas como media ± desviación estándar

Finalmente, en cuanto al grosor de íntima media carotídea, en el caso del lado derecho, no hubo diferencias significativas entre pacientes con EPO respecto a pacientes sin EPO ($p = 0,059$); en el caso del lado izquierdo, la íntima media carotídea, este valor estuvo disminuido en los pacientes sin EPO y aumentado en pacientes con EPO, con diferencias estadísticas significativas ($p = 0,010$). La

placa de ateroma estuvo presente tanto en el lado derecho como izquierdo en el grupo de EPO y ausente en el grupo de pacientes sin EPO, sin diferencias estadísticas significativas ($p = 1,000$). El resto de las variables: masa miocárdica, fracción de eyección mayor de 50%, contractilidad y motilidad (parámetros S, Q y E) no varió significativamente entre grupos (Tabla 5).

Tabla 5. Relación de EPO con Grosor de Intima media Carotídea y Ecocardiograma

Variables	Con EPO	Sin EPO	p
N	15	12	
Grosor de íntima media			
Derecha	0,49 ± 0,06	0,45 ± 0,06	0,059
Izquierda	0,53 ± 0,09	0,45 ± 0,05	0,01
Placas de ateroma			
Derecha	1 (6,7%)	0 (0,0%)	1
Izquierda	1 (6,7%)	0 (0,0%)	1
Masa miocárdica	87,8 ± 22,6	89,2 ± 16,3	0,516
Fracción de eyección > 50%	67 ± 7	68 ± 7	0,755
Contractilidad			1
Patológica	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Normal	15 (100,0%)	12 (100,0%)	
Motilidad			
S	0,10 ± 0,02	0,12 ± 0,03	0,167
Q	0,12 ± 0,02	0,13 ± 0,04	0,183
E	0,09 ± 0,04	0,09 ± 0,02	0,792

Discusión

La enfermedad periodontal (EPO) es una infección crónica producida por bacterias anaerobias gramnegativas que crecen dentro del surco gingival. Diversos factores genéticos, ambientales, biológicos entre otros favorecen la evolución a un proceso destructivo, afecta del 5 al 30% de la población total comprendida entre los 15-75 años y si no se trata oportunamente, podría causar la pérdida de las piezas dentales. Clínicamente se caracteriza por: tumefacción, enrojecimiento de la encía, sangrado al sondaje como procedimiento diagnóstico, supuración, presencia de bolsas periodontales y disminución del nivel de inserción periodontal, Se han propuesto nuevos factores de riesgo como los marcadores inflamatorios y los marcadores de la

carga aterosclerótica, para identificar a los pacientes que en realidad son de alto riesgo y pueden beneficiarse al reducir el riesgo de forma agresiva. Los factores de riesgo de alta sensibilidad no tradicionales son: la proteína C-reactiva, índice tobillo-brazo, nivel de glucosa en la sangre, espesor íntima-media carotídeo, calcificación de las arterias coronarias sobre la puntuación de haz de electrones tomografía computarizada, niveles de homocisteína y la lipoproteínas de baja densidad y la enfermedad periodontal.

La muestra analizada en este estudio, estuvo conformada por 27 pacientes del sexo masculino de los cuales, 15 (55,6%) pertenecían al grupo de pacientes con enfermedad periodontal y los otros 12 (44,4%) a los pacientes que no tenían enfermedad periodontal, la edad promedio de la muestra fue 39 +/- 8 años (rango 25-50 años), no probabilística.

Tomándose en cuenta que según la estratificación de Framingham personas del sexo masculino tienen mayor probabilidad de sufrir eventos cardiovasculares, por lo cual los participantes fueron de este género, y que la edad tiene un importante rol, ya que según avanza, aumenta la probabilidad de tenerlos, y que por otro lado los hombres tienen mayor prevalencia de enfermedad periodontal, este resultado revela que los pacientes con enfermedad periodontal tenían más edad que los pacientes sin enfermedad periodontal, este coincide con el estudio de Desvarieux et al., que investigaron las diferencias de género en relación a enfermedad periodontal, pérdida de piezas dentales, y aterosclerosis subclínica en el 2004, cuyo resultados de 1.710 sujetos tomados al azar entre la edad de 45 a 75 años de ambos sexos, sin antecedentes de infarto de miocardio infarto o enfermedad cerebrovascular, se concluye que la enfermedad periodontal prevalece en hombres en un 69% y se hace más consistente a medida que estos envejecen⁽³³⁾. En nuestro estudio, a pesar de ser una muestra no probabilística debido a que era pequeña (n= 27), se pudo apreciar que en la mayoría de los hombres había enfermedad periodontal, y que prevalece en los de mayor edad.

En este estudio no se encontró relación entre tabaquismo y enfermedad periodontal; Hanioka et al., realizaron metanálisis para determinar si el tabaquismo es o no determinante. Los estudios

revisados en el metanálisis indicaban que el tabaquismo podría ser un factor de riesgo para esta enfermedad. La búsqueda en la literatura arrojó 496 citas, 6 estudios de corte transversal, 2 estudios de cohortes de alta calidad con 58.755 sujetos en cuatro países, todos los estudios informaron asociaciones significativas, aunque la fuerza de la asociación fue por lo general moderado. Cuatro estudios informaron relaciones dosis-respuesta entre la exposición a el tabaquismo y el riesgo de desarrollar pérdida de dientes. Una disminución en el riesgo de pérdida de dientes para los ex fumadores era evidente en seis estudios por lo que la interpretación de esta evidencia para cada elemento fue consistente, a pesar de algunas deficiencias en relación con tipo de estudio y de la población. Entonces hay una evidencia consistente con la integridad biológica existente, una asociación causal entre el tabaquismo y la pérdida de dientes muy probable⁽³⁴⁾.

Mattilla et al; en su estudio asociación entre relación infarto miocardio y enfermedad periodontal se encontraron que los pacientes con periodontitis crónica pertenecían a los estratos socioeconómico I y II, pertenecientes a los estratos más pobres. En nuestro trabajo la relación entre estrato socioeconómico y enfermedad periodontal, no se encontró⁽¹²⁾.

Gun-Bak Rheu, y Suk Ji realizaron un estudio de cohorte en el 2010⁽³⁵⁾ para evaluar la prevalencia y magnitud de la pérdida de inserción clínica de los tejidos periodontales y relacionar la misma en 2519 adultos mayores de 40 años de edad con variables tales como: edad, sexo, tabaquismo entre otras. El examen oral incluía profundidad de sondaje, recesión gingival de los dientes e índice Ramjford, el análisis univariante de la edad, sexo, tabaquismo; se relacionaron significativamente con la gravedad de la pérdida de inserción clínica de las piezas dentales a medida que avanza la edad (22.51%), en los participantes del sexo masculino (58.75%) y tabaquismo (19.30%). El análisis de regresión múltiple indicó que la edad (P <0,0001), sexo (p <0,0001) y el tabaquismo (P <0.05) propiamente dicho, son factores de riesgo significativos para el aumento de la pérdida de la inserción clínica del diente, y estos pueden ser indicadores útiles de la periodontitis como grupos de alto riesgo. Teniendo en cuenta que en el presente estudio no hubo significancia estadística; se puede apreciar que el mayor grupo de fumadores se ubicó en los

ENFERMEDAD PERIODONTAL COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN HOMBRES

hombres que tenían enfermedad periodontal con un 66,7% $p=0,381$; esta muestra es parecida a las tendencias revisadas en los estudios anteriores, pero quizá no es estadísticamente significativa debido al tamaño de la muestra.

En relación al índice de masa corporal e índice tobillo brazo y la enfermedad periodontal no se encontraron diferencias significativas. El ya mencionado estudio realizado en Korea por Rhee et al, en la evaluación del riesgo de pérdida de inserción clínica de tejido periodontal en adultos, la obesidad no fue estadísticamente significativa como factor de riesgo en los 3 grupos de participantes que tenían pérdida de la inserción clínica del diente⁽³⁵⁾.

Lu et al, en el 2008 en los Estados Unidos, trató de evaluar la relación entre la enfermedad periodontal con la enfermedad vascular periférica (EVP). La población de estudio consistió de 3.585 participantes mayores de 40 años durante el período 1999-2002. EVP se definió como un índice tobillo-brazo (ITB) $<0,9$. La presencia de la enfermedad periodontal se agrupó en cuatro categorías de sitios con pérdida de inserción periodontal (PIP) de mayor a 3 mm. De los 3585 participantes, 172 (4,8%) fueron reconocidos como los casos con EVP. Las asociaciones de la sección transversal se evaluaron mediante regresión logística múltiple teniendo en cuenta el diseño de la muestra. Tras ajustar por edad, sexo, raza, estado socioeconómico, factores de riesgo tradicionales de enfermedad cardiovascular y otros factores de confusión potenciales, la PIP se asoció significativamente con EVP (OR = 2,25, intervalo de confianza del 95% 1.20-4.22, $p < 0,05$), por lo que concluye que parece que hay una relación transversal entre PIP y EVP. La inflamación puede ser una posible vía para vincular EVP con la enfermedad periodontal⁽³⁶⁾.

Los resultados de nuestro estudio difieren de lo antes expuesto pues no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, debido al tamaño de la muestra y la relación con respecto a la edad que se tomó para dicha investigación.

Con respecto a la HTA no se encontró relación con la enfermedad periodontal, a pesar de que el grupo con periodontitis tenía mayor proporción respecto a los que no la tenían. Desvarieux et al, en el 2004, evaluando la relación y diferencias

entre la edad, el sexo, enfermedad periodontal y aterosclerosis, observó que al someter a individuos que poseían factores de riesgos tradicionales con las variables ya descritas, había un incremento de 10% de hipertensos del sexo masculino dependiendo de la gravedad de la periodontitis lo que lo hizo estadísticamente significativa con $p=0,02$ ⁽³³⁾.

Una vez más Rhee en Korea (2011) pudo demostrar que la presión arterial tenía una $p < 0,0003$, por lo que la diferencia en la pérdida de inserción clínica del diente fue estadísticamente significativa entre los participantes con una presión arterial de $<120/80$ mm Hg y los que tenían $120/80 - 139/89$ o aquellos con $\geq 140/90$ mm Hg medido por Método de Scheffe⁽³⁵⁾.

Beck et al., en el 2001, en su estudio de relación de la enfermedad periodontal con el grosor de íntima media carotídea en los Estados Unidos, tomando en cuenta la hipertensión como una de las variables no encontró diferencia estadísticamente significativa⁽³⁷⁾. De Stefano et al, en 1993 en el estudio EPO y riesgo de enfermedad coronaria y su mortalidad, concluyeron que en los grupos estudiados aunque la proporción de personas que informaron tener diabetes o HTA aumentó en los pacientes con enfermedad periodontal severa, parte del mismo pudo ser un reflejo de que los participantes eran mayores y estaban asociados a enfermedades más graves⁽⁴⁰⁾.

De los parámetros relacionados a la hematología, ninguno difirió estadísticamente respecto a la enfermedad periodontal, estando la hemoglobina aumentada en los pacientes con EPO ($p = 0,200$); también el hematocrito en este mismo grupo ($p = 0,103$) y plaquetas ($p = 0,114$). No encontramos en la literatura revisada, estudios que relacionan los parámetros hematológicos y enfermedad periodontal; sin embargo Humphrey et al, en el 2009, buscando factores emergentes para riesgo cardiovascular en un metanálisis mencionaban que la leucocitosis podrían presentarse como factor de riesgo pero este no fue consistente debido a que la asociación fue débil o estuvo ausente en la revisión realizada⁽³⁰⁾.

En cuanto a las relaciones de las variables bioquímicas y la enfermedad periodontal, ninguna de las variables resultó estadísticamente significativas, y tampoco se encontraron estudios que expliquen o estudien la relación entre

la enfermedad periodontal y las variables CK, CKMB, Urea y Creatinina.

No se encontraron trabajos que estudiaran la relación entre PCR y EPO, pero Trevizan et al en el 2000⁽³⁸⁾ realizó un estudio de corte transversal donde se incluyeron 10.146 participantes en los análisis de proteína C reactiva y EPO. En este estudio se sugiere que la PCR es un factor posible intermedio que se presenta de forma elevada en enfermedad periodontal, y que este indicador era consistente en personas entre 17-54 años no así en los mayores de los 55⁽³⁸⁾. Por otro lado Josiphura et al; en 2003, publicó un estudio prospectivo de cohortes en 51.529 profesionales de la salud de sexo masculino que tenían entre 40 a 75 años de edad, donde relacionan la enfermedad periodontal y biomarcadores relacionados con la enfermedad cardiovascular. Los hombres mayores con enfermedad periodontal presentaron títulos elevados de proteína C reactiva, con un 30% mayor con respecto a los del grupo control sin enfermedad periodontal⁽³⁹⁾; en nuestro estudio no fue significativo en ninguno de los grupos.

Con respecto a las diferencias de las variables lipídicas, solo el colesterol total resultó estadísticamente significativo entre los grupos analizados siendo numéricamente superior en el grupo con EPO respecto al grupo sin EPO ($p = 0,039$); se podría inferir que el cambio del colesterol total se condiciona al hecho de tener EPO. En el estudio ARIC se encontró que los individuos con enfermedad periodontal severa tenían 1,3 veces más probabilidades de tener gruesas paredes de las arterias carótidas (1 mm) en comparación con individuos con una enfermedad menos grave, después de ajustar por factores de riesgo tradicionales para la aterosclerosis y en el análisis multivariable, se encontró una asociación significativa entre la periodontitis y la ateromatosis coronaria, que siguió siendo significativa una vez ajustado por edad total, triglicéridos, colesterol, HDL-C⁽³⁷⁾ Josiphura et al, concluye que la porción LDL-C fue del 9% mayor ($p = 0,01$) en los hombres que tenían menos piezas dentales⁽³⁹⁾.

En el grosor de íntima media carotídea, este valor estuvo disminuido en los pacientes sin EPO y aumentado en pacientes con EPO, con diferencias estadísticas significativas ($p = 0,010$); una vez más en el estudio ARIC⁽³⁷⁾, a través del modelo de regresión logís-

tica multivariable, la periodontitis severa (OR 1.31, IC: 1,03 a 1,66) se asoció con un índice de íntima media de 1 mm, por lo que estos resultados proporcionan la primera indicación de que la periodontitis puede desempeñar un papel en la patogénesis de la formación de ateromas, así como en los eventos cardiovasculares, aunque en este estudio el índice de los pacientes se encontró normal, llama la atención que estuvo aumentado en el grupo con EPO.

En cuanto a las variables: masa miocárdica, fracción de eyección mayor de 50%, contractilidad y motilidad (parámetros S, Q y E) no variaron significativamente entre grupos, no se encontraron estudios que hicieran diferencias entre grupos con periodontitis crónica y las variables ya descritas.

Conclusiones

1. La mayoría de los participantes tenía periodontitis crónica generalizada.
2. Los pacientes con enfermedad periodontal sufrían más de obesidad, HTA, dislipidemia y presentaban hábito tabáquico, aunque sin significancia estadística.
3. No hubo relación entre los factores emergentes como leucocitos, índice tobillo brazo y proteína C-reativa.
4. Al determinar la relación de la enfermedad periodontal con el estado socioeconómico no se consiguió ninguna relación, lo que nos hace inferir que tiene distribución en la población en general.
5. El colesterol total y la enfermedad periodontal estuvieron relacionados significativamente, por lo que se podría establecer como un factor de riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular subclínica en hombres jóvenes.

Recomendaciones

1. Plantear el futuro desarrollo de otras investigaciones que permitan introducir los conocimientos sobre la prevalencia y el rol de EPO en la población en general en comparación con otras variables consideradas como factores de riesgo cardiovascular, con mayor número de sujetos, y en sujetos de mayor edad que los 55 años.

Agradecimientos

Al personal del Laboratorio de Exploraciones Cardiológicas No Invasivas del Hospital Privado

ENFERMEDAD PERIODONTAL COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN HOMBRES

Centro Médico de Caracas y en particular a la Dra. Mara González por su colaboración en la realización de los Ecos Carotídeos.

Referencias

1. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998; 97:1837-47
2. McGill HC Jr, McMahan CA, Malcom GT, et al. Strong JP Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. The PDAY Research Group. *Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:95-106.
3. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, et al. CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001;286:180-7
4. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
5. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
6. U.S. Preventive Services Task Force. Using Nontraditional Risk Factors in Coronary Heart Disease Risk Assessment: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. October 2009 *Annals of Internal Medicine* Volume 151 • Number 7 *Ann Intern Med*. 2009;151:474-482.
7. Brotman DJ, Walker E, Lauer MS, O'Brien RG. In search of fewer independent risk factors. *Arch Intern Med*. 2005;165:138-45.
8. Bermúdez E, Leal, F, Bermúdez C, Cano M, et al. Enfermedad Periodontal como factor de riesgo para la Aterosclerosis. Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez". Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. AVFT. 2003 jul; 22(2) ; 138-45
9. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 115-26.
10. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157(21): 2413-46
11. Schett G, Metzler B, Kleindienst R, et al. Salivary anti-hsp65 antibodies as a diagnostic marker for gingivitis and a possible link to atherosclerosis. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 114: 246-50.
12. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtanen VV, Rasi VP, Kesaniemi YA, Syrjala SL, and others. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* 1989; 298(6676): 779-81.
13. Kozarov E, Dorn B, Shelburne C, Dunn W, Progulske-Fox A. Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Arterios Thromb Biol* 2005;20:17-25.
14. Beck J, Offenbacher S. The association between periodontal diseases and cardiovascular diseases. A state of the science review. *Ann Periodontol* 2001;6(1):9-15
15. Fundación Española del corazón [database on the Internet]. Sociedad española de cardiología: proteína C reactiva (PCR) como marcador de riesgo cardiovascular 2010 [cited 2010 Mar 8]. Available from: <http://www.fundaciondelcorazon.com/prevenccion/riesgo-cardiovascular/proteina-c-reactiva.html>
16. Núñez D; Morillas P; Quiles J; Cordero A, et al. Utilidad de un índice tobillo-brazo patológico en la identificación de la enfermedad coronaria multivaso en pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*.2010; 63(01) :54-9
17. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl J Med*. 2005;352:1685-95. [PMID: 15843671]
18. Bustos P, Amigo C, Arteaga L, et al. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en adultos jóvenes. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 973-980
19. Lopez J, Ruano C, et al. Toxemie gravidique hypothesis physiopathologique. *Cathiers Santi. Paris* (1993) 3: 87-97
20. American Academy of periodontology. The pathogenesis diseases. *J. periodontal* (2002) 62: 325-330
21. Garcia, R. henshaw, M. Relations between periodontal disease and systemic health periodontology, p. 25: 21-36
22. Ramfjord, S. Indices for prevalences and incidences of periodontal diseases. *Journal of periodontology* 1959; 51 – 55
23. Carlos, J. the extent and severity index a simple method for use in epidemiologic studies of periodontal disease. *Journal of clinical Periodontal* 1980: 13
24. Maita Véliz V, Maita Castañeda M. La enfermedad periodontal como factor de riesgo para nacimiento pretérmino. *Odontol Sanmarquina [serie en Internet]*. 2003 [citado 14 Ene 2010]; 6 (12): [aprox. 19 p.]. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/odontologia/2003_n12/enfermedad.htm
25. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-43.
26. Hingorani AD, Cross J, Kharbada RK, Mullen MJ, Bhagat K, Taylor M, et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation*. 2000;102:994-9.
27. Pena M, et al. La enfermedad periodontal como riesgo de enfermedades sistémicas. *Rev Cubana Estomatol [online]*. 2008, vol.45, n.1, pp. 0-0. ISSN 0034-7507
28. Scannapieco FA, Brush RB, Pau S. Asociaciones entre enfermedad periodontal y el riesgo de aterosclerosis, enfermedad cardiovascular y apoplejía. Un estudio sistemático. *Annals of Periodontology* December 2003, Vol. 8, No. 1: 38-53.
29. U.S. Preventive Services Task Force. Emerging Risk Factors for Coronary Heart Disease: A Summary of Systematic Reviews Conducted for the U.S. Preventive Services Task Force. October 2009 *Annals of Internal Medicine* Volume 151 Number 7 *Ann Intern Med*. 2009;151:496-506.
30. Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, Freeman M, Helfand M. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and metaanalysis. *J Gen Intern Med*. 2008;23:2079-86.
31. Zamirian M, Raoofi S, Khosropanah H, et al. Relationship Between Periodontal Disease and Acute Myocardial Infarction. No. 4 *Iranian Cardiovascular Research Journal* , 2008 Vol. 1, p. 216-221
32. Josphipura K, Rimm E, Douglass C, et al. Poor oral health and Coronary heart disease. *J Dert Res*. 1996; 75:1631-6
33. Desvarieux M, Schwahn C, Gender Differences in the Relationship Between Periodontal Disease, Tooth Loss, and Atherosclerosis. *Stroke* 2004, 35:2029-2035.
34. Hanioka T, Ojima M, Causal assessment of smoking and tooth loss: A systematic review of observational studies. *BMC Public Health* 2011, 11:221
35. Rheu G, Ji S, Risk assessment for clinical attachment loss of periodontal tissue in Korean adults. *J Adv Prosthodont* 2011;3:25-32.
36. Lu B, Parker D, Eaton CB: Relationship of periodontal attachment loss to peripheral vascular disease: an analysis of NHANES 1999-2002 data. *Atherosclerosis*; 2008 Sep;200(1):199-205

37. Beck J, Elter J, Heiss G, Couper D, et al. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1816-22.
38. Trevisan M, Wu T, Examination of the Relation between Periodontal Health Status and Cardiovascular Risk Factors: Serum Total and High Density Lipoprotein Cholesterol, C-reactive Protein, and Plasma Fibrinogen. *Am J Epidemiol* Vol. 2000; 3.151:273-82.
39. Jshipura K.J. Wand, H.C., Merchant A.T and. Rimm E.B. Periodontal Disease and Biomarkers Related to Cardiovascular Disease. *J Dent Res*, 2004 83(2):151-155.
40. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 1993; 306(6879): 688-91.

Epidemia focalizada de malaria en Venezuela

*José Félix Oletta L.**, *Carlos Walter V.***, *Ángel Rafael Orihuela****, *Ana C. Carvajal*****,
*Oswaldo Godoy******

Malaria en Venezuela

En Venezuela, la malaria llegó a afectar un tercio de la población en los años treinta. En 1936, se creó la Dirección Nacional de Malariología y Saneamiento Ambiental y el Dr. Arnoldo Gabaldón con su equipo logró a través diferentes acciones erradicar la Malaria en 460.397 Km² del territorio nacional⁽¹⁾.

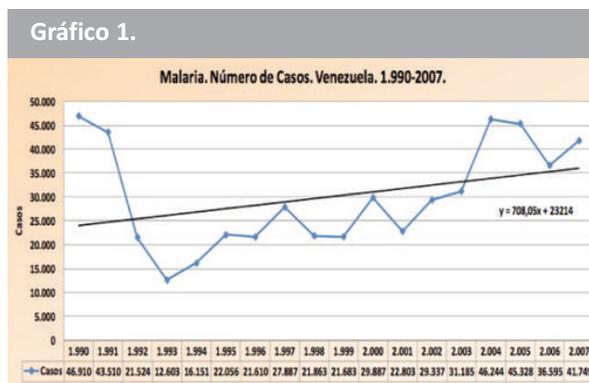
Actualmente la transmisión malárica en Venezuela se localiza en tres focos que ocupan 23 % del territorio nacional: el foco oriental representado por los estados Monagas, Sucre, Anzoátegui y la parte occidental de Delta Amacuro; el foco occidental que incluye los estados Barinas, Mérida, Portuguesa, la parte occidental de Apure, Yaracuy, Zulia, Trujillo y Táchira, y el foco meridional conformado por los estados Bolívar, Amazonas y parte oriental de Apure y Delta Amacuro.

La malaria es una enfermedad concentrada localmente y en Venezuela durante las últimas tres décadas el mayor número de casos de esta enfermedad se ha registrado en: Bolívar, Sucre y Amazonas; las variaciones que ocurren en cualquiera de ellos, determinan los cambios principales en la situación epidemiológica de esta enfermedad en el país. Actualmente, el estado Bolívar concentra el 93,5% de los casos registrados.

* Médico Internista, Hospital Vargas de Caracas, Ex ministro de Sanidad y Asistencia Social.
** Ex Ministro de Sanidad y Asistencia Social de Venezuela. Director e Investigador del Centro de Estudios para el Desarrollo, CENDES, UCV, Caracas.
*** Ex Ministro de Sanidad y Asistencia Social. Especialista en Medicina Tropical.
**** Médica Infectóloga. Hospital Universitario de Caracas.
***** Médico Epidemiólogo. Caracas.

En el año 1.990, se notificaron 46.910 casos con una tasa de 237,7 por 100.000 habitantes, lográndose disminuir en el año 1.993 a 12.603 casos con una tasa de 59,7 por 100.000 habitantes.

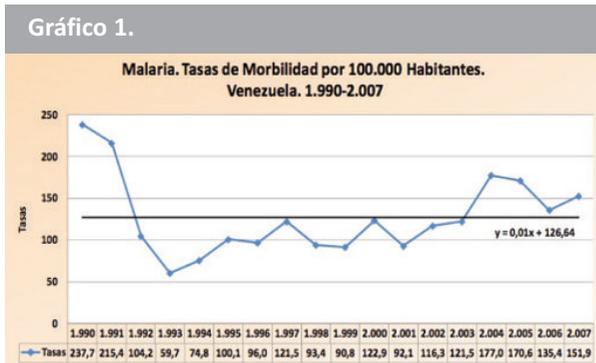
En los años siguientes, se presentaron variaciones y en el año 2004, ocurrió un aumento considerable de 46.244 casos, con una tasa de 177,0 por 100.000 habitantes, que casi alcanzó el número presentado en 1.990 (Gráficos N° 1 y N° 2).



Fuente: Boletines Epidemiológicos. Ministerio del Poder popular para la Salud.

En el año 2008 se presentaron 32.037 casos, con una tasa de 180 por 100.000 habitantes. En 2009 ocurrieron 35.725 casos (99,38%) de ellos en los estados Amazonas, Bolívar, Delta Amacuro, Sucre y Anzoátegui⁽²⁾.

El año 2010 fue epidémico en Venezuela y el número de casos notificados fue de 45.155; la gran mayoría en el estado Bolívar (n: 39.744-88,01%). Siete estados concentraron el 99,9 % de los casos; el aumento de casos respecto a 2009 a nivel nacional fue de 26%. La Incidencia parasitaria Anual



Fuente: Boletines Epidemiológicos. Ministerio del Poder popular para la Salud.

nacional fue de 8,4x1.000H. Los estados con mayor IPA fueron: Amazonas con 25,24 x 1000H. Bolívar 24,17x1.000H. y Delta Amacuro con 18,2x1.000H. El Indicador Tendencia de la Incidencia Parasitaria Anual TIP mostró aumento en 4 estados, entre ellos el estado Zulia. El Índice de Láminas Positivas fue: 11,48%⁽³⁾.

En 2011, se acumularon 45.743 casos notificados. 27.596 casos, (1,3%) más que en 2010 (45.155), (Gráfico N°3) en el estado Bolívar ocurrieron (92,2%) del total⁽⁴⁾.

El municipio Sifontes de este estado acumuló el mayor número de casos, específicamente en las parroquias San Isidro (n: 19.969 o 43,65% del total de casos) y Dalla Costa (n: 6.503 o 14,22% del total de casos). Entre la semana epidemiológica 25 y la 31 y luego desde la número 37 a la 45, los casos notificados estuvieron en el rango epidémico. El Índice Parasitario Anual Nacional fue de 8,0 x 1.000 H. Los estados con mayor IPA nuevamente fueron Amazonas con 27,7 Bolívar con 23,4 y Delta Amacuro con 10,2. El ILP fue de 12,25%. El área de transmisión malárica acumulativa se extendió a 11 estados, 57 municipios y 127 parroquias⁽⁴⁾. El 68,67% de los casos (31.414) fueron varones y 14.329 (31,33%) hembras. El grupo de edad más afectado fue el de 20 a 29 años, para ambos sexos, seguido por el de 10 a 19 años.

En el último año (2012), el número de casos acumulados fue de 51.050 la cifra más elevada en 22 años, mientras que en 2011, fueron 45.824; el ascenso fue de 11,4% en este último año^(4,5). Si se

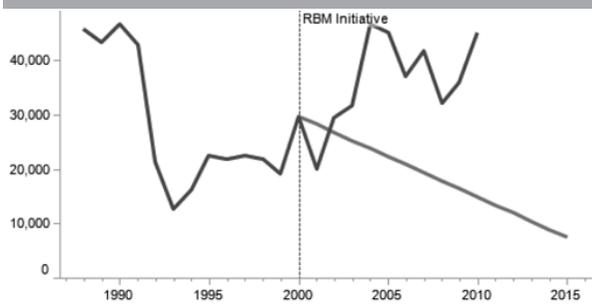
compara con el año 1992, el número de casos se multiplicó 2,37 veces. El mayor número de casos ocurrió entre la semana epidemiológica N° 46 y la N° 50. No se ha publicado el número de fallecidos. 1.524 casos fueron importados, especialmente de Colombia y Guyana. La incidencia parasitaria anual (IPA) en territorios con transmisión de la enfermedad fue muy alta de 8,9 por cada 1.000 habitantes y sigue en ascenso⁽⁵⁾. Los estados con mayor IPA fueron: Amazonas con 29,9 x 1.000H. y Bolívar con 27,1 x 1.000H. La gran mayoría de casos ocurrió en los estados Bolívar, Amazonas, Delta Amacuro y Sucre. El Municipio Sifontes del estado Bolívar sigue siendo el más afectado a nivel nacional y 74,7% de los casos fueron producidos por Plasmodium vivax, 20,85% por Plasmodium falciparum, 4,32% infecciones mixtas por P.Vivaxy P.falciparum y 0,04% por Plasmodium malarie. El 68,32% (n: 32.938) de los casos fueron varones y el 31,68% (n: 15.275) fueron hembras. Los grupos de edad más afectados fueron los de 10 a 39 años. El área de transmisión malárica se extiende a 12 estados, 51 municipios y 124 parroquias⁽⁵⁾. Venezuela, de acuerdo con el informe Mundial de Malaria 2012, sigue siendo uno de los pocos países del Continente Americano que ha retrocedido en la lucha contra la enfermedad⁽⁶⁾. En varios informes hemos destacado las causas de este retroceso y las fallas del programa de control de la enfermedad⁽⁷⁻¹⁰⁾.

En las primeras 33 semanas de 2013, se registraron 52.093 casos con un aumento de 87,3%% de los casos en comparación al período similar de 2012⁽¹¹⁾. La proyección del número de casos acumulados no indica que será la cifra más elevada en 70 años. El 93,5% de los casos fue reportado en el estado Bolívar, (n: 46.516 casos). El municipio con mayor Índice Parasitario Anual (IPA) es nuevamente Sifontes con 1.049. El IPA Nacional ascendió de 8,9 en 2012 a 14,4 x 1000 habitantes. El segundo estado con mayor número de casos es Amazonas con 4.354 casos registrados. En 11 estados se ha identificado transmisión malárica.

La meta de los compromisos del milenio a alcanzar en el año 2015 es de 7.434 casos de malaria al año y de acuerdo al comportamiento de esta tendencia no podrá ser alcanzada (Gráfico N° 3).

EPIDEMIA FOCALIZADA DE MALARIA EN VENEZUELA

Gráfico 3. Casos confirmados de malaria en Venezuela 1990-2010 y Metas del Milenio



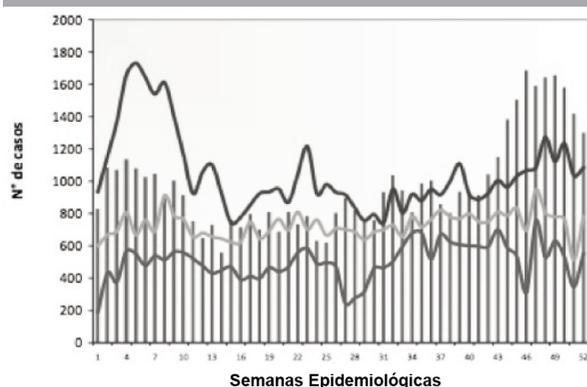
La línea oblicua que parte del número de casos del año 2000 hasta el 2015 indica la reducción de la incidencia de casos que deberían ocurrir para alcanzar la meta del milenio.

Fuente: Interactive Malaria Statistics. OPS⁽¹²⁾ consultado el 21 de abril de 2012.

RBM Initiative: Iniciativa de las Metas del Milenio.

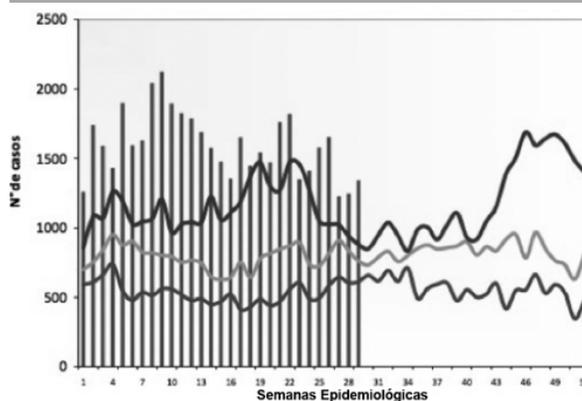
Aunque no se ha publicado oficialmente en los Boletines Epidemiológicos, entre los años 2000 y 2009 fallecieron en Venezuela por malaria: 215 personas. De estos, 21 en los años 2008 y 2009. (9 por *P. falciparum*, 4 por *P. vivax* y 8 No especificados). Estos datos no coinciden en ambas fuentes (Fuente: PAHO. Interactive Malaria Statistics⁽¹²⁾ y Anuarios de Mortalidad MPPS, 2008⁽¹³⁾ y 2009 y Gráfico N. 7. Los casos de malaria ocurridos semanalmente, en 2012 y 2013 hasta la semana epidemiológica N° 33 se representan en los gráficos N° 4 y N°5^(5,11).

Gráfico 4. Malaria en Venezuela en 2012. Canal endémico de malaria, Venezuela. Semana epidemiológica N° 52 de 2012.



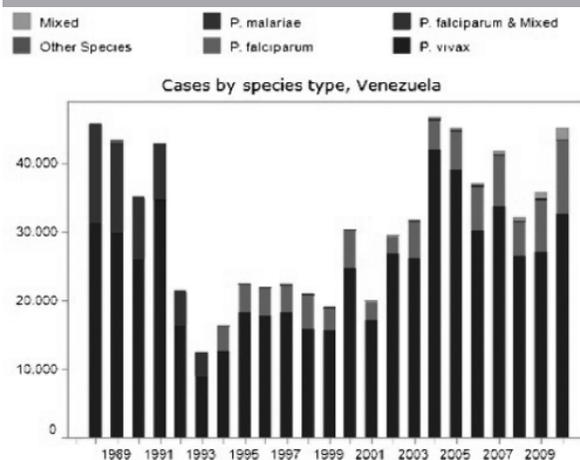
Fuente: Dirección General de Salud Ambiental Boletín epidemiológico N° 52, 2012.

Gráfico 5. Canal endémico de malaria, Venezuela. Hasta semana epidemiológica N° 33 de 2013.



Los casos notificados por año y por especie se representan en el gráfico N° 6. En la última década puede identificarse nuevamente un aumento progresivo de los casos producidos por *P. falciparum* y por infecciones mixtas, en una magnitud cercana a los observados en el ciclo epidémico de 1988 a 1991.

Gráfico 6. Casos notificados de paludismo por especie y por año. Venezuela 1988 a 2010.

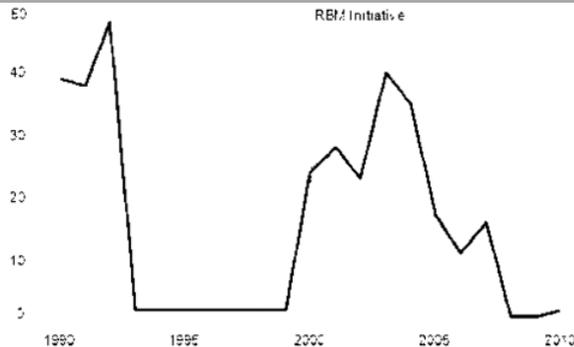


Fuente: Interactive Malaria Statistics OPS⁽¹²⁾.

Causas del aumento de la Malaria en Venezuela

Las causas del incremento de la malaria son multifactoriales. Las siguientes han sido reconocidas en documentos técnicos oficiales de nuestro país, como el Plan Nacional sobre el Control de los

Gráfico 7. Canal endémico de malaria, Venezuela. Hasta semana epidemiológica N° 33 de 2013.



Fuente: Interactive Malaria Statistics OPS⁽¹²⁾.

Vectores de dengue, malaria y Chagas, diciembre de 2009, (no publicado por el Ministerio del Poder Popular para la Salud)⁽¹⁴⁾ y recopiladas en un Boletín de la Red Defendamos la Epidemiología Nacional en 2010⁽¹⁵⁾:

1. Insuficiente personal profesional, técnico y operativo con formación, en el área malárica.
2. Periodicidad anual de la transmisión malárica asociada con la entrada y salida de las lluvias, asociada a los fenómenos ambientales naturales (vaguadas, vientos huracanados y tormentas tropicales), que condicionan un incremento de la densidad poblacional de los vectores y cambios en los hábitats de los anofelinos y en la capacidad vectorial incrementando la transmisión de la enfermedad.
3. Elevado desplazamiento de población hacia áreas de exploración y explotación minera ilegal, incontrolada y de difícil acceso.
4. Actividades de vigilancia epidemiológica incompleta y evaluaciones inconsistentes, con incumplimiento de los planes de trabajo en el ámbito regional.
5. Deterioro generalizado del parque de vehículos a motor (terrestre y fluvial), que conforman las cuadrillas para la vigilancia, prevención y control de la malaria
6. Ausencia de la ejecución del Programa de Promoción y Educación para la Salud Ambiental en las áreas de transmisión, así como la falta de incorporación de los habi-

tantes en el marco de las líneas de responsabilidad implementadas en el Plan Nacional de Desarrollo Económico y Social de la Nación “Proyecto Nacional Simón Bolívar”, año 2007-2013.

7. Falta de supervisiones técnicas a todos los niveles por la insuficiencia del personal profesional, técnico y operativo
8. Fallas en el cumplimiento de la pauta nacional de administración y dosificación de los tratamientos antimaláricos
9. Alta trashumancia en el área fronteriza, el documento no presenta información adicional a que se refiere.

Como podemos observar las causas que explican el incremento de los casos de malaria en nuestro país son diversas, si bien es cierto que las asociadas a cambios climáticos, presencia de zonas inaccesible en algunos estados y movilidad poblacional son difíciles de controlar (causas 1, 2 y 9).

El resto traduce fallas institucionales y organizacionales del sistema público de salud, por ejemplo: la ineficiencia de un plan articulado de vigilancia epidemiológica para el control de la enfermedad; insuficiente personal profesional, técnico y operativo con formación en el área malárica; incumplimiento de la pauta nacional de administración y dosificación de los tratamientos antimaláricos; y la falta de asignación de recursos para ejecutar el plan, entre otras.

El Plan Nacional de Control de Vectores elaborado en 2009, se inició tardíamente en marzo de 2010 y fue descontinuado por carencia de recursos económicos, a partir de septiembre de 2010.

Es preocupante la situación de control de la malaria en Venezuela. El 51° Consejo Directivo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) realizado en Washington en octubre de 2011⁽¹⁶⁾, dedicó parte de su programa a estudiar la situación de la malaria en las Américas y evaluar los resultados del Plan Estratégico Regional contra la Malaria en las Américas 2006-2010. Si bien el informe manifiesta su optimismo por haber logrado una reducción de un 54% en el número de casos

EPIDEMIA FOCALIZADA DE MALARIA EN VENEZUELA

y un 69% en las defunciones, comparado con 2000 y que 18 de los 21 países de la región donde la enfermedad es endémica notificaron haber reducido la carga de malaria (9 de ellos en más del 75%), este éxito Continental no incluye a Venezuela.

Nuestro país, junto a Haití y República Dominicana fueron la excepción, la tendencia ha sido al aumento de casos entre 2000 y 2011⁽¹⁶⁾.

Consecuencias

De no corregirse las fallas institucionales anteriormente señaladas y no asignarse suficientes recursos técnicos, organizativos y financieros, Venezuela incumplirá con el Plan acordado en el 51, Consejo Directivo de la OPS⁽¹⁶⁾, tampoco alcanzará la Meta del Milenio en Salud⁽¹²⁾ para el control en esta enfermedad, para lo que se requeriría el compromiso y la voluntad política del gobierno de aplicar en los próximos años las siguientes medidas:

- Prevención, vigilancia y detección temprana de la malaria y contención de brotes.
- Control integrado de vectores.
- Diagnóstico y tratamiento de la malaria.
- Promoción de la causa, comunicación y alianzas, y colaboración.
- Fortalecimiento de los sistemas de salud; planificación estratégica, seguimiento y evaluación; investigaciones operativas; y fortalecimiento de la capacidad a nivel del país.

Los programas nacionales de control de vectores muestran graves fallas y carencias que se acentuaron luego de la eliminación de la Dirección General Sectorial de Malariología y Saneamiento Ambiental y sus programas en el año 2000, decisión que contribuyó de manera significativa a los retrocesos de control observados. Estas fallas no han sido corregidas, por lo que Venezuela no podrá cumplir con las metas del milenio de reducir significativamente el número de casos para el año 2015⁽¹²⁾.

Recomendaciones para el control de la Malaria

Para lograr el control de esta enfermedad se requerirá el compromiso y la voluntad política del gobierno de aplicar en los próximos años las siguientes medidas:

- Prevención, vigilancia y detección temprana de la malaria y contención de brotes.
- Control integrado de vectores.
- Diagnóstico y tratamiento de la malaria.
- Promoción de la causa, comunicación y alianzas, y colaboración.
- Fortalecimiento de los sistemas de salud; planificación estratégica, seguimiento y evaluación; investigaciones operativas; y fortalecimiento de la capacidad a nivel del país.

En abril de 2010 La Red Defendamos la Epidemiología Nacional⁽¹⁰⁾ expresó su preocupación por las fallas del Plan Nacional de Control de la malaria en los siguientes términos:

La RDEN está sumamente preocupada por las siguientes situaciones:

1. Con la llegada de las lluvias los casos probablemente continuarán incrementándose en los próximos meses, pudiéndose tornar incontrolable la situación si no se toman las medidas para su control con la consiguiente repercusión en la morbi-mortalidad.
2. El incremento de casos graves de malaria por *Plasmodium falciparum* (uno de cada 4 casos), ya que esta especie está asociada a complicaciones graves y muertes.
3. El desconocimiento de las cifras de personas fallecidas; el Boletín Regional de Malaria da cuenta de un solo fallecido, pero un experto del Estado Bolívar denunció que durante el mes de marzo de 2010, ocho indígenas fallecieron por paludismo en el Alto Caura, casos que no fueron contabilizados por las autoridades locales.
4. El desconocimiento de los profesionales de salud y de la población general sobre las medidas que se van a realizar para controlar la epidemia.
5. La limitada información epidemiológica de la situación de la malaria en el Estado Bolívar y en el resto del país, producto de la suspensión de divulgación del Boletín Epidemiológico Semanal del MPPS y del Boletín Regional de Malaria del estado Bolívar.
6. La carencia de logística, deterioro del

parque automotor, y la insuficiencia de recursos humanos (técnicos y profesionales) y financieros asignados para enfrentar la situación.

7. Que la situación epidémica de la malaria de no corregirse puede extenderse otros sitios del país.

Cito las recomendaciones de la Red Defendamos la Epidemiología Nacional, que hizo en el año 2010 un llamado a las autoridades sanitarias para que con la máxima urgencia⁽¹⁰⁾. Estas recomendaciones están vigentes:

- Declarar en emergencia al estado Bolívar en relación a la malaria.
- Asignar a la brevedad los recursos para afrontar y ejecutar el Plan de Control de la Malaria en el estado y en otras zonas endémicas.
- Publicar la información completa, continua y sin retraso en el Boletín Epidemiológico Semanal y el Boletín de Malaria en el portal del Ministerio del Poder Popular para la Salud a la brevedad posible.
- Sensibilizar a los profesionales de la salud y a la población general en relación a este tema.
- Garantizar el tratamiento antimalárico en las zonas afectadas y en los hospitales donde son referidos los pacientes.
- Garantizar el diagnóstico precoz de la malaria en los pacientes sospechosos, con personal calificado, cualquier día de la semana, incluyendo los días de semana y días feriados.
- Incorporar personal altamente calificado de nuestro país como epidemiólogos, sanitarios y otros en el Plan Nacional de Control de la Malaria.

Muchos de estos problemas y fallas se han agravado hasta llegar a la situación actual y las detalladas recomendaciones de los expertos no han sido aplicadas a pesar de haberse advertido con suficiente anticipación^(18,19) por el Dr. José Luis Cáceres. Este investigador recomendó en 2009 en el caso del estado Bolívar, seleccionar las 25 localidades con mayor número de casos de la enfermedad en el Municipio Sifontes, (este municipio registró 765 (47%) de las 1.629 localidades que en

el estado Bolívar producían casos de malaria en 2009), área minera con localidades consolidadas por años y algunas concentradas en zonas relativamente cercanas entre sí y aplicar curas radicales masivas, con cloroquina y primaquina, tomando como base la experiencia exitosa realizada en el estado Sucre en 2002, seguida con vigilancia epidemiológica por un lapso de 6 meses para evaluar la respuesta. Adicionalmente, deben realizarse dos medidas complementarias: rociamiento intradomiciliario con insecticida de acción residual y aplicación espacial de insecticida peridomiciliario; además, distribución de mosquiteros tratados con insecticida, previo conocimiento de la endofagia y susceptibilidad del mosquito al insecticida impregnado.

Expertos, como el Dr. Jesús Toro Landaeta, opina que esta epidemia no es fácilmente controlable. Requiere de un Plan Especial con recursos financieros, tecnológicos y logísticos extraordinarios, de origen y coordinación nacional, en estrecha cooperación con ministerios con competencia en seguridad, inmigración, minería y ambiente ya que las medidas de salud pública tradicionales para el control de la malaria son excedidas por la situación derivada de la explotación ilegal de oro con enorme movilización de personas sin control gubernamental y sanitario en áreas selváticas de difícil acceso. La población migrante pernocta al aire libre o de manera precaria que la expone a la picadura del mosquito. Las autoridades civiles o militares son ineficaces o inexistentes, e impera la anarquía, la corrupción, la prostitución y hasta la esclavitud. No existen viviendas para ser rociadas con insecticidas, las fumigaciones en la selva son muy complejas, y el seguimiento de enfermos y su tratamiento con medicamentos antimaláricos se hace inconstante e ineficiente. (Comunicación personal, enero 2013)⁽²⁰⁾.

Referencias

1. Gabaldón, A. & Berti, A. (1954). The first large area in the tropical zone to report malaria eradication: North-Central Venezuela. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*.3:793-807.
2. MPPS. Boletín Epidemiológico Semanal N° 52. MPPS, 2009.
3. MPPS. Boletín Epidemiológico Semanal N° 52. MPPS, 2010.
4. MPPS. Boletín Epidemiológico Semanal N° 52. MPPS, 2011.
5. MPPS. Boletín Epidemiológico Semanal N° 52. MPPS, 2012.
6. Informe Mundial sobre el Paludismo 2011, 17 de diciembre de 2012. OMS, Ginebra. Disponible en: <http://www.who.int/malaria/es/>

EPIDEMIA FOCALIZADA DE MALARIA EN VENEZUELA

7. RSCMV. Nota Breve N° 76. Los casos de malaria se han incrementado en Venezuela en la última década. 17 de diciembre de 2012. Disponible en: www.rscmv.org.ve
8. RSCMV. Alerta Epidemiológica N° 231. Continúa situación epidémica de la malaria en Venezuela. 21 de abril de 2012. disponible en: www.rscmv.org.ve
9. RSCMV. Alerta Epidemiológica N° 236. Dengue y paludismo, amenazas epidémicas no controladas. 24 de junio de 2012. Disponible en: www.rscmv.org.ve
10. Oletta Lopez JF, Carvajal A, Walter C, Red Defendamos la Epidemiología Nacional. Abril de 2010. Disponible: Observatorio Venezolano de Salud.
11. MPPS. Boletín Epidemiológico Semanal N° 33, agosto de 2013.
12. PAHO. Interactive Malaria Statistics., consultado el 21 de abril de 2012. Disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=2632&Itemid=2049#.ToX0dBvMUUQ.email
13. MPPS. Anuario de Mortalidad, 2008. Caracas, 2010.
14. Plan Nacional sobre el Control de los Vectores de dengue, malaria y Chagas. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Diciembre de 2009. (No publicado).
15. Oletta López José Félix, Carvajal A., Walter C. Epidemia de Malaria en el estado Bolívar, 2010. Boletín de la Red Defendamos la Epidemiología Nacional, Abril, 2010. Disponible en: Observatorio Venezolano de Salud: www.ovsalud.org/
16. OPS. Países de las Américas acuerdan un plan para reducir la malaria, prevenir su re introducción y mantener los logros . 29.9.2011. www.paho.org
17. Organización de las Naciones Unidas. Objetivos del Milenio en Salud. Aplicación de la Declaración del Milenio de las Naciones Unidas, Informe del Secretario General, documento A/57/270 (31 de julio de 2002). Primer informe anual basado en la «Guía general para la aplicación de la Declaración del Milenio de las Naciones Unidas», documento A/56/326 (6 de septiembre de 2001).
18. Cáceres J.L. Situación epidemiológica de la malaria en Venezuela. (2010) Boletín de Malariología y Salud Ambiental. Vol L N°2, Ago-dic 2010 p: 271- 282.
19. Cáceres J.L. La Malaria en el estado Bolívar: 10 años sin control. (2011) Boletín de Malariología y Salud Ambiental. V. 51. N° 2, Dic 2011.
20. Toro Landaeta J. (Comunicación personal, enero de 2013)

Osteomielitis por *Providencia rettgeri*

Mineira García, Leidy Chima, Moh Imtyaz Ahmad, Welffer Prato, Rubén Torrealba,
Génesis Reyes, Loicel Aguero, Trina Navas

Resumen

Se presenta el caso de un paciente con osteomielitis por *Providencia rettgeri*. Recibía warfarina, por trombosis venosa profunda de miembro inferior izq.; durante su evolución antes de ingresar al Hospital General del Oeste, Caracas, Venezuela, presentó una infección secundaria a la avulsión de la uña, con varias hospitalizaciones en otros centros de salud. Hubo un antecedente no comprobado de diabetes mellitus. Se analiza el caso y se revisa la literatura en la que no se encontró descripción con compromiso de partes blandas en la literatura nacional o latinoamericana.

Palabras clave: *Providencia rettgeri*, osteomielitis, necrosis por warfarina.

Abstract

A case of osteomyelitis due to *Providencia rettgeri* presented by in a patient who was receiving warfarin for a deep vein thrombosis of the left lower limb. He also presented a soft tissue infection secondary to nail avulsion and was hospitalized several times before being admitted to the Hospital General del Oeste, Caracas, Venezuela. There was a history of possible diabetes mellitus which was not proven. We reviewed the national Latin American literature analyzed, but description of *P. rettgeri* was found with soft tissue involvement in reviewed literature.

Key words: *Providencia rettgeri*, osteomyelitis, warfarin necrosis.

Presentación del caso

Paciente: JMC, de 79 años, de sexo masculino, natural de Santa Teresa del Tuy, comerciante, casado y procedente de la Parroquia San Juan. Grado de instrucción: primaria. Ingreso: Día: 17 /8/ 2013, referido de otro centro de salud.

Enfermedad actual:

Se inicia en julio del 2013 con dolor en la región gemelar izquierda, de moderada intensidad, punzante, sin irradiación, que se exacerba con los movimientos activos, sin atenuantes y sin cambios durante una semana. Al cabo de esta, se asocia aumento de volumen en región gemelar, sin signos de flogosis, por lo que acude a Centro de Diagnóstico Integral (CDI) de la localidad donde se plantea el diagnóstico de trombosis venosa profunda e inicia tratamiento con warfarina 5 mg OD. Se le realizó ambulatoriamente Doppler venoso en la primera semana de julio que reportó TVP poplítea izquierda. No refiere controles posteriores.

Una semana más tarde presenta avulsión espontánea de la uña del hallux izquierdo con sangrado profuso, por lo cual es llevado a un hospital donde omiten anticoagulación, y recibe transfusión de plasma fresco congelado. Se le indica tratamiento ambulatorio con antibiótico cuyo nombre no precisa. Persiste la solución de continuidad, con costra serohemática y secreción escasa. Dos semanas más tarde, se suma a lo antes descrito coloración oscura en zona distal de los dedos 2, 3 y 4 del mismo pie,

* Servicio de Medicina Interna, Hospital General del Oeste Dr. José Gregorio Hernández, Caracas, Venezuela.

con dolor de moderada intensidad, continuo, con poca respuesta a analgésicos comunes, que se exacerba con el ejercicio, y sin otros concomitantes.

Persiste con la sintomatología por casi un mes, durante el cual, el pie aumenta progresivamente de volumen a expensas de edema local, y se suman otros signos de flogosis con mayor edema del hallux, la secreción del lecho ungueal se torna purulenta. Consulta nuevamente a CDI donde es ingresado y permanece 20 días tiempo durante el cual recibe factor de crecimiento epidérmico en número de dosis no precisado, y se diagnostica Diabetes mellitus tipo 2 iniciando tratamiento con Glibenclamida 5 mg OD. El paciente evoluciona tórpidamente y aparece necrosis del primer y segundo dedo del pie izquierdo por lo que es referido a la Unidad de Pie Diabético del Hospital Militar y le practican amputación transmetatarsiana en dos tiempos quirúrgicos sin hospitalización y con régimen de curas ambulatorias. La evolución es tórpida debido a ulceración de herida operatoria y necrosis del tercer dedo. Acude nuevamente a la citada unidad del Hospital Militar, de donde es referido al Hospital General del Oeste.

- Antecedentes personales: hipertensión arterial desde hace 30 años en tratamiento irregular con captopril 25 mg OD; enfermedad cerebrovascular hace 20 años sin secuelas.
- Refiere transfusiones en actos quirúrgicos
- Epidemiológicos: niega contacto con TBC, Chipo, Hepatitis, HIV, Sífilis, paludismo.
- Antecedentes familiares: cardiopatía isquémica e hipertensión arterial. Resto no contributorio.
- **Hábitos psicobiológicos:**
 - Tabáquicos desde los 12 años hasta los 26 años.
 - Alcohólicos: ocasional.
 - Infusiones de té de hierba luisa y flor de Jamaica ocasional.
 - Ingreso económico: 1.500 por trabajos ocasionales.
 - Encuesta nutricional: normocalórica – normoproteica sin restricciones.

- **Examen funcional**

Edéntula parcial, niega aftas, muget, gingivorragia.

Respiratorio y digestivo: sin síntomas.

Genitourinario ritmo miccional 6/2 orinas claras sin prostatismo.

- **Examen físico**

Aspecto general: paciente luce en regulares condiciones generales, afebril, hidratado, eupneico tolerando el decúbito y vía oral, fascies álgida, con tristeza.

Signos vitales: TA: 120/80 mm Hg, FC 89 lpm, FR: 18 rpm, Peso: 63.5 kg, Talla: 1.67cm, IMC: 22,43.

Piel: Morena, turgor y consistencia acordes a la edad, con cambios tróficos. Se evidencia lesión ulcerada en cara lateral de 1/3 medio de miembro inferior izquierdo de bordes irregulares bien delimitados de aproximadamente 10 x 8 cm, que parte de la zona del hallux hasta la base del 2º dedo y se extiende debajo de la base de los dedos restantes, de bordes necróticos, fondo con secreción purulenta no fétida, edema y cambios tróficos, además de necrosis del 3er dedo, flogosis en 4to y 5to dedo en su cara medial. con escasa secreción serosa. Edema severo peri lesional. Posee signos de flogosis que se extienden a toda la cara dorsal y plantar.

Cavidad oral normal con mucosa húmeda, edéntula parcial y caries múltiples. En los ojos se observan las conjuntivas claras, pupilas isocóricas normoreactivas a la luz. Cataratas bilaterales.

El cuello era simétrico, con movilidad activa y pasiva conservada, tráquea central, tiroides no visible ni palpable sin soplo carotideo, ni adenomegalias. Tórax sin hallazgos patológicos, El examen cardiovascular demostró el PVY a 3 cm. del ángulo de Louis, con el seno x dominante, el ápex no era visible, pero se palpaba en el 5º espacio con LMC. Los ruidos cardíacos regulares y rítmicos, sin soplo ni galope. Los pulsos periféricos, excepto el del pie afectado, incluyendo el carotídeo estaban presentes, y de amplitud conservada. El abdomen era plano, con ruidos hidroaéreos presentes blando, deprimible, no doloroso a la palpación

superficial ni profunda, sin hepatoesplenomegalia, tampoco se encontró alteración a la puñopercusión lumbar.

Pares craneales indemnes, sensibilidad superficial y profunda conservadas, Fuerza muscular 5/5, Reflejos osteotendinosos normales.

Imágen 1. Amputación transmetatarsiana secundariamente infectada con necrosis húmeda y úlcera en el lecho de los dedos 1° y 2°.



Exámenes complementarios

Electrocardiograma:

Conclusión: Zona eléctricamente inactiva en cara anteroseptal.

Tabla 1. Laboratorio

Laboratorio de Ingreso					
HB (g/dl)	12.2	PLAQ (10 ³ /uL)	251	TGP (U/l)	12
HTO (%)	35.3	GLI (mg/dl)	112	TGO (U/l)	17
VCM (fL)	91	UREA (mg/dl)	20	BB T (mg/dl)	
HCM (pg)	31.5	CREAT (mg/dl)	0.9	BB D (mg/dl)	0.20
CHCM (g/dl)	34.7	NA (meq/dl)	146	PROT T (mg/dl)	7.6
LEU (10 ³ /uL)	7.2	K (meq/dl)	4.4	ALB (mg/dl)	3.4
NEU (%)	54.3	CL (meq/dl)	98.7	GLOB (mg/dl)	4.15
LINF (%)	36.5	CA (meq/dl)	8.6	TGP (U/l)	12

Estudio radiológico del tórax:

Rx de tórax PA, sin lesión en partes blandas, sin

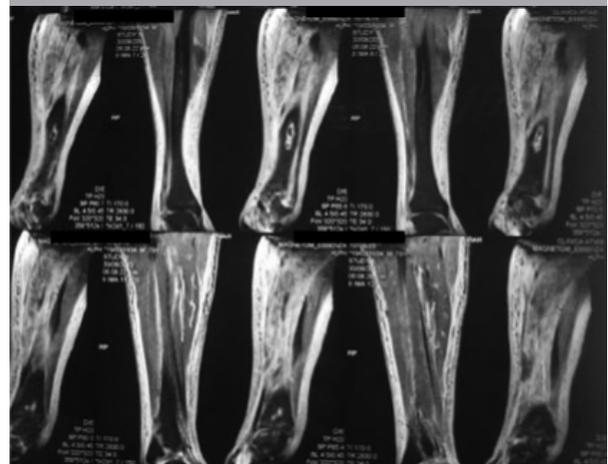
lesiones parenquimatosas pulmonares, aorta mayor de 3 cm., senos costodiafragmáticos y costofrénicos libres. Índice cardiotorácico: 0.5, sin alteraciones de la forma del corazón.

Resonancia magnética:

Muy severos cambios inflamatorios a nivel de:

- Masas musculares plantares y dorsales a descartar signología inflamatoria vs. Necrótica.
- Planos grasos dorsales.
- Amputación parcial del 1° y 2° metatarsiano.
- Edema óseo:
 - Discretos a moderados en los extremos distales del resto de 1° y 2° metatarsiano
 - Incipiente en la parte distal del 3° y 4° metatarsiano.
 - Incipiente en región astragalina
 - Amputación parcial de la falange del 3er dedo de la falange proximal del 3er dedo.

Imágen 2.

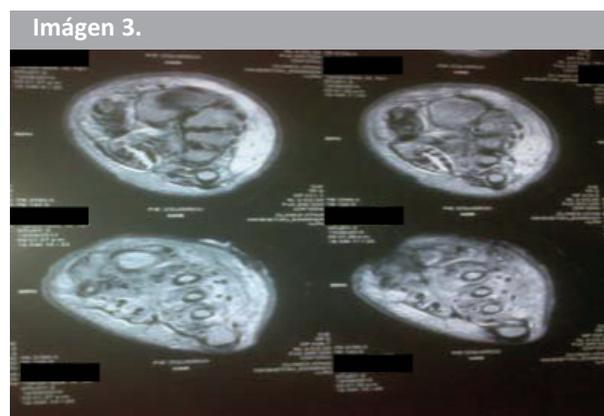


Tomografía Computarizada de Tobillo:

Osteolisis del tercio inferior de la tibia, peroné, astrágalo, y calcáneo con ruptura cortical asociado a signos de osteoporosis. Calcificaciones vasculares. DX: Osteomielitis.

Ecocardiograma:

Dilatación moderada de la aurícula izquierda, sin trombos ni masas, Hipertrofia ventricular leve, FE: 52%, Acinesia de la zona antero septo apical, con leve disminución de la función diastólica. La válvula mitral con insuficiencia leve.



Doppler de Ms Is:

Sin evidencia de trombosis venosa profunda, enfermedad arterial de leve a moderada en MII, Insuficiencia venosa superficial leve a predominio de MII.

Ingresa con los diagnósticos de:

1. Necrosis infectada del dedo 3° y 4° dedos de pie izquierdo.
2. Historia de diabetes mellitus tipo 2.
3. Cardiopatía mixta.
4. Enfermedad arterial periférica.
5. Insuficiencia venosa superficial.

Discusión

Este paciente, no reunía los criterios diagnósticos de Diabetes Mellitus⁽¹⁾.

Recibió warfarina sin los respectivos controles de INR, lo que facilitó la respectiva prolongación del mismo y el sangramiento. La avulsión de la uña, probablemente traumática, constituyó una puerta de entrada para la infección.

El cultivo de la secreción, hecho en nuestro hospital, reveló la presencia de la bacteria gram negativa *Providencia rettgeri* (*P rettgeri*), causa poco frecuente de infecciones en tejidos blandos y sin descripción en nuestro país o en Latinoamérica con esta expresión clínica^(2,3).

Rettger en 1904 fue el primero en identificarla y fue encontrada por primera vez en pollos en lo que se creía que era una epidemia de cólera aviar. Fue caracterizada completamente en 1918, cuando fue nombrada como *Bacterium rettgerii* por

Hadley et al. Los organismos que pertenecen al género *Providencia* han sufrido muchos cambios taxonómicos desde su primera descripción, esto se debe a la similitud con otras bacterias, y son frecuentemente confundidas con géneros estrechamente relacionados, tales como son: *Providencia sp*, *Proteus sp*, *Morganella sp*⁽⁴⁾.

Kauffmann en 1951 propuso para el género el nombre *Providencia*, debido a que el grupo de Stuart se ocupaba del estudio de estas bacterias en la Universidad Brown en Providence, Rhode Island. Para 1983, las 4 especies del género *Providencia* en ese momento estaban totalmente diferenciadas con hibridación del ADN e hidrólisis de la urea. En 1986, se identificó la *Providencia heimbachae* y representó la quinta especie descrita y reconocida⁽⁵⁾.

Las especies descritas han sido encontradas en múltiples animales que han sido considerados reservorios, así como también en el agua, suelos y pantanos, por lo que se considera que una bacteria cosmopolita en lo que se refiere a su hábitat, y señala su fácil recuperación microbiológica en una gran diversidad de ambientes incluyendo aislamiento de teléfonos, la posible transmisión por insectos rastreros intra hospitalarios (demostración en cucarachas)⁽⁶⁻⁹⁾.

La información clínica en humanos de las características de la infección es escasa debido a su baja frecuencia. Existen descripciones en clínica veterinaria asociada con esta etiología.

Este género está compuesto por bacilos gram negativos, productores de ureasa, que son responsables de una amplia gama de infecciones humanas. La mayoría de las infecciones se relacionan con el tracto urinario, sobre todo en los portadores de sonda vesical, o se asocian a gastroenteritis y/o bacteriemia. Son infrecuentes y suelen ser de origen nosocomial, pero algunos autores piensan que representan un problema emergente, debido a la creciente prevalencia de la resistencia a los antibióticos secundaria a espectro extendido beta-lactamasas (BLEE). En nuestro paciente, definitivamente se comportó como un problema emergente

dada la ausencia de documentación nacional e internacional, el hallazgo de la sensibilidad solamente a carbapenem, y el comportamiento agresivo que empeoró el pronóstico.

Existen en el mundo algunas descripciones de infección en piel pero fundamentalmente de *P. stuartii*, otras simplemente señalan la presencia del género *Providencia* sin especificar más detalles. Una de ellos señala la relación de los pacientes con leishmaniasis y coinfección con *Providencia sp.*, asociación de especial importancia en nuestro país. Otras publicaciones venezolanas la refieren en síndromes diarreicos, infecciones urinarias^(10-13,15a).

P. rettgeri ha sido relacionada con gastroenteritis tanto en brotes probablemente asociada a condiciones ambientales y a la diarrea del viajero particularmente en adultos, con fácil identificación en los coprocultivo de estos últimos en Asia(15%)⁽¹⁴⁾.

La ubicación usual de estas bacterias es en infecciones urinarias de pacientes portadores de catéteres, generalmente ancianos y su presencia ha sido documentada en la piel sana de estos pacientes. Quizá por esta razón ha sido identificada con más frecuencia en los hombres, quienes suelen portar más frecuentemente un catéter vesical relacionado con patología prostática(82,25% vs. 50,5%). Se ha descrito también el Síndrome de la Bolsa de orina púrpura asociada a estas bacterias (sucede debido a que el triptófano es metabolizado en el tracto gastrointestinal por las bacterias y produce indol que se absorbe en la circulación portal. Este se convierte en sulfato de indoxilo a nivel hepático y la mayoría es excretado por la orina y es convertido en indoxilo por indoxilo sulfatasa que es producido por algunas bacterias. El Indoxyl convierte en indigo (color azul) y indirubina (color rojo) en la orina alcalina, posteriormente estos colores se mezclan para formar el color púrpura)⁽¹⁵⁻²¹⁾.

La bacteriemia asociada a cifras de mortalidad calculada entre 6% y 33%⁽²²⁾.

Según varios estudios, estas bacterias han demostrado alta resistencia. Se ha descrito BLEE positiva, con el más alto valor en Latinoamérica

con 44% y el más bajo en Alemania y Holanda con respectivamente 2% y 2,6% entre otros como Tunes con 4%, lo que coincidió con nuestro aislamiento. También se ha descrito multiresistencia, con repercusión en diversas moléculas antibióticas tales como cefalosporina y aztreonam. La distribución geográfica de esta resistencia es mundial, siendo evidenciada en Tunes, Israel, Brasil, Canadá, México, Croacia, Sarajevo, Turkia, Arabia Saudita, Japón, USA y nuestra identificación, donde solo fue sensible a los carbapenem con resistencia al resto de antibióticos evaluados⁽²³⁻³⁹⁾.

Existen diversas descripciones sobre sitios de infección de bacterias de este género, donde la más frecuente es la *P. stuartii*, por ejemplo en meningitis, fascitis necrotizante y necrosis de la vulva, endocarditis bacteriana, y en un estudio prospectivo entre 1981 y 1992, se identificaron 49 pacientes con bacteriemia, provenientes casi todos de hogares de cuidado y 92% tenían sonda vesical permanente; se demostró que en el 71% el origen de la bacteriemia fue la infección urinaria, que el 51% fue polimicrobiana y la mortalidad fue del 25%. Por otra parte, se puede señalar que la *P. rettgeri* posee descripciones clínicas adicionales a las gastrointestinales y urinarias en varias situaciones clínicas: pacientes quemados graves en unidades de cuidados intensivos, pie diabético, infecciones oculares (2 queratitis, 1 dacriocistitis, 1 conjuntivitis, 1 conjutivitis con endoftalmitis), bacteriemias. En partes blandas asociado a la mordedura de serpientes y las descritas previamente (fascitis necrotizante y necrosis de la vulva), estos últimos comportamientos clínicos compatibles con el de nuestra paciente^(20,29,37,40-47).

Debemos considerar en este paciente además, la necrosis por warfarina descrita como una complicación infrecuente pero catastrófica que puede asociarse a pacientes con trombofilia y se han descrito algunas formas clínicas tales como: Síndrome del pie púrpura, necrosis de la piel, necrosis distal de miembros inferiores, púrpura fulminante, priapismo, necrosis del pene. La etiología se ha relacionado con dosis elevada de la droga, trombofilia de diferente causa. Se estima que la frecuencia es entre el 0,01 y el 0,1% de la población que recibe

anticoagulación, es más frecuente en miembros inferiores en los pacientes con cáncer y trombocitopenia inducida por heparina y la frecuencia general de esta distribución es del 0,1%, aunque algunos autores documentan el compromiso de los pies en el 50%.

Las descripciones más frecuentes refieren la aparición entre los días 3 y 6 de tratamiento, con un rango mayor en otros entre 3–11 días. Excepcionalmente existen descripciones entre el día 16: sin déficit de proteína C o S, con inicio que puede ser a los 46 días, meses o años, con una descripción de hasta 15 años y puede asociarse a incumplimiento de la dosis. Vale la pena destacar algunas publicaciones de aparición tardía, todos con biopsia compatible con el diagnóstico (reemplazo valvular -56 días post operatorio asociado a infección por *Pseudomona spp.*, Klinefelter con tromboflebitis recurrente con mononucleosis infecciosas, SIDA con tuberculosis pulmonar -a los 3 meses de anticoagulación-), entre algunos casos⁽⁴⁸⁻⁵²⁾.

Durante su evolución el paciente presentó criterios de depresión.

Se concluyen los diagnósticos del paciente así:

- Osteomielitis por *Providencia rettgeri* en paciente sin diabetes.

- Depresión.
- Trombosis venosa profunda.
- Cardiopatía mixta.
- Enfermedad arterial periférica leve.
- Insuficiencia venosa superficial.

Referencias

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care Volume 37, Supplement 1, January 2014
2. Hawley J. *Providencia* Infections. Consultado el 5 de noviembre de 2013 en <http://emedicine.medscape.com/article/226541-overview#showall>
3. Iina - CMC
4. O'Hara CM, Brenner FW, Miller JM. Classification, identification, and clinical significance of *Proteus*, *Providencia*, and *Morganella*. Clin Microbiol Rev. Oct 2000;13(4):534-46
5. Farmer Jj, Hickman Fw, Brenner D, Schreiber M, Rickenbach D. Unusual Enterobacteriaceae: "*Proteus rettgeri*" That "Change" into *Providencia stuartii*. J Clin Microbiol. 1977. Vol. 6, No. 4 373-378
6. Stickler DJ, Fawcett C, Chawla JC. *Providencia stuartii*: a search for its natural habitat.
7. Smith S I, Opere B, Goodluck H T, Akindolire O T, Folaranmi A, Odekeye O M, Omonigbehin E A J Hosp Infect. 1985

- Jun;6(2):221-3. Antibiotic susceptibility pattern of *Staphylococcus* species isolated from telephone receivers Singapore Med J 2009; 50 (2) : 208
8. Tilahun B, Worku B, Tachbele E, Terefe S, Kloos H, Legesse W. High load of multi-drug resistant nosocomial neonatal pathogens carried by cockroaches in a neonatal intensive care unit at Tikur Anbessa specialized hospital, Addis Ababa, Ethiopia. Antimicrobial Resistance and Infection Control 2012, 1:12. Consultada el 11 de diciembre de 2013 en <http://www.aricjournal.com/content/1/1/12>
9. Goodluck H T, Akindolire O T, Folaranmi A, Odekeye O M, Omonigbehin E A Smith S I, Opere B Antibiotic susceptibility pattern of *Staphylococcus* species isolated from telephone receivers. Singapore Med J 2009; 50 (2) : 208
10. McHale PJ, Walker F, B. Scully, English L, Keane CT. *Providencia stuartii* infections: a review of 117 cases over an eight year period. J Hosp Infect. 1981 Jun;2(2):155-65.
11. Gentry LO, Rodriguez-Gomez G, Zeluff BJ, Khoshdel A, Price M. A comparative evaluation of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime therapy for serious skin and skin structure infections Am J Med. 1989 Dec 29;87(6C):57S-60S.
12. Andrade TM, Carvalho EM, Rocha H. Bacterial infections in patients with visceral leishmaniasis. J Infect Dis. 1990 Dec;162(6):1354-9.
13. Graham G, Lucasti C, Malafaia O, Nichols R, Holtom P, Quintero Perez N, McAdams , Woods G, Ceesay TP, Gesser R, and the Ertapenem Complicated Skin and Skin Structure Infections Study Group Ertapenem Once Daily Versus Piperacillin- Tazobactam 4 Times per Day for Treatment of Complicated Skin and Skin-Structure Infections in Adults: Results of a Prospective, Randomized, Double-Blind Multicenter Study. Clinical Infectious Diseases 2002;34:1460-8
14. Yoh M, Matsuyama J, Ohnishi M, Takagi K, Miyagi H, Mori K, et al. Importance of *Providencia* species as a major cause of travellers' diarrhoea. J Med Microbiol. Nov 2005;54:1077-82
15. Echevarría-Zarate J, Sarmiento Aguilar E, Osoro-Plenge F. Infección del tracto urinario y manejo antibiótico Acta Med Per. 23(1) 2006. 26-31
16. Ehrenkranz N, Alfonso B, Eckert D, Moskowitz L. Proteaceae Species Bacteriuria Accompanying Proteaceae Species Groin Skin Carriage in Geriatric Outpatients. J Clin Microbiol, 1989, Vol. 27, No. 9; 1988-1991
17. Rahav G, Pinco E, Silbaq F, Bercovier H. Molecular epidemiology of catheter-associated bacteriuria in nursing home patients. J Clin Microbiol. Apr 1994;32(4):1031-4
18. Al Montasir A, Al Mustaque A. Purple Urine Bag Syndrome. J Family Med Primary Care 2013 . 2; 1: 104-5
19. Lazimy Y, Delotte J, Machiavello JC, Lallement M, Imbenotte M, Bongain A. Purple urine bag syndrome: a case report. Prog Urol. 2007 Jun;17(4):864-5.
20. Jubouri M A Al, Vardhanj M S. A case of purple urine bag syndrome associated with *Providencia rettgeri* Clin Pathol 2001;54 412:412-416
21. Campbell SE, Izquierdo A, Campbell S, Erazo L, Calderón C. Síndrome de la bolsa de orina púrpura. Acta Médica Colom 2011. 36;1: 38 -40
22. Krake PR, Tandon N. Infective endocarditis due to *Providencia stuartii*. South Med J. Oct 2004;97(10):1022-3.
23. John W. Warren *Providencia stuartii*: A Common Cause of Antibiotic-Resistant Bacteriuria in Patients with Long-Term Indwelling Catheters Clin Infect Dis. (1986) 8 (1): 61-67.
24. Chouchani C, Marrakchi R, Ferchichi L, El Salabi A, Walsh TR. VIM and IMP metallo-β-lactamases and other extended-spectrum β-lactamases in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from environmental samples in a Tunisian hospital. APMIS. 2011 Oct;119(10):725-32. doi: 10.1111/j.1600-0463.2011.02793.x.

- Epub 2011 Jul 21.
25. Baril P, Bedenić B, Sardelić S, Uzunović S, Vraneš J, Plečko V. Spread of CTX-M-15 positive *Providencia* spp. causing urinary tract infections at the University Hospital Split in Croatia. *Med Glas (Zenica)*. 2012 Aug;9(2):317-24.
 26. Sheng WH, Badal RE, Hsueh PR; SMART Program. Distribution of extended-spectrum β -lactamases, AmpC β -lactamases, and carbapenemases among Enterobacteriaceae isolates causing intra-abdominal infections in the Asia-Pacific region: results of the study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Jul;57(7):2981-8.
 27. Barrios H, Garza-Ramos U, Reyna-Flores F, Sanchez-Perez A, Rojas-Moreno T, Garza-Gonzalez E, Llacá-Díaz JM, Camacho-Ortiz A, Guzmán-López S, Silva-Sanchez J. Isolation of carbapenem-resistant NDM-1-positive *Providencia rettgeri* in Mexico. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Aug;68(8):1934-6.
 28. Guillard T, Cambau E, Neuwirth C, Nenninger T, Mbadi A, Brasme L, Vernet-Garnier V, Bajolet O, de Champs C. Description of a 2,683-Base-Pair Plasmid Containing *qnrD* in Two *Providencia rettgeri* Isolates. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2012, 56(1):565.
 29. Luzzaro F, Mezzatesta M, Mugnaioli C, Perilli M, Stefani S, Amicosante G, et al. Trends in production of extended-spectrum beta-lactamases among enterobacteria of medical interest: report of the second Italian nationwide survey. *J Clin Microbiol*. May 2006;44(5):1659-64.
 30. Tumbarello M, Citton R, Spanu T, et al. ESBL-producing multi-drug-resistant *Providencia stuartii* infections in a university hospital. *J Antimicrob Chemother*. Feb 2004;53(2):277-82
 31. Rosenberger LH, Hranjec T, Politano AD, Swenson BR, Metzger R, Bonatti H, Sawyer RG. Effective cohorting and "superisolation" in a single intensive care unit in response to an outbreak of diverse multi-drug-resistant organisms. *Surg Infect (Larchmt)*. 2011 Oct;12(5):345-50. doi: 10.1089/sur.2010.076. Epub 2011 Sep 21.
 32. Godebo G, Kibru G, Tassew H. Multidrug-resistant bacterial isolates in infected wounds at Jimma University Specialized Hospital, Ethiopia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2013; 12: 17.
 33. Mataseje LF, Boyd DA, Lefebvre B, Bryce E, Embree J, Gravel D, Katz K, Kibsey P, Kuhn M, Langley J, Mitchell R, Roscoe D, Simor A, Taylor G, Thomas E, Turgeon N, Mulvey MR; on behalf of the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program. Complete sequences of a novel blaNDM-1-harboring plasmid from *Providencia rettgeri* and an FII-type plasmid from *Klebsiella pneumoniae* identified in Canada. *J. Antimicrob. Chemother.* (2013)doi: 10.1093/jac/dkt445 First published online: November 24, 2013 19.
 34. Kaslow RA, Lindsey JO, Bisno AL, Price A. Nosocomial infection with highly resistant, *Proteus rettgeri*. Report of an epidemic. *Am J Epidemiol*. Sep 1976;104(3):278-86
 35. Nishio H, Komatsu M, Shibata N, Shimakawa K, Sueyoshi N, Ura T, Satoh K, Toyokawa M, Nakamura T, Wada Y, Orita T, Kofuku T, Yamasaki K, Sakamoto M, Kinoshita S, Aihara M, Arakawa Y. Metallo- β -Lactamase-Producing Gram-Negative Bacilli: Laboratory-Based Surveillance in Cooperation with 13 Clinical Laboratories in the Kinki Region of Japan. *J Clin Microbiology*. 2004, 42; 11: 5256–5263
 36. AlJehani Y, Albuainan H, zAKARIA h makhdom F, Al Ansari R. Necrotizing fasciitis: An unusual causative pathogen. *International Journal of Health & Allied Sciences*. 2012; 1:4: 286 - 89
 37. Dropa M, Balsalobre L, Lincopan N, Mamizuka E, Murakami T, Cassettari V, Franco F, Guida S, Balabakis A, Passadore L, Santos S, Matté G, Matté M. Extended-spectrum beta-lactamases among enterobacteriaceae isolated in a public hospital in Brazil. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo* 2009 51(4):203-209
 38. Bahar G, Eraç B, Mert A, Gülay Z. PER-1 production in a urinary isolate of *Providencia rettgeri*. *J Chemother*. 2004 Aug;16(4):343-6.
 39. Carvalho-Assef AP, Pereira PS, Albano RM, Berião GC, Chagas TP, Timm LN, Da Silva RC, Falci DR, Asensi MD. Isolation of NDM- Producing *Providencia rettgeri* in Brazil. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Dec;68(12):2956-7. doi: 10.1093/jac/dkt298. Epub 2013 Jul 18
 40. Woods TD, Watanakunakorn C. Bacteremia due to *Providencia stuartii*: review of 49 episodes. *South Med J*. 1996 Feb;89(2):221-4.
 41. Ünverdi S, Akay H, Ceri M, Inal S, Altay M, Demiroz AP, Duranay M. peritonitis due to *Providencia stuartii*, (letter to editor) *Peritoneal Dialysis Intern*. 2011 – Vol. 31, No. 2.
 42. Resat Sipahi O, Bardak-Ozdemir S, Ozgiray E, Aydemir S, Yurtseven T, Yamazhan T, Tasbakan M, Ulusoy S. Meningitis Due to *Providencia stuartii*. *J Clin microbiol* 2010, 48; 12: 4667–4668
 43. AlJehani Y, Albuainan H, zAKARIA h makhdom F, Al Ansari R. Necrotizing fasciitis: An unusual causative pathogen. *International Journal of Health & Allied Sciences*. 2012; 1:4: 286 - 89
 44. Courtney M, Scalici J, Henrreta M, Modessit S, Jazzaeri A, Cantrel L, Duska L, Vulvar Necrotizing Soft tissue infection: A review of multidisciplinary surgical emergency and management in modern era. *Ginecol Oncolog Reports* 2013; 5: 6- 9
 45. Koreishi AF, Schechter BA, Karp CL. Ocular infections caused by *Providencia rettgeri*. *Ophthalmology*. 2006 Aug;113(8):1463-6. Epub 2006 Jun 22
 46. Cheong CY, Lee CK, OrthoMS, Zuki Z, A Rare Infection Following Snakebite. *Malaysian Orthopaedic Journal* 2010 4;1:53-55-
 47. Marull JM, De Benedetti ME. Automatic implantable cardioverter defibrillator pocket infection due to *Providencia rettgeri*: a case report. *Cases Journal* 2009, 2:8607 consultado el 11 de diciembre 2013, en <http://casesjournal.com/casesjournal/article/view/8607>.
 48. Sternberg ML, Pettyjohn FS: warfarin sodium-induced skin necrosis. *Ann Emerg Med* July 1995;26:94-97.- Essex DW., Late-onset warfarin-induced skin necrosis: case report and review of the literature. *Am J Hematol*. 1998 Mar;57(3):233-7 -
 49. Mulgansingh C. Lesson of the month. Royal College of Physicians, 2012 90 – 91 - *Cleveland clin j med*. 2012. 79; 3: 253-54
 50. Sanjiv Vijay Choudhary, Amrita Madnani, A. L. Singh. Late onset Warfarin induced skin necrosis in human immunodeficiency virus infected patient with pulmonary tuberculosis. *Indian J Sex Transm Dis*. 2013 Jan-Jun; 34(1): 47–49.
 51. Franson TR, Rose HD, Spivey MR, Maroney J, Libnoch JA. Late-onset, warfarin-caused necrosis occurring in a patient with infectious mononucleosis. *Dermatol*. 1984 Jul;120(7):927-31.
 52. Grim Hostetler S, Sopkovich J, Dean S, Zirwas M, Warfarin-induced Venous Limb Gangrene. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012 November; 5(11): 38–42.