

# Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad  
Venezolana de Medicina Interna

Fundada en Abril de 1985

## CONTENIDO

Volumen 39

Nº 4

2023

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

**Músculo activo, una maquinaria compleja y eficiente. Revisión narrativa**

Ildefonso Arocha Rodulfo, Gestne Aure Fariñez.....171-183

### ARTÍCULO ESPECIAL

**Excelso perfil de un médico hipocrático: Dr Henrique Benaim Pinto**

Israel Montes de Oca.....184-189

### GALERÍA DE IMÁGENES CLÍNICAS

**Síndrome adenomegálico de larga evolución por linfoma de células B de la zona marginal**

Trina Navas, Lorena Carrión, Carlos Achundia, Yudexi Aponte, Claudia Lima, Gabriel Echeverría, Luis Escobar.....190-191

### MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD

**El “tercer ojo” y el “tercer oído”: hacia una crítica de la “medicina basada en evidencia”**

Gustavo J. Villasmil Prieto.....192-196

### PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

**Hiperhomocisteinemia en paciente joven con ACV Isquémico**

Cristina López, José Ayala, Laura López, Florangel Salazar, Carlos Oberto. ....197-201

### TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

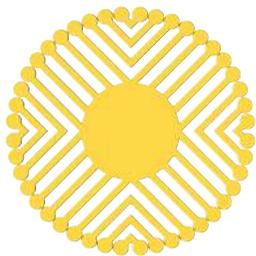
**1. Mucositis bucal y conteo absoluto de neutrófilos en paciente leucémico agudo bajo tratamiento con drogas citotóxicas: una posible asociación independiente.**

Gustavo Villasmil Prieto, Mercedes Flores Freitas.....202-207

**2. Dermatitis Atópica. Actividad Clínica y Presencia de los Antígenos CD3+; CD4+; CD8+ junto con la reactividad a las Pruebas de Hipersensibilidad Retardada como expresión de la respuesta de inmunidad celular**

Carlos López, Jenny Rincón, Rosa García, Guillermo Boggiano, Mercedes Fernández.....208-216

**INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES**.....II



**Sociedad  
Venezolana de Medicina Interna**

Junta Directiva Nacional  
2023 - 2025

**Presidente**  
MARIFLOR VERA

**Vicepresidente**  
JOSÉ ROLANDO AYALA

**Secretaria General**  
ZULLY ANDREÍNA RÉQUIZ

**Secretario de Actas**  
GENE DANIEL MARENA

**Tesorera**  
INGRID VON DER OSTEN

**Bibliotecaria**  
VICTORIA STEPENKA

**Vocales**  
JOSÉ GREGORIO VERDE  
MARÍA GRACIA RAMÍREZ  
ELISANNY SÁNCHEZ  
FERNANDO CARRERA VIÑOLEZ  
GUILLERMO BORGA

**REVISTA ÓRGANO OFICIAL**

**EDITORA**  
EVA ESSENFELD DE SEKLER

**Comité Editorial**  
MARÍA EVELYN MONSALVE V.  
MARIFLOR VERA  
JOSÉ ANTONIO PAREJO  
VIRGINIA A. SALAZAR MATOS  
TRINA NAVAS BLANCO  
MARIO PATIÑO T.  
CRISTINA LÓPEZ DE AYALA  
VICTORIA STEPENKA  
MARITZA DURÁN

**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@gmail.com  
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

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

# Medicina Interna

**Órgano Oficial de la Sociedad  
Venezolana de Medicina Interna**

Fundada en Abril de 1985

**Volumen 39**

**Nº 4**

**2023**

## CONTENIDO

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

**Músculo activo, una maquinaria compleja y eficiente. Revisión narrativa**  
Ildefonso Arocha Rodulfo, Gestne Aure Fariñez.....171-183

### ARTÍCULO ESPECIAL

**Excelso perfil de un médico hipocrático: Dr Henrique Benaim Pinto**  
Israel Montes de Oca.....184-189

### GALERÍA DE IMÁGENES CLÍNICAS

**Síndrome adenomegálico de larga evolución por linfoma de células B de la zona marginal**  
Trina Navas, Lorena Carrión, Carlos Achundia, Yudexi Aponte, Claudia Lima, Gabriel Echeverría, Luís Escobar .....190-191

### MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD

**El “tercer ojo” y el “tercer oído”: hacia una crítica de la “medicina basada en evidencia”**  
Gustavo J. Villasmil Prieto .....192-196

### PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

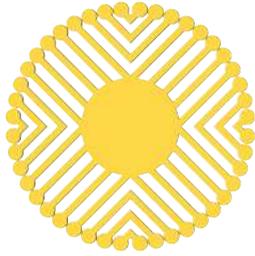
**Hiperhomocisteinemia en paciente joven con ACV Isquémico**  
Cristina López, José Ayala, Laura López, Florangel Salazar, Carlos Oberto .....197-201

### TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

**1. Mucositis bucal y conteo absoluto de neutrófilos en paciente leucémico agudo bajo tratamiento con drogas citotóxicas: una posible asociación independiente.**  
Gustavo Villasmil Prieto, Mercedes Flores Freitas .....202-207

**2. Dermatitis Atópica. Actividad Clínica y Presencia de los Antígenos CD3+; CD4+; CD8+ junto con la reactividad a las Pruebas de Hipersensibilidad Retardada como expresión de la respuesta de inmunidad celular**  
Carlos López, Jenny Rincón, Rosa García, Guillermo Boggiano, Mercedes Fernández .....208-216

**INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES.....II**



**Sociedad  
Venezolana de Medicina Interna**

Junta Directiva Nacional  
2023 - 2025

**Presidente**  
MARIFLOR VERA

**Vicepresidente**  
JOSÉ ROLANDO AYALA

**Secretaria General**  
ZULLY ANDREÍNA RÉQUIZ

**Secretario de Actas**  
GENE DANIEL MARENA

**Tesorera**  
INGRID VON DER OSTEN

**Bibliotecaria**  
VICTORIA STEPENKA

**Vocales**  
JOSÉ GREGORIO VERDE  
MARÍA GRACIA RAMÍREZ  
ELISANNY SÁNCHEZ  
FERNANDO CARRERA VIÑOLEZ  
GUILLERMO BORGA

**REVISTA ÓRGANO OFICIAL**

**EDITORA**  
EVA ESSENFELD DE SEKLER

**Comité Editorial**  
MARÍA EVELYN MONSALVE V.  
MARIFLOR VERA  
JOSÉ ANTONIO PAREJO  
VIRGINIA A. SALAZAR MATOS  
TRINA NAVAS BLANCO  
MARIO PATIÑO T.  
CRISTINA LÓPEZ DE AYALA  
VICTORIA STEPENKA  
MARITZA DURÁN

**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@gmail.com  
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

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

# Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad  
Venezolana de Medicina Interna

Established in April 1985

**Volumen 39**

**Nº 4**

**2023**

## CONTENTS

### REVIEW ARTICLE

**Active muscle, complex and efficient machinery. Narrative review.**  
Ildefonso Arocha Rodulfo, Gestne Aure Fariñez.....171-183

### SPECIAL ARTICLE

**Excellent profile of an hippocratic doctor: Dr. Henrique Benaim Pinto**  
Israel Montes de Oca.....184-189

### CLINICAL IMAGE GALLERY

**Long-standing adenomegalic syndrome due to marginal zone B-cell lymphoma**  
Trina Navas, Lorena Carrión, Carlos Achundia, Yudexi Aponte, Claudia Lima, Gabriel Echeverria, Luís Escobar .....190-191

### INTERNAL MEDICINE, MEDICAL EDUCATION AND COMMUNITY

**The “Third eye” and the “Third ear”: Towards a critique of “Evidence-Based Medicine”**  
Gustavo J. Villasmil Prieto .....192-196

### PRESENTATION OF CLINICAL CASES

**Hyperhomocysteinemia in a young patient with ischemic CVD**  
Cristina López, José Ayala, Laura López, Florangel Salazar, Carlos Oberto .....197-201

### RESEARCH WORK

**1. Oral mucositis and absolute neutrophil count in an acute leukemic patient under treatment with cytotoxic drugs: a possible independent association.**  
Gustavo Villasmil Prieto, Mercedes Flores Freitas .....202-207

**2. Atopic dermatitis. Clinical activity and presence of CD3+ antigens; CD4+; CD8+ together with reactivity to delayed hypersensitivity tests as an expression of the cellular immunity response**  
Carlos López, Jenny Rincón, Rosa García, Guillermo Boggiano, Mercedes Fernández .....208-216

**INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**.....II

---

# Medicina Interna

## INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

### 1. Política Editorial

La Revista Medicina Interna (Caracas) es el órgano oficial de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, depósito legal ppi201502DC4593; pp198502DF405, ISSN 2443-4396; 0798-0418.

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 Editorial.

Los trabajos que publica pueden ser de autores nacionales o extranjeros, residentes o no en Venezuela, escritos en castellano o en inglés, que deben ser enviados electrónicamente a los e-mails 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. Igualmente debe incluir una lista de (3) posibles árbitros con su dirección de trabajo y electrónica. El Comité Editorial se reserva el derecho de decidir si utiliza alguno de los revisores sugeridos. La autoría debe estar basada en: 1) Contribución sustancial a la concepción y diseño del estudio, obtención de datos o su análisis e interpretación, 2) Revisión crítica del artículo y 3) Aprobación de la versión final a ser publicada. La obtención de fondos, la colección de datos o la supervisión del grupo de investigación, por sí solos, no justifican la autoría. Aquellos miembros del grupo que no cumplan con los criterios para ser autores, deben ser mencionados, con su permiso, en la sección de "Agradecimientos". Los autores deberán firmar una planilla, donde especifiquen su participación. El orden de aparición de los autores, debe ser una decisión conjunta del grupo y deben aparecer aparte, la dirección del autor de correspondencia y su correo electrónico.

Una vez recibido el artículo, el autor será notificado por correo electrónico de la recepción del mismo. La respuesta sobre la aceptación o rechazo del documento sometido a consideración será enviada por correo electrónico en un plazo no mayor de 60 días hábiles a partir de la fecha de la carta de recepción del documento. En caso de ser aceptado, le será notificado en la carta-respuesta. El Comité Editorial al aceptar el trabajo, no se

hace responsable del contenido expresado en el mismo.

El arbitraje de Trabajos Originales y Reportes de Casos será realizado por tres expertos en el área objeto de la comunicación y por 2 en el caso de las Revisiones. Dichos árbitros tendrán un plazo de dos meses para enviar su respuesta. Si las opiniones de dos árbitros coinciden, el Comité Editorial podrá tomar una decisión; en caso de discrepancia, esperará la opinión del tercer árbitro. Si la situación lo amerita, se podrán solicitar otras opiniones. El nombre de los árbitros, así como el de los autores del trabajo, serán estrictamente confidenciales. Los autores recibirán, tanto en el caso de modificaciones como en el de rechazo, las opiniones completas respecto al trabajo. Solo en casos excepcionales, el Comité Editorial podrá modificar la presentación de dichas opiniones. El plazo para responder a las recomendaciones de los árbitros, tendrá un máximo de dos meses, pasados los cuales, el trabajo será rechazado o readmitido como nuevo. Antes de su publicación, los artículos serán revisados a través del programa online PrePost para la detección de plagio.

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, en la cual no se explicará el motivo, pues es decisión conjunta del Comité Editorial.

### 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, memorias 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: tamaño carta, a doble espacio, con márgenes de 25 mm, la letra será N° 11 y espacio interlineado de 1,5 con un máximo de 15 páginas, en formato word, y 8 tablas como máximo.

---

## INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

Todas las tablas y figuras deben ser reportadas en el texto y organizadas en números arábigos consecutivos.

### Se aconseja el siguiente orden:

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

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

**Abstract:** Debe ir precedido del título en inglés y nombre de los autores. El resumen en inglés debe tener el mismo contenido que el resumen en español. Al final del abstract deben colocarse las key words (palabras clave en inglés). Introducción: Sin largos recuentos históricos ni bibliográficos, debe contener el fundamento lógico del estudio u observación y mencionar las referencias estrictamente pertinentes.

**Métodos:** Los estudios con humanos deben incluir, en la descripción del material utilizado, la aprobación por parte del Comité de Ética de la institución donde se realizó la investigación y seguir los lineamientos de la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en 2013 y el consentimiento de los individuos participantes. Igualmente, para animales (código de ética) y además, toma como referencia también los principios publicados por el Committee on Publication Ethics (COPE) en el Code of Conduct and Best Practice Guidelines for Journal Editors (Código de Conducta y Mejores Prácticas Directrices para Editores de Revistas) (<https://publicationethics.org/resources/code-conduct>).

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.

**Fotografías:** Pueden ser en blanco y negro o en color, deben tener un contraste adecuado para su reproducción y estar en formato TIFF, con las siguientes condiciones: las fotografías en color o en gradaciones de gris, deben tener un mínimo de 300 dpi, las de figuras y gráficos un mínimo de 600 dpi y la combinación de ambas de 500 dpi. En el caso de las microfotografías electrónicas, debe extremarse el cuidado de la nitidez de los hallazgos reportados y señalarlos por medio de símbolos. También se debe indicar el aumento utilizado. La Revista no aceptará fotografías tomadas de otras revistas sin la respectiva autorización. Las fotografías deben ser enviadas en blanco y negro y en colores. La decisión de cuál versión se utilizará 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 más adelante.

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

Deben consistir en la presentación de casos clínicos poco frecuentes en la práctica médica. 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):

Deben estar escritos, preferentemente por especialistas en el campo objeto de las mismas y contener las contribuciones del autor, ya sea en las referencias o con una discusión del tema revisado. El número máximo de autores es de cuatro. No se aceptarán revisiones que consistan meramente de una descripción bibliográfica, sin incluir un análisis. El cuerpo de las revisiones es

libre, aunque es conveniente subdividirlo en secciones. A petición del autor, éste podrá corregir las pruebas de páginas. Las separatas deberán solicitarse previamente a la publicación y ser sufragadas por el (los) autor(es).

### 3. Estilo de las Referencias.

Las referencias bibliográficas deben hacerse siguiendo las normativas internacionales publicadas recientemente (puede ser consultada la Página WEB recomendaciones de Vancouver, diciembre 2017). Todas las referencias deben estar en el texto con un número entre paréntesis y citadas por orden de aparición, según las normas internacionales "*Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals*", <http://www.icmje.org>; es decir, primero apellido con la letra inicial en mayúscula e iniciales del nombre, también en mayúscula (sin puntos), de todos los autores. Los nombres de todos los autores deben ir en **negritas** y separados entre sí, por comas. No se aceptarán los términos "y col." o "et al.". El título completo del trabajo tendrá mayúsculas solo al inicio y en los nombres propios. El título de la revista debe ser abreviado de acuerdo al **Index Medicus** (<http://www.nlm.nih.gov>), seguido del año de publicación; volumen: y primera y última páginas, separadas por un guión.

Todas las referencias venezolanas del tema tratado, deben ser citadas, si las hubiere.

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

#### 4.1. Artículos de revistas periódicas:

Kertzman H, Livshits G, Green MS. Ethnic differences of body mass and body fat distribution in Israel. *Int J Obes* 1954; 18: 69-77.

#### 4.2. Referencias de libros:

Con autor (es) de libros: Wallace DJ, Dubois EL. *Lupus Erythematosus*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1987.

Con editores recopiladores: Norman IJ, Redfern SJ, Eds. *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>.

#### 4.4 Otras referencias:

Memorias de Congresos: Cárdenas E, Peñalosa S, Urdaneta R, Bonfante-Garrido R. Un estudio seroepidemiológico de la toxoplasmosis en áreas rurales del estado Lara, Venezuela (Resumen). Memorias del XIV Congreso latinoamericano de Parasitología, 1999. Acapulco, México. P 21.

**Tesis:** Delgado N. Implicaciones ecofisiológicas de la introducción de *Bacillus thuringiensis var israelensis* como controlador biológico de *Anopheles aquasalis* (Diptera Culicidae). [Tesis Doctoral] Caracas: Univ. Central de Venezuela; 1996.

- Citas tales como "observaciones no publicadas", "comunicación personal", "trabajo en prensa", no deben ser incluidas en la lista de referencias. Sin embargo, estos podrán aparecer citados entre paréntesis. Si el autor es una organización, se coloca el nombre de la misma como referencia.

Medicina Interna es una revista de acceso abierto (open access), es decir, su contenido está disponible de manera gratuita para los usuarios y sus instituciones. Los usuarios pueden leer, descargar, copiar, distribuir, imprimir, buscar, o tener acceso a los artículos sin solicitar una autorización previa al editor o a los autores. Lo anterior de conformidad con la definición de Budapest Open Access Initiative (BOAI).

#### 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: 0212-2854026.  
E-mails: [medicinainternarevista@gmail.com](mailto:medicinainternarevista@gmail.com)  
y [revistamedicinainterna@svmi.web.ve](mailto:revistamedicinainterna@svmi.web.ve)



## 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 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 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”**.

# Músculo activo, una maquinaria compleja y eficiente. Revisión narrativa

*Ildefonso Arocha Rodulfo, Gestne Aure Fariñez*

## Resumen

La actividad física es una de las intervenciones de entrenamiento potencialmente efectivas para limitar la prevalencia de una amplia variedad de enfermedades crónicas al reducir la disfunción mitocondrial por activar varios factores de transcripción en los procesos bioenergéticos. Ha sido extensivamente demostrado el efecto protector de la actividad física sobre la fragilidad física, un estado clínico reconocible por el mayor grado de sarcopenia y vulnerabilidad resultante de la declinación asociada a la edad en la reserva y función. También es factor de protección de enfermedades cardiometabólicas tales como la enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial y diabetes y se ha asociado a una mejor salud mental y retraso en el inicio de la demencia. La actividad física parece también influenciar la composición corporal directamente a través del incremento en la captación de proteínas y síntesis de proteínas miofibrilares, vascularización y metabolismo energético. Además, previene la declinación de la respiración mitocondrial mitigando la pérdida de la masa muscular relacionada a la edad y favorecer la sensibilidad a la insulina. Esta revisión narrativa pretende resumir el conocimiento actual sobre la importancia de la contracción muscular y las acciones de las mioquinas en mediar los efectos beneficios de la actividad física.

**Palabras clave:** Actividad física; enfermedades cardiometabólicas; enfermedades neurodegenerativas; mioquinas; envejecimiento; sensibilidad a insulina

**Abstract.** The active muscle; a complex and efficient machinery; narrative review.

J. Ildefonso Arocha Rodulfo, Gestne Aure Fariñez

Physical activity is one of the potentially effective training interventions that can limit the prevalence of a wide variety of chronic diseases by reducing mitochondrial dysfunction by activating various transcription factors in bioenergetics processes. The protective effect of physical activity on physical frailty, a clinically recognizable state of increased sarcopenia and vulnerability resulting from aging-associated decline in reserve and function across multiple physiologic systems, has been extensively demonstrated. It is also a protective factor for several cardiometabolic diseases such as cardiovascular diseases, arterial hypertension and diabetes and has been associated with better mental health and delayed onset of dementia. Physical activity seems to also influence the body composition directly through increased protein uptake and microfibrillar protein synthesis, vascularization, and energy metabolism.

## Introducción

El envejecimiento de la población es uno de los problemas más acuciantes en las políticas de salud pública, en líneas generales, se deriva principalmente de los cambios en ciertos indicadores de

\* Médico Cardiólogo, Sociedad Venezolana de Cardiología, Caracas, Venezuela.

\* ORCID 0000-0002-8150-2621 Correspondencia: jiarocha@gmail.com

\* Gestne Aure Fariñez

Médico Internista y Endocrinólogo, Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela

ORCID 0000-0002-1450-886

---

## MÚSCULO ACTIVO, UNA MAQUINARIA COMPLEJA Y EFICIENTE. REVISIÓN NARRATIVA

salud, específicamente la declinación en la tasa de natalidad y mortalidad y el incremento en la esperanza de vida. Además, envejecer no solo significa añadir años a la vida, sino que también representa una merma en la habilidad física, mental, psicológica y conductual con una menor adaptación a los estresores de la vida diaria<sup>1,2</sup> lo cual refleja el deterioro de la capacidad funcional y definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como las habilidades que permiten a una persona ser y hacer lo que es importante para ella.<sup>3</sup> Por consiguiente, la promoción de la capacidad funcional forma parte de las estrategias del envejecimiento saludable promovido por la OMS.<sup>3,4</sup>

En buena parte, la capacidad funcional está condicionada por el estatus de la maquinaria muscular que se expresa como un conjunto de cualidades corporales tales como la capacidad aeróbica, movilidad articular, velocidad de desplazamiento y reacción, agilidad, coordinación, equilibrio, composición corporal, fuerza y resistencia muscular, con lo cual rige y condiciona las actividades de la vida cotidiana y a su vez es determinante en la prevención y tratamiento de diversas enfermedades crónicas.<sup>5,6</sup>

Bajo tales circunstancias, la abundante evidencia clínica disponible nos señala que el uso de la maquinaria muscular en el contexto de la actividad física regular y vigorosa está asociada a un sinnúmero de beneficios para salud general independiente de la edad, sexo o etnia.<sup>5-8</sup>

Vale señalar que cerca de la mitad del peso corporal está constituida por el músculo esquelético caracterizado por su inusitada capacidad de regeneración con una estructura dinámica de adaptación metabólica que en su conjunto definen la plasticidad muscular; además contiene la mayor colección de relojes periféricos del cuerpo humano que lo convierten en el principal modulador del ritmo circadiano, aparte de ser el órgano metabólico más grande del organismo e implicado directamente en el metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos, por último, aunque no menos importante, durante la contracción muscular se generan una serie de sustancias denominadas miocinas o mio-

quinas que ejercen funciones específicas sobre otros sistemas o tejidos del organismo como el cerebro, hueso, páncreas, sistema inmune, etc.<sup>9-12</sup>

El objetivo de este trabajo es exponer una visión sucinta de las excepcionales propiedades del músculo esquelético, su importancia para la salud en general y la cardiometabólica en particular y su deterioro funcional con el envejecimiento.

### Capacidad funcional y masa muscular.

El envejecimiento de la población es un dinámico proceso demográfico de tal magnitud que se estima que desde el comienzo de siglo hasta el año 2050, se duplicará la proporción de la población mayor de 60 años y casi se cuadruplicará el grupo etario mayor de 80 años,<sup>13</sup> lo cual representa un triunfo en el cuidado de la salud y del desarrollo socioeconómico, pero también avizora grandes retos para la sociedad ya que la prolongación de la vida usualmente conlleva deterioro en la salud y calidad de vida.

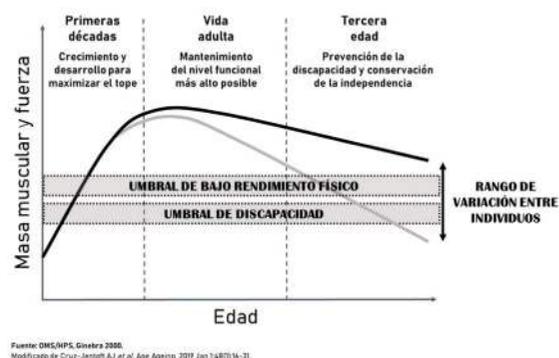
Bajo estas premisas, la OMS desarrolló el marco conceptual, ya definido, de la capacidad funcional como el modelo a seguir para un envejecimiento saludable enfocado en preservarla y prevenir o retardar su deterioro o pérdida.<sup>3,4</sup> Como se muestra en la figura 1, la capacidad funcional aumenta en la niñez y llega a su máximo en los adultos jóvenes, seguida con el tiempo del menoscabo propio de la tercera edad.<sup>3,4,14</sup>

Esta velocidad de deterioro de la capacidad funcional está determinada en gran parte por factores relacionados con el modo de vida durante la juventud y en la adultez joven, especialmente por el grado de actividad física, incluyendo el desarrollo muscular, y el régimen alimentario (Figura 1).

La fuerza (capacidad que tiene un músculo para generar una tensión y actuar contra una resistencia) y potencia (capacidad de realizar un trabajo muscular en el menor tiempo posible) del músculo esquelético declina con el paso de los años, bajo las siguientes premisas:<sup>3,5,9,15</sup>

- a. Puede iniciarse alrededor de los 35 años dependiendo si la persona es activa o sedentaria.

Figura 1 - Capacidad funcional durante el ciclo vital



**Pie de figura 1.** La capacidad funcional, expresión de la masa muscular y su fortaleza varían a lo largo de la vida, aumentando en la juventud y adultez joven, estabilizándose en el término medio de la vida y mermando con el envejecimiento. Obsérvese que el descenso es más lento (curva superior) en unos que en otros (línea interrumpida), lo cual significa que estos últimos tienen menor capacidad funcional y con toda seguridad llevaron una vida más sedentaria con poca actividad física.

- b. Cursa a una velocidad de 1% a 2% por año para la mayoría de las personas, acelerándose a un 3% a partir de los 60.
- c. En cada década por encima de los 40 años, la potencia de la masa declina en 17% y la fortaleza en 10%.
- d. A la edad de 70 años, se habrá perdido el 51% de la potencia y el 30% de la fortaleza. Se pierde potencia casi el doble de lo que se pierde en fortaleza.

Según los hábitos (activo o sedentario) esta pérdida puede ser leve, moderada o severa; aunque, en promedio para un adulto sedentario, puede llegar a perder entre 2 a 3 kg de músculo por década, siendo esta masa reemplazada por grasa, razón por la cual no se modifica el peso corporal. Lo grave de este recambio es la pérdida de células que son beneficiosas para la salud y en su lugar aparecen otras poco o nada funcionales que incluso pueden ser hasta perjudiciales.

Un aspecto importante para tener en cuenta para la salud en general es la pérdida o deterioro de la masa muscular que marca la fragilidad corporal. La disponibilidad de técnicas para el estudio de la

composición corporal, aunque de uso limitado en la clínica, ha permitido reconocer que dicha fragilidad está asociada a una serie de condiciones deletéreas para la salud como mayor frecuencia de complicaciones operatorias y postoperatorias, estancia hospitalaria prolongada, baja capacidad funcional, calidad de vida y supervivencia más corta,<sup>6,15,16</sup> razones más que poderosas para que el término sarcopenia que define la pérdida de la masa muscular haya sido introducido en la décima versión del índice de clasificación de enfermedades (ICD-10). Lo que indica que se requiere de mayor capacitación del personal médico y paramédico sobre la percepción de la pérdida de la masa muscular, tanto en cantidad como en calidad.

### Los mensajeros del trabajo muscular

Desde hace casi medio siglo el músculo esquelético se ha considerado como un tejido metabólicamente activo con funciones autocrinas, paracrinas y endocrinas que pueden regular su propio metabolismo y con influencia moduladoras en otros tejidos como el adiposo, hígado o cerebro. Pedersen y colaboradores<sup>17</sup> determinan que el músculo produce una serie de compuestos a los que les dio el nombre de mioquinas, péptidos sintetizados y liberados por el miocito en respuesta a la contracción muscular, muchos de ellos pertenecientes a la superfamilia de las interleucinas (IL). Actualmente se especula que existen cientos de estos compuestos y solo en el 5% se han identificado claramente sus funciones.<sup>18</sup>

Las mioquinas están involucradas en procesos imprescindibles en los mecanismos de comunicación con otros tejidos (cross-talking) durante la actividad muscular produciendo efectos biológicos, como ha sido comprobado en la prevención, alivio e incluso tratamiento de varias enfermedades crónicas desde las cardiovasculares hasta el cáncer y la depresión.<sup>19-21</sup>

Otras citoquinas musculares son las ejercinas (“exerkines”), término acuñado por Safar y colaboradores,<sup>22</sup> que comprenden factores humorales (péptidos, metabolitos y microRNAs ([ribonucleic acid] que no son más que RNA pequeños no codificados que controlan la expresión de genes a nivel

## MÚSCULO ACTIVO, UNA MAQUINARIA COMPLEJA Y EFICIENTE. REVISIÓN NARRATIVA

postranscripcional por degradación o inhibición de translación del mRNA) secretados en la circulación por cualquier órgano como respuesta al ejercicio agudo o por el entrenamiento. Estas ejercinas pueden ser secretadas directamente en la circulación o transportadas por vehículos extracelulares como exosoma y sus dianas moleculares y receptores se encuentran a todo lo largo del organismo, incluyendo músculo esquelético, tejido graso, hígado, páncreas, hueso, corazón, sistema inmune y células cerebrales, aunque todavía no se conocen a cabalidad sus funciones.<sup>23</sup>

Algunas de las mioquinas, cuyas funciones son más conocidas y estudiadas, se describen a continuación:<sup>5,15,17,19,22-27</sup>

- IL-6: Producida por el músculo esquelético contráctil y liberada en altas concentraciones (hasta 100 veces dependiendo de tipo, intensidad y densidad del ejercicio) en la circulación para mejorar la gestión de la glucosa aumentando la sensibilidad de la insulina. Optimiza los procesos metabólicos, aporta efectos antiinflamatorios post ejercicio y participa en la reducción de la adiposidad abdominal.
- La IL-8 y el Factor de crecimiento endotelial (VEGF) promueven la angiogénesis mejorando la irrigación del tejido muscular y el transporte de oxígeno a los diferentes órganos
- La IL-15 promueve la creación de linfocitos T y de las “células asesinas” naturales que mejoran la respuesta inmune. Favorece la oxidación de ácidos grasos, ejerce un efecto anabólico que estimula la hipertrofia muscular.
- El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), estimula el desarrollo neuronal mejorando el aprendizaje y la memoria, frena los procesos degenerativos del sistema nervioso central y está reconocido como un factor de crecimiento del hipocampo e involucrado en la supervivencia celular y aprendizaje.
- La irisina remodela el tejido adiposo transformando la grasa blanca o mala en parda o marrón que es biológicamente más acti-

va, aumentando el gasto energético y favoreciendo la disminución del tejido adiposo. De igual forma, mejora la regulación glucémica en el control de la diabetes y un efecto potencial en la mejora neurocognitiva por vía del BDNF. Más recientemente se ha comprobado que la irisina secretada durante el ejercicio juega un papel vital en servir de puente entre la función muscular y la salud ósea, ya que no solo promueve el crecimiento del hueso sino que también inhibe su reabsorción.

- La interleucina 10 (IL-10), la proteína antagonista del receptor de interleucina-1 (IL-1RN ) y el coactivador del receptor gamma 1-alfa activado por el proliferador de peroxisomas  $\gamma$  (PGC-1 $\alpha$ ) revierten los procesos inflamatorios con interesantes efectos en procesos degenerativos como la artrosis o enfermedad de Alzheimer.
- La SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine) y la oncostatina (OSM) son antitumorogénicas, suprimen la formación de tumores en el colon e inhiben el crecimiento de células de cáncer de mama.
- La miostatina (miembro de la superfamilia del factor  $\beta$  transformador del crecimiento o TGF  $\beta$ ) actúa como regulador negativo del crecimiento del músculo esquelético y el ejercicio físico disminuye su efecto.

La influencia de diferentes mioquinas sobre el músculo se muestra en la figura 2.

Figura 2- Influencia de distintas mioquinas sobre el músculo esquelético



### **Autofagia y ejercicio**

La autofagia es un proceso vital para reciclar agregados de proteínas y orgánulos para su posterior utilización. Esto lo hace degradando macromoléculas y orgánulos subcelulares a través de la fusión de los autofagosomas con los lisosomas, y así liberar algunos materiales útiles como los aminoácidos para volver a ser utilizados y mantener el metabolismo celular.<sup>28,29</sup> Dependiendo de los componentes celulares degradados, puede ser mitofagia, ribofagia, reticulofagia, lisofagia, lipofagia y otros. La desregulación de la autofagia induce varias manifestaciones clínicas como inflamación, envejecimiento, enfermedad metabólica o neurodegenerativas y cáncer.

La actividad física es uno de los principales inductores de la autofagia. Esta a su vez interviene en el equilibrio entre la síntesis y degradación de proteínas, el ajuste de la actividad mitocondrial, las adaptaciones metabólicas y la angiogénesis muscular. Todas estas adaptaciones unidas mejoran el rendimiento muscular de resistencia. Otros beneficios musculares asociados incluyen la mejora de la capacidad oxidativa, la conservación de la masa muscular durante el envejecimiento interviene en la homeostasis de los hidratos de carbono y lípidos y protege contra el estrés oxidativo aunque aún no se conocen los complejos mecanismos de estas acciones.<sup>30,31</sup>

La comprensión de los mecanismos de la autofagia y el papel en el desarrollo de ciertas enfermedades está en sus fases iniciales.<sup>29</sup> Sin embargo, es bien conocido que la autofagia es un proceso de adaptación a la actividad física programada y que a su vez el ejercicio rápidamente induce una intensa autofagia en el músculo esquelético y en otros tejidos<sup>28,32</sup> y basta una simple sesión de ejercicio para incrementar el número de autofagosomas, mientras que con el entrenamiento regular se aumenta la capacidad para la regulación de la autofagia y mitofagia del músculo esquelético humano.<sup>28,31,33</sup>

El recambio mitocondrial a través de la mitofagia es particularmente importante en las células y tejidos con una alta demanda de energía y el músculo esquelético requiere de un retorno preciso de

mitocondrias, bajo las distintas condiciones a que es sometido, para optimizar la producción de energía y prevenir la crisis bioenergética.<sup>28,29,31,34</sup>

La coordinación estrecha entre la biogénesis y la mitofagia es una característica común de los sistemas biológicos saludables y su equilibrio dicta la resistencia al estrés, años de vida saludables y extensión de la esperanza de vida.<sup>28,29-31,35</sup>

La biogénesis mitocondrial y la eficiencia de la mitofagia declinan con la edad, conduciendo a la acumulación progresiva de mitocondrias dañadas y/o no deseables, deterioro de la función celular e incluso la muerte, por lo que la mitofagia representa un potencial abordaje terapéutico en patologías asociadas a la edad; de hecho, varias intervenciones fundamentales en la conservación de la salud y esperanza de vida, como son la restricción calórica y el ejercicio comparten la capacidad de activar la autofagia.<sup>28,29,35,36</sup>

El ejercicio también promueve la neovascularización o angiogénesis en el músculo esquelético, lo cual puede explicar, al menos en parte, su eficacia en el alivio de la enfermedad arterial de miembros inferiores.<sup>30-32</sup>

En resumen, la degradación autofágica del contenido celular y orgánulos es fundamental para el equilibrio y vitalidad de la célula, y más específicamente dentro del músculo esquelético, ya que es uno de los procesos encargados del mantenimiento de la homeostasis celular dentro de las fibras al intervenir en el equilibrio entre la síntesis y degradación de proteínas, el ajuste de la actividad mitocondrial, las adaptaciones metabólicas y la angiogénesis.<sup>28-35</sup> Todas estas adaptaciones unidas mejoran la capacidad funcional, la homeostasis de glucosa y lípidos, la capacidad oxidativa y la masa muscular durante el ciclo vital, especialmente durante el envejecimiento.<sup>37</sup>

### **Trabajo muscular, la mejor medicina**

El esfuerzo o trabajo muscular rutinario tiene efectos significativos en la promoción de la salud, tanto en sujetos sanos como enfermos, y sin distinción de sexo, edad o raza. Prácticamente, ningún sistema o tejido

## MÚSCULO ACTIVO, UNA MAQUINARIA COMPLEJA Y EFICIENTE. REVISIÓN NARRATIVA

escapa a los efectos favorables del ejercicio sobre su función y/o estructura (Figura 3), siendo los más conocidos los que ocurren en las condiciones cardio-metabólicas.

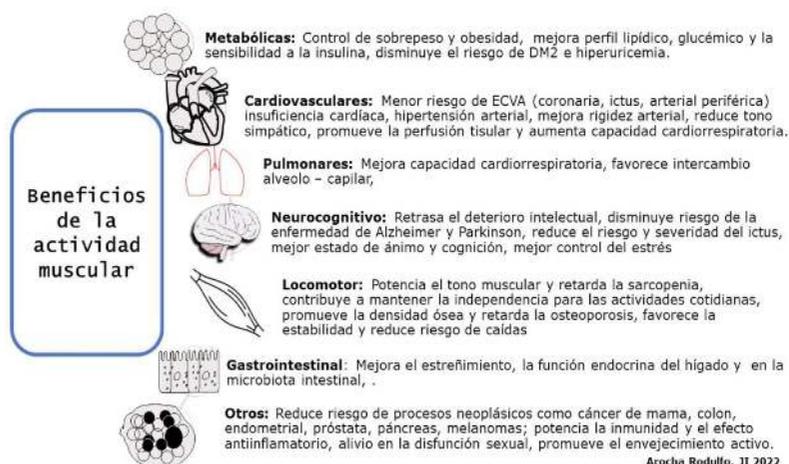
De las varias formas de ejercicio, las tres más comunes y utilizadas son:<sup>38</sup>

- a. Ejercicio de resistencia. Cuando se realizan este tipo de ejercicio se produce una adaptación del músculo esquelético que conlleva a un incremento del número de núcleos y proteínas contráctiles en los miocitos, lo que se traduce en un aumento de la masa muscular. Son muy importantes en la prevención de la pérdida de la masa muscular y densidad ósea, mejora de la sensibilidad a la insulina y tiene efectos positivos sobre la función cognitiva. Pueden realizarse a través del uso de pesas, máquinas, tubos elásticos o el mismo peso corporal (sentadillas, lagartijas, etc). Además, es imprescindible en el binomio músculo-hueso que funciona en un sistema de retroalimentación positiva: lo que es bueno para el músculo lo es para el hueso y viceversa, ya que la contracción muscular fomenta su fortaleza y retarda la pérdida de la masa ósea, la cual avanza más rápidamente en las personas sedentarias.
- b. Ejercicios aeróbicos. Están asociados a las fibras lentas o de tipo I y requieren de gran demanda energética y elevado consumo de oxígeno. También son llamados cardiovasculares porque mejoran la capacidad cardiorrespiratoria. Ejemplos: caminar, nadar, ciclismo. El caminar tiene la gran ventaja de que se puede efectuar en solitario y sin necesidad de un gimnasio.

Si bien los ejercicios aeróbicos han sido los más estudiados, en cuanto a su relación con la reducción de riesgo de eventos finales cardiovasculares,

mortalidad total y condiciones metabólicas, la combinación de ambas estrategias rinde mayores beneficios sobre la salud en general, especialmente sobre los parámetros metabólicos.<sup>39</sup> De hecho, diversas guías clínicas internacionales establecen entre sus recomendaciones la práctica de, al menos, 150 a 300 minutos a la semana de ejercicio aeróbico de intensidad moderada o de 75 a 150 minutos a la semana de vigorosa intensidad con la finalidad de reducir el riesgo de mortalidad total, mortalidad cardiovascular y morbilidad y adicionalmente promueven dos o más días por semana de ejercicio de resistencia para reducir el riesgo de mortalidad total.<sup>40-42</sup>

Figura 3 - Beneficios de la actividad muscular



Es necesario destacar que los beneficios del ejercicio pueden ser mayores al incrementar su volumen, por lo que puede decirse que no solo cuenta el número de pasos sino también su cadencia o velocidad; así, por ejemplo, ocurre un mayor beneficio si se cumplen 2000 pasos diarios en 30 minutos en lugar de hacerlo en 60 minutos.<sup>43,44</sup>

### Actividad muscular y deterioro cognitivo

Como se hizo mención, el envejecimiento de la población requiere mayor atención para que la población envejezca lo más activa posible y para ello se necesita de un sistema músculo esquelético

bien formado en los años jóvenes.<sup>3,4,6,14,15,45</sup>

La disminución de masa muscular y fuerza (figura 1), concomitante con el envejecimiento, se puede explicar por múltiples mecanismos como reducción en la función de los sistemas somatosensorial y neuromotor, atrofia selectiva de las fibras tipo II, apoptosis de motoneuronas, cambios en la regulación hormonal, disminución en el consumo calórico y proteico y el aumento en la actividad de los mediadores inflamatorios.<sup>6,21,32</sup> A esto se suman la disfunción mitocondrial y los cambios en la arquitectura muscular.

La calidad de vida resulta muy comprometida con el envejecimiento ya que la pérdida del tono muscular inducido por la edad con la subsecuente pérdida de fuerza o sarcopenia (generalmente presente después de los 55 años) pueden hacerse críticas en las décadas siguientes y limitar notoriamente el movimiento y la estabilidad corporal con la consiguiente limitación, pérdida de la independencia e incluso caídas por pérdida del equilibrio.

Los efectos neurocognitivos de la actividad física, gracias a las mioquinas y ejercinas, sobre la salud cerebral se han analizado desde su papel en la perfusión cerebral, la neuroplasticidad sináptica, el volumen cerebral, la conectividad y los procesos de neurogénesis y sinaptogénesis, que varían según la intensidad, tipo y duración del ejercicio, así como por el efecto que pueda haber en la prevención de enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson), a sabiendas que hasta el momento, ningún medicamento es realmente efectivo para estas condiciones, las cuales tienden a progresar hasta la discapacidad total generando inmensos costos personales y socioeconómicos.<sup>5-7,45</sup>

Seguramente, los resultados favorables del ejercicio sobre la memoria no son más que la suma de numerosos mecanismos potenciales, unos más conocidos que otros<sup>7,29,36,46-52</sup> Figura 4.

- a. Mejora en el flujo sanguíneo particularmente en el hipocampo, un área importante para el aprendizaje y la memoria.
- b. Neurogénesis por incremento en la integridad de la materia gris y de regiones cere-

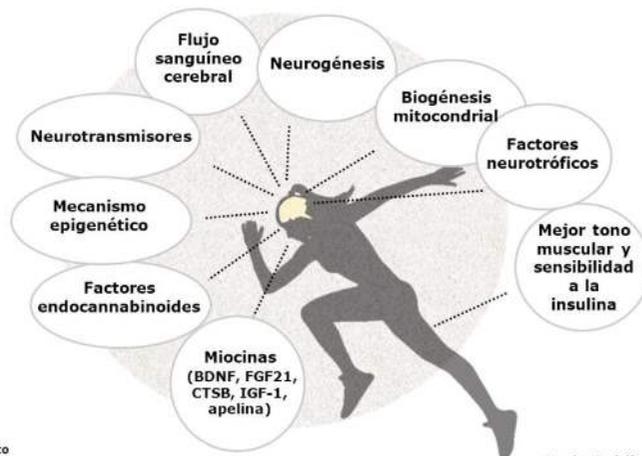
brales, particularmente el hipocampo y de la materia blanca en áreas relacionadas a la memoria en sujetos con deterioro cognitivo leve.

- c. Biogénesis mitocondrial visto que con la edad se reduce el número de mitocondrias en sujetos sanos, mientras que el ejercicio aumenta la capacidad antioxidante y la afinidad de la mitocondria por el oxígeno, aumentando a su vez las proteínas involucradas en la producción de ATP y estimulando la mitofagia en el músculo esquelético y en el cerebro. Sin embargo, al parecer, el ejercicio intenso más bien produce sobrecarga de calcio y mayor estrés oxidativo.
- d. Factores neurotróficos, ciertas mioquinas como la irisina, el BDNF y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) están involucrados en la plasticidad del hipocampo y la memoria a largo plazo.
- e. Neurotransmisores. Con el ejercicio aumentan las catecolaminas circulantes resultando en mayor capacidad de retención de la memoria a mediano y largo plazo.
- f. Acción endocannabinoide. La actividad física aguda o habitual incrementa las concentraciones de endocannabinoide en sujetos sanos y tal elevación está asociada con efectos beneficiosos a largo plazo sobre la memoria y plasticidad neural, además de reducir la ansiedad, neuroinflamación, estrés oxidativo y depósitos cerebrales de beta amiloide.
- g. Mioquinas. Muchos de los beneficios del ejercicio son el resultado de las acciones de algunas mioquinas específicas como el BDNF, fractalquina y el factor 21 de crecimiento del fibroblasto (FGF21), catepsina B (CTSB), apelina y otras que ejercen efectos favorables sobre la mitocondria.<sup>47</sup>
- h. Mejora en la sensibilidad a la insulina.
- i. Mecanismos epigenéticos, comprende la alteración en la concentración con el ejercicio de varios microRNAs que tienen como función modular la conexión entre el cerebro y los músculos<sup>48</sup> y con una estrecha relación con los cambios en el reloj epigenético, el cual está definido por la metilación del

## MÚSCULO ACTIVO, UNA MAQUINARIA COMPLEJA Y EFICIENTE. REVISIÓN NARRATIVA

ADN (DNAm en inglés) y es ampliamente utilizado para distinguir la edad biológica de la cronológica. La neurodegeneración del envejecimiento está asociada con alteración epigenética que condiciona el estatus de la enfermedad.<sup>49,50</sup> El ejercicio al afectar el DNAm, implica una reversión del reloj epigenético y, por ende, de la neurodegeneración con regulación de la plasticidad cerebral, la neuroinflamación y las cascadas moleculares de señalización asociadas con la epigenética.<sup>47,49,50</sup>

Figura 4. Mecanismos potenciales del beneficio neurocognitivo inducido por el ejercicio



Recientemente se ha podido conocer de la existencia de una conexión músculo-cerebro influyente en comportamientos complejos dependientes del cerebro, como la depresión, patrones de sueño y biosíntesis de neurotransmisores. Por otro lado, la señalización de mioquinas adapta el comportamiento de la alimentación para satisfacer las demandas de energía del músculo esquelético. En contraposición, la inactividad y el deterioro muscular pueden afectar la expresión y secreción de mioquinas y, a su vez, comprometer la función del SNC.<sup>9,12,17</sup> En virtud de ello, se especula que adaptar la señalización del músculo al SNC mediante la modulación de las mioquinas y miometabolitos puede atenuar o aminorar la neurodegeneración y las enfermedades neurológicas relacionadas con la edad.<sup>53</sup>

En cuanto al sistema inmune (inmunosenescencia), se acepta que el ejercicio, además de su acción como antioxidante, puede inducir múltiples mecanismos “rejuvenecedores”, como:<sup>26,54</sup>

1. Afecta la dinámica de la longitud del telómero (efecto “teloprotector”).
2. Promueve los efectos antiinflamatorios a corto y largo plazo (por vía del fenotipo antiinflamatorio).
3. Estimula al sistema inmune adaptativo y en paralelo inhibe el proceso acelerado de inmunosenescencia.

4. Incrementa la respuesta inmune post vacunación.

5. Contribuye a la prolongación del estado de salud y de la esperanza de vida.

### Plasticidad y regeneración muscular

Las fibras musculares son estructuras sumamente dinámicas, capaces de cambiar sus características fenotípicas bajo varias condiciones como, por ejemplo, la actividad neuromuscular alterada, la carga mecánica (ejercicio aeróbico o de resistencia), los patrones hormonales alterados (especialmente de las hormonas tiroideas) y la edad, resultando en cambios cualitativos y cuantitativos en la expresión génica, siendo esta capacidad definida como plasticidad, la cual es superior a la de muchos tejidos del organismo.<sup>55,56</sup> Hoy conocemos que el ejercicio de resistencia funciona principalmente a través de la modulación transcripcional, mientras que el entrenamiento de fuerza funciona a través de la regulación de la transformación. Ambas vías son extremadamente complejas, con múltiples puntos de entrada, con muchas cadenas de señalización paralelas, con interconexiones y también en circuitos de prealimentación y de retroalimentación.<sup>56</sup> Esta propiedad se deteriora con la acumulación intramuscular de lípidos en condiciones como la obesidad, inactividad o sedentarismo al entorpecer la función y la

capacidad de las mitocondrias.

La estimulación nerviosa junto con la señalización del calcio y los cambios metabólicos que ocurren en la contracción muscular, probablemente sean los instigadores de las adaptaciones del músculo al ejercicio cuyos efectos sobre el organismo difieren ampliamente dependiendo del tipo de ejercicio, duración, intensidad o frecuencia, así como también existe una amplia variabilidad interindividual de adaptación.<sup>15,55,56</sup>

Otros detalles de la plasticidad están en relación con la unión miotendinosa gracias al conocimiento del papel de las células progenitoras mesenquimales en el desarrollo y regeneración de los músculos y de las uniones miotendinosas, sugiriendo que los fibroblastos pueden transformarse en miofiblastos.<sup>55</sup>

La regeneración del tejido muscular ha llamado mucho la atención en los últimos años ya que su deterioro caracteriza a una serie de condiciones fisiopatológicas que afectan severamente la salud, debido a que la regeneración es un proceso coordinado donde varios factores se activan secuencialmente para mantener y/o restaurar la apropiada estructura y función muscular,<sup>57</sup> descrito minuciosamente en la revisión de Anderson.<sup>58</sup>

### **Inactividad y diabetes tipo 2**

La masa del músculo esquelético puede representar un marcador importante en el riesgo de enfermedades metabólicas por las citoquinas y mioquinas que produce y participan en el metabolismo de la glucosa y los lípidos.

El músculo como uno de los órganos más grandes del cuerpo humano interviene en el metabolismo energético y es el responsable hasta de un 80% de la utilización de la glucosa postprandial; por tanto, la alteración de la captación y utilización de glucosa en el músculo esquelético desempeña un papel vital en el desarrollo de la diabetes tipo 2.<sup>59</sup>

En el músculo la glucosa puede de ser utilizada a través de dos vías, una oxidativa (mitocondrial) y otra no oxidativa (glucolítica); la función de estas vías metabólicas musculares está relacionada con la

capacidad de regular la preferencia metabólica de combustible (flexibilidad metabólica o plasticidad) en todo el cuerpo. En tal sentido, dicha flexibilidad metabólica consiste en la capacidad del músculo esquelético, independientemente de los nutrientes, suficientes o insuficientes. La Inflexibilidad o no flexibilidad metabólica del músculo está asociada a la DM2 y a la obesidad.<sup>60</sup>

La naturaleza interconectada de la red mitocondrial en el músculo esquelético conforma una estructura diseñada para la producción de energía y la distribución celular que se activa durante el ejercicio. Las mitocondrias intramusculares establecen contacto físico de membrana a membrana con gotas de lípidos que contienen triacilglicerol, esto se considera que es una vía metabólica rápida para suministro de ácidos grasos que entran a la mitocondria para la beta oxidación. La DM2 se caracteriza por redes mitocondriales fragmentadas y disfuncionales.<sup>61</sup>

Cuando hay lapsos prolongados sin que se realice un esfuerzo físico mínimo como sentarse a leer, estar en escritorio trabajando, sentados en una oficina o frente a cualquier pantalla (TV, computadora o móvil) se entra en una espiral de sedentarismo con un incremento en la inactividad y reducción de la actividad física.<sup>61</sup>

Esta falta de actividad del músculo esquelético derivada del sedentarismo está asociada a una disminución en la producción y liberación de citoquinas beneficiosas y conduce a la atenuación del metabolismo de la glucosa y los lípidos.<sup>62</sup> Por consiguiente, el estilo de vida sedentario o largos períodos de inactividad genera disminución de la función mitocondrial asociado con aumento del estrés oxidativo mediados por disfunción de la cadena de electrones.<sup>61</sup>

La disfunción mitocondrial, como resultado de la inactividad física asociada al sedentarismo, probablemente forma parte de los cambios metabólicos que ocurren en el músculo del paciente diabético como se describe a continuación. En las células del músculo esquelético, el PGC-1 $\alpha$  (coactivador 1 $\alpha$  del receptor activado gamma

---

## MÚSCULO ACTIVO, UNA MAQUINARIA COMPLEJA Y EFICIENTE. REVISIÓN NARRATIVA

proliferador de peroxisoma) se comporta como un regulador clave de la masa/función mitocondrial y la desacetilasa SIRT3 (sirtuina 3) dependiente de NAD que promueve la expresión de PGC-1 $\alpha$  se encuentra baja en individuos sedentarios. Estudios experimentales que imitan el sedentarismo en un ambiente de laboratorio han proporcionado evidencia de mayores niveles de glucemia e insulina postprandial durante los periodos de estar sentados por tiempo prolongado cuando se comparan a las personas que toman descansos frecuentes para estar de pie o caminar.<sup>63,64</sup>

### Discusión y conclusión

La prevalencia de las enfermedades no transmisibles puede ser, al menos, parcialmente atribuible a la insuficiente actividad física junto a hábitos alimentarios hipercalóricos. De acuerdo con la data de la OMS, para el año 2016 más de un cuarto de los adultos de la población mundial son físicamente inactivos y esta prevalencia asciende al 80% entre los adolescentes.<sup>65</sup> De hecho, la OMS ha etiquetado el sedentarismo como el cuarto factor de riesgo de muerte en el mundo, estando asociada al 21% a 25% de los cánceres de mama y colon, al 27% de los casos de diabetes y al 30% de la carga de enfermedad arterial coronaria.<sup>66</sup>

La pandemia global de la inactividad física debe ser reconocida como una prioridad pública de salud, a sabiendas que un estilo de vida saludable está asociado a un riesgo significativamente más bajo de muerte y a una esperanza de vida mayor.<sup>67</sup> Junto a los patrones dietéticos saludables y balanceados, la actividad física representa una estrategia promisoriosa, económica, versátil y fácil de cumplir.

La cascada de la declinación funcional en los adultos mayores parte desde un estado independiente (resiliente) y no frágil hasta el estado de fragilidad y discapacidad, cuando existe un elevado riesgo de eventos adversos, incluyendo caídas, deterioro intelectual, hospitalización y muerte, transcurriendo en un ambiente de deterioro muscular expresado en menor fortaleza, movilidad y limitación en el cumplimiento de las actividades cotidianas que puede culminar en la

sarcopenia.<sup>68</sup> Por consiguiente, existe una clara demostración sugestiva de que la calidad del músculo y su masa son los protagonistas de la pobre función física y debilidad observada en los adultos mayores frágiles con evolución favorable en respuesta al tratamiento con ejercicios aeróbicos y de resistencia junto a la respectiva dieta rica en nutrientes y compuestos bioactivos.<sup>68,69</sup>

Visto que la capacidad funcional merma con el envejecimiento un buen desarrollo del tejido muscular durante las primeras décadas de la vida amortigua, o al menos en parte, retarda dicho deterioro asegurando una mejor calidad de vida y un envejecimiento activo y menor riesgo de eventos clínicos cardiometabólicos.<sup>3,16,43,70</sup>

El músculo esquelético ha de ser apreciado como un tejido muy complejo y eficiente gracias a su función endocrina y el mayor entendimiento de su funcionalidad permitirá la promoción y desarrollo de futuras medidas preventivas y eficientes, e igualmente herramientas para la evaluación y el control de las estrategias realizadas en personas con riesgo o con enfermedades cardiometabólicas.<sup>71</sup> Este hecho exige un cambio de paradigma en estas patologías orientando su prevención y tratamiento hacia una mayor participación del sistema músculo esquelético, lo que requiere de mayor capacitación del personal médico y paramédico sobre la relevancia de la masa muscular, tanto en cantidad como en calidad.

La biomecánica del ejercicio es muy compleja e involucra respuestas adaptativas en muchos órganos y sistemas. Es importante recordar que el movimiento y la actividad física fueron las ventajas para la supervivencia en la evolución de los seres humanos que a su vez hicieron que el músculo esquelético se convirtiera en un modulador sistémico para las demandas energéticas.<sup>5,6,15,38,49,70,71</sup>

Hoy día, en pleno siglo XXI, las enfermedades crónicas no transmisibles representan la principal causa de muerte, especialmente entre las poblaciones menos privilegiadas y la actividad muscular ha logrado imponerse como la estrategia terapéutica

preventiva más efectiva y sólidamente establecida por la evidencia en la prevención y tratamiento de numerosas afecciones de esta categoría.

### Referencias

- 1.- Wang DXM, Yao J, Zirek Y, Reijnierse EM, Maier AB. Muscle mass, strength, and physical performance predicting activities of daily living: a meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020 Feb;11(1):3-25. doi: 10.1002/jcsm.12502.
- 2.- McGrath R, Robinson-Lane SG, Peterson MD, Bailey RR, Vincent BM. Muscle Strength and Functional Limitations: Preserving Function in Older Mexican Americans. *J Am Med Dir Assoc*. 2018 May;19(5):391-398. doi: 10.1016/j.jamda.2017.12.011.
- 3.- World Health Organization. Active ageing: A Policy Framework. Geneva: World Health Organization, 2002.
- 4.- Organización Mundial de la Salud Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. Ginebra: OMS; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/186466>, acceso del 09.09.2023).
- 5.- Mahecha Matsudo SM. Poder del músculo esquelético en la salud y enfermedad. *Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo*. 2021;4(4):xx; doi: 10.35454/rncm.v4n4.288.
- 6.- Papa EV, Dong X, Hassan M. Skeletal Muscle Function Deficits in the Elderly: Current Perspectives on Resistance Training. *J Nat Sci*. 2017; 3(1):e272. PMID: 28191501; PMID: PMC5303008.
- 7.- Bangsbo J, Blackwell J, Boraxbekk C-J, Caserotti P, Dela F, Evans AB et al. Copenhagen Consensus statement 2019: physical activity and ageing. *Br J Sports Med* 2019;53:856–858. doi: 10.1136/bjsports-2018-100451.
- 8.- Isath A, Koziol KJ, Martinez MW, Garber CE, Martinez MN, Emery MS, et al. Exercise and cardiovascular health: A state-of-the-art review. *Prog Cardiovasc Dis*. 2023 Apr 28:S0033-0620(23)00038-5. doi: 10.1016/j.pcad.2023.04.008.
- 9.- Vargas-Pacheco A, Correa-López LE. El ejercicio como protagonista en la plasticidad muscular y en el músculo como un órgano endocrino: Implicaciones en las enfermedades crónicas. *Rev. Fac. Med. Hum*. 2022;22(1):181-192; doi: 10.25176/RFMH.v22i1.4129.
- 10.- Juliana N, Azmi L, Effendy NM, Mohd Fahmi Teng NI, Abu IF et al. Effect of circadian rhythm disturbance on the human musculoskeletal system and the importance of nutritional strategies. *Nutrients*.2023;15(3):734. doi: 10.3390/nu15030734.
- 11.- Gutierrez-Monreal MA, Harmsen JF, Schrauwen P, Esser KA. Ticking for metabolic health: the skeletal-muscle clocks. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28 Suppl 1(Suppl 1):S46-S54. doi: 10.1002/oby.22826.
- 12.- Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle-Organ crosstalk: the emerging roles of myokines. *Endocr Rev*.2020;41(4):594–609. doi: 10.1210/endo/bnaa016.
- 13.- WHO. World report on ageing and health 2015. Geneva: World Health Organization, 2015.
- 14.- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48:16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
- 15.- Morgan J, Partridge T. Skeletal muscle in health and disease. *Dis Model Mech*. 2020;13(2):dmm042192. doi: 10.1242/dmm.042192.
- 16.- Prado CM, Purcell SA, Alish C, Pereira SL, Deutz NE, Heyland DK, et al. Implications of low muscle mass across the continuum of care: a narrative review. *Ann Med*. 2018 Dec;50(8):675-693. doi: 10.1080/07853890.2018.1511918.
- 17.- Pedersen BK, Akerström TC, Nielsen AR, Fischer CP. Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol*. 2007;103(3):1093-98. doi: 10.1152/jappphysiol.00080.2007.
- 18.- Barros D, Marques EA, Magalhães J, Carvalho J. Energy metabolism and frailty: The potential role of exercise-induced myokines - A narrative review. *Ageing Res Rev*. 2022;82:101780. doi: 10.1016/j.arr.2022.101780.
- 19.- Lee JH, Jun HS. Role of Myokines in Regulating Skeletal Muscle Mass and Function. *Front Physiol*. 2019;10:42. doi: 10.3389/fphys.2019.00042.
- 20.- Carson BP. The potential role of contraction-induced myokines in the regulation of metabolic function for the prevention and treatment of type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:97. doi: 10.3389/fendo.2017.00097.
- 21.- Cannataro R, Carbone L, Petro JL, Cione E, Vargas S, Angulo H et al. Sarcopenia: Etiology, Nutritional Approaches, and miRNAs. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):9724. doi: 10.3390/ijms22189724.
- 22.- Safdar A, Saleem A, Tarnopolsky MA. The potential of endurance exercise-derived exosomes to treat metabolic diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12:504-517; doi: 10.1038/nrendo.2016.76.
- 23.- Magliulo L, Bondi D, Pini N, Marramiero L, Di Filippo ES. The wonder exerkines-novel insights: a critical state-of-the-art review. *Mol Cell Biochem*. 2022;477(1):105-113. doi: 10.1007/s11010-021-04264-5.
- 24.- Gonzalez-Gil AM, Elizondo-Montemayor L. The role of exercise in the interplay between myokines, hepatokines, osteokines, adipokines, and modulation of inflammation for energy substrate redistribution and fat mass loss: A review. *Nutrients*. 2020;12(6):1899. doi: 10.3390/nu12061899.
- 25.- Zhang L, Lv J, Wang C, Ren Y, Yong M. Myokine, a key cytokine for physical exercise to alleviate sarcopenic obesity. *Mol Biol Rep*. 2023;50(3):2723-2734. doi: 10.1007/s11033-022-07821-3.
- 26.- Lancaster GI, Febbraio MA. The immunomodulating role of exercise in metabolic disease. *Trends Immunol*. 2014;35(6):262–69. doi: 10.1016/j.it.2014.02.008.
- 27.- Hu X, Wang Z, Wang W, Cui P, Kong C, Chen X, Lu S. Irisin as an agent for protecting against osteoporosis: A review of the current mechanisms and pathways. *J Adv Res*. 2023 Sep 3:S2090-1232(23)00237-0. doi: 10.1016/j.jare.2023.09.001.
- 28.- Klionsky DJ, Petroni G, Amaravadi RK, Baehrecke EH, Ballabio A, Boya P et al. Autophagy in major human diseases. *EMBO J*. 2021;40(19):e108863. doi: 10.15252/emboj.2021108863.
- 29.-Leduc-Gaudet JP, Hussain SNA, Barreiro E, Gouspillou G. Mitochondrial Dynamics and Mitophagy in Skeletal Muscle Health and Aging. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):8179. doi: 10.3390/ijms22158179.
- 30.-Chatzinikita E, Maridaki M, Palikaras K, Koutsilieris M, Philippou A. The Role of Mitophagy in Skeletal Muscle Damage and Regeneration. *Cells*. 2023 Feb 24;12(5):716. doi: 10.3390/cells12050716.
- 31.-Wang L, Wang J, Cretoiu D, Li G, Xiao J. Exercise-mediated regulation of autophagy in the cardiovascular system. *J Sport Health Sci* 2020;9:203-10; doi: 10.1016/j.jshs.2019.10.001.
- 32.- Rowe GC, Safdar A, Arany Z. Running forward: new frontiers in endurance exercise biology. *Circulation*. 2014;129:798-810. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001590.
- 33.- Brandt N, Gunnarsson TP, Bangsbo J, Pilegaard H. Exercise and exercise training-induced increase of autophagy markers in human skeletal muscle. *Physiol Rep* 2018;6 (7),e13651, <https://doi.org/10.14814/phy2.13651>.
- 34.- Rahman FA, Quadriatero J. Emerging role of mitophagy in myoblast differentiation and skeletal muscle remodeling. *Semin Cell Dev Biol*. 2021:S1084-9521(21)00308-6. doi: 10.1016/j.semdev.2021.11.026.
- 35.- Palikaras K, Lionaki E, Tavernarakis N. Mechanisms of mitophagy in cellular homeostasis, physiology and pathology. *Nat Cell Biol*. 2018;20:1013-1022. doi: 10.1038/s41556-018-0176-2.
- 36.- Markaki M, Palikaras K, Tavernarakis N. Novel Insights Into the Anti-aging Role of Mitophagy. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2018;340:169-208. doi: 10.1016/bs.ircmb.2018.05.005.

## MÚSCULO ACTIVO, UNA MAQUINARIA COMPLEJA Y EFICIENTE. REVISIÓN NARRATIVA

- 37.- Izquierdo M, Merchant RA, Morley JE, Anker SD, Aprahamian I, Arai H et al. International Exercise Recommendations in Older Adults (ICFSR): Expert Consensus Guidelines. *J Nutr Health Aging* 2021;25:824-853. doi: 10.1007/s12603-021-1665-8.
- 38.- Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med*. 2020;54(24):1451-1462. doi: 10.1136/bjsports-2020-102955.
- 39.- Said MA, Abdelmoneim MA, Alibrahim MS, Kotb AAH. Aerobic training, resistance training, or their combination as a means to fight against excess weight and metabolic syndrome in obese students - which is the most effective modality? A randomized controlled trial. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2021 Aug;46(8):952-963. doi: 10.1139/apnm-2020-0972.
- 40.- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
- 41.- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Sep 10;74(10):e177-e232. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.010.
- 42.- Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, Demeter SH et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2023 Aug 29;148(9):e9-e119. doi: 10.1161/CIR.0000000000001168.
- 43.- Dempsey PC, Rowlands AV, Strain T, Zaccardi F, Dawkins N, Razieh C, et al. Physical activity volume, intensity, and incident cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2022 Dec 7;43(46):4789-4800. doi: 10.1093/eurheartj/ehac613.
- 44.- Stens NA, Bakker EA, Mañas A, Buffart LM, Ortega FB, Lee DC, et al. Relationship of Daily Step Counts to All-Cause Mortality and Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Aug 26;S0735-1097(23)06400-8. doi: 10.1016/j.jacc.2023.07.029. Epub ahead of print.
- 45.- Hood DA, Memme JM, Oliveira AN, Triolo M. Maintenance of Skeletal Muscle Mitochondria in Health, Exercise, and Aging. *Annu Rev Physiol*. 2019;81:19-41. doi: 10.1146/annurev-physiol-020518-114310.
- 46.- Bettio LEB, Thacker JS, Rodgers SP, Brocardo PS, Christie BR, Gil-Mohapel J. Interplay between hormones and exercise on hippocampal plasticity across the lifespan. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(8):165821. doi: 10.1016/j.
- 47.- Babaei P, Azari HB. Exercise Training Improves Memory Performance in Older Adults: A Narrative Review of Evidence and Possible Mechanisms. *Front Hum Neurosci*. 2022;15:771553. doi: 10.3389/fnhum.2021.771553.
- 48.- Flockhart M, Nilsson LC, Tais S, Ekblom B, Apró W, Larsen FJ. Excessive exercise training causes mitochondrial functional impairment and decreases glucose tolerance in healthy volunteers. *Cell Metab*. 2021;33(5):957-970.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2021.02.017.
- 49.- Xu M, Zhu J, Liu XD, Luo MY, Xu NJ. Roles of physical exercise in neurodegeneration: reversal of epigenetic clock. *Transl Neurodegener*. 2021;10(1):30. doi: 10.1186/s40035-021-00254-1.
- 50.- Świątowski WJ, Drzewiecka H, Kliber M, Szaśniak M, Karpiński P, Plawski A et al. Physical Activity and DNA Methylation in Humans. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):12989. doi: 10.3390/ijms222312989.
- 51.- Liang YY, Zhang LD, Luo X, Wu LL, Chen ZW, Wei GH et al. All roads lead to Rome - a review of the potential mechanisms by which exerkines exhibit neuroprotective effects in Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*. 2022;17(6):1210-1227. doi: 10.4103/1673-5374.325012.
- 52.- Guan Y, Yan Z. Molecular Mechanisms of Exercise and Health span. *Cells* 2022;11(5):872. doi: 10.3390/cells11050872.
- 53.- Rai M, Demontis F. Muscle-to-Brain signalling via myokines and myometabolites. *Brain Plast*. 2022;8:43-63. doi: 10.3233/BPL-210133.
- 54.- Domaszewska K, Boraczyński M, Tang YY, Gronck J, Wochna K, Boraczyński T et al. Protective Effects of Exercise Become Especially Important for the Aging Immune System in The Covid-19 Era. *Aging Dis*. 2022;13(1):129-143. doi: 10.14336/AD.2021.1219.
- 55.- Yamamoto M, Sakiyama K, Kitamura K, Yamamoto Y, Takagi T, Sekiya S et al. Development and Regeneration of Muscle, Tendon, and Myotendinous Junctions in Striated Skeletal Muscle. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23: 3006; doi: 10.3390/ijms23063006.
- 56.- Hoppeler H. Molecular networks in skeletal muscle plasticity. *J Exp Biol*. 2016 Jan;219(Pt 2):205-13. doi: 10.1242/jeb.128207.
- 57.- Forcina L, Cosentino M, Musarò A. Mechanisms Regulating Muscle Regeneration: Insights into the Interrelated and Time-Dependent Phases of Tissue Healing. *Cells*. 2020;9(5):1297. doi: 10.3390/cells9051297.
- 58.- Anderson JE. Key concepts in muscle regeneration: muscle "cellular ecology" integrates a gestalt of cellular cross-talk, motility, and activity to remodel structure and restore function. *Eur J Applied Physiol* 2022;122:273-300; doi 10.1007/s00421-021-04865-4.
- 59.- DeFronzo RA, Ferrannini E, Sato Y, Felig P, Wahren J. Synergistic interaction between exercise and insulin on peripheral glucose uptake. *J Clin Invest*. 1981;68(6):1468-74. doi: 10.1172/jci110399..
- 60.- Li Y, Yang Z, Wang Y, Fan M, Nie C, Xue L, Wang L, Qian H. Low-Carbohydrate Diet Modulates Glucose-Lipid Utilization in Skeletal Muscle of Diabetic Mice. *Nutrients*. 2023;15(6):1513. doi: 10.3390/nu15061513.
- 61.- Fasipe B, Li S, Laher I. Exercise and vascular function in sedentary lifestyles in humans. *Pflugers Arch*. 2023 Jul;475(7):845-856. doi: 10.1007/s00424-023-02828-6..
- 62.- Lu Y, Wang XH, Li J, Wang W, Zhang S, Huang Y, Wang Y, Li CJ. Association between skeletal muscle mass and cardiovascular risk factors in occupational sedentary population: a cross-sectional study. *J Occup Environ Med*. 2023;65(1):e10-e15. doi: 10.1097/JOM.0000000000002731.
- 63.- Pulsford RM, Blackwell J, Hillsdon M, Kos K. Intermittent walking, but not standing, improves postprandial insulin and glucose relative to sustained sitting: a randomised cross-over study in inactive middle-aged men. *J Sci Med Sport*. 2017; 20:278-283; doi: 10.1016/j.jsams.2016.08.012.
- 64.- Lavie CJ, Arena R, Swift DL, Johannsen NM, Sui X, Lee DC et al. Exercise and the cardiovascular system: clinical science and cardiovascular outcomes. *Circulation Res* 2015;117(2):207-19; doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.305205..
- 65.- Global action plan on physical activity 2018-2030: more active people for a healthier world. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 66.- Organización Mundial de la Salud -Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud. Disponible en: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/es>. Consultada el 12.09.23.
- 67.- Arocha Rodulfo JI. Sedentary lifestyle a disease from xxi century. *Clin Investig Arterioscler*. 2019 Sep-Oct;31(5):233-240. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2019.04.004.
- 68.- Taylor JA, Greenhaff PL, Bartlett DB, Jackson TA, Duggal NA, Lord JM. Multisystem physiological perspective of human frailty and its modulation by physical activity. *Physiol Rev*. 2023 Apr 1;103(2):1137-1191. doi: 10.1152/physrev.00037.2021.
- 69.- Soto ME, Pérez-Torres I, Rubio-Ruiz ME, Cano-Martínez A, Manzano-Pech L, Guarner-Lans V. Frailty and the Interactions

- between Skeletal Muscle, Bone, and Adipose Tissue-Impact on Cardiovascular Disease and Possible Therapeutic Measures. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 25;24(5):4534. doi: 10.3390/ijms24054534.
- 70.- Qiu Y, Fernández-García B, Lehmann HI, Li G, Kroemer G, López-Otín C, Xiao J. Exercise sustains the hallmarks of health. *J Sport Health Sci.* 2023 Jan;12(1):8-35. doi: 10.1016/j.jshs.2022.10.003.
- 71.- Timpka S, Petersson IF, Zhou C, Englund M. Muscle strength in adolescent men and risk of cardiovascular disease events and mortality in middle age: a prospective cohort study. *BMC Med.* 2014 Apr 14;12:62. doi: 10.1186/1741-7015-12-62.

## Excelso perfil de un médico hipocrático: Dr. Henrique Benaim Pinto

*Israel Montes de Oca*

Describir personajes, bajo el título de biografía; no se le hace fácil a los escritores denominados biógrafos; porque requieren, no solo de informaciones fidedignas, confiables y expresadas con el señalamiento de la verdad; así que dicho escritor debe poseer un máximo de cultura con los componentes de los datos de la época; puede así lograr un auténtico perfil de alguna figura sobresaliente.

El comentario anterior nos hace recordar, al gran biógrafo y escritor Stefan Zweig; quien por su facilidad de expresarse y escribir con precisión, con elegante y descriptivo verbo, podía comunicar todas las relevantes características de las personalidades famosas a recordar, aun ausentes en el tiempo; pero por los conocimientos adquiridos, podía lograr siempre, una excitante y estimulante biografía.

No intento tener las virtudes para escribir como las del autor citado y las razones son dos fundamentales: primero, no tengo el privilegio de haber adquirido una sabiduría excepcional; pero si un conocimiento directo de la persona a quien deseo atribuirle grandes y excepcionales condiciones individuales como persona y como médico; segundo, porque lo que describiré de esa figura estelar de la medicina venezolana; son evidencias directas de las características y cualidades humanas de profe-

sionales prefulgentes de sus actuaciones, solo observables en una feliz y calurosa leyenda transformada con el beneficio del tiempo en un legado.

Me estoy refiriendo al Dr Henrique Benaim Pinto, digno profesor, sabio doctor, creativo y mejor orientador de innumerables generaciones de médicos, propias y externas.

En el progreso de la redacción de este breve documento, me estaré refiriendo con mi especial respeto y cariño a él como el maestro Benaim Pinto, y así fue ampliamente conocido en la comunidad universitaria. Escribiré impregnado por un sentimiento de complemento, definido más bien como un perfil y dejar que las lecturas de las magnificas semblanzas que fueron escritas por otros insignes colegas, lo hicieran conocer con abordaje directo a su persona; y con un poco de más evidencias que el nuestro; ellos son: Dres Jose F Duque, Rafael Muci y Pedro Armas. El contenido de esas semblanzas está publicado con el beneficio de apreciar in extenso la personalidad de Benaim Pinto con sus precisos detalles.

Me dedicaré en esta oportunidad a recordar con la mayor estimación, sobre una personalidad, que mas que venezolana, puedo considerarla como universal; por haber sido un personalmente del primer curso de postgrado de medicina interna(1959), creado por él. Así tuve posteriormente el privilegio de conocerlo más detenidamente. Con el presente análisis, cuyo resultado es el presente y sentido perfil, originado esencialmente por sus extraordinarias actuaciones en aquella vibrante universidad en la que le tocó educar con entrega total a la misma.

Desde su pretérito juvenil y adolescente, fue un destacado estudiante distinguiéndose así hasta su graduación de médico, cuando obtuvo el Sumam Cum Laude. En sus épocas educativas obtuvo los máximos honores y méritos, reconocido por sus grandes dotes intelectuales en las distintas instituciones universitarias donde tuvo la oportunidad de perfeccionar sus conocimientos médicos. En su formación influyeron grandes maestros; no obstante sus ingentes y excepcionales cualidades profesionales le permitieron superarlos y llegamos a esa conclusión por haber captado personalmente todas sus amplias y sabias actuaciones en la educación universitaria, ejercida con orgullosa dignidad.

Su inteligencia y su excepcional memoria lo convirtieron en uno de los más distinguidos profesores. Los antiguos egipcios calificaban a esta clase de personas como “polimata”, palabra que significa y califica a los individuos que tienen incalculables conocimientos y al maestro Benaim Pinto se le podía sin duda asignar este atributo, ya que era un conocedor excepcional de las ciencias, la filosofía, diversos idiomas, infinita cultura y estaba actualizado en los avances de la ciencia y el arte de la medicina. Tenía una natural capacidad para comunicar a los demás, su sabia experiencia y como decía Unamuno; “El arte y la ciencia, no parecen separarse, cuando existe alguien que las integre”.

En una entrevista realizada a Benaim Pinto por el periodista Arístides Bastidas, del diario El Nacional, publicada (3/8/2015) y realizada en 1970, Bastidas escribió: “Estoy delante de un espíritu ampliamente receptivo, voraz con el conocimiento. Benaim es un prisionero voluntario de su disciplina y cultivador impenitente de la perseverancia”.

Sus inquietudes internas, expresadas con la luz instintiva y creativa, le inspiraron junto a otras sensibles personalidades a concretar el plan y la idea de formar un nuevo médico y su simbolismo fue que dicho médico, llamado Internista, era el ejecutor de una doctrina médica diferente, como es la Medicina Interna. Este especialista se constituía en una necesidad para resolver los inmensos proble-

mas de organización departamental existentes en las instituciones hospitalarias. El mismo representaba el mejor ejemplo de ser médico internista, desde el punto de vista profesional. Formar médicos con la categoría de ser internista era su pasión educativa y académica y su sueño y emoción de lograrlo, lo que produjo un auténtico cambio en la medicina venezolana. El resultado era evidente, poco después del 1er curso de postgrado de la especialidad ocurrido 3 años después de la fundación de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, constituyó un evento fundamental en el origen y consolidación de estas nuevas ideas y concepciones de la medicina y por tal se cumplía una vez más otro mérito por sus apasionadas intervenciones para que tales hechos ocurrieran.

Con esa afortunada y feliz intención, se sembró una semilla que hizo nacer no un fruto, no un árbol; sino un bosque, no de simples médicos, sino profesionales cuyas dimensiones formativas eran ejercer la medicina dentro de la concepción de una única y especial doctrina del internista, que tiene varias formas para ser denominada; así la conocemos como la medicina de la integralidad, de la holística, de la universalidad; todas tienen aparentemente un similar significado; pero no olvidar que en medicina, la suma de las partes no siempre es igual a la totalidad, por existir un inseparable agregado como es en su esencia el sufrimiento intrínseco de la persona enferma.

Una de las actividades y de organización más sobresaliente realizada por Benaim Pinto en el HUC, fue la inauguración de las reuniones Anatómico-clínicas, que adquirieron gran prestigio científico e influyeron para que se celebraran en los otros hospitales. Dichas reuniones se incorporaron en los programas de los congresos de la SVMI; y esa actividad ha quedado como un legado para siempre en dicha Sociedad; por la alta calidad de sus presentaciones y discusiones y donde se pone en evidencia la capacidad del razonamiento clínico del internista.

El HUC fue como un santuario para las actividades de Benaim Pinto; ellas eran siempre nuevas, creativas, originales y así pudo, por su capacidad

---

## EXCELSO PERFIL DE UN MÉDICO HIPOCRÁTICO: DR. HENRIQUE BENAÏM PINTO

de organizar reuniones departamentales e incluso de otras especialidades y de promocionar consultas estructuradas. Bajo su dirección se organizó el Primer Congreso Venezolano de Medicina Interna en 1973, que permitió el conocimiento de la comunidad médica y de las siguientes generaciones de médicos internistas, de la esencia de la especialidad. Se agregó la influencia de este evento en dos orientaciones y resultados fundamentales: 1º un indiscutible ejemplo de organización de este tipo de eventos y 2º lo que significaba en aquel momento la consolidación y reconocimiento de la doctrina de la especialidad por parte de toda la comunidad médica venezolana. Estos avances se dieron por la perseverancia de Benaim Pinto, que después de los periodos iniciales y de su fallecimiento, se constituyeron en un legado definitivo que iba a producir un fructífero futuro.

Desde la década de los años 50, surge como docente, para dedicarse en forma definitiva a la actividad académica, donde realizó novedosas transformaciones y recomendaciones a las autoridades universitarias y aunque fueron acogidas sus ideas y proyectos educativos y algunos de ellos de importancia para originar cambios curriculares, tanto en pre como en postgrado, no fue sino después del año 1956, cuando junto a una pléyade de otros sobresalientes colegas que lo acompañaron en la fundación de los post grado de variadas especialidades entre ellos el de Medicina Interna en 1959, concretándose así su más íntimo interés por la salud del país.

Los lamentables e injustificados eventos ocurridos en la Universidad Central, en el año 1972, cuando un movimiento radical estudiantil, trató de desprestigiarlo moral e intelectualmente, lo obligaron por decisión propia a renunciar como profesor; perdiendo la UCV a uno de sus grandes estimuladores del contenido y los cambios educativos dentro de la institución que debió ser discutido por las autoridades de la Facultad de Medicina; pero que fueron obviados por razones no claras.

Demostró Benaim Pinto en esa ocasión, una decisión de amplio carácter inteligente. Propia del imponderable pensador y enfrentar con dignidad

acusaciones y calificativos que dañaban no solo su posición como profesor; sino de su persona. Como consecuencia de estos acontecimientos, obtuvo apoyos de sus colegas de cátedra; también se incrementó su prestigio, por ser su renuncia una enseñanza moral y ejemplar, propia de los hombres de pensamientos de autenticidad universitaria y de gran dimensión humana.

Con su impostergable renuncia, perdía la academia a una de sus prominente figura; pero lo más sensible de este acontecer fue la repercusión que tuvo tanto para la MI como para los pacientes institucionales, pues así se producía la ausencia de la palabra alentadora y de decisiones de hechos beneficiosos que los pacientes percibían con la presencia de tan calificado profesor, quien siempre abordaba el factor humanístico en las revistas médicas y la resolución de problemas clínicos, fáciles o difíciles y donde los profesores que lo acompañaban podían incrementar su interés por la especialidad y reconocer su proyección tanto hospitalaria como externa y se consolidaba en la comunidad médica de otras especialidades.

Debemos recordar que en la evolución y desarrollo de la MI en Venezuela ha pasado por 5 etapas: 1.-La fundación, 2.-Organización y vigencia de los postgrados en las Universidades, 3.-Incremento del número de internistas, 4.-Diferentes actividades científicas de congresos, foros, conferencias, etc., 5.- Reconocimiento y consolidación de la especialidad, y aceptada por los demás especialistas y por la comunidad no médica. La especialidad se conoce hoy como biopsicosomática o antropológica; términos que prefería el maestro Benaim y a quien se le reconoce como el ductor esencial de todas las etapas enumeradas.

Una de las características poco conocida de su personalidad era su actitud ante la situación de los internistas que deseaban profundizar en conocimientos de otras especialidades y que le consultaban para realizar los contactos necesarios en el exterior; lo cual hacia sin ningún rasgo de egoísmo y al contrario estas decisiones las facilitaba por las múltiples conexiones académicas que tenía con

otras universidades y sus profesores, y se sentía satisfecho de los éxitos obtenidos por los recomendados. Se convertía en el pionero de la formación de los médicos en su propia y otras especialidades.

Benaim Pinto, fue un paradigma para la creatividad de grandes proyectos educativos y de la docencia. Fue propulsor de diálogos para lograr acuerdos y avances en el profesorado. Sus actividades se iniciaban muy temprano en el día con un entusiasmo contagiante, constante y con máxima vitalidad, difícil de imitar; porque la corriente de sus pensamientos cotidianos no podía ser contenida, tenía siempre un nuevo pensar o una nueva idea, negando comparaciones o comentarios insanos. Sus actividades profesionales las cumplía hasta avanzadas horas nocturnas. Reunía y escribía todas las informaciones clínicas de los pacientes hospitalizados en pequeñas hojas de papel y en hojas en blanco en su ejercicio privado y con los detalles de ser una historia siempre con las características autobiográficas y descriptivas de las insondables quejas de las personas y que él solo podía detectar; lo que le permitió escribir un libro comentado en este perfil; como fue ese prefulgente documento-libro ‘SIGNIFICADO DE LA QUEJA’ que es el resultado del análisis de más 24.000 historias clínicas y de sus omniscientes conferencias doctrinarias, de otros libros sobre educación médica y del cultivo de una cuidadosa relación médico-paciente y paciente-médico, que son los subtítulos de esa formativa obra.

Tenía un sublime interés en orientar e incrementar la capacidad de los estudiantes y colegas, para que fuesen cada vez más eficientes a través de sus útiles orientaciones. Recordamos muchas de ellas; pero personalmente la siguiente: no hacer indicaciones de nuevos fármacos hasta no conocer bien sus efectos secundarios y así evitar hacer iatrogenia a las personas enfermas, sin negar el beneficio que pudieran tener, como también, expresaba “lo único constante en medicina es el cambio” y en esa afirmación demostraba que no estaba en contra de los avances científicos de la medicina.

Utilizaba el método de la MAYEUTICA”(DIA-

LOGO DE SOCRATES); recurriendo a las preguntas que debían ser contestadas a través del razonamiento clínico y poder llegar a la verdad; para lo cual era un auténtico estimulador de la comunicación, factor importante para no ser olvidado en el momento de realizar el acto médico y precisar que con este método el internista se caracteriza por tener un trasfondo filosófico. Pregonaba estos principios genuinos de internista en todas las clases de reuniones científicas o humanísticas. Este tipo de actividad las realizaba permanentemente con los residentes, quienes con sus intervenciones ponían emoción a ese tipo de diálogo y cuyos contenidos eran grabados; lo cual le sirvió al maestro como material añadido, para toda su alta productividad intelectual, demostrada en su óptima obra citada.

Sus sentidos estaban atentos a todo tipo de comunicación, oía los planteamientos con gran serenidad, receptividad, jamás levantaba la voz, ya que sus palabras eran para orientar y recomendar y nunca para imponer su criterio. Estas características de su personalidad las mantuvo hasta su fallecimiento. Así fue la historia genuina, de un médico que dejó un legado que no desaparecerá por tener principios de doctrina imperecedera, que siempre cultivó y transmitió; como fue la medicina humanística.

Los componentes humanísticos se reflejan en todos sus escritos y libros. Son pocos los médicos venezolanos que hayan tenido más prolífica producción intelectual médica en beneficio emocional y psicológico de los pacientes terminales y sus familias, añadido que hizo de su carrera un profundo compromiso social y como iniciador de lo que se denominó posteriormente medicina paliativa.

Organizó las llamadas unidades para el estudio de los pacientes con enfermedades complejas; pero siempre con gran capacidad de observador de dichas unidades, con el objetivo para evitar la ruptura de la doctrina y la holística de la MI. Por sus estupendas condiciones de maestro nunca dejó de ser de por vida un educador en forma permanente y en cualquier momento cuando era requerido, lo que lo ubican como una leyenda de la educación médica a pesar de prematura ausencia vital.

---

## EXCELSO PERFIL DE UN MÉDICO HIPOCRÁTICO: DR. HENRIQUE BENAÏM PINTO

Tuvo una formación cultural, que podemos describir como immanente en los más diversos aspectos; así dominaba varios idiomas, profundizó en la filosofía, era músico, analizador en sus variadas y enriquecidas lecturas y todas estas actividades eran posibles por poseer alto grado de capacidad cognitiva y de memoria. Benaim Pinto expresaba que su cultura le servía de gran utilidad para la comunicación con los pacientes. La dimensión de su preocupación por la salud de los pacientes, iba más allá de conocer la enfermedad que los incapacitaba; sino que podía asimilar el sufrimiento profundo de los mismos.

La presencia del médico ante el paciente, no era demostrar el significado de la bata blanca, era la persona que recurría a una mágica actuación y de emociones inteligentes y ser muy celoso de cumplir con las más estrictas exigencias de la bioética; recomendaba ver, oír a los pacientes como si fuera un familiar e indicar cualquier tecnología cuando era indispensable, ya que lo más importante era la solución de los problemas del paciente-persona y sin ningún tipo de discriminación hacia el recorrido biográfico y determinar que enfermedad estaba dañando a la persona.

La historia clínica madre del acto médico y sus diádicos componentes, científico y humanístico, es comparada a cualquier investigación científica, por tener hipótesis, variables, objetivos, comprobación, verificación de la hipótesis y concluir con un diagnóstico, gracias al razonamiento clínico y a la heurística. Todo estos pasos fueron considerados por nuestro máximo maestro en sus diarias revistas.

Desafortunadamente, el potencial docente que tenía Benaim para enseñar la medicina de la totalidad, se vio frustrada, por la avalancha de la envidia, siempre recurrente por las garras de los monstruos, por la injusticia practicada por la incapacidad de los eunucos y el mundo académico universitario de aquellos ignorantes intelectuales del momento, y con las consecuencias de sumergir a la UCV en el lodo. El maestro no pudo continuar con sus proyectos impregnados de una mejor educación médica, se sintió impotente para defender la institución de las intenciones de los inconformes y

con el oculto llanto interno de sus esenciales convicciones tuvo que dejar atrás sus interesantes proyectos académicos y presenció y sentía como la sombra triunfaba sobre la institución; pero superó en forma inmarcesible su digna posición por ser ella inexpugnable, ante las infamias de la que fue víctima.

Se incorporó a la Academia Nacional de Medicina, como miembro de N° con su trabajo-libro “Significado de la queja, en la relación médico-paciente y del paciente-médico”, obra óptima de su carrera y producción académica e intelectual, cuyo contenido tuvo y tiene tanta transcendencia para la formación del médico. El contenido de esta obra, referida anteriormente, se caracteriza por ser un documento de inmensas y prolijas recomendaciones; resultado de su admirable y ejemplar vida profesional. Se consideran en dicha obra 2 aspectos que es necesario destacar: 1.-Sus explicaciones sobre el significado de ser médico y su trasfondo educativo y resolutivo de los problemas clínicos en los pacientes y con una gran orientación a la importancia psicodinámica de las relaciones con las personas; 2.- El amplio sentido de análisis que hace de los pensamientos de los residentes al considerar como era al abordaje que hacía cada uno de ellos y lograr con el diálogo llegar a las soluciones de los problemas más complejos de las personas, a través de esa dualidad indivisible de intercomunicación humana.

Insistía con los residentes en el diálogo, como una forma de estimular las reacciones emocionales y con eficiencia conocer como una enfermedad alteraba la totalidad de las personas y apreciar con su empatía poder entender el sufrimiento profundo de las personas y la multidimensión de los factores capaces de originar una alteración psicobiológica; también, lo eximio del libro es tener una excepcional información bibliográfica a pie de página, enriquecida con los diversos tópicos analizados, siendo una sección demostrativa de la gran cultura que sabiamente tenía el autor. Su lectura nos hizo recordar al excepcional psiquiatra Balint; quien efectuaba reuniones con los residentes, con similar objetivo o sea resolver los problemas en forma más individualizada. Este libro puede ser considerado

como un legado no solo de carácter humanísticos de la medicina y que justifican los actos médicos, sino forma parte de las producciones intelectuales que son pertinentes para siempre.

Benaim escribió sobre otros excepcionales temas, esencialmente dirigidos a demostrar la esencia de la doctrina, y objetivos de la medicina interna, sobre la importancia de los cambios permanentes en la educación médica, sobre la importancia de realizar investigación clínica; pero sobre todo, sobre los tópicos propios de cómo abordar con sabiduría el sufrimiento humano. Siempre su intención como excelso orientador, en un maestro con emoción, amor y acción era hurgar en algún tema, y llegar a la verdad. Decía: “el médico no puede perder la más pura de todas sus virtudes, que es hacer el bien, basada esa virtud en la permanente esencia de su ser”.

Para su criterio cada paciente-persona, es una circunstancia única, cada persona es diferente psicológica y corporalmente y encierra en sí el misterio de la vida y encarna lo que constituye los valores supremos de la humanidad. Benaim establecía un enlace indivisible, instintivo y epigenético de la aparición de los problemas mente-cuerpo, propio del pensamiento antropológico, término que prefería al de psicosomático. Sus ideas las expresaba con gran respeto a la dignidad y opinión de los demás y cuando emitía las propias, las efectuaba con denuedo y alta convicción para así siempre llegar a un acuerdo.

En el mayor número de ocasiones, el destino de las obras de prefulgentes figuras médicas son olvidadas, debido a múltiples factores intemporales; pero para futuras generaciones, el maestro Benaim puede ser el más apreciado de los paradigmas para continuar la inmensidad de sus obras.

Benaim Pinto, lamentablemente, falleció prematuramente, fue una persona con tanta serenidad y valentía, que tuvo conciencia de su grave enfermedad y a pesar del retiro de la universidad, no le impidió continuar con el destino que se había trazado, cuidar la salud de las personas, hacer el bien y hacer justicia.

Ya en el ocaso de su prominente vida, no tuvo ningún rencor y tal vez lo ignoró; pero no tuvo el apoyo asistencial de aquellos colegas que integraban el postgrado del momento, quienes no interpretaron la gravedad de la salud del personaje y desconocían el pináculo de sabiduría, que representaba Benaim; tomó una decisión, tal vez no la mejor y porque no le correspondía, que era exigir a los residentes atender médicamente a quien necesitaba apoyo moral y humano y que era el personaje y figura más significativa y eximia en la iniciación, crecimiento y reconocimiento de la especialidad y de la fundación de la sociedad científica, que el representaba.

La historia de la vida de Henrique Benaim Pinto, estuvo signada por una entrega integral para el bienestar de los demás y que debe ser reconocida para siempre, con el más sublime honor, por todas las generaciones anteriores, presentes y futuras. Espero que este breve escrito, en honor a un gran y estelar hombre, sea una luz permanente para interpretar el inmenso significado de cada una de sus palabras y porque cada una de ellas tenía una dimensión y plenitud ejemplarizantes y con el ejercicio del tiempo, le demos con el pináculo de reconocimiento, la mayor suma de gloria a un excelso perfil de un médico hipocrático.

## Síndrome adenomegálico de larga evolución por linfoma de células B de la zona marginal.

*Trina Navas, Lorena Carrión, Carlos Achundia, Yudexi Aponte, Claudia Lima, Gabriel Echeverría, Luis Escobar.*

Se trata de paciente masculino de 63 años de edad, natural del estado Sucre y procedente de la localidad, con actividad laboral en reparación de ascensores, que refiere inicio de enfermedad actual hace más de 10 años con aumento de volumen progresivo, lento y simétrico de las regiones submaxilares y laterales del cuello, indoloro, sin signos de flogosis, simétricos, a lo que se suman aumento de volumen de región axilar de características similares. Niega fiebre, diaforesis, disfonía, disfagia, pérdida de peso, astenia o cualquier otro síntoma. Consultó hace 3 años y le indicaron estudios que no concluyó. El crecimiento de todas las áreas mencionadas persistió y además se sumaron los ganglios de regiones inguinales de forma similar y simétrica. Es evaluado en septiembre 2022 en el Hospital General del Oeste “Dr. José Gregorio Hernández”, en Caracas. Al interrogatorio no se encontraron datos sintomáticos adicionales. La epidemiología no fue contributoria. En la primera evaluación al examen físico se encontró un paciente tranquilo, colaborador, con signos vitales estables, Examen físico normal sin visceromegalias o ascitis con excepción de las adenomegalias en: zona submaxilar, yugular, supraclavicular, axilar e inguinal todos bilaterales, simétricos, sin dolor a la palpación, plastrones, escrófula o flogosis, de consistencia blanda, redondeados y bien definidos, de 3 x 3 cm cada uno aproximadamente (Figura 1 y 2).

Figura 1 adenomegalias de cuello



Figuras 2 adenomegalias de axilas.



El laboratorio de entonces no tenía alteraciones en la hematología, química, VIH, VDRL, coagulación, así como tampoco se observaron alteraciones en la radiología de tórax. El ecosonograma abdominal señaló: hígado con ecoestructura homogénea, hacia el hilio hepático múltiples redondeadas hipocogénicas que parecieran comprimir la porta, con sistema vascular permeable y de calibre normal. Resto de área hepatobiliar normal. El bazo tenía estructura normal con diámetro mayor de 8 cm con imágenes múltiples redondeadas hipococénicas

\* Servicio de medicina Interna, \*\*: Servicio de Gastroenterología,  
\* Servicio de Cirugía General del Hospital General del Oeste “Dr. José Gregorio Hernández”, Caracas.  
\* wilownavasblanco@gmail.com

compatible con adenomegalias. Se concluye como compatible con adenomegalias periespénicas y perihépáticas, con resto de estudio normal.

Se procede a realizar biopsia de ganglio cervical sin complicaciones. Ganglio homogéneo, lobulado, sin focos hemorrágicos, de aspecto blanquecino al corte.

El resultado inicial fue compatible con neoplasia linfoproliferativa, arquitectura ganglionar distorsionada por infiltración difusa de neoplasia linfóide monomórfica con células pequeñas e intermedias. Las células muestran borde nuclear irregular, cromatina agrupada y nucléolos discretos: No se observaron centros de proliferación. Ausencia de centroblastos. Ocasionales vasos hialinizados.

Imunohistoquímica mediante la técnica del Polímero Marcado con Peroxidasa Conjugado al Anticuerpo Secundario. Se realizaron inmunorreacciones para documentar la presencia de los siguientes anticuerpos:

Anticuerpo	Inmunomarcaje	Porcentaje
BCL 2	Positividad en membrana	++/+++ 70% células atípicas
CD 20	Positividad en membrana	++/+++ 90% células atípicas
CD 23	Positividad en membrana	++/+++ 70% células atípicas
CD 3	Positividad en membrana	++/+++ 5% células reactivas
CD 43	Positividad en membrana	++/+++ 90% células atípicas
CD 5	Negativo en células tumorales	
CD 79A	Positividad en membrana	++/+++ 90% células atípicas
Ki - 67	Positividad nuclear	++/+++ 5% células atípicas
TDT	Negativo en células tumorales	

En la reevaluación se encontró mayor aumento de los ganglios en todas las áreas, de igual consistencia y distribución. consistencia, lisa sin esplenomegalia.

El eco abdominal de julio 2023 mostró hígado heterogéneo con aumento de tamaño global, imágenes nodulares con tabiques hiper ecogénicos múltiples (figura3) y bazo de 11 cm y eco estructura con imágenes tabicadas nodulares con múltiples adenopatía pericava (figura 4), retroperitoneales (figura 5), periesplénicas, perihépáticas, peripancreáticas, y aórticas. Se concluye: hepatomegalia, LOE hepático y esplénico.

Figura 3, 4 y 5



Conclusión Diagnóstica: Linfoma de células B de la zona marginal Estadio IV A y es referido a centro oncológico para su conducción.

Se refiere a servicio oncológico para su tratamiento.

## El “tercer ojo” y el “tercer oído”: hacia una crítica de la “medicina basada en evidencia”

*Gustavo J. Villasmil Prieto*

### **Resumen:**

Nada concebido fuera del formidable paradigma del positivismo es admitido hoy como verdadero conocimiento médico. La idea misma de enfermedad que compartimos está definida a partir de una mayor o menor desviación respecto a una normalidad previamente establecida mediante rigurosos términos estadísticos. El proceso diagnóstico, por tanto, consiste esencialmente en identificar dicha desviación y definir su magnitud. La llamada “medicina basada en evidencia” es una clara reafirmación de tal postulado.

Pero conocer en medicina nos impone esfuerzos mucho más allá de la medición de variables físicas y químicas y sus respectivas desviaciones. Henrique Benaim Pinto postula la necesidad de que el clínico, en tanto que “sujeto que oye, ve o lee la queja del enfermo”, desarrolle un “tercer ojo” y un “tercer oído”, en el sentido de las tesis del psicoanalista austriaco Theodor Reik, que le permitan acceder a un conocimiento de la enfermedad y del enfermo que no pueden ser medidos ni tratados empíricamente. Desde tal perspectiva, es posible postular, siguiendo a Immanuel Kant, que el abandono de su propia subjetividad por parte del médico le condena, necesariamente, a nunca poder hallar al enfermo y a la enfermedad objeto de su estudio.

**Palabras clave:** positivismo; medicina basada en evidencia; subjetividad; queja.

### **Abstract:**

**Gustavo Villasmil**

Nothing conceived out of the formidable paradigm of positivism is accepted today as true medical knowledge. The very idea of disease that we share is defined by a greater or lesser deviation from a normality previously established through rigorous statistical terms. The diagnosis process, therefore, essentially consists on identifying such a deviation and defining its magnitude. The so-called “evidence-based medicine” is a clear reaffirmation of such idea. However, knowing in medicine requires efforts far beyond the measurement of physical and chemical variables and their respective deviations. Henrique Benaim Pinto poses the need for the clinician, as a “subject who hears, sees or reads the patient's complaint,” to develop a “third eye” and a “third ear,” in the sense of the theses of the Austrian psychoanalyst Theodor Reik, which will allow him or her to access to a knowledge of the disease and the patient that cannot be measured or treated empirically. From such a perspective, it is possible to postulate, following Immanuel Kant, that the abandonment of his own subjectivity by the doctor necessarily condemns him or her to never be able to find the patient and the disease that is the object of his or her study.

**Key words:** positivism; evidence-based medicine; subjectivity; complaint.

### **Introducción**

La historia de la ciencia no es una crónica.

---

\* Médico internista. Cátedra de Medicina Interna y Semiología, Escuela de Odontología y de Clínica y Terapéutica Médica B, Escuela de Medicina Luis Razetti, Universidad Central de Venezuela.  
MTSVMI, FACP. ORCID: 0000-0003-3376-2186.

\* Correo: gustavo.villasmilstat@gmail.com

Sostiene Gastón Bachellard que la medicina, como toda ciencia, se ha provisto desde siempre de sus propias normas de verdad.<sup>1</sup> El sociólogo francés Michel Foucault señala cómo con Hipócrates la medicina pasó de ser meramente expectante y de apelar siempre a la “natura medicatrix”, a actuante o empírica. Siglos después, con Claude Bernard, alcanzaría definitivamente la categoría de ciencia experimental.<sup>2</sup>

Queda aún por ser demostrado, como lo plantea el médico y filósofo de la ciencia George Canguilhem, si el hecho experimental aislado, base de toda la medicina que practicamos actualmente, tiene realmente sentido biológico en el organismo intacto.<sup>3</sup> La respuesta a tal interrogante no es obvia, ya que la causalidad “in vitro” no siempre se verifica “in vivo”. La reciente experiencia durante el curso de la pandemia de COVID-19, en la que importantes referentes políticos y científicos del mundo incurrieron en considerables costos reputacionales promoviendo el uso de la cloroquina en estos casos basados en los resultados de apenas unos pocos estudios básicos, es elocuente a este respecto.<sup>4</sup>

En el presente ensayo disertaremos acerca del problema de la cognoscibilidad de la enfermedad y del enfermo tanto desde la perspectiva kantiana como desde las tesis del internista y académico venezolano Henrique Benaim Pinto, vis-à-vis el paradigma médico positivista vigente desde la segunda mitad del siglo XIX.

### **La pesada impronta positivista en la medicina**

El positivismo habría de dejar su huella profunda en la medicina, al punto de poder afirmar que, a 150 años de distancia, a nada concebido fuera de tan formidable paradigma se le admite como verdadero conocimiento médico. Debemos a Morgagni, el más grande de los patólogos del Renacimiento, la idea absolutamente vigente según la cual toda enfermedad tiene su “sede” en un determinado órgano. En la segunda mitad del siglo XIX, Broussais y Bichat postularon a la enfermedad como el resultado de la desviación de los procesos orgánicos respecto a una cierta “normalidad”, concepto este que otro notable clínico francés de aquel

mismo tiempo, René Lériché, definiera en su día como la del “silencio de los órganos”. En la Francia del Segundo Imperio, sus tres grandes referentes de su pensamiento científico— Magendie, Comte y Bernard lo dejan sentado más allá de toda duda: a toda enfermedad corresponde una normalidad; es decir, a la fisiología de la normalidad se le opone, especularmente, una fisiología de la enfermedad o fisiopatología.

La idea de salud pasa así a formar parte de un discurso normativo, lo que en términos de política público-sanitaria se tradujo en lo que Foucault llamara “prácticas disciplinantes”. Es el caso, por ejemplo, de la aplicación en masa de métodos contraceptivos, la institucionalización de los enfermos psiquiátricos o los confinamientos poblacionales durante las epidemias.<sup>5</sup> En ese mismo sentido, el filósofo francés contemporáneo Gilles Lipovetsky destaca como las “nuevas masonerías”, representadas por asociaciones filantrópicas laicas como el Rotary Club o los International Lyons, ejecutan programas masivos de tamizaje poblacional (“despistajes”) de ciertas enfermedades e incluso acciones compulsivas traducidas en periódicas “campañas” -nótese la apelación a la jerga militar- de desinfestación parasitaria o de vacunación con el objeto de restaurar compulsivamente la vigencia de una idea de normalidad que creen perdida.<sup>6</sup>

Así las cosas, continuando con la aludida idea de Canguilhem, toda idea de enfermedad debe estar referida a una mayor o menor desviación respecto a una normalidad previamente definida en rigurosos términos estadísticos. El diagnóstico clínico, por tanto, consistirá en definir, con arreglo a métricas estrictas, la magnitud de tal desviación, de manera que tal que un individuo pueda ser clasificado como más o menos enfermo.<sup>7</sup> Ello es consistente con una manera de pensar -y de ser- en medicina en la que se privilegia el análisis sobre la síntesis, la disección sobre la integración, la parte sobre el todo, lo remoto sobre lo inmediato y lo excepcional sobre lo frecuente. En tal sentido diserta el virólogo venezolano José Esparza:

*“Esa atracción a escudriñar los secretos del universo nos ha llevado a muchos a dedicarnos a*

---

## EL “TERCER OJO” Y EL “TERCER OÍDO”: HACIA UNA CRÍTICA DE LA “MEDICINA BASADA EN EVIDENCIA”

*la investigación científica, especializándonos cada vez más en recónditos aspectos del conocimiento. Para ello hemos sido altamente entrenados para conocer cada vez “más de menos”, siguiendo el aceptado método científico de observación y experimentación” (destacado nuestro).<sup>8</sup>*

Así pues, dentro del paradigma positivista, nunca se está sano, sino que, en alguna medida, por mínima que sea, siempre enfermo.

El positivismo triunfó incontestablemente sobre el pensamiento médico tradicional y reafirma actualmente su victoria en el neopositivismo, expresión de lo cual es la llamada “medicina basada en evidencia”. La normalidad dejó de ser un ideal para convertirse en “meta terapéutica” susceptible de ser definida a partir de las más precisas métricas. Al problema de la variación natural entre individuos se responde oponiéndole la idea del “hombre promedio” surgida de las elucubraciones de notables estadígrafos como el belga Alphonse Quételet.

El proceso de logización de la medicina alcanza su culmen en el siglo XX, cuando la medicina se haya fundida plenamente en el logos de Occidente y pasa a constituirse, siguiendo el argumento del historiador escocés Niall Ferguson, en uno de sus pilares fundamentales.<sup>9</sup> Sin embargo, la realidad nos muestra el “aufklarung” médico ilustrado que nos prometió un mundo libre de enfermedad y de muerte nunca llegó y que, por el contrario, nuevas formas de dolor se hermanan con las ya conocidas para augurarnos un futuro bajo padecimientos distintos. La pandemia de HIV/SIDA de los años 80 y la reciente de covid-19 son demostración de ello.

Kant en la medicina: la cognoscibilidad de la enfermedad y del enfermo, ¿son realmente posibles?

Las actuales corrientes neopositivistas en medicina han tendido a reducir a la praxis clínica a un conjunto de técnicas de las que difícilmente se pueda decir que acercan a quienes las ejercen al conocimiento pleno del enfermo. Las comunidades médicas de hoy hacen esfuerzos denodados por “cientificarse” y ponerse a la par de químicos, fis-

cos, biólogos, economistas, etc. –paradigmas por excelencia de lo que se suele considerar como “verdaderamente científico”- aun a expensas del sacrificio de la integridad de su propio objeto de estudio. Nada que esté fuera del 95 % de intervalo de confianza y de la  $p < 0.001$  tiene derecho a reclamar para sí la condición de conocimiento científico. La intuición, como forma de conocer, ha sido irremediabilmente degradada.

En 1791, en su “Crítica de la razón pura”, Immanuel Kant destaca como espacio y tiempo son intuiciones puras o “formas de sensibilidad” que no pueden ser derivadas de experiencia alguna que les confieran “universalidad absoluta ni certeza apodíptica”.<sup>10</sup> Sobre el espacio, nos dice el pensador de Königsberg, no es en absoluto un concepto empírico. No se “sabe”, sino que se intuye y como el tiempo, tampoco es deducible de la experiencia, siendo apenas una representación intuitiva de la que dependen muchas otras que dotan de su estructura básica al mundo que conocemos. Espacio y tiempo, en tanto que intuiciones y a diferencia de los conceptos, no necesitan fundamentación empírica, o sea, son “a priori”. La intuición de espacio nos permite considerar la posición de un objeto respecto a otro y la de tiempo, si dicha posición es anterior, posterior o simultánea con respecto a la de otro.

En las ciencias básicas, las intuiciones de espacio y tiempo son tratadas directamente y sin ningún otro requerimiento como dos variables más en fórmulas y ecuaciones. No es el caso de otras como, por ejemplo, las de peso, carga eléctrica o densidad. Estas últimas requieren ser predefinidas en términos más o menos plausibles a fin de poder darles tratamiento empírico. Así, por ejemplo, para definir peso de un cuerpo es necesario hacerlo en el contexto de una la fuerza ejercida sobre él por un campo gravitatorio (distinto en la Tierra y en la Luna), para definir su carga eléctrica habrá que tener en cuenta el medio en el que esta se mida – su pH- y para definir el flujo de un líquido, la fricción que sobre él ejercen las paredes del conducto que lo contiene, su radio, su longitud y la viscosidad de dicho fluido. Muy distinto de los casos del espacio y del tiempo, que nos vienen dados y solo podemos

medirlos en términos escalares (más o menos espacio, más o menos tiempo).

Existen, por tanto, dimensiones del conocimiento que no podemos medir ni tratar empíricamente. Es el caso de las dimensiones de lo ético, de lo político y de lo estético. Pretender derivar una ética “a la manera de la geometría” como fuera la pretensión de Spinoza y siglos después, de los positivistas, no es posible. Similares limitaciones tienen los especialistas en “bioética”, que otorgan grados y dirigen oficinas que en hospitales y facultades de ciencias de la salud hacen de árbitros incontestables en cuanto al discernimiento del bien. Es el caso también de los así mismo llamados “cientistas” políticos (corrupción evidente de la voz inglesa “scientist”) a cargo de predecir cómo discurrirá, por ejemplo, un determinado proceso electoral, generalmente sin más base empírica que las encuestas de opinión. Finalmente, debemos destacar el papel de los llamados “críticos” de arte, cine o literatura, a cargo de imponer reglas – bastante arbitrarias por lo general- acerca de lo que ha de ser considerado como bello.

Lo ético, lo político y lo estético son dimensiones del conocimiento tanto como las llamadas “ciencias duras”, en tanto que se fundan en maneras de conocer tan potentes y meritorias como la que proporciona la razón. Es así como el místico, el filósofo y el político no son menos conocedores del mundo que un científico de laboratorio, solo que lo conocen de modo muy distinto. Tal es también, en no poca medida, el caso del clínico.

#### **Otro modo de conocer en medicina: “el “tercer ojo” y el “tercer oído” en Henrique Benaím Pinto**

Conocer en medicina nos impone esfuerzos mucho más allá de la medición de variables físicas y químicas. Henrique Benaím Pinto postula la necesidad del que el clínico, en tanto que “sujeto que oye, ve o lee la queja del enfermo”, requiera “aplicar métodos especiales” que colaboren en una labor que el autor propone analogar a la los descifradores de códigos y que exige a quien la realiza la posesión de un “tercer ojo” y un “tercer oído”, en el sentido de las tesis del psicoanalista de forma-

ción freudiana Theodor Reik, publicadas en 1948 que aluden metafóricamente a una sensibilidad distinta ante el hecho clínico más allá de las métricas propias de la que aporta la instrumentalización médica.<sup>11</sup>

Reconoce Benaím Pinto el motivo por la cual la “razón práctica” en medicina, representada en el discurso anatomopatológico, prela tan poderosamente por sobre otras tesis: la morfología, de la que la anatomía es la disciplina reina, se estructura como cuerpo de conocimiento dos siglos antes del advenimiento de la fisiología, de modo que la patología “funcional” siempre tendrá menor jerarquía que aquella demostrada anatomopatológicamente. Como nos lo dice Canguilhem de modo más contundente, se privilegia al “logos” frente al “pathos”.<sup>12</sup> Así es la medicina de Occidente.

Pero el modo de conocer al que alude Benaím Pinto no solo no es de inferior jerarquía que el instrumental, sino que incluso es el único verdaderamente válido cuando de lo que se trata es de aproximar al médico a la subjetividad del enfermo. Ya nos lo dice Kant, en el mencionado texto, al señalar que:

*“Si abandonamos nuestra condición subjetiva, el objeto, representado por las cualidades que le fueran conferidas por la intuición sensorial, no tendría donde ser hallado; más aún, posiblemente nunca lo sería, ya que su forma fenoménica le ha sido dada por esa misma subjetividad”* (traducción y destacado nuestros).<sup>13</sup>

#### **Conclusión:**

La abdicación de la sensibilidad propia de la subjetividad clínica y de sus esfuerzos por acceder a esa otra subjetividad – la del enfermo- y los intentos por sustituirla por un conjunto de métricas es, en sí misma, la negación de la medicina misma. Es la paradoja del médico en plena era digital, que estando en posesión de un bagaje de conocimiento biomédico impensable hace apenas un cuarto de siglo, se condena a nunca poder hallar al enfermo a su cargo. Los numerosos discursos sanitarios alternativos – desde la Nueva Era hasta la vuelta a anti-guas prácticas tradicionales- parecen estar testimoniándolo.

---

## EL “TERCER OJO” Y EL “TERCER OÍDO”: HACIA UNA CRÍTICA DE LA “MEDICINA BASADA EN EVIDENCIA”

### Referencias:

1. Bachelard, G, citado por G. Canguilhem en: Canguilhem, G (traducción de R. Postchart, 1982) Lo normal y lo patológico. México. Siglo XXI Editores, p. ix.
2. Foucault, M (traducción F. Parujo, 1978). El nacimiento de la clínica. México, Siglo XXI Editores, cap.4, p. 84 passim.
3. Canguilhem, G. Canguilhem, G (traducción de R. Postchart, 1982) Lo normal y lo patológico. México. Siglo XXI Editores, 242p.
4. Philippe Colson, Jean-Marc Rolain, Jean-Christophe Lagier, Philippe Brouqui, Didier Raoult. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. International Journal of Antimicrobial Agents, Volume 55, Issue 4, 2020,105932, ISSN 0924-8579, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>.
5. Foucault, M (1975) Surveiller et punir: naissance de la prison, Paris, Gallimard, 352p.
6. Lipovetsky, G. (1992) Le crépuscule du devoir. Paris, Gallimard, 361p.
7. Canguilhem, G (traducción de R. Postchart, 1982) Lo normal y lo patológico. México. Siglo XXI Editores, p.33 y suscs.
8. Esparza, J, Intuición y ciencia (editorial). Interciencia. October 2022, Vol.47, No.10, p.413.
9. Ferguson, N (2011) Civilization: the west and the rest. New York, Penguin Book, p.12.
10. Kant, I. Critique of pure reason (trad. F.Max Müller, ed.2016), Lexington. Kshetra Books, p.7.
11. Benaim Pinto, H. Significado de la queja en la relación del médico con el paciente y del paciente con el médico. (ed.1983). Caracas, Ediciones del Rectorado, p.163-4.
12. Canguilhem, G (traducción de R. Postchart, 1982) Lo normal y lo patológico. México. Siglo XXI Editores, p.160.
13. Kant, I. Critique of pure reason (trad. F.Max Müller, ed.2016), Lexington. Kshetra Books p.12.

## Hiperhomocisteinemia en paciente joven con ACV Isquémico

*Robert Heredia, Guillermo Borgia, Rosmel Acuña, Elvis Lira, Doris Rodríguez*

### **Resumen:**

El accidente cerebrovascular sigue siendo una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en el mundo; afectando a todas las edades, con mucha menor frecuencia en adultos jóvenes (10-15 %); en cada grupo etario las etiologías, la fisiopatología y el pronóstico son diferentes, por lo que en los jóvenes el estudio de su etiopatogenia requiere consideraciones adicionales para varios factores de riesgo y causas menos comunes. Se presenta el caso de un paciente de 35 años con enfermedad de curso agudo, caracterizada por cefalea holocraneana, hemiparesia derecha, heminegligencia derecha y agnosia digital. En la tomografía computarizada craneal, se observó una lesión hipodensa a nivel parietal posterior y temporal izquierdos. Se ordenaron estudios paraclínicos con la finalidad de excluir posibles etiologías: infecciosas, cardioembólicas y aterotrombóticas. Los resultados reportaron niveles de homocisteína elevados y un resultado positivo de prueba rápida de VIH, confirmado posteriormente mediante ELISA de 4ta generación. La hiperhomocisteinemia es un trastorno autosómico recesivo muy raro que presenta múltiples cambios y actúa como un factor de riesgo independiente para la aterosclerosis.

**Palabras Clave:** Hiperhomocisteinemia; accidente cerebrovascular isquémico en adulto joven;

virus de inmunodeficiencia humana; hipercoagulabilidad.

**Abstract.** Hyperhomocysteinemia in a young man with ischemic stroke.

Robert Heredia, Guillermo Borgia, Rosmel Acuña, Elvis Lira, Doris Rodríguez

Stroke remains a leading cause of mortality and morbidity worldwide; affecting all ages, but less frequently in young adults (10-15%), in each age group the etiologies, pathophysiology and prognosis are different; therefore, in young people, the study of its etiopathogenesis requires additional considerations for several risk factors and less common causes. The case of a 35-year-old patient is presented, characterized by holocranial headache, right hemiparesis, right hemineglect and digital agnosia. The cranial computed tomography showed a hypodense lesion at the left posterior parietal and temporal levels. Paraclinical studies were prescribed to exclude possible etiologies: infectious, cardioembolic and atherothrombotic. The results reported elevated homocysteine levels and a positive HIV rapid test result, subsequently confirmed by 4th generation ELISA. Hyperhomocysteinemia is a very rare autosomal recessive disorder that presents multiple changes and acts as an independent risk factor for atherosclerosis.

**Key words:** Hyperhomocysteinemia; ischemic stroke in young adult; human Immunodeficiency virus; hypercoagulability.

---

\* Servicio de Medicina Interna, Hospital Dr Miguel Pérez Carreño. Caracas. Venezuela  
- Correo: Robert Heredia.drherediafaz@gmail.com

---

## HIPERHOMOCISTEINEMIA EN PACIENTE JOVEN CON ECV ISQUÉMICO

### Introducción:

La hiperhomocisteinemia es un trastorno metabólico caracterizado por niveles elevados de homocisteína en el plasma sanguíneo.<sup>1</sup> Se considera un trastorno poco frecuente, con una gran variedad de alteraciones.<sup>2</sup> La homocisteína, es un aminoácido que se forma cuando se descomponen la metionina y la cisteína, siendo importante para la transferencia de grupos metilo.<sup>3</sup> Los niveles elevados de homocisteína en sangre se asocian con enfermedades cardiovasculares, trombosis recurrente de las arterias coronarias, cerebrales o periféricas y trombosis venosa.<sup>4</sup> Se asocia a varios trastornos de la coagulación y entre esos la principal asociación se ha encontrado con el déficit de proteína S.<sup>5-6</sup> Varios estudios epidemiológicos han demostrado que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular; además, los niveles elevados de homocisteína pueden estar relacionados con disfunción endotelial, inflamación y activación plaquetaria.<sup>7</sup>

Pacientes con infección por VIH, en comparación con pacientes seronegativos, presentan factores de riesgo para estados de hipercoagulabilidad, entre estos la hiperhomocisteinemia, sin tener clara la causa de esta asociación.<sup>8</sup> La hiperhomocisteinemia puede ser causada por factores genéticos o ambientales como deficiencias de vitamina B6, B12 y ácido fólico. El tratamiento de la hiperhomocisteinemia puede incluir suplementación con ácido fólico, vitamina B12 o vitamina B6 sola o en combinación.<sup>9</sup> Es importante señalar que la hiperhomocisteinemia es una afección poco común y los niveles elevados de homocisteína no siempre indican una enfermedad subyacente, aunque cuando aparece debe considerarse un factor de riesgo independiente para enfermedad vascular.<sup>10</sup>

### Caso Clínico:

Se trata de paciente masculino de 35 años de edad, quien refiere inicio de enfermedad actual el día 18 de enero de 2023 cuando presentó cefalea de aparición súbita, holocraneana, de moderada intensidad y carácter opresivo, duración continua, que no atenúa con la administración de AINES; 24 horas después, se asocia disminución progresiva de la fuerza muscular en el hemicuerpo derecho y difi-

cultad para articular palabras, por lo cual se decide su ingreso.

**Antecedentes Personales:** Abscesos en región glútea, muslos y axilas en febrero y diciembre de 2022 tratados con drenaje y antibioticoterapia, no especificada.

### Examen Físico:

Peso 65 kg, Talla 170 cm, IMC: 22,4 kg/m<sup>2</sup>.

Signos Vitales: TA: 130/80 mmHg (arteria braquial izquierda), PAM: 96 mmHg, FC: 92 lpm, FR: 18 rpm, SpO<sub>2</sub>: 97% (FiO<sub>2</sub> 21%), T°: 37° C axilar.

Paciente en regulares condiciones generales, eupneico, afebril, tolerando la vía oral y oxígeno ambiente. Piel: fototipo IV según escala de Fitzpatrick, turgor y elasticidad conservada, se observan lesiones maculares, con diámetro de 1 cm, bordes regulares, localizadas en área axilar, cara interna de muslos y región glútea. Paciente vigil, consciente, con disartria, lenguaje poco fluido, repite. Presencia de agnosia digital. Nervios craneales: agudeza visual 20/20 bilateral, visión de colores: eucromatopsia, diámetro pupilar: 5 mm en penumbra y 3 mm en luz, isocoria, reflejo fotomotor y consensuado presentes, campimetría por confrontación sin alteraciones. Fondo de ojo: ojo derecho y ojo izquierdo: vasos oculares presentan disposición radiada, disco óptico redondo, con bordes netos, color rojizo, mácula indemne, retina sin alteraciones, pulso venoso presente. Presencia de parálisis facial central derecha. Fuerza muscular: hemicuerpo izquierdo 5/5 proximal y distal, hemicuerpo derecho 2/5 proximal y distal. Presencia de heminegligencia derecha. ROT: +++/++++ bicipital, tripital, rotuliano y aquileo derecho y ++/++++ bicipital, tripital, rotuliano y aquileo izquierdo. No signos meníngeos. Laboratorio: Tabla 1

Se realizó TC de cráneo simple observando en cortes axiales, imagen hipodensa homogénea a nivel parietal posterior y temporal izquierdo, sin desplazamiento de línea media, e imagen hipodensa en cabeza de núcleo caudado izquierdo. Se calcularon escalas tipo NIHSS (20 puntos), Rankin.<sup>4</sup>

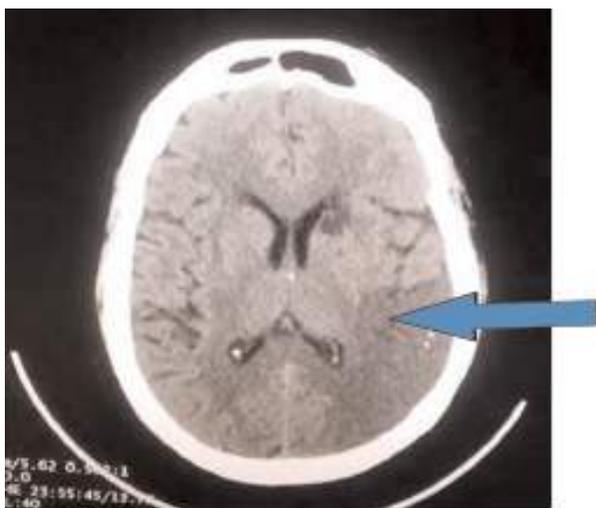
Tabla 1- Exámenes de laboratorio

Parámetros	19/01/2023	27/01/2023	30/01/2023	03/02/2023
GB	3500 cel/ul	4700 cel/ul	4660 cel/ul	5050 cel/ul
SEG	55%	67%	52%	67%
LINF	42%	25%	40%	28%
HB	10,7 gr/dL	11,3 gr/dL	10,8 gr/dL	13,5 gr/dL
HCTO	32,40%	33%	32,10%	41,04%
VCM	96 fl	101 fl	99 fl	96 fl
HCM	29,4 pg	29 pg	29,8 pg	29,5 pg
PLT	282 10 <sup>3</sup> /uL	138 10 <sup>3</sup> /uL	142 10 <sup>3</sup> /uL	292 10 <sup>3</sup> /uL

ando en un primer momento la posibilidad de que paciente forme parte del grupo de controladores élite; sin embargo, paciente no cumplía con criterios para sustentar ese diagnóstico.

Durante una segunda anamnesis, el paciente afirma tener diagnóstico de infección por VIH desde el año 2020 lo cual había negado al inicio de su hospitali-

Figura. 1



La punción lumbar exitosa al primer intento, tuvo presión de apertura 15 cm H<sub>2</sub>O, líquido cefalorraquídeo con aspecto de agua de roca, presión de cierre 13 cm H<sub>2</sub>O. El estudio citoquímico descartó etiología infecciosa que pudiese condicionar vasculitis. Tabla 2

Fue evaluado por servicios de Cardiología y Radiodiagnóstico, quienes realizan Ecocardiograma con test de burbuja y US Doppler carotídeo, respectivamente, descartando cardiopatía congénita del adulto y posible etiología cardioembólica y aterotrombótica. Al 6° día presentando NIHSS 9 puntos, Barthel 21 puntos, Rankin 3 puntos.

Se reciben resultados de carga viral (< 40 copias) y conteo de CD4+ (420 cél/mm<sup>3</sup>), plante-

Tabla 2 Estudio del Líquido cefalorraquídeo

EXÁMEN (20/1/23)	RESULTADO
VOLUMEN	3 ml
COLOR	INCOLORO
HEMATÍES	0 – 1 X CPO
CÉLULAS	NO SE OBSERVARON
GLUCOSA	65,8 mg/dl
PROTEÍNAS	34 mg/dl
PANDY	NEGATIVO
CLORUROS	127,5 mmol/l
ADA	2,9 U/L

zación, y se encontraba en tratamiento regular con Dolutegravir/Lamivudina/Tenofovir (50/300/300mg) OD.

Por los hallazgos obtenidos se concluye el caso como:

1. Accidente Cerebro Vascular isquémico en Territorio de Arteria Cerebral Media Izquierda segmento M4 en paciente joven. NIHSS 9 puntos, Barthel 21 puntos, Rankin 3 puntos secundario a:
  - 1.1. Estado de hipercoagulabilidad primaria: Hiperhomocisteinemia
2. Infección por VIH A2.

Paciente permaneció hospitalizado un total de 15 días, se egresa estable, con evaluación y manejo en conjunto entre Medicina Interna,

## HIPERHOMOCISTEINEMIA EN PACIENTE JOVEN CON ECV ISQUÉMICO

Se ordenaron Estudios de coagulación (tabla 3)

EXÁMEN (30/1/23)	RESULTADO	VALORES DE REFERENCIA
ANTITROMBINA III (CONCE)	98%	75,0 – 125,0 %
ANTITROMBINA III (ACTIV)	81,20%	80,0 – 120,0 %
PROTEÍNA C (CONC)	73%	72,1 – 141,0 %
PROTEÍNA C (ACTIV)	73%	70,0 – 130,0 %
PROTEÍNA S (CONC)	110%	55,0 – 123,0 %
PROTEÍNA S (ACTIV)	77,70%	77,0 – 143,0 %
FACTOR V (ACTIV)	71,20%	70,0 – 120,0 %
FOLATO	9,50 ng/mL	2,0 – 17,0 ng/mL
VITAMINA B 12	300 pg/mL	180,0 – 900,0 pg/mL
HOMOCISTEÍNA	20 umol/L	4,7 – 16,2 umol/L

Infectología, Hematología y Rehabilitación.

### Discusión:

La homocisteína es un aminoácido sulfhidrilo intermedio que se forma durante la conversión de metionina en cisteína 1. Se encuentra en concentraciones bajas en el plasma y tiene dos vías metabólicas: la transulfuración, que forma cistationina, y la remetilación, que forma metionina.<sup>2</sup> La cistationina-B-sintetasa (CBS) es la enzima que cataliza la condensación de homocisteína y serina para formar cistationina, utilizando piridoxal fosfato como cofactor.<sup>3</sup>

La hiperhomocisteinemia se puede clasificar en tres grupos: leve, moderada y grave. La hiperhomocisteinemia leve a moderada se considera un factor de riesgo independiente para la formación de aterosclerosis.<sup>4</sup> Se ve relacionada con la presencia de eventos vasculares que guardan relación con marcadores de hipercoagulabilidad, sobre todo estudiados en accidentes vasculares cerebrales.<sup>5</sup> Las características histopatológicas de la lesión vascular inducida por la homocisteína incluyen engrosamiento de la íntima, alteración de la lámina elástica, hipertrofia del músculo liso, acumulación de plaquetas y formación de trombos oclusivos enriquecidos en plaquetas.<sup>6</sup> Se ha demostrado una asociación entre la hiperhomocisteinemia y enfer-

medades cardiovasculares como enfermedad coronaria, cerebrovascular y arterial periférica.<sup>7</sup>

Se ha encontrado una correlación entre las concentraciones plasmáticas de homocisteína y el daño axonal mediado por NFL en LCR, así como una asociación entre los niveles de homocisteína y CD4+ en pacientes infectados por VIH.<sup>8</sup> Se han realizado metaanálisis que han evaluado la asociación entre hiperhomocisteinemia y enfermedad cardiovascular. Un metanálisis encontró que un nivel de homocisteína un 25% más bajo se asoció con un menor riesgo de cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular.<sup>9</sup> Varios autores han reportado la presencia de oclusión vascular asociada a hiperhomocisteinemia sin enfermedad aterosclerótica subyacente, en relación con hipercoagulabilidad.<sup>10</sup> Otro metanálisis encontró una correlación entre los niveles de homocisteína y el riesgo de enfermedad coronaria de nueva aparición.<sup>11</sup>

La hiperhomocisteinemia, especialmente en los niveles de leve a moderada, se considera un factor de riesgo independiente para la formación de aterosclerosis y está asociada con enfermedades cardiovasculares como enfermedad coronaria, cerebrovascular y arterial periférica.<sup>10-11</sup> Varios estudios han demostrado una correlación entre los niveles de homocisteína y el riesgo de enfermedad cardiovascular, así como con el daño axonal y el déficit de folatos; además, en pacientes infectados por VIH, se ha encontrado una asociación entre los niveles de homocisteína y los niveles de CD4+.<sup>12</sup>

### Referencias

1. Rodgers GP, Young NS. Manual de hematología clínica 4a ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
2. Palomo IG, Pereira JG, Palma JB. Hematología Fisiopatología y Diagnóstico 1ª ed. Talca: Universidad de Talca; 2005.
3. Son P, Lewis L. Hyperhomocysteinemia. StatPearls Publishing 2022 May 8. PubMed PMID: 32119295.
4. Zimba S, Ntanda PM, Lakhi S, Atadzhanyan M. HIV infection, hypercoagulability and ischaemic stroke in adults at the University Teaching Hospital in Zambia: a case control study. BMC Infect Dis. 2017 May 18;17(1):354. PubMed PMID: 28521833; PubMed Central PMCID: PMC5437681.
5. Gisslén M, Price RW, Andreasson U, Norgren N, Nilsson S, Hagberg L, Fuchs D, Spudich S, Blennow K, Zetterberg H. Plasma Concentration of the Neurofilament Light Protein (NFL)

- is a Biomarker of CNS Injury in HIV Infection: A Cross-Sectional Study. *EBioMedicine*. 2015 Nov 22;3:135-140. PubMed PMID: 26870824; PubMed Central PMCID: PMC4739412.
6. Kang SS, Rosenson RS. Analytic Approaches for the Treatment of Hyperhomocysteinemia and Its Impact on Vascular Disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018 Apr;32(2):233-240. PubMed PMID: 29679304.
  7. Abdollahi A, Shoar TS. Hyperhomocysteinemia in HIV-Infected Individuals: Correlation of a Frequent Prothrombotic Factor with CD4+ Cell Count. *Oman Med J*. 2012 May;27(3):224-7. PubMed PMID: 22811772; PubMed Central PMCID: PMC3394350.
  8. Clarke R, Collins MB, Lewington S, Donald DP, Alftan G, Tuomilehto J, et al. Homocysteine and Risk of Ischemic Heart Disease and Stroke. *JAMA*. 2002 Oct 23;288(16):215-22.
  9. Stern JM, Saver JL, Boldy RM, DeGregorio F. Homocysteine Associated Hypercoagulability and Disseminated Thrombosis: A Case Report. *Angiology*. 1998;49(10):765-769.
  10. Rabelo NN, Telles JPM, Pipek LZ, Farias Vidigal Nascimento R, Gusmão RC, Teixeira MJ, Figueiredo EG. Homocysteine is associated with higher risks of ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022 Oct 13;17(10):e0276087. PubMed PMID: 36227950; PubMed Central PMCID: PMC9560514.
  11. Martí-Carvajal A, Nicita G, Palma A, Leal U, Brito N, Chacín A. Hyperhomocysteinemia in Venezuelan adults infected with human immunodeficiency virus. *Gac Méd Caracas*. 2007;115:297-303.
  12. Deminice R, Silva TC, de Oliveira VH. Elevated homocysteine levels in human immunodeficiency virus-infected patients under antiretroviral therapy: A meta-analysis. *World J Virol*. 2015 May 12;4(2):147-55. PubMed PMID: 25964880; PubMed Central PMCID: PMC4419119.

## Mucositis bucal y conteo absoluto de neutrófilos en paciente leucémico agudo bajo tratamiento con drogas citotóxicas: una posible asociación independiente.

Gustavo Villasmil Prieto, Mercedes Flores Freitas

**Resumen:** el abatimiento del conteo absoluto de neutrófilos (CAN) por efecto de la quimioterapia de la Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y Leucemia Linfocítica Aguda a Células T (LLACT) se asocia significativamente al desarrollo de mucositis bucal grados II y III en aquellos casos en los que dicha neutropenia es moderada. Este hallazgo sugiere un posible papel de la neutropenia en el desarrollo de mucositis bucal en estos pacientes independiente del conocido efecto tóxico directo ejercido por algunos de los agentes citotóxicos más frecuentemente incluidos en los esquemas de quimioterapia indicados en estos casos.

**Palabras clave:** mucositis; leucemia aguda; neutropenia; conteo absoluto de neutrófilos.

**Abstract: ORAL MUCOSITIS AND ABSOLUTE NEUTROPHIL COUNT IN ACUTE LEUKEMIC PATIENTS UNDER TREATMENT WITH CYTOTOXIC DRUGS: A POSSIBLE INDEPENDENT ASSOCIATION**

Gustavo Villasmil Prieto, Mercedes Flores Freitas

The reduction of absolute neutrophil count (CAN) due to the effect of chemotherapy for Acute

Lymphocytic Leukemia (ALL), Acute Myeloid Leukemia (AML) and T Cell Acute Lymphocytic Leukemia (LLACT) is significantly associated with the development of grade II and III oral mucositis in those cases in which this neutropenia is moderate. This finding suggests a possible role of neutropenia in the development of oral mucositis in these patients, independent of the known direct toxic effect exerted by some of the cytotoxic agents most frequently included in the chemotherapy regimens indicated in these cases.

**Key words:** mucositis; acute leukemia; neutropenia; absolute neutrophil count.

### Introducción

Las leucemias agudas constituyen el grupo de discrasias sanguíneas más frecuente. De acuerdo con datos oficiales citados por Capote, en 2005 (último dato disponible) en Venezuela se reportaron 819 casos en varones y 721 en mujeres, cuyas mortalidades ascendieron al 56 %. Similar a lo reportado por la literatura, dicha incidencia fue ligeramente superior en el sexo masculino y en el grupo de edades inferiores a los 15 años.<sup>2</sup> La quimioterapia de las leucemias agudas está muy bien estandarizada, siendo los esquemas basados en la administración de citarabina, idarubicina, etopósido, 6-tioguanina, doxorubicina, metotrexate, citarabina, vincristina y L-asparaginasa los más frecuentemente indicados.<sup>3</sup>

Citando a Solera-Higón y colaboradores, definimos a la mucositis oral como un proceso inflamatorio que afecta a la mucosa orofaríngea caracterizado por daño de la capa epitelial debido a la

\* Odontólogo. Maestrante en Medicina Estomatológica, Facultad de Odontología, Universidad Central de Venezuela.

\* Correo: dramercedesflores@gmail.com.

\* Médico internista. Cátedra de Medicina Interna y Semiología, Escuela de Odontología y de Clínica y Terapéutica Médica B, Escuela de Medicina Luis Razetti, Universidad Central de Venezuela. MTSVMI, FACP. ORCID: 0000-0003-3376-2186.

\* Correo: gustavo.villasmilstat@gmail.com

destrucción de los queratinocitos basales.<sup>4</sup> La mucositis bucal es una complicación relativamente frecuente en pacientes hemato-oncológicos durante el curso de su tratamiento. Así, por ejemplo, la revisión narrativa de Molina –Giraldo y Estupiñán-Guzmán del 2010 destaca incrementos de riesgo de mucositis de hasta 10,4 veces en pacientes con linfoma no-Hodgkin recibiendo el esquema CHOEP.<sup>5</sup> Por otra parte, una revisión ecuatoriana sistemática de de 2022 establece en 98 % la frecuencia de mucositis en pacientes diagnosticados como leucemia infoblástica aguda (LLA) de 10 años de edad o menos, atribuyéndola a un efecto estrictamente medicamentoso.<sup>6</sup> En el mismo sentido concluye la revisión de Aravanitidou, Nikitakis y Sklavounou de 2011.<sup>7</sup>

Como se ha dicho, la mucositis del paciente sometido a medicación antineoplásica suele ser atribuida a un efecto citotóxico directo de la misma. Su extensión puede llegar a comprometer a todo el tracto digestivo desde la boca hasta en ano, lo que incide de manera importante tanto en la mortalidad general entre estos pacientes como en los costos asociados a su cuidado. La mucosa oral y del tracto digestivo son particularmente sensibles a los efectos de la terapia antineoplásica sobre el ciclo celular dado el alto recambio que caracteriza, en general, a estos epitelios.<sup>8</sup>

La fisiología de la mucosa bucal y su homeostasia inmune es particularmente compleja. En la regulación de sus finos mecanismo resulta esencial la inmunidad celular mediada por linfocitos T cuyos procesos específicos no son del todo conocidos. Como lo afirma Casariego, el sistema inmune de la mucosa oral está diseñado de forma “tolerogénica”, de modo tal que permite normalmente el contacto con moléculas potencialmente antigénicas – por ejemplo, las integradas en los alimentos- sin generar una respuesta inmune específica contra ellas.<sup>9</sup>

### **Problema de investigación**

En el tratamiento médico de las discrasias sanguíneas la administración de drogas citostáticas con la finalidad de eliminar la clona maligna trae consigo los riesgos inherentes al abatimiento del

reticuloendotelio así como de las formas celulares normales de él derivadas.<sup>10, 11, 12</sup> En el presente estudio nos proponemos identificar la posible relación existente entre la neutropenia que acaece en cualquier momento de su evolución y la frecuencia de mucositis en el paciente leucémico agudo. Como hipótesis operativa postulamos que es en los efectos sistémicos de este tipo de droga sobre la inmunidad del paciente – la neutropenia el primero de ellos- y no solo en su ya conocida citotoxicidad directa sobre la mucosa bucal lo que explica la asociación entre el mecanismo de acción de tales drogas y la patogenia de la mucositis bucal en pacientes leucémicos agudos bajo tratamiento antineoplásico.

### **Pacientes y métodos**

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, descriptivo y analítico en una muestra intencional y no probabilística de casos que incluyó a la totalidad de los pacientes (n=41) admitidos en los servicios de Medicina Interna I, II y III del Hospital Universitario de Caracas (HUC) con los diagnósticos de Leucemia Mieloide Aguda (LMA), Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) y Leucemia Linfoblástica a Células T (LLACT) durante el periodo comprendido entre los meses octubre de 2021 y marzo 2022. Se excluyeron del presente estudio todos aquellos pacientes hemato-oncológicos cuyo diagnóstico final no se correspondió con las entidades anteriormente especificadas.

La totalidad de los pacientes integrados en la muestra objeto de estudio se encontraba en tratamiento bajo alguno de los protocolos de quimioterapia antineoplásica comúnmente prescritos en Venezuela. Así mismo, todos y cada uno fueron objeto de un examen clínico intrabucal sistemático y exhaustivo llevado a cabo en cada visita médica con la anuencia del servicio tratante, utilizando para ello el instrumental de exploración básico de odontología orientada a la detección de lesiones bucales potencialmente asociadas a neutropenia. El momento de la recolección de la información clínico-estomatológica del caso se hizo corresponder con el conteo absoluto de neutrófilos (CAN) del paciente al momento de la respectiva evaluación.

Los datos recogidos a partir de todas y cada una

## MUCOSITIS BUCAL Y CONTAJE ABSOLUTO DE NEUTRÓFILOS EN PACIENTE LEUCÉMICO AGUDO BAJO TRATAMIENTO CON DROGAS CITOTÓXICAS: UNA POSIBLE ASOCIACIÓN INDEPENDIENTE.

de las observaciones documentadas en el presente estudio se presentan en forma de tablas de frecuencia en formato Microsoft Excel®. A partir de dicha información se construyó una base de datos en el programa estadístico SPSS 26®, siendo empleada para su respectivo análisis la técnica de comparación de promedios entre una muestra pequeña y la de una población de la que no se conoce su desviación estándar comúnmente denominada *t* de Student. Como criterio de significancia estadística se estableció un valor de  $p < 0,05$ .

El presente estudio trabajó con el aval del Comité de Bioética de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela No. CB-162-2022.

### Resultados:

A continuación, se presenta la estadística descriptiva relacionada con el CAN observado en la muestra estudiada. Tabla No.1:

Tabla No.1: CAN expresado en número total de neutrófilos/ mm <sup>3</sup> , muestra estudiada	
Media	1008, 6 neutrófilos /mm <sup>3</sup>
Mediana	590 neutrófilos/ mm <sup>3</sup>
Modo	0 neutrófilos /mm <sup>3</sup>
Desviación estándar	1332, 8 neutrófilos /mm <sup>3</sup>

Los hallazgos patológicos en mucosa bucal documentados se detallan en la Tabla No.2, destacando la ausencia de estos en nueve casos de la muestra (22 %):

La mucositis bucal estuvo presente en 17 de los 41 casos de la muestra (41, 5 %). A los fines clínicos, la OMS/WHO ha clasificado la mucositis bucal en cuatro grados, como se resume en la Tabla No. 3:<sup>13</sup>

Como se aprecia en la tabla No. 4, la frecuencia de mucositis bucal en la muestra objeto de estudio, de acuerdo con la clasificación de la OMS/WHO, fue especialmente alta, con 1 caso (2, 4 %) de mucositis grado I, 5 casos (12, 2%) del grado II, 10 casos (24, 4 %) del grado III y 1 caso (2, 4%) del grado IV:

Tabla No. 2: Hallazgos clínicos al examen bucal, muestra estudiada		
	n	%
Sin lesión	9	22,00%
Palidez de la mucosa	1	2,40%
Gingivitis	3	7,30%
Agrandamiento gingival	2	4,90%
Absceso dental	1	2,40%
Queilitis angular	1	2,40%
Úlcera neutropénica	1	2,40%
Candidiasis pseudomembranosa	2	4,90%
Leucoplasia	1	2,40%
Angina bullosa hemorrágica	3	7,30%
Mucositis	17	41,50%

Tabla No. 3. Mucositis bucal. Clasificación clínica según OMS/WHO	
Grado	Sintomatología
0	Ninguna
1	Eritema
	Eritema y úlceras, con capacidad para ingerir alimentos sólidos
	Eritema y úlceras, con capacidad para ingerir solamente alimentos líquidos
	Sin capacidad para ingerir alimentos, indicación de soporte enteral o parenteral

Tabla No. 4. Frecuencia de mucositis bucal según su gravedad, muestra estudiada		
	n	%
SIN MUCOSITIS	24	58,50%
GRADO I	1	2,40%
GRADO II	5	12,20%
GRADO III	10	24,40%
GRADO IV	1	2,40%

El 32, 5 % restante de los hallazgos patológicos documentados correspondió a palidez de la mucosa, gingivitis, agrandamiento gingival, absceso

dental, queilitis angular, úlcera neutropénica, candidiasis pseudomembranosa, leucoplasia y angina bullosa hemorrágica, todos en frecuencias bajas.

**Tabla No.5: CAN promedio (en neutrófilos/mm<sup>3</sup>) por grado de mucositis, muestra estudiada**

	n	CAN promedio (neutrófilos/mm <sup>3</sup> )
Grado 0	24	561,08
Grado I	1	0
Grado II	5	2490
Grado III	10	3112,5
Grado IV	1	590

Los 15 casos (88, 2%) de mucositis grado II y III correspondieron todos a pacientes con CAN por encima de la media (1008, 6 neutrófilos / mm<sup>3</sup>) y tan solo uno (grado IV) a un paciente con CAN por debajo de esta (Tabla No.5):

#### **Análisis estadístico de resultados:**

La relación entre neutropenia y mucositis resultó ser estadísticamente significativa para los grados II y III de esta patología, como se puede apreciar en la tabla No. 6:

**Tabla No.6. Asociación entre grado de mucositis y CAN promedio (significancia estadística), muestra estudiada**

	N	CAN promedio	p
Grado 0	24	561,08	
Grado I	1	0	0,496
Grado II	5	2490	0,022
Grado III	10	3112,5	< 0,001
Grado IV	1	590	0,972

De acuerdo con nuestro análisis, la frecuencia de mucositis bucal grado II y III se asoció significativamente con CAN por encima de la media (1008, 6 neutrófilos /mm<sup>3</sup>). CAN marcadamente por encima o por debajo de dicha media se asociaron con formas extremas de mucositis bucal (grados 0 y IV), aunque no de manera significativa.

#### **Discusión**

Hemos de destacar que, en la muestra estudiada, la media, la mediana y el modo son marcadamente

diferentes. Ello sugiere que la distribución de los valores de CAN no es simétrica. Además, la desviación estándar es mayor que la media, lo que indica que la distribución de valores es amplia y aplanada. Por lo tanto, es poco probable que la distribución de los valores de CAN, en este caso, sea normal.

No obstante, la normalidad de la distribución de valores de CAN no es necesariamente un indicador de normalidad clínica, por lo que es necesario analizarla en su propio contexto. La mucositis, como se ha dicho, es altamente prevalente en pacientes bajo diversas modalidades de quimioterapia antineoplásica, no siendo infrecuente observarla como forma de inicial de presentación de ciertas leucemias.<sup>14</sup>

Tal y como se destacó al describir la muestra de pacientes estudiada, la totalidad de estos se encontraba recibiendo alguna modalidad de quimioterapia en alguna de sus fases, durante el periodo comprendido en el que transcurrió el presente estudio entre octubre de 2021 y marzo de 2022. En tal contexto, destacamos el hecho de que solo el 41,5% de los pacientes estudiados desarrollaran mucositis bucal, por lo que luce razonable postular factores adicionales al de la quimioterapia antineoplásica en la compleja causalidad de tal proceso.

La significancia estadística observada entre la frecuencia de mucositis grado II y III en relación con neutropenia moderada más no con la neutropenia extrema, sugiere que un cierto grado de reducción de la inmunidad de la mucosa mediada por la disminución del CAN podría operar como factor contribuyente a la aparición de mucositis bucal independientemente del conocido efecto citotóxico ejercido por algunos de los distintos agentes antineoplásicos sobre los queratinocitos de la mucosa bucal.

La persistencia de una cierta funcionalidad inmunitaria local, aunque inferior a la normal, pareciera ser requerida para el desarrollo de un proceso inflamatorio en una mucosa naturalmente “tolerogénica” ante la presencia de ciertos antígenos como lo es la mucosa bucal, siendo destacable

## MUCOSITIS BUCAL Y CONTAJE ABSOLUTO DE NEUTRÓFILOS EN PACIENTE LEUCÉMICO AGUDO BAJO TRATAMIENTO CON DROGAS CITOTÓXICAS: UNA POSIBLE ASOCIACIÓN INDEPENDIENTE.

el hecho de que el abatimiento total del CAN no favorece dicho proceso, así como tampoco su normalidad.

Como se ha dicho, la totalidad de los pacientes incluidos en la muestra estaba bajo los efectos de uno o más agentes citostáticos integrados en el esquema de quimioterapia formalmente bien para LLA, LMA o LLACT. Escapa al alcance del presente estudio discriminar entre un efecto inductor de mucositis bucal por citotoxicidad directa sobre los queratinocitos ejercida por los agentes citostáticos administrados y otro atribuible a la neutropenia moderada. En tal sentido aumenta el trabajo 2016 de Favaro y colaboradores, quienes también sugieren que la neutropenia pudiera operar como factor de riesgo independiente en el desarrollo de mucositis bucal en estos casos y que, si bien pudieran ser el resultado tanto de la infiltración directa de la mucosa por células leucémicas o a trombocitopenia subyacente, también podrían serlo neutropenia o a alteración funcional de los granulocitos.<sup>15</sup> En tal sentido, Hong y colaboradores, sugirieron en 2019 la posible mediación de una disbiosis bacteriana como mecanismo patogénico en estos casos.<sup>16</sup>

### Conclusión

De acuerdo con el presente estudio, la neutropenia resultante de la reducción del CAN por la quimioterapia de la LLA, la LMA y la LLACT, se asocia significativamente al desarrollo de mucositis bucal grados II y III en aquellos casos en los que dicha neutropenia sea moderada. No parece ocurrir así cuando es dicha neutropenia es profunda (CAN <500 /mm<sup>3</sup>) o cuando el CAN es superior a 1500/mm<sup>3</sup>.

Este hallazgo sugiere un posible papel de la neutropenia en el desarrollo de mucositis bucal en estos pacientes, independiente del conocido efecto tóxico directo ejercido por algunos de los agentes citotóxicos más frecuentemente incluidos en los esquemas de quimioterapia indicados en estos casos.

### Referencias

1. Capote L. Frecuencia del Cáncer en Venezuela. Temas Banco de Drogas Antineoplásicas BADAN 30 años. Caracas 2008; 2: 3-6.
2. Santoyo-Sánchez A, Ramos-Peñafiel C, Saavedra-González A et al. Frecuencias de edad y género de pacientes con leucemia observada en dos centros de referencia del Valle de México. *Revista de Hematología Mexicana*. 2018;19(4): e1045.
3. Rincón Díaz T. Leucemias agudas. En: Caraballo-Sierra JA. *Terapéutica en Medicina Interna*. Mérida, 5a ed. 2023. Ediciones del Consejo de Publicaciones de la Universidad de los Andes; tomo I. p. 58-68.
4. Solera-Higón N, Romero-Nieva Mahiques A, Bonías López J. Mucositis oral: Revisión sistemática sobre su prevención en pacientes oncológicos. *Enferm Dermatol*. 2021; 15(44): e01-e10. DOI: 10.5281/zenodo.5805282.
5. Molina Giraldo SM, Estupiñán Guzmán JR. Mucositis oral en el paciente con terapia antineoplásica. *Medicina U.P.B.* [Internet]. 2010;29(2):135-143. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=159017434009>
6. Cruz G, Minaya M. Manifestaciones bucales de la leucemia linfoblástica aguda en infantes de 4 a 10 años de edad. Revisión bibliográfica: Oral manifestations of acute lymphoblastic leukemia in infants 4 to 10 years of age. Bibliographic review. *Revista Científica Especialidades Odontológicas UG*. 2022;5(2): eoug.v5i2.302. DOI: 10.53591/eoug.v5i2.302
7. Arvanitidou I, Nikitakis N, Sklavounou A. Oral manifestations of T-cell large granular lymphocytic leukemia: a case report. *J Oral Maxillofac Res*. 2011; 2: 4. Doi: 10.5037/jomr.2011.2304
8. Ruiz-Esquide Gonzalo, Nervi Bruno, Vargas Alex, Maíz Alberto. Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2011 Mar [citado 2023 Dic 22]; 139(3): 373-381. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872011000300015&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872011000300015&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872011000300015>.
9. Casariego ZI. Inmunología de la mucosa oral: Revisión. *Av Odontostomatol* [Internet]. 2012 Oct [citado 2023 Dic 22]; 28(5): 239-248. Disponible en: [http://www.scielo.icsii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-12852012000500004&lng=es](http://www.scielo.icsii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852012000500004&lng=es).
10. Aguilar R, Márquez I, Oliveira C, Xavier A, Da Silva P. Oral manifestations of leukemia as part of early diagnosis. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021. DOI: 10.1016/j.htct.2021.08.006
11. Cammarata-Scalisi F, Girardi K, Strocchio L, Pietro M; Bernardin, et al. Oral Manifestations and Complications in Childhood Acute Myeloid Leukemia. *Cancers*. 2020; 12(6): 1634. Doi:10.3390/cancers12061634
12. Olvera K, Barrios V, Ríos R, Ruidíaz, V. Cyclic neutropenia. Case report. *Rev Odont Mex*. 2015; 19(4): 246-252. Doi: 10.1016/j.rodex.2015.10.006
13. Navarro-Wike Pablo Ignacio, Leiva-Contreras Cristóbal Alejandro, Donoso-Hofer Francisca. Mucositis Oral: Actualización en el Diagnóstico, Prevención y Tratamiento. *Int J Odontostomat*. [Internet]. 2021 Mar [citado 2023 Dic 22]; 15(1): 263-270. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-381X2021000100263&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2021000100263&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2021000100263>
14. Quispe RA, Aguiar EM, de Oliveira CT, Neves ACX, Santos PSDS. Oral manifestations of leukemia as part of early diagnosis. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2022 Jul-Sep;44(3):392-401. DOI: 10.1016/j.htct.2021.08.006. PMID: 34862157; PMCID: PMC9477758
15. Favaro C, Jardim R, Oliveira L et al. Leukemic Oral Manifestations and their Management. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(3): 911-915. DOI: 10.7314/APJCP.2016.17.3.911
16. Hong BY, Sobue T, Choquette L, Dupuy AK, Thompson A, Bursleson JA, Salner AL, Schauer PK, Joshi P, Fox E, Shin DG, Weinstock GM, Strausbaugh LD, Dongari-Bagtzoglou A, Peterson DE, Diaz PI. Chemotherapy-induced oral mucositis is associated with detrimental bacterial dysbiosis. *Microbiome*. 2019 Apr 25;7(1):66. doi: 10.1186/s40168-019-0679-5. PMID: 31018870; PMCID: PMC6482518.

**Declaración de contribución de los autores:**

MFF estuvo a cargo de la recolección y análisis de datos. GV fue responsable de la concepción y diseño del estudio, así como de la redacción y aprobación de la versión final del correspondiente manuscrito.

**Declaración de conflictos de interés:** los autores declaran no presentar conflicto alguno.

**Agradecimientos:** los autores dejan expresa su gratitud a la profesora Mariana Villarroel Dorrego, DDS, PhD, por el apoyo brindado y sus críticas en lo concerniente a los aspectos metodológicos del presente estudio.

## Dermatitis Atópica. Actividad Clínica y Presencia de los Antígenos CD3+; CD4+; CD8+ junto con la reactividad a las Pruebas de Hipersensibilidad Retardada como expresión de la respuesta de inmunidad celular

Carlos López, Jenny Rincón, Rosa García, Guillermo Boggiano, Mercedes Fernández

**Resumen:** La Dermatitis Atópica es una de las enfermedades de gran prevalencia en nuestra región y en Venezuela, con niveles crecientes, cuya causa no está totalmente clara y que se caracteriza por lesiones agudas y crónicas de la piel y prurito. Se ha relacionado a las células del sistema inmune involucradas en la patogenia y actividad de la enfermedad. Principalmente, los Linfocitos T helper y los T citotóxicos y la respuesta de la inmunidad celular. El presente trabajo se propuso explorar esta mediante la determinación de la expresión de las células CD3+CD4+ y CD3+CD8 por Citometría de flujo y con las pruebas de hipersensibilidad retardada, como expresión “in vivo” de la misma para correlacionarla con la severidad de la enfermedad.

**Resultados:** La proporción de pacientes varones y mujeres fue igual en el grupo de estudio, con un mayor porcentaje de pacientes cursando con enfermedad moderada (63%), la expresión de antígenos linfocitarios fue igual en ambos grupos, sin embargo, se observó dentro del panel de pruebas de hipersensibilidad retardada disminución significativa de reactividad a candidina por los pacientes con Dermatitis Atópica y no se encontró correlación de la enfermedad con la expresión de antígenos linfocitarios ni con la reactividad al resto de las pruebas.

**Palabras Clave:** Dermatitis Atópica; Antígenos Linfocitarios; Pruebas de Hipersensibilidad Retardada; Candidina.

Carlos López, Jenny Rincón, Rosa García, Guillermo Boggiano, Mercedes Fernández.

**Abstract:** Atopic Dermatitis the most prevalent disease in our region and Venezuela, with of incidence and prevalence increasing levels and the cause is not completely clear characterized by acute and chronic lesions skin and pruritus. Cells of the immune system have been linked pathogenesis and activity disease. Mainly with the activity T helper cell and cytotoxic T lymphocytes and the cellular immunity response. It,s proposed to explore the point by determining CD3+CD4+ and CD3+CD8 expression by flow cytometry and with delayed hypersensitivity tests”, like a functional expression “in life of the celular immunity response and their correlation with the illness severity. Results: The proportion male and female patients was equal in study group, with a higher percentage of patients with moderate disease (63%), the lymphocyte antigens expression was the same in both groups, it was observed within the test panel of delayed hypersensitivity. Significant decrease in candidin reactivity in patients with Atopic Dermatitis was found, without correlation of the severity disease.

**Key words:** Atopic Dermatitis; Lymphocytic Antigens; Delayed Hypersensitivity Tests; Candidin.

---

\* HMUDCA: Hospital Militar Universitario Dr. Carlos Arvelo  
\* IVIC: Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas  
\* correo

### Introducción

La Dermatitis Atópica es una enfermedad crónica cuya prevalencia mundial se encuentra en incremento, se caracteriza por síntomas crónicos de inflamación de la piel que recurrentemente se agudizan. Constituye la enfermedad inflamatoria crónica de la piel de mayor prevalencia. Su principal causa son las reacciones de hipersensibilidad a alimentos y en segundo lugar a aeroalergenos.<sup>1, 2</sup> Nuestra región es una de las que reporta mayor incidencia y prevalencia. En edades infantiles es alta (mayor del 15%) y a pesar del conocimiento acumulado, su causa aún se desconoce.<sup>3</sup> Su diagnóstico se realiza con criterios clínicos<sup>4, 5, 6</sup> ya que los biomarcadores utilizados para el estudio no son lo suficientemente sensibles o específicos para su uso en el diagnóstico o seguimiento.<sup>7</sup> A su vez se ha reportado infecciones frecuentes en piel de etiología variada (virus, bacterias y hongos)<sup>8</sup> con investigaciones que evalúan el compromiso de la inmunidad celular y que arrojan resultados controvertidos.<sup>9, 10, 11</sup>

### Epidemiología

De forma general, el 90% de los pacientes ya la padecen antes de cumplir 5 años. De ellos, el 30% aproximadamente pasará a la adultez con la enfermedad.<sup>12</sup> El promedio de prevalencia mundial es de 7.3 a 7.9% en edades infantiles (desde 5 a 18 años) y hasta 10% de adultos, sin embargo, la misma es variable en dependencia de la zona geográfica que se evalúe siendo Latinoamérica una de las regiones geográficas con mayor prevalencia, principalmente en el norte de Sudamérica y Centroamérica en que se registran prevalencias de más del 15%.<sup>3</sup> En Venezuela, se ha registrado un incremento en la incidencia y prevalencia encontrándose en una de las regiones emergentes en la actualidad.<sup>13, 14</sup>

### Cuadro Clínico

La Dermatitis Atópica puede presentarse sola o formando parte de la marcha atópica<sup>15, 2</sup> Sus síntomas son resultantes de las lesiones agudas y crónicas de la piel así como sobreinfecciones de zonas afectadas. Entre las lesiones de piel frecuentes tenemos prurito, edema, papulación, exudación, presencia de costras, liquenificación, sequedad de piel, infecciones frecuentes (piodermitis, molusco

contagioso, herpes, candidiasis cutánea, etc...), reactividad a pruebas de hipersensibilidad inmediata, pérdida del sueño. Sus criterios clínicos fueron descritos previamente por Hanifin y Rafka en 1980<sup>4</sup> y hasta la fecha continúa siendo el método diagnóstico más usado.

### Inmunoterapia

En el desarrollo de esta enfermedad se ha investigado el defecto del factor humectante natural de nombre filagrina que predispone a la sensibilización a alérgenos vía cutánea. También se ha descrito este defecto como secundario a la inflamación por hipersensibilidad a alimentos principalmente y por hipersensibilidad a aeroalergenos en menor proporción. Otro grupo de genes se ha investigado como parte del defecto estructural de la barrera cutánea como filagrina 2, hornerina, SPINK5 y SPRR3.<sup>7</sup> Entre los elementos celulares involucrados en su inmunopatogenia se han descrito los Linfocitos de diferentes subpoblaciones, principalmente los "T" CD3+CD4+ y CD3+CD8+, y las células "B" CD19+CD20+; además de Eosinófilos, Basófilos, Macrófagos y Células Dendríticas principalmente.<sup>16, 17, 18, 19, 2</sup> Las interleuquinas relacionadas a las diferentes fases de inflamación de la dermatitis atópica son IL-4, IL-13, IL-17 e IL-22 en las agudizaciones; IL-25, IL-31, L-33, IFN- $\gamma$ , TSLP y TNF- $\alpha$  en la cronicidad.<sup>7</sup>

La Dermatitis Atópica es el prototipo de enfermedad inflamatoria de la piel, caracterizándose por infiltrado mononuclear en piel aparentemente sana de los pacientes. En las agudizaciones se observa edema intra e intercelular (vesiculación y espongirosis) con infiltrado mononuclear consistente en Linfocitos T, CD3+CD4+y CD3+CD8+, Macrófagos y Mastocitos degranulados. En la cronicidad se observa hiperplasia epidermal con engrosamiento de la capa córnea, acantosis e hiperqueratosis. Hay incremento de las células de Langerhans con presencia de Macrófagos y Mastocitos que conservan sus gránulos.<sup>20, 18, 21, 22</sup> Esto hallazgo sugieren una respuesta inmunitaria de tipo celular, de hipersensibilidad retardada.

### Diagnóstico

El diagnóstico es clínico con el sistema de clasificación propuesto desde 1980 por Hanifin &

## DERMATITIS ATÓPICA. ACTIVIDAD CLÍNICA Y PRESENCIA DE LOS ANTÍGENOS CD3+; CD4+; CD8+ JUNTO CON LA REACTIVIDAD A LAS PRUEBAS DE HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA COMO EXPRESIÓN DE LA RESPUESTA DE INMUNIDAD CELULAR

Rafka,<sup>4</sup> basado en sus principales características. Éstas a su vez se dividen en las que tienen particularidades básicas y menores de las cuales, para el diagnóstico, los pacientes deben tener 3 elementos básicos y al menos 3 menores. Para evaluar la severidad, el Grupo de Dermatitis Atópica de la EAACI (European Academy of Asthma, Allergy and Immunology) confeccionó la escala SCORAD<sup>5</sup> que después validó<sup>6</sup> y que hasta la fecha siguen siendo los métodos de diagnóstico y seguimiento de estos pacientes.

De esta forma, el presente trabajo se planteó para relacionar la severidad de la Dermatitis Atópica con los niveles de Linfocitos T y la respuesta a la Pruebas de Hipersensibilidad Retardada (PHR) como expresión de la inmunidad celular.

### Metodos

El estudio es de enfoque cuantitativo, de carácter descriptivo y correlacional, de campo y de laboratorio, con pacientes de las consultas de Inmunología, Pediatría y Dermatología. Se seleccionó un grupo de 30 pacientes entre 5 y 18 años con Dermatitis Atópica y otro grupo de 30 individuos sanos de 5 a 18 años. Los pacientes con Dermatitis Atópica debían cumplir criterios establecidos por Hanifin & Rafka,<sup>4</sup> no padecer otras enfermedades sistémicas como inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes, infecciones (por lo menos 6 meses antes del estudio), ni enfermedades metabólicas; no debían cursar con exacerbación de alguna otra enfermedad alérgica (Rinitis, Asma Bronquial). Tampoco debían haber usado inmunosupresores sistémicos en 6 meses previos al estudio ni tópicos por lo menos 1 mes antes del estudio y por último no tener antecedentes familiares de alergia ni elevación de la IgE sérica. Los individuos sanos del grupo de controles debían cumplir con el rango de edad, no padecer ningún tipo de enfermedad alérgica, autoinmune, inmunodeficiencias, metabólica, infecciosa al momento del estudio. Tampoco debían tener antecedentes familiares de alergias ni de elevación de la IgE. En el grupo de pacientes se evaluaron clínicamente síntomas subjetivos, presencia de lesiones agudas y crónicas de piel, área de superficie corporal afectada; y utilizando el SCORAD se categorizó en acti-

vidad leve, moderada ó severa según la puntuación obtenida. Los pacientes y controles de ambos grupos fueron citados semanalmente para explorar inmunidad celular in vivo, para lo que se obtuvo muestra de sangre para cuantificar CD3; CD4 y CD8, y se realizó pruebas de hipersensibilidad retardada con los antígenos: candidina, toxoide tetánico y Derivado Proteico Purificado (PPD). Como control negativo se utilizó solución al 0,9 %. Para realizar las pruebas de Hipersensibilidad Retardada se aplicó 0.1 cc de cada uno de los antígenos en la cara anterior del antebrazo discriminados en: 0.1 ml de toxoide tetánico; 0,1 ml de derivado proteico purificado (PPD) (RT 23 SSI con potencia de 2 U.T/0.1 ml de STATENS SERUM INSTITUT en Dinamarca) y Candidina (100 PNU/0.1 ml), según la técnica ya descrita por Joseph Sokal,<sup>23</sup> valorando positividad a la reacción a las 48 horas según lo recomendado previamente por Bates y colaboradores.<sup>24</sup>

Para la determinación de los antígenos linfocitarios se utilizaron anticuerpos monoclonales de ratón, de isotipo IgG1 anti CD3, CD4 y CD8 conjugados con PE, FITC y PC5 respectivamente. Se cuantificó el resultado por inmunofluorescencia directa mediante Citometría de flujo, con el equipo Cytomics FC 500 de Beckman Coulter, laboratorio del Departamento de Inmunología, HMUDCA. Esto último para ambos grupos. Para la validación estadística, debido a que las variables a considerarse, fueron mixtas se calculó la media, la varianza, y la prueba de Chi cuadrado para la significancia estadística comparativa. El índice de correlación de Pearson para vinculación de valor es.<sup>25</sup>

### Resultados

El Grupo de Estudio (Gráfico #1) estuvo conformado por 30 pacientes, de los cuales 16 (53.3%) son femeninas y 14 (46.7%) son masculinos. La media (**B**) de edad de este grupo fue de 10.43 años, correspondiendo 23 (76.7%) al grupo etáreo de escolares y 7 (23.3%) al de adolescentes. El Grupo de Controles (Gráfico # 2) estuvo conformado por 30 pacientes, de los cuales 12 (40%) son masculinos y 18 (60%) son femeninos. La media de edad de este grupo fue de 10.43 años, correspondiendo 23 (76.7%) al grupo etáreo de escolares

Gráfico 1. Distribución de pacientes por genero del grupo de estudio

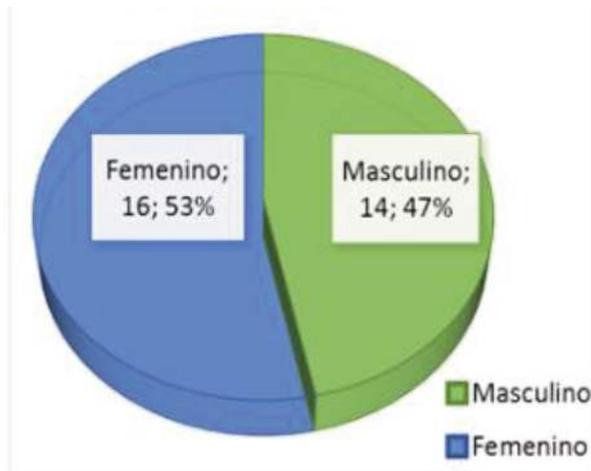
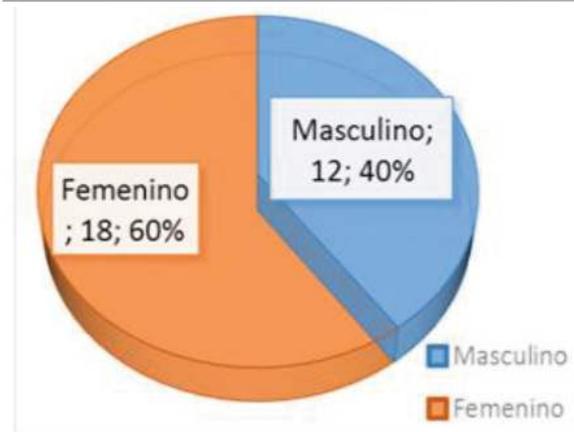


Gráfico 2. Relación de pacientes por sexo del grupo control



y 7 (23.3%) al de adolescentes.

Al comparar ambas medias de edad tenemos que las de ambos grupos no tienen diferencia significativa (IC del 95%), por lo que los pacientes de ambos grupos tienen edades en cuya distribución no hay diferencia. ( $p=0.197$ ), siendo de comportamiento homogéneo en grupos comparables.

#### SCORAD total y SCORAD Objetivo

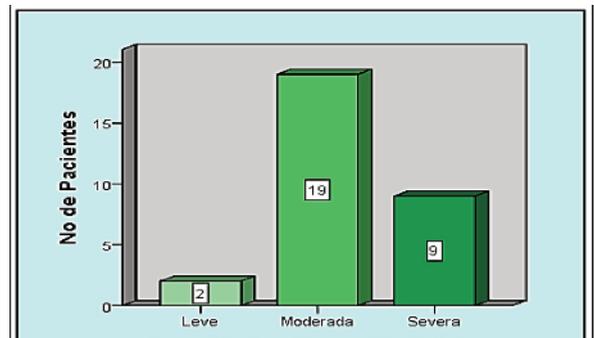
La media de puntaje del SCORAD total en estos pacientes (Gráfico # 3) fue de 41.16 puntos con una puntuación, con un valor mínimo de 18.3 puntos y como valor máximo de 74.5 puntos y una desviación estándar de 16.58; El puntaje del SCORAD objetivo de estos pacientes tuvo un valor mínimo

Gráfico 3. Promedios de puntuación de SCORAD total y SCORAD objetivo en pacientes del grupo de estudio



de 12.3 puntos y un valor máximo de 67.2 puntos, con una media de 35.50 y desviación estándar de 17.98.

Gráfico 4. Distribución de pacientes de Grupo de Estudio por severidad de enfermedad



#### Severidad de la Dermatitis Atópica

En cuanto a la severidad de la enfermedad (gráfico # 4), la mayoría de los pacientes (19) cursaba con enfermedad moderada (63.3%), 9 pacientes (30%) con enfermedad severa y 2 pacientes (6.7%) cursaban con enfermedad leve.

#### Expresión de Antígenos Linfocitarios.

La expresión del antígeno CD3+ fue mayor en el grupo de estudio, con un valor mínimo de 1207 cel/mm<sup>3</sup>, un valor máximo de 4071 cel/mm<sup>3</sup>, y una media de 2090 cel/mm<sup>3</sup>. En el grupo de controles la expresión de CD3+ tuvo una media de 2053 cel/mm<sup>3</sup>, un valor mínimo de 1330 cel/mm<sup>3</sup> y un valor máximo de 3440 cel/mm<sup>3</sup>. La diferencia de las medias de expresión de estos antígenos

**DERMATITIS ATÓPICA. ACTIVIDAD CLÍNICA Y PRESENCIA DE LOS ANTÍGENOS CD3+; CD4+; CD8+ JUNTO CON LA REACTIVIDAD A LAS PRUEBAS DE HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA COMO EXPRESIÓN DE LA RESPUESTA DE INMUNIDAD CELULAR**

no fue estadísticamente significativa ( $p=0.8$ ). El conteo de Linfocitos CD3+CD4+ también fue más alta en el grupo de estudio con un valor mínimo de 549 cel/mm<sup>3</sup> y un valor máximo valor de 2309 cel/mm<sup>3</sup>, con una media de 1118 cel/mm<sup>3</sup>. En el grupo de controles la expresión de CD3+CD4+ tuvo una media de 1096 cel/mm<sup>3</sup>, un valor mínimo de 576 cel/mm<sup>3</sup> y un máximo de 1616 cel/mm<sup>3</sup>. Como el caso del antígeno anterior, la diferencia no fue significativa ( $p=0.6$ ) (ver gráfico #5)

El conteo de Linfocitos CD3+CD8+ tuvo un comportamiento similar en el grupo de estudio con un valor mínimo de 408 cel/mm<sup>3</sup>, un valor máximo de 1519 cel/mm<sup>3</sup> y una media de 801 cel/mm<sup>3</sup>. En el grupo de controles la expresión de CD3+CD8+ tuvo una media de 784 cel/mm<sup>3</sup>, un valor mínimo de 361 cel/mm<sup>3</sup> y un valor máximo de 1671 cel/mm<sup>3</sup>. Tampoco esta diferencia de medias de ambos grupos fue estadísticamente significativa ( $p=0.8$ ).

**Pruebas de Hipersensibilidad Retardada**

La reactividad de la prueba cutánea a candidina de los pacientes del Grupo de controles fue positiva

**Tabla. 1**

Distribución de pacientes y controles según reactividad a Candidina		Candidina ( $p=0.02$ )	
		Negativo	Negativo
Grupo	Grupo de Estudio	13	17
	Grupo Control	5	25

en 25 pacientes (83.3%), un porcentaje mayor que los pacientes del grupo de estudio que reaccionaron a la candidina, que fueron 17 (56.7%). Al comparar esta reactividad a candidina, la diferencia fue significativa a nivel de 0.05 ( $p=0.02$ ) (Tabla #1)

La reactividad de la prueba cutánea a PPD (Tabla 2) fue positiva en 4 personas del grupo de controles (13.3%) y en 5 pacientes del grupo de estudio (16.7%) sin alguna diferencia significativa ( $p=0.2$ ).

La reactividad a Toxoide Tetánico (Tabla #) fue

**Tabla. 2**

Distribución de pacientes y controles según reactividad a PPD		PPD ( $p=0.7$ )	
		Negativo	Positivo
Grupo	Grupo de Estudio	25	5
	Grupo Control	26	4

**Tabla.3**

Distribución de pacientes y controles según reactividad a Toxoide		Toxoide ( $p=1$ )	
		Negativo	Negativo
Grupo	Grupo de Estudio	1	29
	Grupo Control	1	29

positiva en 29 pacientes del Grupo de estudio (6.6%) igual cantidad de reactores en personas del grupo de controles (96.6%) sin alguna diferencia estadísticamente significativa ( $p=1$ ).

**Severidad de la enfermedad con expresión de Antígenos Linfocitarios y Pruebas de Hipersensibilidad Retardada.**

Al comparar la severidad de la enfermedad con la expresión de antígenos linfocitarios, observamos que esta fue positiva débil para la severidad con la expresión de antígenos CD3+ y CD8+ ( $r=0.257$  y  $r=0.271$  respectivamente), sin embargo, estas correlaciones no fueron significativas estadísticamente ( $p=0.170$  y  $p=0.147$ ).

**Correlación de la severidad de la enfermedad con expresión de Antígenos Linfocitarios y Pruebas de Hipersensibilidad Retardada.**

No hubo correlación de la severidad con la expresión de CD3+; CD4+ y CD8+ ni tampoco con la reactividad a Pruebas de Hipersensibilidad Retardada la cual fue negativa débil ( $r=-0.255$ ) sin ser estadísticamente significativa ( $p=0.174$ ), por lo que no hay correspondencia de la severidad con la mayor o menor expresión de antígenos linfocitarios, así como tampoco con la reactividad a las pruebas

de hipersensibilidad (Gráficos # 6,7,8)

Gráfico 5. Distribución y correlación de conteo de Linfocitos CD3+ de los pacientes del grupo de estudio según Severidad de Dermatitis Atópica

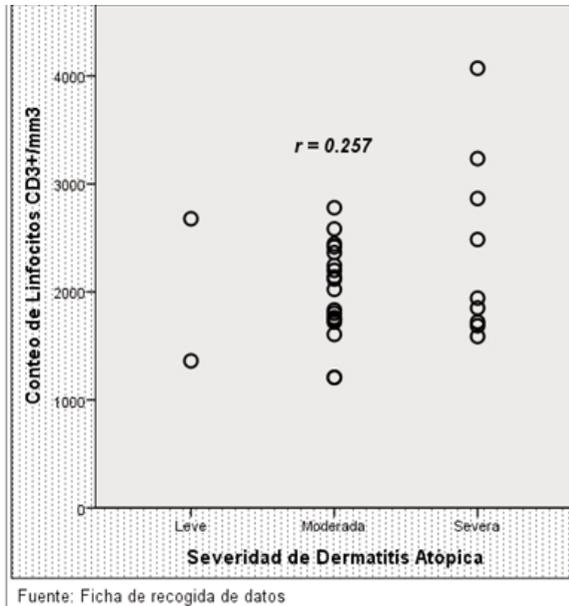


Gráfico 6. Distribución y correlación de conteo de Linfocitos CD4+ de los pacientes del grupo de estudio según Severidad

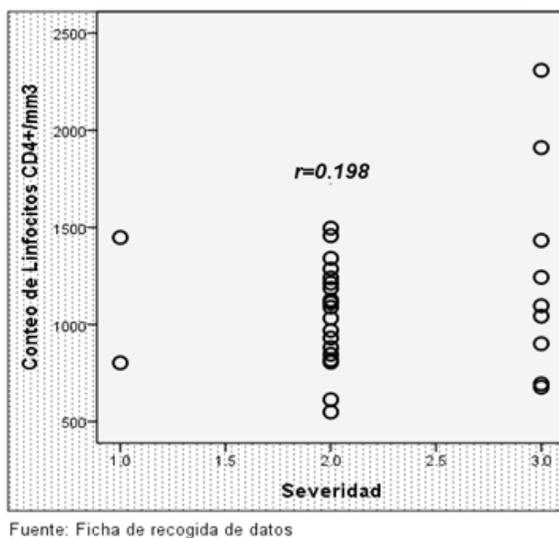
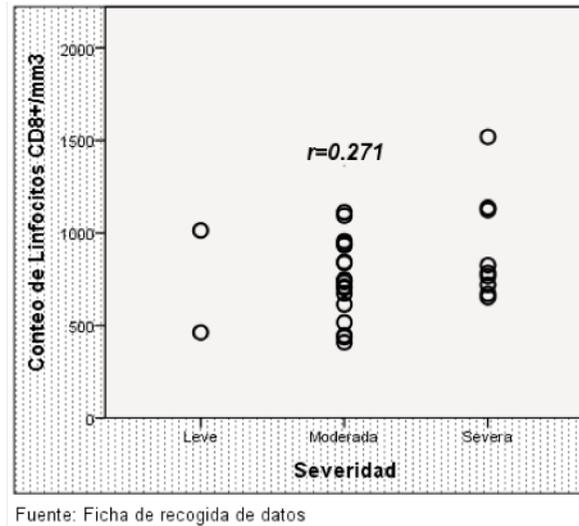


Gráfico 7. Distribución y correlación de conteo de Linfocitos CD8+ de los pacientes del grupo de estudio según Severidad



### Discusión

La Dermatitis Atópica es una entidad clínica cuya causa se ha demostrado tener relación con cambios del sistema inmune. A pesar del conocimiento acumulado aún existen aspectos fisiológicos e inmunopatogénicos desconocidos, con una prevalencia que se ha ido incrementando con el tiempo. En nuestro medio, se han registrado las más altas tasas de prevalencia lo que obliga a darle especial atención, no solo por los efectos de esta enfermedad sobre la calidad de vida sino por la necesidad del uso de inmunosupresores como alternativa terapéutica con el objeto de lograr inducción de remisión. Respecto al conocimiento que la inmunidad celular tiene sobre el rol en la inmunopatogenia de esta enfermedad, la presente investigación se propuso relacionar los cambios en las poblaciones de Linfocitos y funcionalidad (In Vivo) con la severidad clínica de la Dermatitis Atópica. En este sentido, diferentes investigaciones como la realizada por Czarnowicki y colaboradores<sup>26</sup> estudiaron expresión de marcadores linfocitarios CD3+, CD4+ y CD8+ sin encontrar diferencia estadísticamente significativa, por lo que sus resultados fueron parecidos a los conseguidos por nosotros; también para la correlación de la expresión de estos antígenos con SCORAD fue débil. Estos investigadores no exploraron in vivo la

---

**DERMATITIS ATÓPICA. ACTIVIDAD CLÍNICA Y PRESENCIA DE LOS ANTÍGENOS CD3+; CD4+; CD8+ JUNTO CON LA REACTIVIDAD A LAS PRUEBAS DE HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA COMO EXPRESIÓN DE LA RESPUESTA DE INMUNIDAD CELULAR**

---

funcionalidad del compartimento celular. Leung y colaboradores<sup>18</sup> demostraron incremento del infiltrado mononuclear, principalmente linfocitario y monocitario-macrofágico de localización perivascular. Los linfocitos fueron marcados con anti-CD3+ (anti-T3), anti-CD4+ (anti-T4) y anti-CD8+ (anti-T8), demostrándose incremento de las poblaciones T CD3+CD4+CD8- y disminución de las poblaciones T CD3+CD8+CD4- , esto en sangre periférica. Este estudio fue hecho en pacientes que contaban con el diagnóstico de Dermatitis Atópica donde se estudiaron biopsias de lesiones agudas y crónicas de la piel por inmunohistoquímica, y cantidad de Linfocitos T helper y T citotóxicos por citometría de flujo. Los investigadores encontraron incremento tisular de Linfocitos CD3+CD4+CD8- y disminución de Linfocitos T CD3+CD8+CD4- En células mononucleares de sangre periférica encontraron incremento de Linfocitos T helper y disminución de Linfocitos T citotóxicos. A diferencia, en el presente estudio, se encontró un incremento de los Linfocitos T helper y Linfocitos T citotóxicos. Sin embargo, al analizar las medias, la diferencia entre ellas, tanto de pacientes como de los controles no fue significativa ( $p = 0.676$ ). Una posible explicación para las diferencias encontradas, pudiera estar dada por los diferentes métodos de separación celular para la medición por citometría de flujo, ya que la separación hecha por los investigadores mencionados fue por gradiente de densidad (Ficoll-Hypaque) y en el de la presente investigación se utilizó la solución de buffer de lisis. Otra diferencia es que la "N" del presente trabajo fue mayor (30 personas) y la reportada por Leung y colaboradores<sup>18</sup> fue de nueve. Otros autores como Dworzak y colaboradores<sup>27</sup> evaluaron en un grupo de pacientes con enfermedad moderada y severa, la expresión de antígenos de membrana para Linfocitos CD3+, CD4+ y CD8+ con resultados parecidos al presente estudio. No se correlacionó la severidad de la enfermedad con la expresión de antígenos linfocitarios ni con la reactividad a pruebas de hipersensibilidad como se hizo en el presente trabajo y por otra parte, La cantidad de pacientes que fue evaluada en el presente trabajo fue mayor, con comparación de resultados con los de un grupo de control, con validación estadística al final de los resultados, sin

encontrar alguna diferencia entre las medias de expresión de marcadores de membrana linfocitarios. Además se encontró que la distribución de valores, aunque no significativas, se distribuían en niveles en promedio mayores a medida que había progresión en severidad de la enfermedad. Por otra parte, Antúnez y colaboradores<sup>28</sup> evaluaron un grupo de niños con dermatitis atópica de la Unidad de Alergia del Hospital Carlos Haya, encontrando incremento de expresión de Linfocitos CD3+ lo que coincidió con nuestros hallazgos, sin embargo, a diferencia de Antúnez, en el presente trabajo, sobre los pacientes, la N fue mayor, y en nuestra experiencia las medias no tuvieron diferencias significativas. Estos investigadores no correlacionaron la severidad de la enfermedad con la expresión de antígenos linfocitarios y no hubo tampoco exploración in vivo de la funcionalidad de la inmunidad celular. Otros autores han explorado y correlacionado la reactividad a pruebas de hipersensibilidad retardada y pruebas de proliferación celular en pacientes y controles, pudiendo correlacionar las pruebas de hipersensibilidad retardada y de proliferación celular linfocitaria en controles, pero sin poder correlacionar las pruebas de proliferación celular en los pacientes del grupo de estudio; (Elliot y Hanifin).<sup>9</sup> Estos investigadores realizaron el trabajo en un grupo compuesto por pacientes de varios grupos de edades y utilizaron solo dos antígenos para pruebas de hipersensibilidad retardada y en dosis crecientes. Clasificaron a los pacientes según la extensión del eczema y superficie corporal afectada en una escala elaborada por los mismos investigadores. Igualmente Tanaka, Aiba, y Takahashi<sup>10</sup> exploraron las pruebas de hipersensibilidad retardada en pacientes y controles, encontrando que había poca reactividad a estas pruebas en pacientes con Dermatitis Atópica que tuvo relación con las respuesta proliferativa celular, sin embargo su estudio fue en adultos y no evaluaron la actividad clínica de los pacientes del grupo de estudio, por lo que no lo correlacionaron con la reactividad de pruebas in vivo e in vitro.<sup>8</sup>

La función del compartimento celular como indica la OMS de manera validada,<sup>29</sup> no ha sido correlacionada con la actividad clínica de la enfermedad en trabajos previos. En el actual estudio, la

reactividad de los pacientes con Dermatitis Atópica a las pruebas de hipersensibilidad retardada, en concreto, a candidina fue con tendencia la anergia y su diferencia, en comparación con los controles, fue estadísticamente significativa ( $p=0.02$ ) lo que sugiere compromiso de la inmunidad celular, y que pudiera por sí mismo, predisponer a infecciones frecuentes en piel; (junto con el elemento disbiótico), todo esto relacionado a la severidad de la Dermatitis Atópica.<sup>9,10,11</sup>

### Conclusiones

- \* El conjunto de pacientes con Dermatitis Atópica estuvo compuesto por igual proporción de varones y mujeres.
- \* La mayor cantidad de pacientes cursaban en el momento de la evaluación con enfermedad moderada.
- \* La expresión de antígenos de membrana linfocitarios fue la misma en ambos grupos.
- \* Se observó dentro del panel de pruebas de hipersensibilidad retardada, disminución significativa en la reactividad de las mismas, en concreto a candidina para los pacientes del grupo de estudio.
- \* No hay correlación entre la severidad de la enfermedad y la expresión de antígenos linfocitarios de membrana que representan medición cuantitativa de la inmunidad celular ,CD3+, CD4+ y CD8+.

### Referencias

1. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Global Atlas of Allergy Zurich: EAACI; 2014.
2. World Allergy Organization. White Book on Allergy. 2013th ed. Pawankar R HSWGLRBM, editor. Milwaukee: WAO; 2013.
3. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009 Diciembre; 124(6): p. 1251-1258.
4. Hanifin J, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatovener (Stockholm)*. 1980;(92): p. 44-47.
5. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity Scoring of Atopic Dermatitis: The SCORAD Index. *Dermatology*. 1993;(186): p. 23-31.
6. European Task Force on Atopic Dermatitis. Clinical Validation and Guidelines for the SCORAD Index: Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1997;(195): p. 10-19.
7. Leung D, Ledford D. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: Shifting paradigms in treatment approaches. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;(134): p. 766-779.
8. Ong P, Leung DY. The infectious Aspects of Atopic Dermatitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2010;(30): p. 309-321.
9. Elliot S, Hanifin J. Delayed Cutaneous Hypersensitivity and Lymphocyte Transformation. Dissociation in Atopic Dermatitis. *Archives in Dermatology*. 1979; 115: p. 36-39.
10. Tanaka M, Aiba S, Takahashi K. Reduced proliferative responses of peripheral blood mononuclear cells specifically to *Candida albicans* antigen in patients with atopic dermatitis – comparison with their normal reactivity to bacterial superantigens. *Archives in Dermatology Research*. 1995;(288): p. 495-499.
11. McGready S, Buckley R. Depression of cell-mediated immunity in atopic eczema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1975; 56(5): p. 393-406.
12. DaVeiga S. Epidemiology of atopic dermatitis: a review. *Allergy and Asthma Procedures*. 2012;(33): p. 227-23.
13. Roye R, Melendez M, Ruiz G, Gamboa A, Morantes J. Enfermedades dermatológicas en la edad pediátrica. *Dermatología Venezolana*. 2006; 44(4): p. 12-16.
14. Koves de Amini E, Zapata G, Amini S, Anidjar E, Rondon Lugo AJ. *Dermatología Pediátrica en el instituto de Biomedicina*. *Dermatología Venezolana*. 1993;(31): p. 155-157.
15. O’Hehir R HSSA. *Middletown’s Allergy Essentials 2017*. 1st ed. Southampton: Elsevier; 2017.
16. Boguniewicz M, Leung D. Atopic Dermatitis. In Adkinson, Jr F, Bochner B, Burks W, Busse W, Holgate S, Lemanske R, et al. *Middletown’s Allergy Principles and Practice*. 8th ed. Maryland: United States of America; 2014.
17. Bieber T, Jagobi C. Atopic and contact dermatitis. In Rich R, Fleisher T, Shearer W, Schroeder Jr H, Frew A, Weyand C. *Clinical Immunology. Principles and Practice*. 4th ed. Birmingham: Elsevier Saunders; 2013. p. 531-542.
18. Leung DY, Bhan A, Schneeberger E, Geha R. Characterization of the mononuclear cell infiltrate in atopic dermatitis using monoclonal antibodies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1983; 71(1): p. 47-56.
19. Palmer C, Irvine A, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee S, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nature Genetics*. 2006;(38): p. 441-446.
20. Fung MA. Inflammatory Diseases of the Dermis and the Epidermis. In Fung MA, editor. *Dermatopathology*. 1st ed. USA: Elsevier; 2010. p. 11-81.
21. Leung D, Soter N. Cellular and Immunologic mechanisms in atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;(44): p. S1-S12.
22. McMenamin ME, Sweeney C. Psoriasis and eczema. *Current Diagnostic Pathology*. 1997;(4): p. 20-27.
23. Sokal J. Measurement of Delayed Skin-Test Responses. *The New England Journal of Medicine*. 1975 Sept; 293(10).
24. Bates S, Suen J, Trantum B. Immunological Skin Testing and Interpretation. *Cancer*. 1979 June; 43: p. 2306-2314.
25. Hernandez Sampieri R, Fernandez Collado C, Baptista Lucio P. *Metodología de la Investigación*. 6th ed. México D.F: McGraw Hill; 2014.
26. Czarnowicki T, Gonzalez J, Shemer A, Malajian D, Xu H, Zheng X, et al. Severe atopic dermatitis is characterized by selective expansion of circulating Th2/Tc2 and Th22/Tc22 , but not Th17/Tc17 cells within the skin-homing T-cell population. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015 March;(136): p. 104-15.
27. Dworzak M, Fröschl G, Printz D, Fleischer C, Pöstscherger U, Fritsch G, et al. Skin-associated lymphocytes in the peripheral blood of patients with atopic dermatitis: Signs of subset expansion and stimulation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999 May; 103(5): p. 901-906.
28. Antúnez C, Torres M, Corzo J, Pena R, Mayorga C, Jurado A, et

---

**DERMATITIS ATÓPICA. ACTIVIDAD CLÍNICA Y PRESENCIA DE LOS ANTÍGENOS CD3+; CD4+; CD8+ JUNTO CON LA REACTIVIDAD A LAS PRUEBAS DE HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA COMO EXPRESIÓN DE LA RESPUESTA DE INMUNIDAD CELULAR**

al. Different lymphocyte markers and cytokine expression in peripheral blood mononuclear cells in children with acute atopic dermatitis. *Allergología et Immunopathologia*. 2004; 32(5): p. 252-258

29. Fudenberg H, Good A, Goodman H, Hitzig W, Kunkel H, Roitt I, et al. Primary Immunodeficiencies. WHO. 1971.