

Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad
Venezolana de Medicina Interna

Volumen 24

Nº 3

2008

CONTENIDO

EDITORIAL

Educación Médica Continua: Principios y Buena Práctica.

Mario J. Patiño Torres. 133

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

“Tratamiento de las dislipidemias” 2008

Luis Enrique López Gómez. 135

MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD

Educación Médica y Globalidad

Mario J. Patiño Torres. 143

GALERÍA DE IMÁGENES

1. Lepra Lepromatosa

2. Síndrome de Osler-Weber- Rendu.

Juan José Daza. 148

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

1. Uso de ácidos grasos insaturados en pacientes con dislipidemia y prueba de tolerancia a grasas alterada

Kati Lozano, María Gabriela Troncone y Alberto Paiva 149

2. Dislipidemia y estosis hepática en pacientes con HIV

Darlene Estrada Yáñez, Carlos Pereira De Abreu, Leyda Aldana, María Inés Calatroni. 158

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MEDICINA INTERNA EN VENEZUELA

Hemodiálisis en diabéticos con enfermedad renal crónica terminal en la Zona Metropolitana.

Sharon Rengel, Gabriela Marcano, Cruz Nacary Ramírez. 169

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Linfoma Mesentérico

Ma. Fernanda Ollarves, Alfredo González, Daniel León. 178

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES II



Sociedad
Venezolana de Medicina Interna

Junta Directiva Nacional
2007 - 2009

Presidente

MARIO J. PATIÑO

Vicepresidente

JOSÉ A. PAREJO

Secretaria General

MARÍA E. MONSALVE

Tesorera

MARITZA DURÁN

Secretaria de Actas

GRACE GIESEN

Bibliotecaria

MARÍA INÉS MARULANDA

Vocales

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

REVISTA ÓRGANO OFICIAL

EDITORA

EVA ESSENFELD DE SEKLER

Comité de Redacción

CARLOS A. MOROS GHERSI
ROBERTO OCHOA
MARCOS TROCCOLI
RAMÓN CASTRO ÁLVAREZ
TRINA NAVAS BLANCO
VIRGINIA SALAZAR
MARÍA INÉS MARULANDA
HÉCTOR MARCANO
AÍDA FALCÓN DE VARGAS

Consejo consultivo permanente
Presidentes de los capítulos

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

Administración y Edición
FACUNDIA EDITORES C.A.
Teléfonos: 258.1537 / 1906
Fax: 257.1962

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

Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna

Volumen 24

Nº 3

2008

C O N T E N I D O

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES	II
EDITORIAL	
Educación Médica Continua: Principios y Buena Práctica. Mario J. Patiño Torres.	133
ARTÍCULOS DE REVISIÓN	
“Tratamiento de las dislipidemias” 2008. Luis Enrique López Gómez	135
MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD	
Educación Médica y Globalidad. Mario J. Patiño Torres	143
GALERÍA DE IMÁGENES	
1. Lepra Lepromatosa. Juan José Daza R.	148
2. Síndrome de Osler-Weber-Rendu. Juan José Daza R.	148
TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN	
1. Uso de ácidos grasos insaturados en pacientes con dislipidemia y prueba de tolerancia a grasas alteradas. Kati Lozano, María Gabriela Troncone y Alberto Paiva	149
2. Dislipidemia y estosis hepática en pacientes con HIV. Darlene Estrada Yáñez, Carlos Pereira De Abreu, Leyda Aldana, María Inés Calatroni	158
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MEDICINA INTERNA EN VENEZUELA	
Hemodiálisis en diabéticos con enfermedad renal crónica terminal en la Zona Metropolitana. Sharon Rengel, Gabriela Marcano, Cruz Nacary Ramírez	169
PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS	
Linfoma Mesentérico. Ma. Fernanda Ollarves, Alfredo González, Daniel León.	178

Medicina Interna

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

1. Política Editorial

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

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

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

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

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

que se mencionan a continuación, no serán publicados y devueltos en consecuencia a los autores. Debe usarse el formato *word* para todos los artículos.

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 anatómicas, reportes de casos clínicos, noticias de la sociedad, cartas al editor, etc. Todo ello sin el compromiso rígido de que en cada número han de cubrirse todas y cada una de las secciones.

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

2.2. Instrucciones a los autores

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

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

Este tipo de artículo debe tener el siguiente formato en papel tipo bond 20, tamaño carta, a doble espacio y con márgenes de 25 mm. Debe enviarse un original y dos copias con un máximo de 15 páginas, acompañado de la versión impresa del artículo en un CD y tres copias de cada figura. Todas las tablas y figuras deben ser reportadas en el texto y organizadas en 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 200 palabras. Debe sintetizar el tipo y propósitos del estudio, métodos, resultados y conclusiones. Se deben incluir no menos de tres ni más de diez palabras clave, utilizando para ello los términos de Medical Subject Headings (MeSH) o encabezamiento de materia médica del Index Medicus Internacional.

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

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

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

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

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

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

Dirección: para solicitud de separatas y envío de correspondencia.

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

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

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

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

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

Los originales podrán ser sometidos a revisión de árbitros cuando el comité de redacción lo estime pertinente. A petición del autor, éste podrá corregir las pruebas de páginas.

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

3. Estilo de las citas

Las citas bibliográficas deben hacerse siguiendo las normativas internacionales publicadas:

3.1. International Committee of Medical Journals Editors: Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. *Ann inter Med* 1997; 126:36-47.

3.2. Patrias K. National Library of Medicine. Recommended formats for bibliographic citation. *Suplement: Internet Formats* (2001 July). Bethesda (MD), The Library.

3.3. Cómo citar recursos electrónicos (Consulta 30 de mayo de 1997).

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

4. Ejemplos de citas usadas con mayor frecuencia:

4.1. Artículos de revistas periódicas:

- Con menos de seis autores: Bell-Smythe S AM, Goatche LG, Vargas-Arenas RE, Borges R, Celis de Celis S, Bracho G. Glomerulonefritis lúpica: Relación entre severidad de la neuropatía y variables funcionales renales. *Med Interna* (Caracas) 2002; 18(1):23-34.

- Con más de seis autores: Coppo R, Poircellini MG, Gianoglio B, Alessi D, Pefuzzi I, Amore A, et al. Glomerular

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

permselectivity to macromolecules in reflux nephropathy. Clin Nephrol 1993;40(6):299-307.

4.2. Referencias de libros

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

4.3. Referencias electrónicas

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

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

Educación médica continua: Principios y buena práctica. (Plan de Gestión Nacional 2007-2009)

*Mario J. Patiño Torres**

No hay título habilitante, por bien ganado que haya sido, que asegure la competencia profesional vitalicia. Se estima que el volumen de la información biomédica se duplica cada 10 años y que gran parte del saber médico es fungible a corto plazo luego de la formación inicial. Los acelerados avances científicos y técnicos de las últimas décadas han exagerado un problema reconocido desde tiempo atrás; salvo excepciones, todo médico graduado, desvinculado de los centros científico-docentes, sufre un progresivo deterioro de su eficiencia. Por otra parte, la extraordinaria producción de publicaciones supera la capacidad humana de lectura y expone a una selección inadecuada y acrítica de la información disponible.

La nuestra no se trata de cualquier profesión, sino la de contribuir al importante papel social que corresponde al médico internista: brindar atención de la mejor calidad posible a la población adulta. Ello hace imperiosa la necesidad de autocrítica permanente, el enrolamiento voluntario con el propósito de actualizarse y la aspiración de seguir aprendiendo solo y seguir participando activamente de las diversas experiencias de Educación Médica Continua (Desarrollo Profesional Continuo).

Dificultan la actualización del médico internista y contribuyen a su tasa de olvido, entre otros: la carencia de tiempo, de recursos económicos y de mentalidad inqui-

sitiva y autocrítica, el aislamiento social, geográfico o ambos, el conformismo y la ausencia de programas educativos, organizados y motivadores.

En el 2008, se ha cumplido el primer año de la actual gestión de la Junta Directiva Nacional y de los catorce Capítulos de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna (SVMI) y se ha concretado la parte inicial de un largo proceso: el reconocer la necesidad de fortalecer un área específica de la educación médica y organizar racionalmente la puesta en marcha de un sistema educacional que facilite el perfeccionamiento profesional continuo del médico internista, y de nuestros estudiantes de grado y postgrado, si es que se quiere lograr que su función mantenga un nivel de calidad adecuado, a lo que el paciente y la sociedad en la cual se desempeña esperan y necesitan de ellos.

En correspondencia, el Plan de Gestión Nacional 2007-2009 presenta como primera y fundamental área de trabajo, sin desatender las áreas restantes, al Comité de Educación y sus ocho (8) programas, que abarcan el continuo del proceso educativo, desde la educación médica de pregrado y postgrado con el programa de Transformación Curricular, hasta el aprendizaje a lo largo de toda la vida con los Programas de Educación Médica Continua (Desarrollo Profesional Continuo) y Recertificación.

En nuestros propósitos, aspiramos a consolidar un programa de Desarrollo Profesional Continuo, como un marco que aliente a nuestros médicos internistas a mejorar permanentemente su competencia profesional, con el objetivo de mejorar su eficacia como especialis-

* Profesor Medicina Interna, Facultad de Medicina, UCV.
Hospital Universitario de Caracas

ta de la población adulta y la credibilidad de la profesión y especialidad.

Nuestro programa de Educación Médica Continua, debe estar orientado a estimular el progreso del Desarrollo Profesional Continuo (DPC) como proceso educacional, tan rico en esfuerzos, como valioso en su concepción y logrado en la evolución de sus etapas, evolución nunca finalizada. El DPC será un "esfuerzo sistemático de facilitar el cambio en el ejercicio profesional", y éste conseguirá conectar así lo educativo con la mejora del ejercicio ("desempeño").

Las claves para el Desarrollo Profesional Continuo son:

1. Incorporación de la teoría educacional de adultos.
2. Protagonismo del aprendizaje autodirigido.
3. Relevancia de los estilos de aprendizaje.
4. Gestión del cambio adecuada.
5. Aprendizaje basado en el trabajo cotidiano.
6. Grupos de aprendizaje.

Sus principales aspectos conceptuales son:

- La necesidad de un área de Educación Médica Continua (Desarrollo Profesional Continuo) que brinde al médico internista formado y en formación la posibilidad de recibir (y participar activamente en) los aspectos formativos e informativos que le permitan adquirir, mantener y desarrollar los niveles adecuados de efectividad requeridos para un correcto ejercicio de la profesión.
- Esta actividad debe ser organizada, universal y continua; debe, al mismo tiempo, ser ofrecida por la SVMI como ente rector general de la especialidad en conjunto con las universidades nacionales, y debe ser, dentro de los límites prefijados, de elección voluntaria por parte del médico usuario del programa.
- La calidad de la enseñanza debe ser estimulada y garantizada por el Comité de Educación de la SVMI mediante la evaluación de las actividades educativas, evaluación en la que intervienen los propios usuarios.
- La enseñanza debe ser activa y participativa, en lo posible adecuándola a los criterios actuales sobre "enseñanza de adulto".
- En todas las situaciones debe estimularse la

presencia del elemento vocacional, la autocrítica y la autosatisfacción del profesional, condiciones imprescindibles para el correcto desempeño de sus funciones frente a cada paciente individual y frente a la sociedad a la que sirve.

La misión a mediano plazo de nuestro Programa de Educación Médica Continua es establecer permanentemente una serie de actividades educacionales que ayuden a mantener, desarrollar o aumentar la competencia profesional que un médico internista utiliza para proporcionar servicios a sus pacientes, al público o a la profesión. Lo anterior incluye todas las actividades de educación continua que ayuden a nuestros médicos a cumplir con sus responsabilidades profesionales más efectivamente y eficientemente.

Identificamos como objetivos específicos de esta tarea:

- Establecer un modelo global de educación médica continua, ofreciendo estrategias de capacitación que puedan satisfacer las necesidades de los médicos internistas del país.
- Incluir modelos nuevos de aprendizaje.
- Valorar la adquisición o mejoramientos de los componentes de la competencia profesional.
- Proporcionar las certificaciones y grados según el grado de desarrollo adquirido, contribuyendo así con nuestro programa de recertificación.

Tal empresa exigirá a futuro, detectar con mayor precisión las áreas de riesgo, seleccionar de modo inteligente las políticas educativas de la SVMI y crear situaciones de docencia-aprendizaje realmente atractivas; condiciones en verdad imprescindibles para sostener el enrolamiento voluntario y la autosatisfacción de todos los profesionales involucrados que sienten la necesidad de seguir aprendiendo.

Es también una responsabilidad institucional de la SVMI, el evitar que estos útiles mecanismos de actualización de la competencia profesional, se hagan por acción impositiva, legal y gubernamental, y es del todo deseable que sea un procedimiento voluntario, desarrollado, impulsado y ejecutado por las sociedades científicas y las universidades autónomas.

Tratamiento de las dislipidemias 2008

Luis E. López Gómez*

El tratamiento actual de las dislipidemias ha cambiado a la luz de los nuevos conocimientos fisiopatológicos y de las evidencias aportadas por los múltiples estudios clínicos que han sido presentados en los diferentes eventos científicos y publicados en la literatura médica.

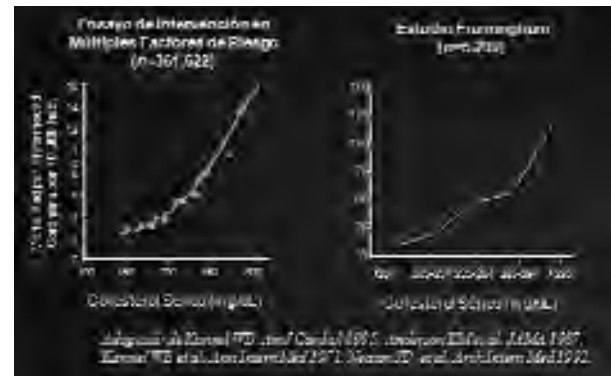
Este tema será analizado a continuación en los siguientes aspectos:

1. Lo que conocemos y aplicamos en la práctica diaria
2. La preocupación actual: el RIESGO RESIDUAL
3. Cómo podemos reducir el riesgo residual
4. Qué nos ofrece el futuro a la luz de los conocimientos actuales
5. Conclusiones

En el año 1971, Kannel y colaboradores del estudio Framingham publicaron por primera vez en el análisis de su cohorte la relación de factores de riesgo con enfermedad coronaria, con particular énfasis en los niveles elevados de colesterol; las cifras del colesterol guardaban estricta relación con la mortalidad por enfermedad coronaria, y en efecto, aproximadamente a partir de 200 mg % de valor del colesterol, se incrementa en una forma exponencial la incidencia de enfermedad coronaria¹. (Gráfico 1).

En la década de los 80, cuando se publicó el estudio MRFIT (Ensayo de Intervención de Múltiples Factores

Gráfico 1
Colesterol Sérico Total y Riesgo de enfermedad Coronaria



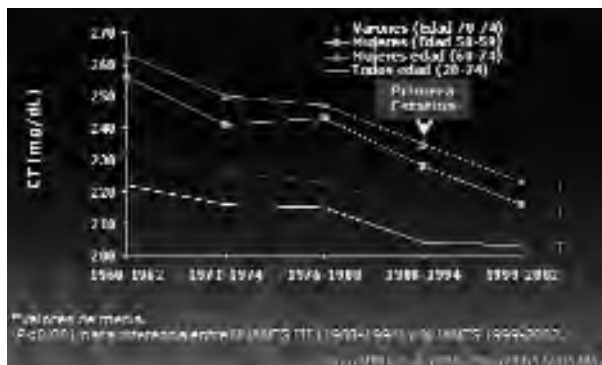
de Riesgo) uno de los más ambiciosos en cuanto a población (361.622 varones) se reafirmó el concepto de la relación hipercolesterolemia y aumento de eventos coronarios, y ello se evidencia también en el gráfico anterior².

Carroll y col. en 2005, hicieron un interesante análisis de la evolución de los valores de colesterol en ambos sexos y en diferentes edades, basado en el estudio NHANES y el estudio NHANES III, en el lapso desde 1960-1962 y hasta el lapso 1999-2002. Ellos evidenciaron un descenso sostenido en el período analizado de los valores de colesterol sérico y se observó mayor tendencia a partir de la década de los 80, cuando salió al mercado la primera estatina. Esto se evidencia en el gráfico (Gráfico 2)³.

A pesar de lo comentado, cuando se hace un análisis de las tendencias en las causas de la mortalidad y la tendencia de ésta, los resultados no son los esperados para los Estados Unidos de Norteamérica. Esto se

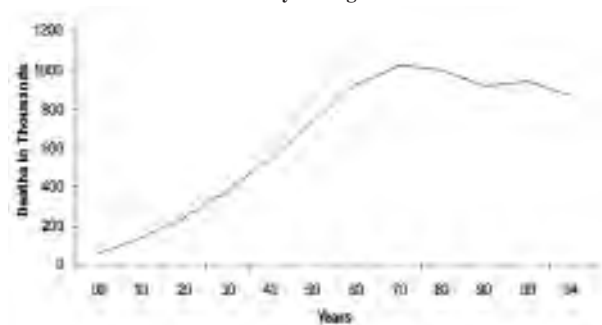
* Médico Internista, Hospital Vargas de Caracas

Gráfico 2
Tendencias en Colesterol para Adultos en USA, 1960-1967 a 1999-2002



demuestra en el Gráfico 3, en el cual se pone en evidencia que luego de un ascenso sostenido y pronunciado hasta 1970, hay un muy discreto descenso de la curva de mortalidad desde ese año hasta el 2004, a pesar de las medidas preventivas y terapéuticas desarrolladas⁴.

Gráfico 3
Muertes debidas a ECV en USA (1900-2004).
No incluye Congénitos



En Venezuela, también siguen siendo las enfermedades del corazón la primera causa de mortalidad general con 24.281 fallecidos, lo que representa 21,94 % del total, y adicionalmente 8286 muertes por accidente vascular cerebral, lo que corresponde a 7,49% del total. Como es conocido, los diabéticos, en 65 % de los casos fallecen por complicaciones cardiovasculares, y hay un reporte de 7123 muertes por diabetes, lo que representa 6.44% de la mortalidad total. Estos datos corresponden al año 2004 y son publicados en el Anuario de Estadística Vital del MPP para la Salud⁵.

Según Murray y López⁶, en el espectro global de muerte e incapacidad a nivel mundial, las cardiopatías isquémicas que ocupaban en el año 1990 el quinto lugar como causa (3.4%), para el año 2020,

estarán en primer lugar, con un 5,9% del total de las causas de ello.

Se ha trabajado mucho en el descenso de las cifras de colesterol mediante medidas de cambios de hábitos de vida, especialmente en cuanto a dieta y ejercicio asociada a tratamiento medicamentoso, específicamente con las estatinas. Si bien es cierto que la enfermedad cardiovascular es multifactorial en su génesis y debe ser prevenida y atacada en forma global, intentando modificar en forma favorable la mayoría de los factores de riesgo, lo cual y esto se ha intentado mundialmente, no se ha logrado la esperada reducción de su incidencia.

El conocimiento de las diferentes fracciones del Colesterol: Low Density Lipoprotein (LDL); High Density Lipoprotein (HDL) y Very Low Density Lipoprotein (VLDL), permitió conocer mejor el proceso de la formación de la placa de ateroma y su evolución, y así mismo, una mejor planificación desde el punto de vista terapéutico.

Los trabajos clínicos realizados tienen un objetivo común, y es la modificación favorable de las diferentes fracciones del colesterol.

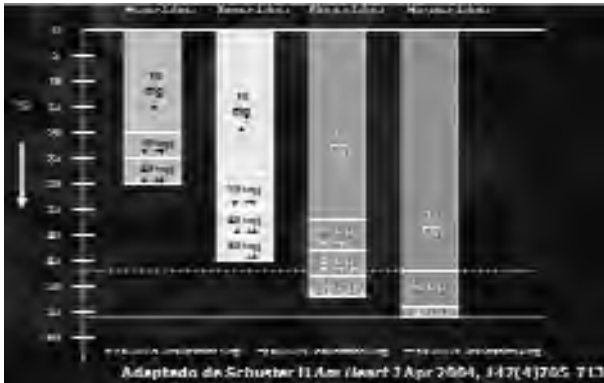
Es así como se ha deducido de los análisis de los mismos, que cada aumento del colesterol LDL, aumenta el riesgo relativo (RR) de enfermedad coronaria en 30%⁷, por lo cual una reducción del mismo debería reducir el riesgo.

El Tercer Reporte del Panel de Expertos (NCEP)⁸ plantea que una reducción de 1 % en el colesterol reduce el riesgo de enfermedad coronaria también en 1%, y asoma un concepto interesante, que consiste en que un aumento de 1% en el colesterol HDL reduce el riesgo de enfermedad coronaria en 3%.

Las diferentes estatinas disponibles actualmente, ofrecen diferentes niveles de potencia en cuanto a su capacidad de reducción del colesterol, y particularmente en su efecto en las diferentes lipoproteínas. Adicionalmente, también difieren en los efectos conocidos como pleiotrópicos, o sea, efectos no dependientes del descenso en las cifras de colesterol ni de las lipoproteínas, y que incluyen, entre otras, una acción antiinflamatoria y antioxidante sobre la pared vascular, y particularmente a nivel de la placa en formación.

El siguiente gráfico (Gráfico 4) muestra en forma objetiva y precisa el efecto de las diferentes estatinas y sus dosis sobre los valores del LDL colesterol⁹.

Gráfico 4
Reducción de LDL-C por tipo y dosis de estatinas



En los estudios de Prevención Primaria y de Prevención Secundaria que se han llevado a cabo, se ha obtenido una reducción significativa de los valores de LDL colesterol, y se tiende a seguir las últimas recomendaciones del NCEP-ATP III ya establecidas en las pautas orientadoras (guidelines) de la American Heart Association y del American College of Cardiology publicadas recientemente¹⁰. En estas recomendaciones, en forma resumida se establecen las siguientes metas:

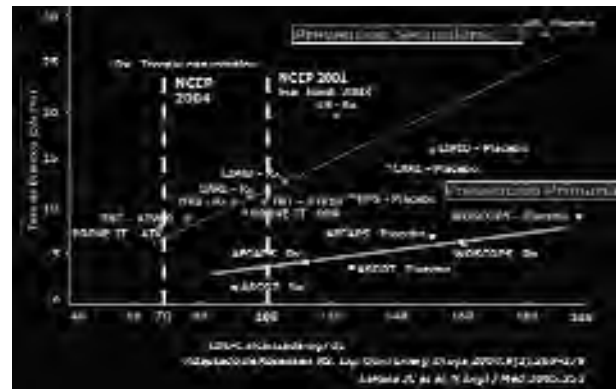
- Para personas con ≤ 1 Factor de Riesgo, la meta de LDL colesterol se estableció en 160 mg %
- Para aquellos con > 2 Factores de Riesgo, se establece meta de LDL colesterol en 100 mg %
- Para los portadores de Enfermedad Coronaria o un Equivalente de Riesgo de Enfermedad Coronaria (Diabetes tipo 2, Aneurisma de Aorta Abdominal, enfermedad carotídea o enfermedad arterial periférica), se establece una meta de LDL colesterol $<$ de 50 mg %.

¿Qué hemos obtenido y qué ha obligado a establecer metas cada vez más estrictas?

El gráfico 5 demuestra objetivamente el progreso alcanzado en lograr las metas, tanto en Prevención Primaria como en Prevención Secundaria, y cómo ello se ha asociado a reducción en eventos cardiovasculares.

Profundizando en el efecto favorable de las estatinas en la evolución de la placa, en Enero 11 de 2005 en el The

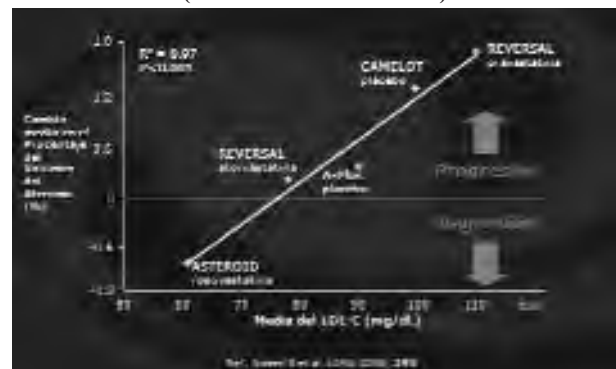
Gráfico 5
Relación entre disminución de LDL-C y reducción de eventos cardiovasculares



New York Times aparece una publicación que dice: “Un estudio clínico separado va a determinar si bajando la PCR (Proteína C Reactiva) se pueden reducir los ataques al corazón en pacientes saludables, con niveles de colesterol normales, pero niveles de PCR sobre los valores medios. Casi la mitad de personas que sufren de un ataque al corazón tienen los niveles de colesterol normales, por lo cual, es crucial lograr exámenes y tratamientos para reducir el riesgo”. Ese estudio se denomina JÚPITER y está pendiente el reporte de sus resultados.

El otro elemento discutido con las estatinas, es si son capaces de INDUCIR REGRESIÓN DE LA PLACA, o sea, detener el proceso, e incluso revertirlo. Especialmente dos estudios, el *Reversal* con Atorvastatina y el *Asteroid* con Rosuvastatina y evaluando los cambios por IVUS (Ultrasonido intracoronario) han abordado el problema, y en el gráfico anexo

Gráfico 6
Relación entre los niveles de LDL-C y el cambio en el porcentaje del volumen de ateroma para varios ensayos con IVUS (Ultrasonido Intracoronario)



(Gráfico 6), se muestran los resultados¹¹.

2. La preocupación actual: El riesgo residual:

Aproximadamente, en promedio sólo 20 a 40 % de los pacientes tratados con estatinas, sumadas a otras medidas terapéuticas alcanzan las metas establecidas en las pautas a seguir (guidelines).

De los pacientes dentro de la y son susceptibles meta solamente 10 a 25 % muestran reducción de eventos cardiovasculares mayores.

En consecuencia, 60 a 70 % de los pacientes no están dentro de estas metas y son susceptibles de sufrir eventos vasculares y/o coronarios mayores.

Esto nos lleva al concepto de RIESGO RESIDUAL, o sea el riesgo de los pacientes que, sometidos a un tratamiento adecuado, están en riesgo de sufrir un evento. Esto se demuestra en el trabajo de Peter Libby¹², (Gráfico 7).

Gráfico 7
Riesgo Residual: Estudios con tratamiento basado en reducción de LDL-C para reducir riesgo de EC



Al analizar las variables probablemente implicadas en esta situación, se debe considerar, y particularmente en nuestro país, la presencia de una patología frecuente y que, cada vez alcanza mayores proporciones como lo es el Síndrome Metabólico, el cual introduce variantes importantes en el riesgo cardiovascular.

Efectivamente, el Síndrome Metabólico presenta desde el punto de vista del laboratorio un cuadro que se conoce como triada aterogénica metabólica, que consiste en la presencia simultánea de colesterol LDL de baja densidad, y densa o sea tipo B, el cual, a diferencia del tipo A, que es el más común, es más aterogénico o por ser más fácilmente oxidable y por penetrar con mayor facilidad a la íntima de la pared vascular. Adicionalmente,

hay concentraciones elevadas de Apo B y la presencia de hiperinsulinemia con sus efectos de tipo “hormona de crecimiento” y las alteraciones del metabolismo de la glucosa, que implica la presencia exagerada de insulina circulante; entre otras, aumento de los productos finales de la glicosilación oxidativa altamente oxidantes, modificaciones en el adipocito con elevación de niveles de ácidos grasos libres, reducción de los niveles de adiponectina y alteraciones de la leptina.

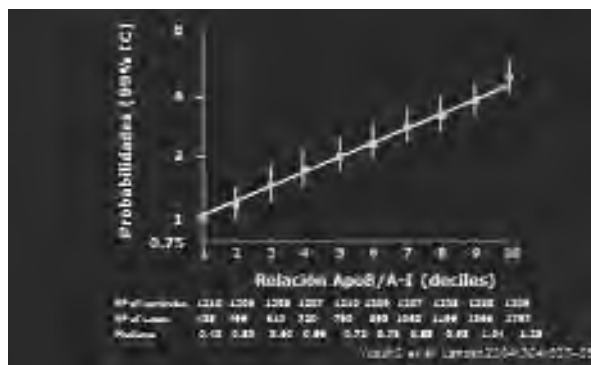
En el año 2007 se publicó un estudio comparativo del colesterol HDL y de la ApoA-1 como factores de riesgo para enfermedad coronaria en un análisis del Framingham, que demuestra que en ambos sexos la relación ApoB/ApoA-1 y CT/HDL (Colesterol total /colesterol HDL) la de mayor valor pronóstico, lo cual coincide con lo presentado en el *Interheart* por Yusuf en 2004, en el cual hay coincidencia lineal en la elevación de la relación ApoB/ApoA-1 y la probabilidad de sufrir un infarto del miocardio. Esto se evidencia en los siguientes gráficos (Gráficos 8 y 9).

Gráfico 8
HDL-C vs ApoA-1 como FR A-1

Factor (Grupo)	Homocis.	Mujeres
CT	1.17	1.18
LDL-C	1.91*	1.20
Non-HDL-C	1.22*	1.20*
ApoB	1.37*	1.38*
HDL-C	0.31*	0.42*
ApoA-1	0.83	0.85
ApoB/ApoA-1	1.35*	1.40*
CT/HDL-C	1.58*	1.39*

* P ≤ .01. Análisis multivariable con ajuste para todos los FR no lipídicos. Meta de HDL-C
4.0. muy razonable y debería reducir riesgo ≥ 60%

Gráfico 9
Probabilidades de IM Según relación



3. Medidas que tienden a reducir el riesgo residual:

El riesgo residual no está relacionado con la reducción de los valores de colesterol LDL sino que guarda relación con las otras fracciones lipídicas y de lipoproteínas circulantes que no han sido adecuadamente tratadas hasta el momento, por haber sido subestimadas, particularmente en los paneles de expertos norteamericanos.

Con relación a los triglicéridos, dos estudios han demostrado que su reducción puede incidir significativamente en la disminución de eventos coronarios; uno de ellos, es el *Helsinki Heart Study*¹⁵, que demostró que si la triada lipídica está presente, el uso de un fibrato se asoció con una reducción de 71% de eventos cardíacos vs 34 % en el grupo control. El otro es el estudio BIP¹⁶, en el cual pacientes con colesterol HDL bajo y triglicéridos elevados, alcanzaron una reducción de 41,8% de eventos cardiovasculares utilizando Bezafibrato, vs 7,3% el grupo control, y ello guarda relación con la reducción de los niveles de triglicéridos y la elevación de colesterol HDL relacionada con el Bezafibrato.

Otro estudio interesante es el VA-HIT¹⁷, en el cual 2351 hombres con enfermedad coronaria recibieron Gemfibrozil por cinco años, con un porcentaje de reducción de riesgo de eventos de alrededor de 25%, debido a las modificaciones en los valores de triglicéridos y de colesterol HDL.

En cuanto a las modificaciones del colesterol HDL y sus consecuencias en el desarrollo de la patología coronaria.

Efectivamente, desde 1998 se demostró que la asociación de un colesterol HDL bajo y un colesterol LDL elevado incrementaba en forma significativa el riesgo de enfermedad coronaria¹⁸. Esto había sido demostrado años antes en el estudio PROCAM (Münster Heart Study) pero, utilizando la comparación de colesterol HDL y colesterol total¹⁹.

Actualmente sabemos, que no sólo es el nivel de colesterol HDL sino también su tipo lo que influye en la efectividad "protectora" en la pared vascular, un colesterol HDL tipo proinflamatoria o no funcional no confiere ninguna protección antiateroesclerótica, tal como se demostró en un reciente estudio con Torcetrapib (un producto que actúa a nivel de CETP -Cholesterol Ester Transfer Protein-).

Otro elemento que tenemos que considerar en este tipo de pacientes es el colesterol no HDL, el cual se calcula restando del colesterol total el HDL colesterol y cuyo valor no debería ser mayor de 130 mg % colesterol VLDL, colesterol IDL y colesterol LDL, representa los niveles de colesterol VLDL, colesterol IDL (Lipoproteína de Densidad Intermedia) y de colesterol LDL; además también incluye las partículas mas aterogénicas, a saber los remanentes de quilomicrones y los quilomicrones. En el año 2006 se publicó un estudio que concluye que el Colesterol No-HDL es un predictor más poderoso de riesgo de enfermedad coronaria que el colesterol LDL²¹ y cada vez se le confiere mayor relevancia a su valor para el manejo de estas patologías.

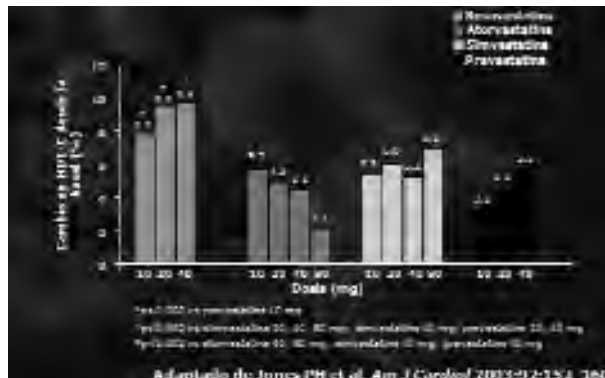
Estos estudios y sus contundentes resultados, han obligado a que por primera vez los integrantes del panel de expertos en el ATP III incorporen en sus guías el manejo de colesterol HDL insistiendo en que al ser bajo su nivel, hay que alcanzar la meta de colesterol LDL y fundamentalmente, reducir peso corporal y aumentar, la actividad física; mientras que aquellos pacientes con triglicéridos entre 200 y 499 mg % deben alcanzar la meta de colesterol no-colesterol HDL como prioridad secundaria. Adicionalmente, se recomienda que en los pacientes con triglicéridos < 200 mg, debe considerarse el uso de drogas para elevar el colesterol HDL (fibratos, ácido nicotínico)⁸.

Está entonces completamente claro el papel de colesterol HDL en cuanto a su intervención en la prevención de la enfermedad aterosclerótica, y particularmente de la enfermedad coronaria; el problema en la actualidad es que no se dispone de medicamentos o medidas higiénicas realmente efectivas para elevar sus niveles, específicamente la fracción activa específicamente la fracción activa, es decir la que presenta funcionalidad plena y que tiene acción inflamatoria y antioxidante. Luego del fracaso de Torcetrapib se continúa en la ruta de conseguir medicamentos que actúen en el proceso de metabolismo reverso del colesterol (a nivel enzimático), induciendo así la elevación del colesterol HDL.

Analizando el efecto de las estatinas en el colesterol HDL, dependiendo del tipo y la dosis de las estatinas, se pueden obtener elevaciones discretas en sus niveles, sin alcanzar un valor de 10 % de elevación con la Rosuvastatina de 40 mg, que es la más reciente y la de

dosis más elevada., que es la más reciente y la de dosis más elevada (Gráfico 10).

Gráfico 10
Cambios en HDL-C con Estatinas



Recientemente, se ha empleado el Omega 3 en dosis de 3,7 a 4 gramos diarios para intentar modificar favorablemente el perfil lipídico. En este sentido el estudio realizado por Jacobson²³, en el cual hace un metanálisis de 72 estudios placebo controlados, se evidencian reducciones mayores de 20% de valores de triglicéridos para cualquier nivel inicial de los mismos (<200 mg% ó <200 mg%), e igualmente el colesterol HDL, para cualquier nivel de triglicéridos, se eleva alrededor de 5 a 6%.

Recientemente se ha empleado la combinación de Simvastatina a la dosis de 40 mg con Ácidos Grasos Omega 3 administrando 4 gramos diarios a pacientes hipertrigliceridémicos, durante 8 semanas en un estudio aleatorizado, doble ciego y placebo controlado. (COMBOS)²⁴. Los resultados son realmente interesantes, ya que con la combinación se obtiene una reducción de valores de triglicéridos de 29,5 %, y del colesterol VLDL de 7,2 % y se alcanza la meta del colesterol no HDL en 51,6 % vs 23,8 % del placebo + simvastatina.

Se ha establecido el colesterol HDL como meta terapéutica, además de los medicamentos ya utilizados: Omega3, Fibratos, Ácido Nicotínico y medidas de cambios de estilo de vida y dieta, incluyendo ingesta moderada de ciertos tipos de bebidas alcohólicas, para mejorar sus niveles. Lo anterior, ha condicionado amplias investigaciones:

- 1- Aumento de APOA-1
- Uso de APOA-1 Milano (Parenteral)

- Péptidos similares a APOA-1 como el D-4F (Parenteral y oral)
- 2- Promover transporte inverso del colesterol
- Agonistas dobles de los PPARs
- Vesículas unilaminares largas (UVs)
- 3- Alteración del metabolismo de HDL
- Inhibidores CETP: Torcetrapib (Suspendido)
- 4- Infusión de HDL con alteraciones de lípidos que la componen
- 5- Estimulación de síntesis hepática de APOA-1 (RVX 208)
- 6- Modificaciones en la Lipasa Endotelial
- 7- Agonistas de receptores hepáticos X (LXR)
- 8- Terapia Genética

Estos estudios están en desarrollo, y respecto a los recursos terapéuticos que ya han sido empleados en la clínica, además de los agonistas de PPAR, y que han demostrado efectividad por ese mecanismo de acción (fibratos y tiazolidinendionas respectivamente), sólo hay reportes del APOA-1 Milano Recombinante, entre ellos un estudio por IVUS (Ultrasonido Intravascular) realizado por Steven Nissen y publicado en JAMA en el 2003²⁵, en el cual se analiza el cambio porcentual del volumen del ateroma con reducciones significativas entre 0,73 y 1,29 % del mismo, según las dosis parenterales empleadas; resultando interesante, que la dosis menor (15 mg/Kg) arroja mejores resultados que la más alta (45 mg/Kg).

4. ¿Qué nos ofrece el futuro a la luz de los conocimientos actuales?:

Hay trabajos activos, entre otros, en los siguientes blancos terapéuticos:

- Inhibición de la oxidación de las lipoproteínas
- Modificación de la Lp(a)
- Acción en el ACTA (Acyl-CoA Cholesterol Acyltransferase)
- Acción sobre la MTP (Microsomal transpor7 protein)
- Modificaciones en la absorción intestinal del colesterol (ezetimibe) actualmente y a partir de los estudios ENHANCE²⁶, y particularmente en SEAS recientemente publicado²⁷, por la posibilidad de inducir cáncer (aún en discusión).
- Los estudios dirigidos a mejorar los niveles y funcionalidad de colesterol HDL
- La intervención a nivel genético quizás sea la de más explorada actualmente

Figura 1
Evolución de las Guías del Panel de Expertos para el Manejo del Colesterol (NCEP/ATP)



Modificado de: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. JAMA 2001;285:2459-2497

5. Conclusiones:

La primera de ellas, es que definitivamente van a haber modificaciones en los lineamientos internacionales, y que si además se sigue la evolución de las Guías del NCEP-ATP que mostramos a continuación, habrá importantes cambios en el abordaje terapéutico de las dislipidemias en los años por venir.

- Definitivamente hay una relación entre los niveles de colesterol y sus fracciones de diferentes lipoproteínas con el incremento en la incidencia de la enfermedad coronaria y aterosclerótica en general.
- No se conoce aún cuál será el límite inferior de colesterol LDL deseado.
- Comienza a dárseles importancia a la lipemia postprandial (Remanentes de quilomicrones) y al colesterol no HDL con valor pronóstico y como meta terapéutica. Así mismo, se considera el tipo de colesterol HDL en cuanto a sus subclases y funcionalidad de las mismas, así como también al tipo de colesterol LDL ya que se busca determinar y atacar terapéuticamente a la fracción B de baja densidad (más oxidable, mayor penetración a pared vascular).
- Aparecen en el arsenal terapéutico terapias novedosas ya mencionadas, con énfasis especial en genética, proteómica, etc.
- Se mantiene el concepto de modificación de estilo de vida como piedra angular del tratamiento.
- Se han comenzado a utilizar COMBINACIONES

de medicamentos para el control del problema, pero, algunas de ellas, como la de Ezetimibe-Simvastatina, se encuentran cuestionadas por los resultados de recientes estudios.

- La tendencia al desarrollo de la polipíldora domina el escenario de las investigaciones en esta patología.
- El tratamiento debe ser individualizado.

REFERENCIAS:

1. Kannel WB; Castelli WP; Gordon T; McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1971;74:1-12
2. Neaton JD; Blackburn H; Jacobs D; et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992;152:1490-1500
3. Carroll MD; Lacher DA; Sorlie PD; et al. Trend in Serum Lipids and Lipoproteins of Adults JAMA 2005;294:1773-1781
4. AHA Statistical Update: Rosamond W; Flegal K; Furie K; et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2008 Update: A Report From The American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008;117:e25-e146
5. Anuario de Mortalidad 2004. Dirección de Información Social y Estadísticas. Ministerio del Poder Popular para la Salud Dirección de Epidemiología. Caracas 2004
6. Murray C, López A. Patrones de Causa de Muerte y Espectro de Enfermedades en 1990 con Proyecciones al 2020. Organización Mundial de la Salud. Génova
7. Grundy SC; Cleeman JJ; Merz NB; et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-239
8. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) JAMA 2001;285:2486-2497
9. Schuster H; Barter P; Stender S; et al. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: measuring effective reductions in cholesterol using rosuvastatin therapy (MERCURY I) study. *Am Heart J* 2004;147(4):705-713
10. AHA/ACC Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(10):2130-2139
11. Nissen SE; Nicholls SJ; Sipahi I; et al. Effect of Very High-Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis: The Asteroid Trial. *JAMA* 2006;295: 1556-1565
12. Libby Peter. The Forgotten Majority: Unfinished Business in Cardiovascular risk Reduction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1225-1228
13. Ingelsson E; Schaefer EJ; Contois JH; et al. Clinical Utility of Different Lipid Measures for Prediction of Coronary Heart Disease in Men and Women. *JAMA* 2007;298:776-785
14. Yusuf S; Hawken S; Lanus f; et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study Investigators) *Lancet* 2004;364:937-952
15. Manninen V; Tenkanen L; Huttunen JK; et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart

- Study . Implications for treatment. *Circulation* 1992;85:37-45
16. Clinical Investigations and Reports: Secondary Prevention by Raising HDL Cholesterol and Reducing Triglycerides in patients with Coronary Heart Disease: The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000;102:21-27
 17. Bloomfield Rubins H; Robins SJ; Collins D; et al. Gemfibrozil for the Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Men with Low Levels of High Density Lipoprotein Cholesterol. *N Eng J Med* 1998;341:410-418
 18. Castelli WP. The new pathophysiology of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;82:60-65
 19. Assman G; Schulte H. The Importance of Triglycerides: Results from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Eur J of Epidemiology* 1992;8 (Suppl 1):99-103
 20. Barter PJ; Cauldfield M; Eriksson M; Et al. Effects of Torcetrapib in Patients at High risk for Coronary Events. *N Engl J Med* 2007;357:2109-2122
 21. Liu J; Cempos CT; Donahue RP; et al. Non-High Density Lipoprotein and Very Low Density Lipoprotein Cholesterol and Their Risk Predictive Values in coronary Heart Disease. *Am J Cardiol* 2006;98:1363-1368
 22. Jones PH; Davidson MH; Stein EA; et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin vs atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152-160
 23. Jacobson TA; role of n-3 fatty acids in the treatment of hipertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Am J Clinical Nutrition* 2008;87:1981S-1990S
 24. Davidson, NH; Sttein EA; Bays, HE; et al. Efficacy and Tolerability of Adding Prescription Omega-3 Fatty Acids 4g/d to Simvastatin 40 mg/d in Hypertriglyceridemic Patients: An 8 Weex, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Clinical Therapeutics* 2007;29(7):1354-1367
 25. Nissen SE; Tsunoda T; Tuzcu EM; et al. Effect of Recombinant ApoA-I Milano on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Coronary Syndromes; A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003;290:2292-2300
 26. Kastelein JJP; Akdim F; Stroes ESG; Et al. Simvastatina with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358:1431-1443
 27. Rosebbo A; Pedersen TR; Boman K; et al. Intensive Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *N Engl J Med* 2008;359 (www.nejm.org September 2, 2008 (10.1056/NEJMoa0804602)

Educación Médica y Globalidad

*Mario J. Patiño Torres **

La salud, como concepto que trasciende los límites geográficos de países, regiones y continentes no es nuevo, pero ha requerido tiempo para que fuese aceptado ampliamente^(1,2). Los médicos como colectivo también son miembros de una comunidad global, y en este momento hay aproximadamente seis millones de médicos en todo el mundo, que prestan sus servicios a más de seis mil millones de habitantes. Esos médicos reciben su educación y entrenamiento en unas 1.800 escuelas (facultades) de medicina a nivel mundial. La globalidad creada por las economías interconectadas y un lenguaje global, por la revolución de las tecnologías de la información y comunicación (TIC), y la velocidad de los desplazamientos, se manifiesta en todos los ámbitos, en el mundo científico, la salud pública, el medio ambiente, la seguridad; la medicina no queda al margen de este fenómeno, por lo que no puede obviarse la búsqueda de una respuesta a la pregunta: ¿Qué clase de médico precisa este mundo globalizado?

La educación médica no escapa a esta tendencia, puesto que, lo que los pacientes esperan de sus médicos no puede depender del lugar donde se hayan formado. Todas las facultades de medicina deben producir médicos capaces de responder a las expectativas de los ciudadanos que solicitan sus servicios, independientemente del lugar del ejercicio profesional. La medicina, sin embargo, tiene la ventaja de haberse considerado a sí misma

como una profesión globalizada, ya que el conocimiento, la investigación y la educación médica siempre han cruzado libremente las fronteras nacionales.

En las últimas dos décadas, diversos grupos, organizaciones e instituciones han hecho recomendaciones para la mejora de la calidad de la educación médica a nivel internacional, reconociendo que el entorno está sometido a rápidos cambios globales, sin una adecuada preparación para asumirlos. En los últimos seis años, los impulsos de globalización se hacen cada vez más evidentes en la educación médica⁽³⁾. Este es un fenómeno lógico, si se tiene en cuenta que la medicina es una profesión en todo el mundo y que, por tradición, la investigación y los conocimientos en el campo de la medicina como expresión de creatividad humana han traspasado las fronteras. En ese sentido, ha sido costumbre que los médicos puedan estudiar y prestar sus servicios en países diversos.

Actualmente, diversos procesos, convenios y tratados multilaterales están abriendo las puertas a la posibilidad de que estudiantes, profesores e investigadores se movilicen por todo el mundo, estimulando el establecimiento de estándares educacionales comunes, el reconocimiento mutuo de calificaciones y la adopción de procesos de certificación, mediante los cuales se permita a los profesionales de la medicina practicar su profesión en sitios distintos de aquél en el que se formaron. En ese escenario y de manera simultánea, tanto los servicios de salud, la práctica de la medicina, como la educación médica están sufriendo cambios profundos.

Dentro de ese proceso en desarrollo, que promueve la

*Presidente de la SVMI

globalidad en la educación médica, se inscriben proyectos e iniciativas como el de la Federación Mundial de Educación Médica (WFME), que desde 1984 desarrolló un Programa de Colaboración Internacional para la Reorientación de la Educación Médica. Los momentos claves de este proceso fueron la Declaración de Edimburgo en 1988⁽⁴⁾, la Asamblea Mundial de la Salud (WHA) y su resolución 42.38 en 1989⁽⁵⁾, las recomendaciones de la Cumbre Mundial en Educación Médica en 1993⁽⁶⁾, y la resolución 48.8 de la Asamblea Mundial de la Salud (WHA) “Reorientación de la Educación Médica y de la Práctica Médica para la Salud para Todos” en 1995⁽⁷⁾. Por su parte, en 1994 la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Educational Council for Foreign Medical Graduates, organizaron conjuntamente en Ginebra un encuentro bajo el lema “Hacia un consenso global sobre la calidad de la educación médica al servicio de las necesidades individuales y de la población”, donde los expertos de 20 países participantes reconocieron la identidad común de muchos de los componentes de la competencia profesional necesarios para todos los médicos, lo que justificaba la búsqueda en consenso de estándares globales para la educación médica.

Se mostraron de acuerdo en que junto a las clásicas competencias (conocimiento de las bases científicas de la medicina y las destrezas clínicas), existían otras que no habían sido hasta entonces reconocidas como tales, habilidades relacionales y de comunicación, capacidad de razonamiento y juicio clínico, aptitud para el trabajo en equipo, principios y conductas éticas, voluntad auto evaluativa y capacidad para el aprendizaje auto dirigido. Este grupo experto predijo la emergencia de un “médico global” en posesión de la competencia necesaria para ejercer en cualquier lugar del mundo, y la inevitable necesidad de crear un mecanismo internacional de certificación para los médicos que garantizara un núcleo de la competencia profesional universal; así como la conveniencia de establecer mecanismos de acreditación internacional de las facultades de medicina. En este sentido, ha sido importante la activa participación de la Asociación Europea para la Educación Médica (AMEE).

Como producto de múltiples esfuerzos, un evento más reciente y de gran significación para la educación médica, fue la presentación por parte de la Federación Mundial de Educación Médica de la trilogía “Estándares

Globales en Educación Médica para la Mejora de la Calidad” en la Conferencia Mundial “Estándares Globales en Educación Médica para una mejor Asistencia Sanitaria” (Copenhague Marzo, 2003)⁽⁸⁻¹⁰⁾. Se trata de un proyecto iniciado en 1998 para la definición de los estándares globales en la educación médica de grado, postgrado y el desarrollo profesional continuo (DPC). La Declaración de Granada sobre Educación Médica, firmada en octubre del año 2001 a instancias de la Sociedad Española de Educación Médica por las Facultades de Medicina Españolas y la Federación Panamericana de Facultades y Escuelas de Medicina (FEPAFEM) por las Facultades de Medicina de América Latina, constituyó un buen ejemplo del éxito en el proceso de implementación e implicó un compromiso en el desarrollo de la educación médica basándose en los estándares de calidad de la WFME.

En el marco de la Declaración de Granada⁽¹¹⁾, se consideró a la educación médica como un instrumento para la globalidad y de carácter esencial para modelar el ejercicio de la medicina en los nuevos contextos, orientado hacia la satisfacción de las necesidades sociales en materia de salud y asumiendo las facultades de medicina la responsabilidad que les corresponde en el servicio al ciudadano y a la sociedad, formando graduados de calidad, altamente calificados desde un punto de vista científico y técnico pero, también capacitados humana, social y éticamente para hacer frente a los retos que presenta la práctica médica en un mundo globalizado, preservando además la identidad y la heterogeneidad que requiere la división geopolítica.

Con el programa de Estándares Internacionales en Educación Médica, la WFME pretende promover los más altos estándares científicos y éticos en educación médica, proponiendo nuevos métodos de aprendizaje, nuevos instrumentos institucionales, y una estrategia innovadora de la educación médica, como mecanismo para la mejora de la calidad en un contexto global, aplicable por todas las instituciones responsables de la misma y en todos los programas a lo largo del *continuum* de la educación médica. La comunidad médica es, por principio, globalmente móvil, y por lo tanto los estándares de la WFME deben jugar un papel fundamental en el mantenimiento de buenas bases educativas de los médicos emigrantes. Este programa internacional tuvo precedentes regionales en el desarrollo de estándares curriculares, como el Proyecto Educación Médica en las

Américas (EMA) de la Federación Panamericana de Facultades y Escuelas de Medicina (FEPAFEM)⁽¹²⁾ y el Proyecto de Reorientación de la Educación Médica (ROME) en el Sudeste Asiático⁽¹³⁾.

Por otra parte, y como respuesta también a la globalidad creciente y a la mayor interacción entre los médicos de muchos países del mundo, se desarrolla el proyecto del Instituto Internacional para la Educación Médica/ Institute for International Medical Education (IIME), sobre el desarrollo de un panel de capacidades mínimas globales, que representen los requisitos básicos esenciales que todos los médicos deben tener, ante la apreciada necesidad de identificar un grupo de capacidades globales mínimas que definan lo que es un médico sin tener en cuenta su lugar de formación^(14,15).

Independientemente del lugar donde se haya graduado un médico, éste debe poder reconocerse como tal y ser diferenciable de cualquier otra profesión del área de la salud de otra área. La medicina es una profesión global, y es necesario identificar los rasgos competenciales que la caracterizan.

Este proyecto, todavía en proceso, del Instituto Internacional para la Educación Médica/ Institute for International Medical Education (IIME) sobre los Requisitos Globales Mínimos Esenciales (RGME) para la educación médica de grado, está dirigido hacia la comunidad de las facultades de medicina de todo el mundo. El IIME asume este reto desde una perspectiva sin fronteras, considerando que el proceso de la globalidad ha convertido en asunto urgente la tarea de definir las capacidades esenciales que requieren los médicos en este cambio de época, porque aunque a primera vista todos los currícula parecen similares, en realidad hay gran variación entre sus elementos.

Para ello, el Instituto Internacional para la Educación Médica, creado en 1999 por el China Medical Board of New York, Inc, a través de su Comité Central desarrolló el concepto de “Requisitos Globales Mínimos Esenciales” (RGME) y definió un conjunto de capacidades mínimas, aplicables en todo el mundo. En esta iniciativa, asumieron con claridad que la definición de tales capacidades mínimas como resultado del proceso de la educación médica tendrían implicaciones significativas para los currícula en las facultades de medicina; quienes quisieran obtener en ellas su grado, deberían

demostrar la competencia profesional, que a su vez asegurase un adecuado nivel en la calidad de sus servicios, acompañado de los valores profesionales. Lo que se busca es que los graduandos sean capaces de integrar la atención de la persona enferma, la prevención y la promoción de la salud, además de poder trabajar en equipos interdisciplinarios; también deben ser capaces de educar, aconsejar y guiar a los pacientes, familias y a la comunidad en las cuestiones relacionadas con la salud, la enfermedad, los factores de riesgo y los estilos saludables de vida. Deben tener la capacidad para adaptarse a los cambios en la presentación de las enfermedades, a los nuevos requisitos y condiciones de la práctica médica, a la tecnología de la información y comunicación aplicadas a la medicina, a los avances de la ciencia y a los cambios en los sistemas de salud, pero siempre manteniendo los más elevados estándares en la ética y valores de la profesión.

El Comité Central del Instituto para la Educación Médica Internacional (IIME), a través de un proceso de revisión de la literatura en educación médica y las experiencias aportadas por expertos, definió las áreas de competencia mínimas esenciales agrupándolas en siete dimensiones:

1. Valores, actitudes, conductas y ética profesional.
2. Bases científicas de la medicina.
3. Habilidades clínicas.
4. Habilidades relacionales o comunicacionales.
5. Salud poblacional y sistemas sanitarios.
6. Gestión de la información.
7. Pensamiento crítico e investigación.

Cada dimensión y sus dominios se justifican en este proyecto por las exigencias que imponen los nuevos contextos de la sociedad del conocimiento y la globalidad. La formación en valores y la conducta ética constituyen un elemento esencial, entendiendo que el ejercicio de la medicina es algo más que un ejercicio de alta complejidad técnica. Se deben tener las destrezas para afrontar los rápidos avances científicos, incorporar el uso de las nuevas tecnologías de la información y la comunicación, los cambios organizativos y las limitaciones económicas, sin perder los valores tradicionales que han dirigido la profesión durante milenios. Se necesitan las destrezas para una buena comunicación que permita comprender el contexto, valores, creencias y cultura del paciente, al cual se deberá aconsejar, cuando no educar acerca de sus enfermedades, tratamientos, factores de riesgo o estilos de vida saludables. Dadas las epidemias

globales como el SIDA, el tabaco o la violencia, se precisan las destrezas y los conocimientos para tratar con la salud de las poblaciones, para trabajar en equipo con otros profesionales a fin de promover, mantener e recuperar la salud de la población. Estos esfuerzos deben llevarse a cabo en el contexto de unos sistemas sanitarios complejos, que deben entenderse en su funcionamiento y estructura, así como sus fundamentos legales y limitaciones económicas. El pensamiento crítico y las destrezas en investigación biomédica, son herramientas esenciales para generar y valorar críticamente el conocimiento, la tecnología y la información.

En este proyecto del IEM, el concepto de “requisitos esenciales” no implica la uniformidad global de los currícula ni de los procesos educacionales en medicina; tampoco son estos requisitos esenciales una amenaza contra el principio fundamental de que la educación médica debe identificar las necesidades específicas sociales y culturales en el contexto donde el médico se forma y donde va a ejercer, para responder a esas necesidades. Al tratar de cumplir con los “requisitos globales mínimos esenciales” las escuelas de medicina adoptarán cada una su propio diseño curricular. En ese sentido, los “requisitos esenciales” están planteados sólo como el núcleo de un currículo médico, asumiendo que cada país, región y escuela de medicina tiene sus propios requerimientos, que deben incorporarse al currículo particular. Esto significa que el programa educacional de cada escuela de medicina debe ser diferente, conservando un núcleo común y abriendo así el camino para una educación médica orientada hacia la obtención de capacidades demostrables.

Por otra parte, a pesar de que en el campo de la medicina las actividades docentes son menos consideradas que otras actividades como la investigación básica y clínica, la implicación progresiva de los profesores en la investigación educativa para la generación y búsqueda de la mejor evidencia en educación médica, es una vía en desarrollo que ha contribuido al evidente crecimiento que ha tenido la educación médica como disciplina en las últimas décadas, resultando en una profusa investigación en educación y en sus publicaciones. Todo esto, ante la necesidad de dar respuesta a las exigencias de los contextos emergentes.

Sin embargo, tradicionalmente, la ciencia de la educación ha estado gobernada por la tradición y la intuición,

existiendo la creencia general de que las pruebas o evidencias para aceptar o rechazar diferentes modelos educativos no existen, al relacionarlo con los problemas de la medida y la causalidad de la investigación en educación, problemas que también se presentan, aunque con menos frecuencia, en ciencias de la salud. Demostrando que, comparada con las ciencias de la salud, la educación se enfrenta a problemas de similar complejidad.

Ante estas consideraciones, con la experiencia favorable de la Medicina Basada en Evidencia en el campo de la medicina clínica (MBE) y con los mismos principios, se encuentra en desarrollo desde 1999 el proyecto internacional colaborativo conocido como Educación Médica basada en la Mejor Evidencia (Best Evidence Based Medical Education (BEME)⁽¹⁶⁾. La colaboración BEME esta constituida por un grupo de instituciones internacionales, como la Asociación Europea de Educación Médica (AMEE), que están comprometidas con la promoción de la educación médica basada en la mejor evidencia a través de: desarrollar a nivel internacional el concepto de BEME como parte integral de la cultura de la educación médica; definir las necesidades del profesor/a de medicina en términos de ayudarles a vincularse a BEME; la difusión de la información que permite a profesores, escuelas y facultades de medicina y todas las instituciones vinculadas con la educación médica tomar decisiones en base de la mejor evidencia disponible; la producción de revisiones sistemáticas apropiadas en educación médica que reflejen la mejor evidencia disponible y resuelvan las necesidades del usuario; considerar el tipo de infraestructura necesaria para apoyar el desarrollo de la educación médica; proporcionar programas de entrenamiento para los revisores y para todos aquéllos que interpretan e implementan las revisiones. Así, la adopción de la Educación Médica basada en la Mejor Evidencia sólo requiere que el profesor sea capaz de apreciar la mejor información disponible y tomar sus decisiones en base a ella, lo cual representa una actitud mental.

En definitiva, la educación médica y los sistemas de salud a nivel mundial, se encuentran actualmente insertos en un conjunto de procesos de cambio que caracterizan a la sociedad del siglo XXI. Los procesos de tipo social y cultural, organizativos, tecnológicos y políticos están suponiendo nuevos retos, a la vez que nuevas oportunidades para la formación profesional de hoy y del futuro. Mientras que por un lado se refuerza la apro-

ximación de la lucha contra la enfermedad, por el otro se amplía el concepto de salud incorporando las nociones de calidad de vida, resultando en nuevas demandas orientadas más allá que a la mera ausencia de enfermedad. Por otra parte los procesos organizativos más relevantes están centrados en la creciente tensión entre los modelos de gestión propios de la sociedad industrial con modelos propios de la sociedad de conocimientos, siendo los procesos más destacados, la vertiginosa configuración de una sociedad global con rápidos flujos de información y personas que acentúa la transmisión global y el impacto de las enfermedades; el aumento de la facilidad para obtener y transmitir información a través de Internet, que resulta en un ciudadano con más conocimientos y más propenso al auto cuidado, a la vez que abre vías a nuevas formas de realización de la práctica médica basada en la TIC⁽¹⁷⁾. Para la comunidad de la educación médica el reto consiste en aprovechar la oportunidad y utilizar la globalización como instrumento para la mejora de la calidad y de la competencia profesional⁽¹⁸⁾.

Ante estas exigencias para la educación del médico, estamos en condición de reconocer que el contenido curricular y los métodos no son más que medios, sin negar su importancia como elementos fundamentales del currículum para alcanzar las metas. Y la meta que se quiere alcanzar es la de un profesional capaz de ejercer bien su profesión, un profesional competente, lo cual implica un cambio de paradigma, hacia una educación basada en la competencia profesional como desarrollo de capacidades, y que además contenga los valores de la profesión como el humanismo y el profesionalismo. Todo esto, nos plantea la necesidad de la búsqueda y el desarrollo de proyectos de presente y de futuro que nos permitan participar y responder de forma coherente a las exigencias de una sociedad cambiante.

REFERENCIAS:

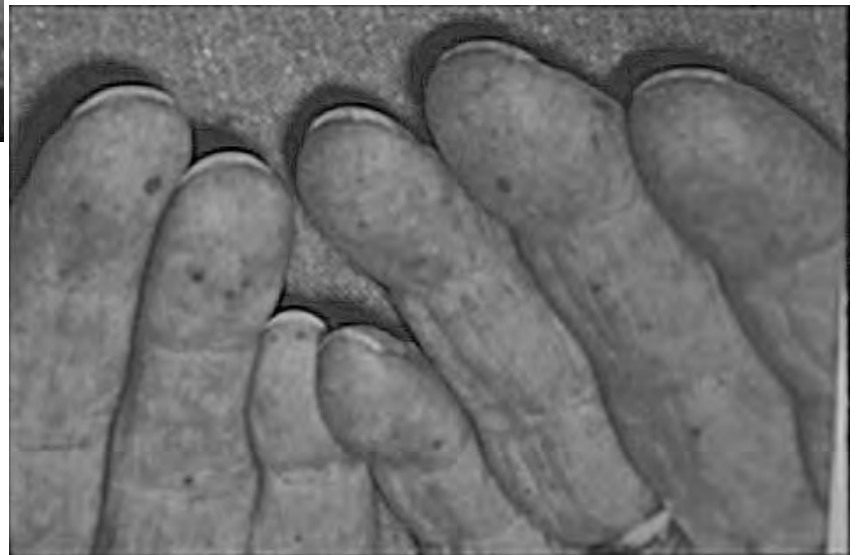
- Schwarz R, Wojtczak A. Global minimum essential requirements: a road towards competence-oriented medical education. *Medical Teacher*. 2002; 24(2):125-129.
- Simpson J, Furnace J, Crosby, J. et al. The Scottish doctor—learning outcomes for the medical undergraduate in Scotland: foundation for competent and reflective practitioners. *Medical Teacher*. 2002; 24(2): 136-141.
- Global Minimum Essential Requirements in medical education. Core committee, Institute for International Medical Education, White Plains, New York, USA. *Medical Teacher*. 2002; 24 (2): 130-155.
- World Federation for Medical Education. The Edinburgh Declaration. *Lancet*. 1988; 8068: 464.
- World Health Assembly. WHA Resolution 42.38. WHO, Geneva, 1989.
- World Federation for Medical Education. Proceedings of the World Summit on Medical Education. *Medical Education* 1994, 28 Suppl 1.
- World Health Assembly. Reorientation of Medical Education and Medical Practice for Health for All. WHA Resolution 48.8. WHO, Geneva, 1995.
- Karle H. Impacto del programa Estándares Globales de la WFME. *Educación Médica*. 2004; 7 Suppl 2; S3-S4.
- World Federation for Medical Education Task force (2000). Defining international standards in basic medical education. Report of a Working Party, Copenhagen 1999. *Medical Education*. 2000; 34(8): 665-675.
- WFME. WFME Global standards in medical education: status and perspectives following the 2003 WFME World conference. *Medical Education*. 2003;37:1050-1054.
- Declaración de Granada sobre estándares en la Educación Médica de Pregrado. Granada, octubre de 2001. *Educación Médica*. 2002; 5:3-5.
- Panamerican Federation of Associations of Medical Schools. *Medical Education in the Americas: Final Report of the EMA Project*. PAFAMS, Caracas. 1990; 18.
- Uton M. Medical education reform in South-East Asia: WHO perspectives. *Medical Education*. 1996; 30:397-400.
- Schwarz M. Globalization and medical education. *Medical Teacher*. 2001; 23(6): 533-534.
- Stern D, Wojtczak A, Schwarz M R. The assessment of global minimum essential requirements in medical education. *Medical Teacher*. 2003; 25 (6): 589-595.
- Hart I. Best Evidence Medical Education (BEME). Editorial. *Medical Teacher*. 1999; 21 (5): 453-454.
- Rodríguez J. Redefiniendo la profesión: los médicos de Barcelona en el nuevo milenio. *Educación Médica*. 2004; 7 (1): 2-8.
- Harden R, Crosby J, Davis M, PW Howie P, Struthers A. Task-based learning: the answer to integration and problem based learning in the clinical years. *Medical Education*. 2000; 34: 391-397.
- Carraccio C, Wolfsthal S, Englander R, Ferentz K, Martin C. Shifting Paradigms: from Flexner to competencies. *Acad Med*. 2002; 77: 361-7.
- Walton H, Matthews M. Essentials of problem-based learning. *Medical Education*. 1989; 23:542-558.

Lepra Lepromatosa - Síndrome de Osler-Weber - Rendu

Juan José Daza



**Nº 1: Lepramatosa en un hombre con
nódulos, placas e hipopigmentación en el dorso
de ambas manos**



**Nº 1: Lepramatosa en un hombre con
nódulos, placas e hipopigmentación en el dorso
de ambas manos**

* MASVMI, Hospital Militar "DR. Carlos Arvelo, Caracas"

Uso de ácidos grasos poliinsaturados (omega 3) en pacientes con dislipidemia o con prueba alterada de la tolerancia a las grasas

Kati Lozano, María Gabriela Troncone, Carlos Oberto, Alberto Paiva, Arístides Colmenares *

RESUMEN:

Introducción: Las enfermedades cardiovasculares representan la primera causa de muerte a nivel mundial, y uno de los principales factores de riesgo para dicha enfermedad, es la dislipidemia. **Métodos:** Se realizó un estudio aleatorio, prospectivo, ciego simple, tipo caso control, de seis meses de duración, con individuos mayores de 18 años, donde se seleccionaron, posterior a la aplicación de los criterios de exclusión, 29 pacientes para el grupo "A" o grupo dislipidemia, (colesterol LDL y triglicéridos en ayunas moderadamente altos) y 13 pacientes para el grupo "B" o con prueba tolerancia a las grasas alterada (PTGA). El grupo experimental recibió tratamiento con Omega 3 y dieta, y el grupo control sólo recibió dieta con mediciones de triglicéridos y colesterol total y fraccionado, al inicio (0), a los 30 y 45 días; y determinación de lipemia postprandrial en el grupo con PTGA al inicio (0) y 45 días. **Resultados:** En el grupo experimental de dislipidemia se obtuvo reducción de todas las variables evaluadas con una $p \leq 0,05$, siendo estos hallazgos estadísticamente significativos. En el grupo con PTGA hubo reducción del valor de triglicéridos a las 6 y 8 horas posterior a la prueba, colesterol VLDL a las 8 horas y descenso del valor de circunferencia abdominal con $p \leq 0,05$. **Conclusión:** La combinación de ácidos grasos omega-3 y dieta, reduce el valor del colesterol total y fraccionado, así como de

triglicéridos en pacientes con dislipidemia, al igual que tiene un efecto favorable en la concentración postprandrial de triglicéridos en pacientes con PTGA.

Palabras clave: Ácidos grasos poliinsaturados, omega 3, dislipidemia, prueba de tolerancia a las grasas

ABSTRACT:

Background: Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide, and one of the risk factors for this disease is dyslipidemia. **Methods:** A randomized prospective, single blind, case-control type study, with a six months duration, was done. The sample was of 42 patients, divided in two groups: 29 patients for group "A" or group of dyslipidemia (LDL cholesterol and Triglycerides fasting moderately high) and 13 patients for group "B" or Abnormal Fat Tolerance. The experimental group was treated with polyunsaturated fat acids (Omega 3) and diet, and the control group was treated with diet only. Measurements of total cholesterol and triglycerides were done on days 0, 30 and 45. Postprandial lipemia was measured in group B on 0 and 45 days. **Results:** In the experimental group (dyslipidemia) all values were reduced ($p \leq 0.05$). In the group with altered tolerance test there was a reduction of triglycerides at 6 and 8 hours after the test, VLDL cholesterol at 8 am and a final lower abdominal circumference with $p \leq 0.05$. **Conclusion:** The combination of omega-3 fatty acids and diet reduces the total cholesterol and triglycerides as well as their fractions in patients with dyslipidemia, and also have a favourable effect on the concentration of postprandial triglycerides in patients with evidence of abnormal fat tolerance test.

* Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo", Caracas- Venezuela.

Key words: *Omega-3, dyslipidemia, abnormal fat tolerance test.*

INTRODUCCIÓN:

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) representan la primera causa de muerte a nivel mundial, la Organización Mundial de la Salud (OMS) determinó que para el año 2005 fallecieron 17,3 millones de personas por esta causa, de las cuales 50% tenían infarto del miocardio y 33% accidentes cerebrovasculares⁽¹⁾.

La detección temprana de la dislipidemia, su control y tratamiento son objetivos principales, tanto en la prevención primaria como secundaria de las enfermedades cardiovasculares⁽²⁾.

Recientemente se ha demostrado que individuos normolipémicos con enfermedad coronaria, poseen niveles mayores de remanentes de quilomicrones en comparación con individuos sanos normolipémicos. Estudios en los que se midió el grosor de las arterias coronarias mediante ultrasonido, mostraron la existencia de correlación entre la magnitud del nivel de triacilglicéridos (TG) en el período postprandial y el grosor de pared de la arteria coronaria. Todos estos estudios aportan datos en apoyo de que la aterogénesis es básicamente un proceso postprandial⁽³⁾.

Por ello, se ha postulado que el estado postprandial es aterogénico debido a la existencia de lipoproteínas ricas en TG. Probablemente este riesgo se deba, en parte también, a un desequilibrio en la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en el hígado y a un retardo en el aclaramiento de éstas partículas, lo que produce un aumento de su permanencia. Este fenómeno se conoce como *lipemia postprandial*⁽³⁾.

La lipemia postprandial (LP) se refiere entonces, a un incremento exagerado en plasma de las concentraciones de triglicéridos, como consecuencia del aumento en el tiempo de residencia de estas lipoproteínas transportadoras⁽⁴⁾ por existir trastornos en su metabolismo, y alteración de la *lipoprotein* lipasa (LPL), luego de la ingestión de una comida rica en grasa.

La indicación para realizar la prueba de tolerancia a las grasas (PTG) es en individuos con factores de riesgo cardiovascular y valores de triglicéridos normales⁽⁴⁾. La cantidad de grasa sugerida para la prueba es de 60 a 75

gramos por m² de superficie corporal. Además, existen pruebas en las cuales se administra, vía endovenosa, una emulsión artificial de triglicéridos y se calculan alícuotas de sangre cada intervalo de tiempo. Esta prueba es útil en pacientes que no se pueden someter a las pruebas orales por problemas de absorción intestinal. La concentración de triglicéridos a las 6 y 8 horas posterior a la ingesta de grasa, menor de 200 mg/dL, es considerada normal. Se habla de intolerancia a las grasas, con valores entre 200 y 270 mg/dL, mientras que niveles mayores 270 mg/dL, se define como lipemia post-prandial⁽⁵⁾.

Yongsoon Park y William Harris, demostraron que los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) omega 3, en dosis de 4 g/día, reducen la concentración postprandial de triglicéridos por disminución de la producción y aumento del clearance de quilomicrones, después de cuatro semanas de administración. En este estudio se demostró que el suplemento de omega 3 reduce los triglicéridos postprandiales y las concentraciones de apolipoproteína B (apo B), apo B-48 y apo B-100, en 16% (p=0,08), 28% (p<0,001) y 24% (P<0,01) respectivamente. Además, reduce el tiempo de fragmentación de quilomicrones y el diámetro de las partículas. Así mismo, incrementa la actividad de la pre-heparina lipoprotein-lipasa (LPL) durante el estado postprandial, sin efecto post heparina LPL o actividad de la lipasa hepática⁽⁶⁾.

Los AGPI omega-3 se encuentran principalmente en los pescados aceitosos (caballa, arenque y salmón) y aceites de pescado⁽⁷⁾. Esto se debe, a que la fuente primaria de AGPI omega-3 es la gran diversidad de microorganismos e invertebrados que forman el fito y zooplancton marino. Estos pueden elongar y desaturar el ácido linolénico (ALN) transformándolo, a través de una serie de intermediarios, en ácido eicosapentanoico (EPA) y posteriormente en ácido docosahexanoico (DHA), que se transfiere, vía cadena alimenticia, a peces, crustáceos y mamíferos. Mientras mayor es el contenido de grasa de estos animales, mayor es el contenido de EPA y DHA de su carne y en el aceite que se obtiene de ellos⁽⁸⁾.

El EPA se acumula principalmente en el tejido adiposo, mientras que el 90% o más del DHA, constituye el tejido nervioso y cerebro de estos animales, principalmente en la forma de fosfatidil serina y fosfatidil etanolamina. De esta manera, peces como atún, caballa, sardina, jurel, salmón y la anchoa,

constituyen importantes fuentes de EPA y DHA⁽⁷⁾.

Estudios recientes tratan de explicar los mecanismos básicos por los cuales los AGPI omega-3 ejercen efectos beneficiosos en la promoción de la salud y disminuyen el riesgo de ciertas enfermedades, como reducción de los niveles de triglicéridos y VLDL en ayunas, a menudo acompañada por un incremento moderado de la lipoproteína de alta densidad (HDLc); además parecen atenuar la respuesta postprandial de triglicéridos. También se les atribuye un efecto inhibitorio sobre la aterosclerosis y sobre la inflamación por inhibición de la proliferación de células del músculo liso vascular, síntesis de eicosanoides con menor potencial inflamatorio y expresión reducida de moléculas de adhesión celular⁽⁹⁾.

La limitada capacidad del ser humano de sintetizar EPA y DHA a partir de su precursor natural, el ácido alfa-linoleico (ALA), hacen que el aporte de los mismos, deba ser de forma exógena⁽¹⁾. Esta capacidad limitada se debe a que en el ser humano no se pueden sintetizar ácidos grasos cuyos enlaces dobles están más allá del noveno átomo de carbono, a partir del extremo carboxilo del ácido graso.

El estudio clínico prospectivo más grande que probó la eficacia de los ácidos grasos omega-3 para la prevención secundaria de enfermedad cardíaca isquémica (ECI), fue el GISSI.⁽¹⁰⁾ En base a ello, la Asociación Americana del Corazón (AHA), recomienda que los pacientes con ECI consuman aproximadamente 1 g/día de EPA + DHA, y en ausencia de ésta enfermedad, consuman aceite de pescado al menos 2 veces a la semana⁽¹¹⁾.

Se debe tener presente, que la ingesta de altas dosis de AGPI puede resultar dañina, porque son intrínsecamente inestables y requieren de la presencia de agentes antioxidantes. La oxidación de estos ácidos grasos puede ocurrir por almacenamiento prolongado y/o defectuoso o por inadecuada dosificación de los antioxidantes⁽¹⁾.

Debido a la gran importancia de la dislipidemia y de la intolerancia a los triglicéridos como factores de riesgo cardiovascular, es importante realizar trabajos de investigación que demuestren la existencia de fármacos, que al ser administrados, no sólo eviten eventos vasculares cardíacos o cerebrales, resultado de enfermedades arteriales preexistentes, sino que logren

prevenir o retardar la aparición de la aterosclerosis.

HIPÓTESIS:

Si los AGPI omega 3 intervienen en el metabolismo hepático de los triglicéridos, entonces además de disminuir triglicéridos y VLDL y aumentar HDL, mejorarán la respuesta postprandial a los triglicéridos en pacientes con PTGA.

OBJETIVOS:

Generales:

- Establecer el efecto de los AGPI omega 3, en la reducción del colesterol y triglicéridos en pacientes con dislipidemia.
- Determinar la respuesta postprandial a los triglicéridos en pacientes con PTGA.

Específicos:

- Determinar el efecto de los ácidos grasos omega 3 en los niveles de HDLc.
- Evaluar el efecto de los ácidos grasos en los niveles de VLDL.
- Calcular la razón entre el número de pacientes que tengan PTGA con valores de triglicéridos normales en ayunas.

MÉTODOS:

Se realizó un estudio aleatorio, prospectivo, ciego simple, tipo caso control, con 42 pacientes, entre los meses de marzo y septiembre del 2007. La muestra consistió en pacientes voluntarios, que acudieron a la consulta externa del Servicio de Medicina Interna, Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo", y a los cuales se les indicó tratamiento con ácidos grasos omega 3, durante 45 días.

Criterios de inclusión:

- Pacientes de uno u otro sexo, mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus (DM) e hipertensión arterial (HTA) controlados. Valores de hemoglobina glicosilada < 6%.
- Pacientes obesos y/o sedentarios.
- Pacientes con: Niveles de colesterol total en ayunas entre 200 y 239 (moderadamente alto), colesterol LDL en ayunas entre 130 y 159 (moderadamente alto), triglicéridos entre 150-199 (moderadamente alto) o valores de triglicéridos en ayunas normales y con PTGA.

Criterios de exclusión:

- Tratamiento con hipolipemiantes, esteroides,

USO DE ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS (OMEGA 3)

antipsicóticos atípicos, tiazídicos, betabloqueantes, ACO, ASA, warfarina, clopidogrel y antiinflamatorios no esteroideos.

- Pacientes con enfermedades hematooncológicas, autoinmunes o enfermedad renal crónica.
- Asma bronquial moderada persistente.
- Pacientes con cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular o trastornos del ritmo cardíaco.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Pacientes con trastornos de coagulación o trombocitopenia.

Mediciones:

A todos los pacientes se les midieron los niveles de triglicéridos y colesterol con sus fracciones en ayunas, y luego se dividió la muestra, al azar, en 2 grupos:

A) Grupo caso o experimental: Conformado por pacientes con niveles de triglicéridos y colesterol total y fraccionado, moderadamente altos o PTGA, a quienes se les administró 1 gr/día de omega 3 (EPA+DHA) por 45 días, con mediciones de los niveles lipídicos a los 0, 30 y 45 días para el grupo con colesterol total y fraccionado y triglicéridos en ayunas moderadamente altos, y determinación de la lipemia postprandial a los 0 y 45 días para el grupo con PTGA.

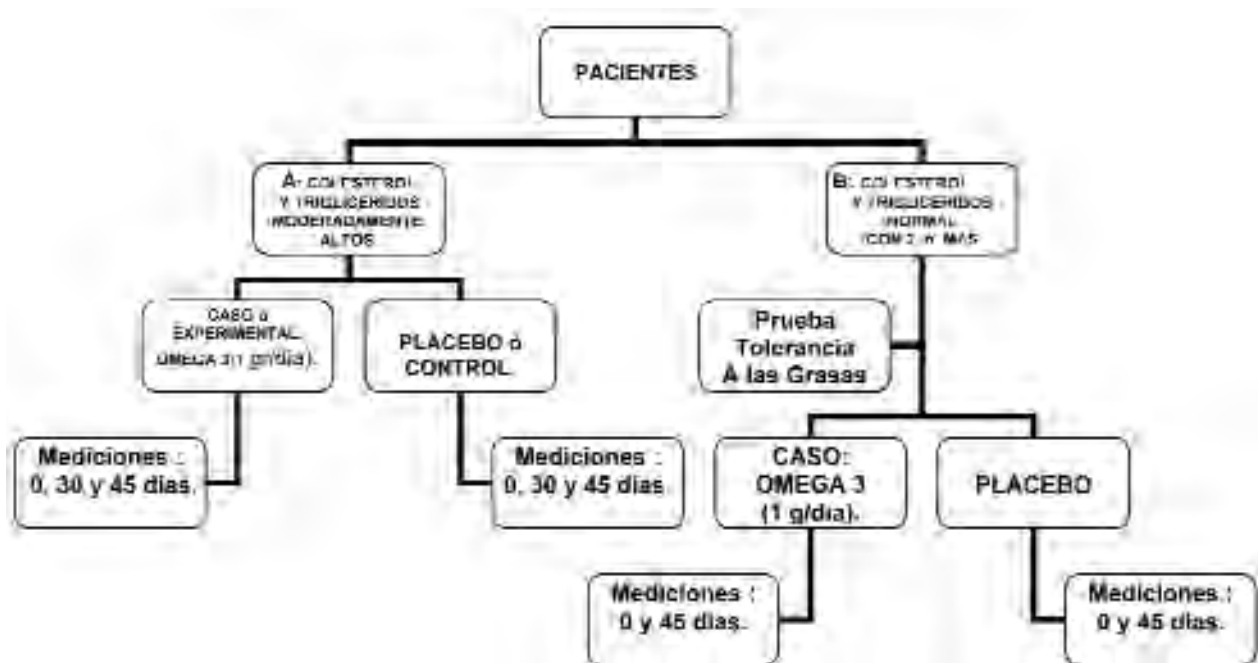
B) Grupo placebo: Constituido por pacientes con las mismas características, a los que sólo se les administró placebo, un compuesto sin principio activo, preparado por el Departamento de Fórmulas Magistrales de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela. (ver esquema).

A ambos grupos se les prescribió una dieta elaborada y controlada en el Departamento de Nutrición y Dietética de Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”.

Análisis estadístico:

Las variables cuantitativas basales son descritas a través de la media (\bar{x}) y su desviación estándar (DS), las cuales serán agrupadas en tablas de distribución de frecuencias, y las diferencias en ambos grupos serán comparadas a través de la diferencia de sus medias muestrales, utilizando la prueba t de student pareada y no pareada para 2 colas con $p < 0.05$. Para verificar el grado de las variables lipídicas sanguíneas (Colesterol, VLDL, TG y elevación de HDL en el grupo dislipidemia), serán comparados a través de la prueba t pareada para 2 colas, con $p < 0.05$, en los días 0, 30 y 45 en el grupo dislipidemia y en los días 0 y 45, para el grupo con PTGA. Los datos fueron tabulados en la base de datos del programa Microsoft® Office Excel 2007 y SPSS® versión 13.

Esquema



Aspectos éticos:

El protocolo de estudio fue aprobado por el comité ético de la institución y se obtuvo consentimiento informado de cada paciente antes de su inclusión en el estudio.

RESULTADOS:

Los 29 pacientes correspondientes al grupo dislipidemia, fueron distribuidos al azar, en 2 grupos. El grupo experimental o caso, con 18 pacientes, que recibió dosis diaria oral de 1g de omega 3, además de la dieta, y el grupo placebo, con un total de 11 pacientes, sólo recibió dieta. Las características basales del grupo dislipidemia se ven en la tabla N° 1:

Tabla N° 1 Características basales de la muestra. Grupo Dislipidemia.		
Grupo	(caso)	(control)
N	18	11
♀	12	7
♂	6	4
Edad (años)	50,22 ± 9,56	47,54 ± 16,0
Peso (Kg.)	75,96 ± 11,51	83,57 ± 17,2
Talla (cm.)	161 ± 6	164 ± 7
Circunferencia abdominal (CA)	90,03 ± 10,53	98,13 ± 10,2
IMC	24,67 ± 3,39	25,34 ± 4,67
Colesterol total	213,61 ± 17,33	200,45 ± 24,63
HDL*	36,56 ± 17,33	48,36 ± 11
LDL	130,28 ± 24,66	122,45 ± 26,67
VLDL	37,98 ± 6,21	34 ± 9,05
Triglicéridos	197 ± 18,87	167 ± 48,88

*p<0,05

El mayor porcentaje de pacientes incluidos correspondió al sexo femenino (65,51 %), que al masculino (34,48 %). En cuanto a la distribución según edad, se observó que el mayor número de pacientes evaluados pertenece al rango entre 30 y 39 años (27,59%) y al grupo de 60 o más años de edad, con un

total de 8 pacientes. Así mismo, hubo 6 pacientes (20,68%) entre 40 - 49 años y 7 pacientes, entre 50 - 59 años (24,13%).

Cuando se comparan las variables peso, CA, IMC, colesterol total y fraccionado y niveles de triglicéridos, a los 0, 30 y 45 días en el grupo experimental y control de dislipidemia, se puede evidenciar que hubo una reducción estadísticamente significativa con $p \leq 0,05$, en el grupo experimental, al final del estudio.

Al evaluar los valores promedio de triglicéridos a los 0, 30 y 45 días, se observa que aun cuando el valor basal de éstos en el grupo experimental fue mayor (197 mg/dL) con respecto al grupo control (167 mg/dl), hubo una reducción estadísticamente significativa con una $p \leq 0,05$ en el grupo experimental, al final del estudio (165,9 mg/dL). (Gráfico N° 1).



Igualmente, al evaluar los valores de colesterol total, basal, a los 30 y 45 días, en el grupo experimental y control, se observa que en el primer grupo hubo una disminución estadísticamente significativa, con una $p \leq 0,05$ al final del estudio, con un valor final de colesterol de 178,39 mg/dL, siendo de 205,27 mg/dL para el grupo control. (Gráfico N° 2)

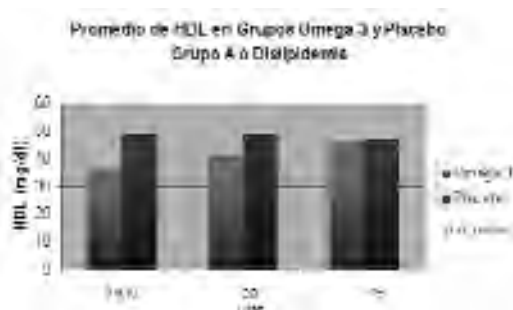


Como se comentó anteriormente, al analizar las

USO DE ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS (OMEGA 3)

características basales de ambos grupos, experimental (A) y control (B), se observa que se asemejan en casi todas las variables evaluadas, excepto en los niveles de colesterol HDL; sin embargo, al final del estudio se demuestra un mayor aumento de dicha variable en el grupo experimental, obteniéndose valores de p estadísticamente significativos ($p \leq 0,05$). (Gráfico N° 3).

Gráfico N° 3



Igualmente al final del estudio (45 días), en el grupo experimental también hubo reducción de los niveles de LDL colesterol, con respecto al control basal, obteniéndose una p estadísticamente significativa ($p 0,02$). (Gráfico N° 4).

Gráfico N° 4

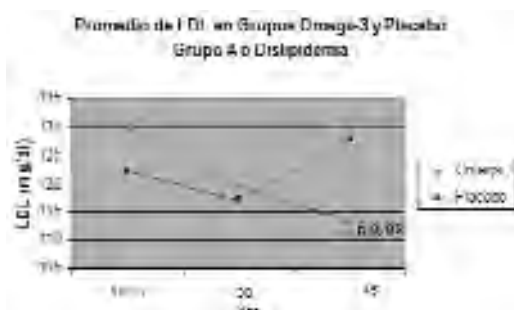


Tabla N° 2. Promedio de peso, índice de masa corporal y circunferencia abdominal en el Grupo Experimental. Grupo Dislipidemia

VARIABLE	0 días	30 días	45 días	p
Peso	75,96 Kg	74,17 Kg	72,7 Kg	0,001
IMC	24,67 Kg.m-2	24,1 Kg.m-2	23,5 Kg.m-2	0,006
Circunferencia abdominal	90 cm	89,2 cm	88,5 cm	0,006

Así mismo, al comparar los valores de VLDL a los 0, 30 y 45 días en los grupos experimental (A) y control (B), se observa que hay una clara reducción en el grupo A, siendo estadísticamente significativa con $p 0,04$, a diferencia del grupo control, donde no hubo variación de las cifras en el tiempo.

Por otra parte, aun cuando en nuestro estudio no era uno de los objetivos evaluar el efecto de los ácidos grasos omega-3 en el peso, índice de masa corporal (IMC) y circunferencia abdominal (CA), al final del mismo logramos obtener una disminución importante en estas tres variables en el grupo experimental, incluso a los 30 días de iniciado el tratamiento, siendo estos resultados estadísticamente significativos con $p \leq 0,05$. (Tabla N° 2).

En cuanto a los efectos adversos, sólo 6 pacientes del grupo de dislipidemia no completaron el estudio (66,66 % por cumplimiento inadecuado y 33,33 % por síntomas gastrointestinales, intolerancia al sabor del pescado).

En el grupo al cual se le realizó lipemia postprandial al inicio, se incluyeron 18 pacientes que tenían triglicéridos en ayunas normales, y de ellos, 15 resultaron con PTGA (83,33%), siendo divididos al azar, 8 para el grupo experimental, que recibió omega 3 y 7 pacientes para el grupo placebo. Al analizar las características basales de ambos grupos, se observa que se asemejan en todas las variables evaluadas, excepto en el HDL y el valor de triglicéridos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$). (Tabla N° 3)

Al igual que en el grupo de dislipidemia, el mayor porcentaje de pacientes incluidos correspondió al sexo femenino (69,23%). En cuanto a la edad, la mayoría de los pacientes tenían entre 40 y 49 años 30,76% (4 pacientes). Hubo 3 pacientes (23,07%) entre 20-29 años y entre 30-39 años, 15,38%; entre 50-59 años y con 60 años o más 7,6%.

Cuando se comparan las características a los 45 días en el grupo con PTGA, se observa que sólo hubo diferencias estadísticamente significativas en el grupo experimental, en el valor de triglicéridos y VLDL, a las 4 y 6 horas de la lipemia postprandial. (Tabla 4)

Si se analiza el valor de triglicéridos, tanto

Tabla N° 3 Características basales de la muestra. Grupo Prueba tolerancia a las grasas alterada.

Grupo	(caso)	(control)
N	8	5
♀	6	3
♂	2	2
Edad (años)	43,13± 11,98	35,2±8,78
Peso (Kg.)	80,88± 11,19	87,4±11,78
Talla (cm.)	159±5	166±6
Circunferencia abdominal (CA)	93,63±6,61	87,8±6,09
IMC	25,38±3,53	27,11±2,57
Colesterol Total	190,38±13,71	190±14,62
HDL*	38,13±11,17	58,2±20,60
LDL	125,38±16,06	114,2±32,96
VLDL	32,38±6,67	34,2±5,76
Triglicéridos 8 am (hora 0)*	131,88±21,92	156,4±8,29
Triglicéridos 2pm (hora 6)*	171,50 ±24,73	222,4±42,36
Triglicéridos 4pm (hora 8)	228,75±41,85	220,2±26,26

en el grupo experimental como en el control, antes de iniciar tratamiento con omega-3, se observa que el ascenso de los triglicéridos posterior a la PTG es estadísticamente significativa en ambos grupos, pero predominante en el grupo experimental, con un valor a las 8 horas de 228,7 mg/dL. (Gráfico N° 5). Sin embargo, al comparar el promedio de triglicéridos en el grupo experimental a los 0 y 45 días, se observa que hay una reducción estadísticamente significativa en la concentración de triglicéridos postprandiales posterior al uso de omega-3. (Gráfico N° 6).

Tabla N° 4 Características a los 45 días de tratamiento. Grupo prueba tolerancia a las grasas alterada

Grupo	(caso)	(control)
Peso (Kg.)	79,59± 9,50	85,3±11,64
Talla (cm.)	159±5	166±6
Circunferencia abdominal (CA)	92,88±6,47	87,2±5,93
IMC	24,97±3	26,42±2,57
Colesterol Total	178,75±11,98	192±14,91
HDL*	38±4,28	58±19,89
LDL	126,63±15,58	126,2±33,92
VLDL	29,75±5,18	29,6±2,7
Triglicéridos 8 am (hora 0)*	125,50±16,98	151,6±8,17
Triglicéridos 2pm (hora 6)*	160,63±16,1	195,4 ±30,41
Triglicéridos 4pm (hora 8)	168,50±41,86	191,6±31,72

*p<0,05

En cuanto al valor de VLDL basal, en ambos grupos, antes de iniciar tratamiento con omega-3, se observó que el ascenso de dicha variable posterior a la PTG es estadísticamente significativo en el grupo experimental, con un valor a las 8 horas de 42,1 mg/dL. Cuando se comparó el promedio de VLDL a los 0 y 45 días en el grupo experimental, se observó que la reducción fue estadísticamente significativa con p 0,02 sólo a las 8 horas de realizada la prueba de lipemia postprandial, no así a las 0 y 6 horas, pudiendo pensarse que el efecto de los ácidos grasos omega-3 es sobre los VLDL endógenos. Al evaluar la reducción de VLDL en el grupo control, al final del estudio (45 días), no se evidenció descenso de dicha variable.

En lo que se refiere al peso, IMC y CA, sólo hubo un

Grafico N° 5

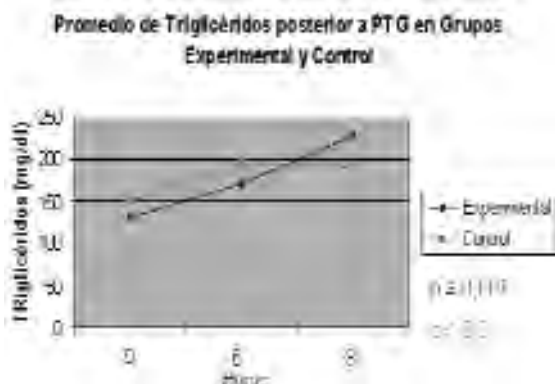
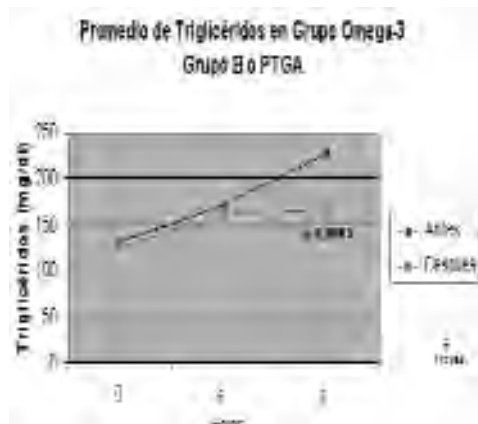


Grafico N° 6



descenso estadísticamente significativo con la circunferencia abdominal del grupo experimental, a los 0 y 45 días. En cuanto a los efectos adversos, no se reportó ninguno, siendo excluidos sólo 2 pacientes del grupo control, por negarse a repetir la lipemia postprandial.

DISCUSIÓN:

En el presente estudio se evaluó la efectividad de la terapia con ácidos grasos omega 3 en un grupo de pacientes con dislipidemia o con PTGA.

De un total de 29 pacientes con dislipidemia, se distribuyeron al azar en dos grupos: grupo A o experimental que recibió omega-3 más dieta y el grupo B o control, el cual sólo recibió dieta. Se observó que la población en estudio estuvo constituida por el sexo femenino en un 65,51% y más del 27%, tenían edad entre los 30 y 39 años y 60 años o más, no existiendo diferencias en ambos grupos con la presencia de dislipidemia; resultados similares fueron obtenidos en un estudio realizado en el Servicio Autónomo del

Hospital Central de Maracay, donde se pudo establecer que dichos hallazgos estaban relacionados a inadecuados hábitos alimentarios y a una vida más sedentaria⁽⁸⁾. En este grupo, la dislipidemia predominante en adultos jóvenes fue la hipertrigliceridemia, al igual que en el estudio de Galicia y cols. al⁽¹³⁾.

Un hallazgo importante en éste estudio, fue la reducción estadísticamente significativa del valor de LDL-colesterol en el grupo de dislipidemia experimental, con una $p \leq 0,05$. Siendo esto de particular importancia, ya que múltiples estudios (4S, CARE, HPS), han demostrado que la reducción de éste marcador no sólo disminuye el riesgo de cardiopatía isquémica, sino también de eventos cerebrovasculares, así como la necesidad de vascularización periférica.

A pesar que en condiciones basales, el grupo A ó experimental con dislipidemia, presentó un valor promedio de HDL más bajo que el grupo control, al final del estudio, el grupo experimental presentó una mejoría significativa en cuanto a los niveles de este marcador, con un valor de $p \leq 0,05$, demostrando que estos pacientes, a pesar de presentar inicialmente menor valor de HDL, que el grupo control, posterior al tratamiento con omega-3 más dieta, aumentó el HDL y por ende, la disminución del riesgo cardiovascular fue mayor que la observada en el grupo control. Igualmente, en el grupo experimental también se evidenció una disminución de los valores de colesterol total y triglicéridos, así como del peso corporal al final del estudio, con un valor de $p \leq 0,05$.

Por otra parte, en el grupo con PTGA, de un total de 13 pacientes seleccionados, se distribuyeron al azar en dos grupos: grupo A o experimental, que recibió omega-3 más dieta y el grupo B o control que sólo recibió dieta. En dicho grupo, al igual que en el grupo con dislipidemia, el mayor porcentaje estuvo conformado por el sexo femenino en un 73,92%, entre los 40 – 49 años de edad.

En el grupo experimental con PTGA, hubo diferencias estadísticamente significativas en la concentración de triglicéridos postprandiales a las 6 y 8 horas posteriores a la realización de la lipemia postprandial, al final del estudio (45 días), con un valor de $p \leq 0,05$. Igualmente, se observó una reducción del colesterol VLDL a las 8 horas posterior a la prueba, con una $p 0,02$ y descenso de la circunferencia abdominal ($p 0,005$). No existieron

diferencias en el resto de los marcadores.

Nuestros resultados fueron similares a los obtenidos por Yongsoon Park y William S. Harris, donde establecieron que los ácidos grasos polinsaturados omega-3 (4g/d), reducen las concentraciones postprandiales de triaglicéridos, por disminución de producción y aumento del clearance de quilomicrones después de un período de cuatro semanas.⁽⁶⁾

En general, los pacientes que abandonaron el estudio, refirieron no tolerar el sabor del medicamento, y además en el grupo con PTGA, por no querer repetirse la prueba por la carga de grasa a la que eran sometidos.

Estudios recientes, tratan de explicar los mecanismos básicos por los cuales los AGPI omega-3 ejercen efectos beneficiosos en la promoción de la salud y disminuyen el riesgo de ciertas enfermedades, siendo el principal la disminución de los lípidos, al reducir los niveles de triglicéridos y VLDL en ayunas, a menudo acompañado por incremento moderado del colesterol HDL, además de atenuar la respuesta postprandial de triglicéridos⁽¹⁴⁾.

Cabe destacar, que recientemente se ha establecido el beneficio del ácido graso omega-3 sobre el tejido adiposo, reduciendo la acumulación de grasa del cuerpo, limitando tanto la hipertrofia como hiperplasia del adipocito. Esta afirmación coincide con lo observado en nuestro estudio, donde hubo una pérdida significativa del peso corporal y con resultados similares a los obtenidos en un estudio realizado en el Instituto de fisiología, República Checa, en el cual se estudiaron veinte pacientes femeninas con obesidad mórbida, evidenciando disminución del IMC⁽¹⁵⁾.

Por este motivo, se debe considerar el uso de terapia con ácidos grasos omega-3 en pacientes con valores de colesterol total y fraccionado y triglicéridos moderadamente altos, sean o no obesos, y en vista de la limitada capacidad del ser humano de sintetizarlo, es indispensable su administración de forma exógena.

Finalmente, los estudios clínicos disponibles muestran el efecto beneficioso de los ácidos grasos omega-3, tanto los de origen dietético como en suplementos, incluyendo EPA, DHA, y ácido linoleico, en reducir la hipertrigliceridemia, aumentar el HDLc, y por lo tanto, reducir tanto la progresión de la ECV como la mortalidad relacionada, incluyendo la muerte súbita cardíaca⁽¹⁶⁾.

REFERENCIAS:

1. Ruiz, Alvaro, Barquera Simón y Carlos Ponte: Manual de diagnóstico y tratamiento de dislipidemia. Sao Paulo :Atha Comunicação e Editora Ltda. 2001; .5-93
2. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Rev Panam Salud Publica, 2001; 9(5):338-44
3. Pérez C, Olimpo C, Sierra I. Influencia de variables clínicas y lipídicas en la magnitud de la Lipemia Postprandial de sujetos con y sin hipertrigliceridemia. Rev Fac Med Univ Nac Colom, 2007;55:4-13
4. Obregón O, Lares M, Castro J, Sara B, Vecchionacce H, Castillo M. Tolerancia de Grasas: Sencilla prueba para detectar pacientes de alto riesgo de enfermedad cardiovascular. RFM, 2005;28: 240-245
5. Company, R. Revista Colombiana de Cardiología. [serial online] 2006 Disponible en: URL: http://www.encolombia.com/menos33_lipemia.htm.
6. Park Y, William S. Omega-3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance. Journal of Lipid Research, 2003;44: 455-463.
7. Bruce J, Holub J. Clinical Nutrition: Omega 3 fatty acids in Cardiovascular Care. CMAJ, 2002; 166: 608-15
8. Covarrubias ME, Ortega K. Informe de residencia: Ácidos grasos Omega 3 y Omega 6. [tesis doctoral]. Chile: Pontificia Universidad Católica de Chile; 2002.
9. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel L. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. Circulation, 2002;106: 2747-57.
10. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet, 1999;354:447-55.
11. Martínez-González J, Badimon L. Estatinas y ácidos grasos omega-3. Disminución de la mortalidad cardiovascular dependiente e independiente de la reducción de la colesterolemia. Rev Esp Cardiol Supl, 2006;6: 20D-30D
12. Giarratana J, González A, Galíndez I, Landaeta M, Álvarez J. Prevalencia de hipercolesterolemia en pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna según edad y sexo. Servicio Autónomo Hospital Central de Maracay. 2002-2006. XIV Congreso de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. [serial online] 2007 Mayo. Disponible en: URL:<http://www.svmicongreso.org>
13. Galicia C, Gómez V, Leal Nelitza, Medina M. Incidencia de dislipidemia en adultos sin enfermedades predisponentes. XIV Congreso de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. [serial online] 2007 Mayo. Disponible en: URL: <http://www.svmicongreso.org>
14. Martínez J, Mataix J, García F, Mata P, Entrala A, et al. Libro Blanco de los Omega 3. Madrid: Dossier de Prensa; 2001. pp 18.
15. Ruzickova J, Rossmeisl M, Prazak T, Flachs P, Sponarova J, et al. Omega-3 PUFA of marine origin limit diet-induced obesity in mice by reducing cellularity of adipose tissue. Lipids, 2004; 39: 1177-1185.
16. Gibson RA, Edwards JR, Stubberfield J, Struklis et al. Effects of Fish-oil supplementation on myocardial fatty acids in humans. Am J Clin Nutr, 2007;85:1222-28.

Dislipidemia y esteatosis hepática en pacientes con infección por VIH

Darlene Estrada Yáñez, Carlos Pereira De Abreu, Leyda Aldana, María Inés Calatroni *

RESUMEN:

Introducción: El número de personas contagiadas a nivel mundial por el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH) cada vez es mayor. Las alteraciones metabólicas en relación a esta epidemia, son de etiología multifactorial, involucrando entre otros a los medicamentos antirretrovirales. Los pacientes con el VIH suelen tener un metabolismo lipídico alterado, y dichas anomalías intervienen en la patogénesis de dislipidemia, así como de la esteatosis y esteatohepatitis. **Objetivos:** Establecer la frecuencia de dislipidemia y esteatosis hepática en pacientes con infección por VIH ingresados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Caracas. **Métodos:** El estudio fue de tipo descriptivo, transversal y correlacional. El universo estuvo conformado por 91 pacientes con VIH, el 51,6% sin tratamiento y 48,4% tratados. **Resultados:** Se evidenció incremento en los niveles de triglicéridos en el 45,1%, niveles de HDL-C ≤ 40 mg/dl en el 97,8% y LDL-C ≥ 100 mg/dl en el 15,4%. La esteatosis hepática se encontró en el 49,5%; se evidenció incremento de los niveles de ALT en el 68,1% y AST en el 26,4%. **Conclusiones:** Se demostró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de niveles elevados de triglicéridos con esquemas terapéuticos de inhibidores de proteasas (IP) e inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR), pero no así con el resto de los parámetros lipídicos. Así mismo, se observó correlación estadística

entre esquemas que incluían IP e INTR y la presencia de esteatosis hepática.

Palabras clave: Virus de inmunodeficiencia humana, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, dislipidemia, esteatosis hepática, terapia antirretroviral altamente efectiva.

ABSTRACT:

Background: The number of patients infected with the Human Immunodeficiency Virus (HIV) is growing worldwide. It is now known that this endemic disease is linked to many multifactorial, metabolic disturbances, including those caused by the antiretroviral therapy (HAART). HIV-patients may have an altered lipid metabolism and this is responsible for the pathogenesis of the hyperlipidemia in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). **Objectives:** To establish the frequency of hyperlipidemia and hepatic steatosis in hospitalized HIV infected patients of the Hospital Universitario de Caracas, Venezuela. **Methods:** We conducted a descriptive, correlational, cross-sectional study. We studied 91 patients; 48,4 % of them had been treated with HAART. **Results:** We found high tryglycerides levels in 45,1%, HDL cholesterol levels lower than 40 mg/dl in 97,8% and LDL cholesterol higher than 100 mg/dl in 15,4%. Hepatic steatosis was found in 49,5%. High alanine aminotransferase (AAT) and aspartate aminotransferase (ASAT) levels were presenty in 68,1% and 26,4% respectively. **Conclusions:** In this study, a statistically significant association was shown between high tryglycerides and antiretroviral drugs like Protease inhibitors (PIs) and the nucleoside inhibitors of reverse transcriptase (NIRT). Also, the same drugs were

(*) Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Caracas. Venezuela

associated with presence of hepatic steatosis.

Key words: *human immunodeficiency virus, acquired immunodeficiency syndrome, dyslipidemia, hepatic steatosis, highly active antiretroviral therapy.*

INTRODUCCIÓN:

La población infectada con el Virus de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH) cada vez es mayor; se estima más de 40.000.000 de personas contagiadas a nivel mundial y nuestro país no está exento de esta problemática. En América Latina, unas 140.000 (100.000 – 420.000) se infectaron por el VIH en el 2005, lo que eleva a 1,6 millones (1,2- 2,4 millones) el número de personas que viven con el virus en esta región.

Hay aproximadamente 32.000 niños menores de 14 años con VIH, y en el año 2005 el VIH/SIDA cobró unas 59.000 (47.000 – 76.000) vidas, según cifras reportadas por ONU/SIDA. Para Latinoamérica, a través del informe UNGASS, en el 2006 se estimó que el número de personas con VIH en Venezuela, era de 54.000 a 350.000 casos, con una media aproximada de 110.000 casos, con una tasa de prevalencia del VIH en adultos de 15 años a 49 años de 0,7. Se reportaron en promedio 6.100 (3.100 – 11.000) defunciones por SIDA en nuestro país ⁽¹⁾.

A final del 2005, alrededor de 294.000 personas estaban recibiendo terapia antirretroviral altamente efectiva (TAVAE) en la región, lo que supone que el 73% de las 404.000 personas infectadas por VIH en América Latina requieren TAVAE (OMS/ONUSIDA, 2006).

Con el advenimiento de TAVAE, la supresión de la replicación viral ha reducido la morbilidad y mortalidad de los pacientes con SIDA. Algunos pacientes con VIH padecen de enfermedades crónicas con implicaciones cardiometabólicas, dentro de las cuales esta el desarrollo de dislipidemia⁽¹⁾.

La constelación de alteraciones metabólicas en relación al VIH, es de etiología multifactorial, involucrando factores genéticos, el mismo virus y los medicamentos antirretrovirales, entre otros. Se estima que el 50% de los pacientes con VIH desarrolla complicaciones metabólicas como la hipertrigliceridemia severa, aterosclerosis acelerada, enfermedad coronaria, esteatosis hepática y todas estas alteraciones dificultan la decisión médica en relación al tipo de terapia antirretroviral a prescribir⁽²⁾.

Las probables consecuencias metabólicas de TAVAE, son importantes cuando se selecciona el régimen inicial para el paciente infectado. Los inhibidores de proteasas (IP) causan aumento en los niveles de la lipoproteína de alta densidad del colesterol (HDL-C), aumentan los niveles de colesterol total (CT), de la lipoproteína de baja densidad del colesterol (LDL-C) y los triglicéridos (TG); éstos son factores a considerar en pacientes con VIH, pues pueden inducir al desarrollo de dislipidemia y resistencia a la insulina⁽²⁻⁶⁾

Por otra parte, la infección por el VIH, por sí misma, causa un modelo de dislipidemia caracterizado por los niveles reducidos de HDL-C, aumento del LDL-C y aumento de TG^(7,8).

Las alteraciones en relación al metabolismo de las grasas en los pacientes con VIH que reciben TAVAE, contribuyen al desarrollo del llamado síndrome metabólico, y es un factor de riesgo para la aparición de diabetes y enfermedades cardiovasculares^(7,8).

La esteatosis hepática (EH) se define como la acumulación de lípidos histológicamente visible en el citoplasma de los hepatocitos. Es la alteración metabólica más frecuente a nivel hepático y la etiología de la misma es diversa. Si bien, en la práctica clínica muchos casos son atribuidos al alcohol, la presencia de EH se asocia con un espectro de enfermedades tales como: ingesta de drogas y/o medicamentos, tóxicos, obesidad, dislipidemias, diabetes, desnutrición severa, nutrición parenteral⁽⁹⁻¹¹⁾.

Objetivo General:

Determinar la frecuencia de dislipidemia y esteatosis hepática en pacientes con infección por VIH, con y sin tratamiento antirretroviral altamente efectivo, hospitalizados en los servicios de Medicina Interna del Hospital Universitario de Caracas.

Objetivos específicos:

1. Determinar la asociación entre dislipidemia y carga viral en pacientes con VIH.
2. Determinar la asociación entre dislipidemia y conteo de CD4+ en pacientes con VIH.
3. Determinar la asociación entre esteatosis hepática y carga viral en pacientes con VIH.
4. Determinar la asociación entre esteatosis hepática y conteo de CD4+ en pacientes con VIH.
5. Determinar la asociación entre dislipidemia y la

- terapia antirretroviral altamente efectiva.
6. Determinar la asociación entre esteatosis hepática y la terapia antirretroviral altamente efectiva.
 7. Determinar la asociación entre alteración de los niveles de aminotransferasas (AST, ALT) en pacientes con VIH y la asociación con esteatosis hepática.
 8. Determinar los niveles de colesterol y triglicéridos en pacientes con VIH y su asociación con la esteatosis hepática.

MÉTODOS:

El estudio está enmarcado dentro de los niveles de investigación del tipo descriptivo y correlacional. En cuanto a su profundidad y a la temporalidad del mismo, se ubica como un estudio transversal y prospectivo.

Se estudiaron los pacientes con VIH ingresados en el área de hospitalización de Medicina Interna del Hospital Universitario de Caracas durante el período de mayo – octubre del 2007, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes mayores de 12 años.
2. Pacientes con serología positiva para VIH por el método ELISA y/o Western blot.
3. Pacientes con serología positiva para VIH y que no hayan recibido terapia antirretroviral.
4. Pacientes con serología positiva para VIH y que hayan recibido terapia antirretroviral por más de 12 meses.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con hipertensión arterial, diabetes mellitus, serología y/o antecedente de infección por virus de hepatitis B y C, terapia antirretroviral por menos de un año.
2. Consumo de alcohol mayor de 60 gr/día en mujeres y de 80 gr/día en hombres.
3. Pacientes con Índice de Masa Corporal (IMC) mayor de 30.
4. Pacientes con ingesta de fármacos hepatotóxicos (esteroides, acetaminofén, aspirina, fenitoína, isoniácida, pirazinamida, sulfas, ácido valproico, metotrexate).
5. Pacientes que manifestaron su deseo de no participar.

La técnica utilizada para la obtención de la información

de los datos clínicos y complementarios (laboratorio y ecografía abdominal), fue a través del formulario predefinido y dirigido a los pacientes del estudio.

Se realizó la determinación de los niveles de colesterol total y fraccionado, niveles de triglicéridos y ecosonograma abdominal. Además del conteo de células CD4+ y carga viral para VIH, para determinar la clasificación de la enfermedad según los criterios del CDC del año 1993.

Los pacientes se dividieron en dos grupos de estudio: El grupo No.1, constituido por pacientes con serología positiva para VIH y que nunca han recibido terapia antirretroviral, y el grupo No. 2, conformado por pacientes con serología positiva para VIH y que han recibido terapia antirretroviral altamente efectiva por más de 12 meses de manera ininterrumpida.

Los datos obtenidos fueron analizados a través de la estadística descriptiva simple, frecuencias, porcentajes, gráficas de las variables nominales y la aplicación de la prueba Chi-cuadrado de Pearson con corrección de continuidad, a un nivel de 95% de confianza, para el establecimiento de la relación entre las distintas variables en estudio y su respectiva interpretación. Se considera un valor estadístico significativo si $p < 0,05$ y altamente significativo si $p < 0,01$. En este estudio se utilizó el sistema SPSS versión 15,0 para Windows XP, para el cálculo y análisis estadístico, con regresión logística para, determinar la asociación entre el perfil lipídico y esteatosis hepática y la terapia antirretroviral altamente efectiva.

RESULTADOS:

Se incluyeron 91 pacientes de los cuales 79 pacientes (86,8%) fueron hombres, con promedio de edad de la muestra de 35,8 años ($DS \pm 8,7$ años). El IMC promedio fue de 18,95 ($DS \pm 4,09$), la carga viral promedio fue de 142.910 copias/ml con valores que oscilaron desde 250 copias/ml hasta 676.852 copias/ml. (Tabla 1).

En cuanto al conteo de CD4+ se observó que 59 pacientes (64,8%) presentaban conteo de ≤ 200 cel/mm³ CD4+ y ninguno de los pacientes presentó conteo de CD4+ ≥ 500 cel/mm³ (Gráfico 1). Con respecto a la carga viral, 8 pacientes (8,8%) presentaron carga viral ≥ 50 copias/ml y 82 pacientes (91,2%) con carga viral > 50 copias/ml (Gráfico 2).

En la muestra se evidenció que 44 pacientes (48,4%),

Tabla 1.
Distribución demográfica de la muestra

Variables	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Típica
Edad (años)	22	56	35,8	± 8,752
Peso (Kg)	27	99	52,65	± 12,45
Talla (cms)	150	186	166,75	± 8,31
IMC (mts/talla ²)	11,25	28,67	18,95	± 4,10
Carga Viral (copias/ml)	50	676.852	142.910	± 162.505

Gráfico N° 1
Distribución según niveles de CD4.

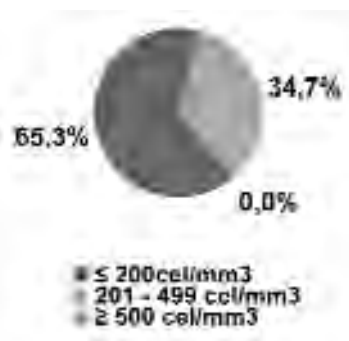


Gráfico N° 2
Distribución según niveles de carga viral.



estaban recibiendo diferentes regímenes de terapia antirretroviral altamente efectiva por lo menos por 12 meses, y todos recibían Inhibidores de Proteasas en conjunto con Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa. En la muestra estudiada, 14 pacientes (15,4%) recibían, además, un fármaco de la familia de los Inhibidores No Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa incluido en el esquema terapéutico (Gráfico 3).

Se encontró alteración en los niveles de AST en 29 pacientes (31,9%) y de ALT en 55 pacientes (60,4%) (Gráfico 4).

Gráfico N° 3
Distribución según uso de tratamiento antirretroviral.

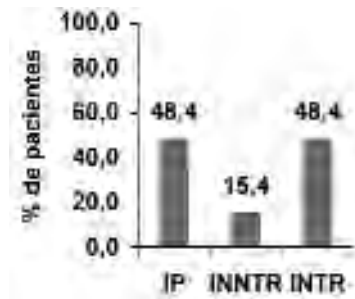
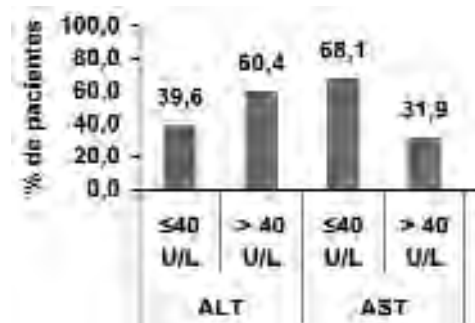


Gráfico N° 4
Distribución según valores de aminotransferasas.



En relación a la presencia de esteatosis hepática, ésta se encontró en 45 pacientes (49,5%) de los pacientes incluidos en el estudio (Gráfico 5). De la totalidad de la muestra (91 pacientes), se observó incremento de los niveles de triglicéridos (≥150 mg/dl) en 41 pacientes (45,1%); colesterol total dentro de valores normales (<200 mg/dl) en 87 pacientes (95,6%). Adicionalmente, se observaron niveles de HDL-C inferiores a 40 mg/dl en 89 pacientes (97,8%) y aumento de LDL-C (≥100 mg/dl) en el 15,4% (14 pacientes) (Gráfico 6).

No se encontró correlación entre la presencia de alteraciones en las diferentes fracciones lipídicas y la carga viral [Colesterol total (p 0,525), HDL-C (p 0,657), LDL-C (p 0,813), Triglicéridos (p 0,299)].

Al relacionar el conteo de CD4+ con las alteraciones en el perfil lipídico, no se presentó asociación estadística [Colesterol total (p 0,660), HDL-C (p 0,292), LDL-C (p 0,206), Triglicéridos (p 0,532)] entre estas variables en la población estudiada.

En cuanto a la relación entre la presencia de esteatosis

Gráfico N° 5
Distribución según presencia de esteatosis hepática.

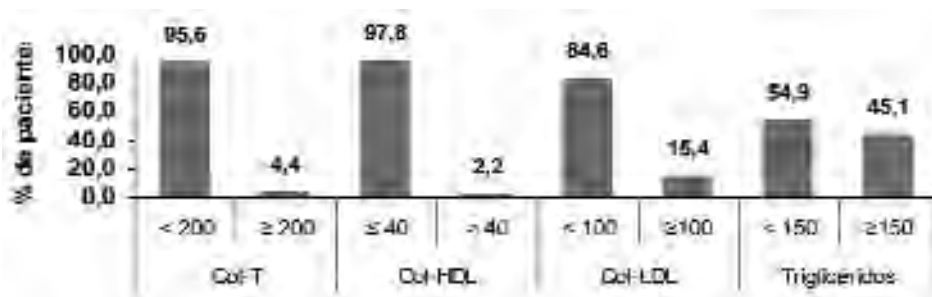


Tabla N° 2
Relación de niveles de carga viral y presencia de esteatosis hepática.

CV	Esteatosis hepática		Total
	Presente	Ausente	
≤ 50 copias/ml	7	1	8
> 50 copias/ml	38	45	83
Total	45	46	91

Chi² = 5,080 (p = 0,024)

Gráfico N° 6
Distribución según parámetros del perfil lipídico.



hepática y el conteo de CD4+, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de >200cel/mm³ y el grupo de 201 a 499 cel/mm³.

Al relacionar la presencia de esteatosis hepática con los valores de carga viral se encontró que 38 pacientes (84,4%) tenían cargas virales >50 copias/ml y presentaban esteatosis hepática. Se compararon con 7 pacientes (15,16%) que tenían cargas virales >50 copias/ml y presentaban esteatosis hepática, diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos (p 0,024) (Tabla 2).

Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de niveles elevados de triglicéridos con esquemas terapéuticos de IP e INTR (p 0,009), no así con el resto de los parámetros lipídicos, [Colesterol total (p 0,339), HDL-C (p 0,166), LDL-C (p 0,195)], ni con INNTR (Tabla 3).

Al estudiar la relación entre el TAVAE y la presencia de esteatosis encontramos que 31 pacientes (70,5%) que recibían IP y INTR presentaban esteatosis hepática, en comparación a 13 pacientes (29,5%) que recibían IP y INTR que no la tenían, con diferencias estadísticamente

significativas entre estos grupos (p 0,001). La relación entre el tratamiento antirretroviral con INNTR y la presencia de esteatosis hepática no fue estadísticamente significativa (Tabla 4).

En relación a la asociación entre las alteraciones del perfil lipídico con la presencia

de esteatosis hepática se encontró que 31 pacientes (68,9%) presentaban valores de triglicéridos >150mg/dl, en comparación a 14 pacientes (31,1%) que tuvieron valores de triglicéridos <150mg/dl.(estadísticamente significativa grupos (p 0,001). En cuanto a las alteraciones de los valores de colesterol total y sus fracciones y su relación con la presencia de esteatosis hepática, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Al relacionar las alteraciones de los valores de AST y ALT con la presencia de esteatosis hepática, se observó que 38 pacientes (84,4%) presentaban valores de ALT por encima de 40mg/dl en comparación con 7 pacientes (15,6%) que presentaban valores de ALT normales, diferencias estadísticamente significativas (p 0,021). Al estudiar la relación entre las alteraciones de los valores de AST y la presencia de esteatosis hepática, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 5).

DISCUSIÓN

A pesar de las recientes mejoras del acceso al tratamiento antirretroviral y la atención en muchas regiones del

Tabla N° 3
Relación de los parámetros del perfil lipídico
y uso de tratamiento antirretroviral con IP – INTR

Variables	Tratamiento con IP - INTR		p
	Si	No	
Colesterol total			0,339
< 200 mg/dl	43	44	
≥ 200 mg/dl	1	3	
Colesterol HDL			0,166
≤ 40 mg/dl	44	45	
> 40 mg/dl	0	2	
Colesterol LDL			0,195
< 100 mg/dl	35	42	
≥ 100 mg/dl	9	5	
Triglicéridos			0,009
< 150 mg/dl	18	32	
≥ 150 mg/dl	26	15	
Valores "p" obtenidos de la prueba Chi-cuadrado de Pearson			

mundo, se ha observado un incremento en el número de nuevos casos y en el número de defunciones⁽¹⁾.

Datos suministrados en el Departamento de Epidemiología del Hospital Universitario de Caracas y en el Servicio de Infectología de nuestra institución, reportaron para el año 2004 cerca de 500 hospitalizaciones por complicaciones inherentes a la infección por VIH/SIDA y diagnóstico de infección por VIH en 80 nuevos casos, en comparación al año 2000 (370 hospitalizaciones por VIH/SIDA y 30 casos nuevos de infección por VIH), aunque se considera que existe un importante sub-registro en el número de casos⁽¹²⁾.

En el presente estudio se incluyeron 91 personas (muestra), distribuidos en 79 pacientes (86,8%) del sexo masculino, la edad promedio de la población fue de 35,8 años; estas características demográficas fueron similares al estudio realizado por Levy A, McCandless L, Harrigan R, y colaboradores en el año 2005, con predominio en la población el sexo masculino en el 91% y, con edades promedio de 39 años

Tabla N° 4
Relación de tratamiento antirretroviral
y presencia de esteatosis hepática

Tratamiento	Esteatosis hepática		p
	Si	No	
IP	31	13	0,001
INNTR	9	5	0,227
INTR	31	13	0,001
Valores "p" obtenidos de la prueba Chi-cuadrado de Pearson			

Tabla N° 5
Relación de AST - ALT y presencia
de esteatosis hepática.

Variables	Esteatosis hepática		p
	Presente	Ausente	
AST			0,133
≤ 40 U/L	34	28	
> 40 U/L	11	18	
ALT			0,021
≤ 40 U/L	7	29	
> 40 U/L	38	17	
Valores "p" obtenidos de la prueba de Pearson			

(DS ± 8,9)⁽¹³⁾.

El patrón de dislipidemia en pacientes VIH con TAVAE, incluye la elevación en los niveles de colesterol total, LDL-C y triglicéridos. En general, los cambios en el metabolismo de los lípidos suelen ocurrir a partir de los 3 meses posteriores al inicio de la terapia antirretroviral y con mayor frecuencia posterior a los 6 – 9 meses del tratamiento^(2,4).

En el tratamiento para la infección por VIH, los inhibidores de proteasas tales como ritonavir, pueden inducir alteraciones metabólicas como la resistencia a la insulina y diabetes, al igual que el desarrollo de dislipidemia con predominio del aumento de triglicéridos y LDL-C⁽²⁻⁵⁾. A su vez, el atazanavir, no causa ningún cambio desfavorable de lípidos o en relación a la sensibilidad a la insulina⁽⁶⁾. La terapia con los inhibidores no nucleósidos

de la transcriptasa reversa, en especial nevirapine (NVP) y el efavirenz (EFV), causan aumentos modestos de LDL-C, y triglicéridos, pero también aumentan potencialmente los niveles de HDL-C^(7, 8, 14, 15).

Los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa, han sido implicados en el desarrollo de dislipidemia junto con el desarrollo de lipodistrofia, pero no se ha concluido o precisado sus efectos en el metabolismo de las grasas por sí solos, ya que en la mayoría de los estudios los pacientes recibieron conjuntamente tratamiento con IP^(7, 8, 14, 15).

Los IP están asociados con alteraciones metabólicas que pueden aumentar el riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica, dislipidemia, resistencia a la insulina, esteatosis hepática y obesidad central. La dislipidemia, además del aumento de colesterol y triglicéridos, implica incrementos de VLDL-C y LDL-C⁽¹⁰⁾. En algunos casos el exceso de lipoproteínas puede ser severo y ha sido asociado con disfunción endotelial y aterosclerosis carotídea⁽⁶⁾.

Las tasas de incidencia de dislipidemia asociada a TAVAE, varían. Galli, Rodolfo, Adorni y cols., en el estudio longitudinal realizado en el 2002, encontraron que los pacientes con terapia combinada de INTR e IP desarrollaron aumento de las concentraciones de colesterol total en el 10% y de triglicéridos en el 23%⁽¹⁶⁾. Tsiodras y sus colaboradores estimaron que el 24% y el 19% de los pacientes desarrollaron incremento de colesterol total (>240 mg/dl) y de triglicéridos respectivamente, en un período de 5 años⁽²⁰⁾. Varios estudios han demostrado que la elevación de triglicéridos y LDL-C se ha presentado en los pacientes tratados con IP; la elevación ha sido atribuida a altas dosis de ritonavir en asociación con atazanavir^(18, 19, 20).

Al analizar los resultados obtenidos en el presente estudio, encontramos datos equiparables a los mencionados anteriormente con algunas diferencias; en nuestra muestra el 45,1% de los pacientes observados presentó incremento de los niveles de triglicéridos (>150 mg/dl), con valores de colesterol total dentro de la normalidad en el 95,6%; simultáneamente, se registraron niveles bajos de HDL-C (<40 mg/dl) en el 97,8% de la totalidad de la muestra estudiada.

No se conoce con exactitud el mecanismo productor de

las alteraciones lipídicas producidas por el TAVAE; entre las hipótesis fisiopatológicas, se plantea que el TAVAE incrementa la actividad de las proteínas reguladoras de esterol, las cuales alteran la estructura del adipocito; y en el hepatocito inducen lipogénesis, generando incremento de los lípidos, particularmente triglicéridos, planteamiento que se ve reflejado en el resultado de nuestro trabajo⁽²¹⁾.

En esta investigación, se observó incremento en los niveles de triglicéridos (>150 mg/dl) y disminución de la fracción de HDL-C inferior a 40 mg/dl, asociado a esquemas combinados de IP e INTR; no discriminamos si estos resultados son debidos a la actividad de cada clase de antirretroviral por separado o si es por la acción conjunta de dichos fármacos, con poca o nula modificación con respecto al colesterol total.

No encontramos relación entre la carga viral y los niveles de linfocitos T CD4+ con las alteraciones en el perfil lipídico, resultados que son semejantes a los expresados por Calza, Manfredi y Chiodo, en cuyo estudio no se logró demostrar asociación entre el grado de inmunosupresión en los pacientes con VIH/SIDA y el desarrollo de dislipidemia, resultados similares a los obtenidos en nuestro estudio⁽²²⁾.

Sin embargo Rohlmann, Gotthardt, y cols. plantean que el VIH, tiene un receptor similar al receptor de las moléculas de lipoproteínas, que está implicado en el almacenamiento de apoproteínas, quilomicrones y sus remanentes, y la acumulación hepática de grasas inducidas por el virus junto a los inhibidores de proteasas, conducirían al aumento de los triglicéridos y LDL-C. Esta hipótesis no está probada aún⁽²³⁾.

Nuestros resultados no demuestran que exista asociación estadística entre la sub-población linfocitaria y la carga viral con el desarrollo de dislipidemia, pero observamos que el 64,8% de nuestros pacientes presentaron conteo de <200 cel/mm³ y carga viral en promedio de 142.910 copias/mm³, recibiendo terapia antirretroviral altamente efectiva, valores que demuestran una escasa respuesta al tratamiento. Esto se pudiera eventualmente explicar porque nuestros pacientes se encontraban hospitalizados, quizá por complicaciones infecciosas inherentes a falla de tratamiento. Probablemente, debería realizarse un estudio similar en nuestra población de atención ambulatoria, para poder así comparar los resultados.

En relación a la presencia de esteatosis hepática diagnóstica por ecosonograma abdominal, ésta se encontró en 45 pacientes (49,5%) de los pacientes incluidos en el estudio. En la era pre-TAVAE los estudios demostraron esteatosis hepática en el 30-50 % de los pacientes infectados por VIH⁽²⁴⁾.

Un estudio retrospectivo hecho en 48 pacientes con infección por VIH con ultrasonido abdominal y biopsia hepática, encontró que sólo 25% de los pacientes tenía ecosonograma normal y sólo 10% tenían biopsia hepática normal. El hallazgo ecosonográfico (teniendo en cuenta que la sensibilidad del ultrasonido fue de 71% y la especificidad fue de 90%) más común fue la hiperecogenicidad difusa del hígado en el 46% de los pacientes, y esto se correlacionó con esteatosis, lo cual coincide con nuestros resultados. En otro estudio retrospectivo, biopsias hepáticas analizadas en las autopsias de 227 pacientes con infección por VIH se observó, histología normal en 29 pacientes (13%). En la mayoría de los casos (56%) se encontraron cambios compatibles con esteatosis⁽²⁵⁾.

En cuanto a la relación entre la presencia de esteatosis hepática y el conteo de CD4+, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de <200 y el grupo de 201 a 499. Al relacionar la presencia de esteatosis hepática con los valores de carga viral se encontró que 38 pacientes (84,4%) presentaban esteatosis hepática y tenían cargas virales >50 copias/mm³. En comparación a 7 pacientes (15,16%) que presentaban esteatosis hepática y cargas virales \geq 50 copias/mm³, observando diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos.

Aun no es claro, si el VIH infecta a los hepatocitos directamente y los mecanismos potenciales de toxicidad del mismo pudieran conducir al desarrollo de esteatosis. En diversas investigaciones se ha sugerido, que el VIH promueve la apoptosis hepática, como se ha demostrado in vitro y en pacientes co-infectados con VIH-HCV, pero un mecanismo tan patógeno no puede explicar el depósito de grasa sin la inflamación observada en los informes clínicos^(26,27). Otra explicación asociada podría ser que pacientes con infección de VIH avanzada tienen asociada mayor liberación de Factor de Necrosis Tumoral (TNF)⁽²⁸⁾, que puede perjudicar la respiración mitocondrial y bloquear la cadena respiratoria, aumentando la formación de ROS mitocondrial y la peroxidación

lipídica⁽²⁹⁾. Monto, Dove, y Bostrom⁽³⁰⁾, realizaron el único estudio comparativo que intenta evaluar el impacto de infección de virus de inmunodeficiencia humano en la esteatosis hepática, no encontrándose que el VIH en forma independiente del tratamiento antirretroviral estuviera asociado con la presencia de esteatosis. La carga viral indetectable del VIH estuvo asociada con la esteatosis en un análisis univariable de pacientes, pero el TAVAE o sus componentes individuales podrían no estar ligados inicialmente a la presencia de esteatosis.

Con respecto a la esteatosis y el TAVAE pudimos observar que del total de pacientes que recibían TAVAE, 31 (70,5%) recibían IP e INTR y presentaban esteatosis hepática, diferencia estadísticamente significativa. En la era TAVAE no existen muchas investigaciones que evalúen la prevalencia de esteatosis hepática en pacientes VIH positivos en comparación con la población general. La información disponible, por lo general proviene de series de biopsias y/o autopsias y la mayoría de las investigaciones se han realizado en pacientes con VIH y coinfección con VHC, a sabiendas de que el VHC es por sí mismo, un factor de riesgo para la presencia de esteatosis hepática⁽⁹⁾.

El rol potencial de la terapia antirretroviral parece ser más importante que la infección del VIH per se, en la presencia de esteatosis hepática. Se ha sugerido que aproximadamente el 40% de los pacientes tratados con inhibidores de proteasa (IP) durante más de un año desarrollaron alteraciones como esteatosis hepática, lipodistrofia, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y disminución de los niveles de HDL⁽³¹⁻³³⁾ lo cual coincide con nuestros hallazgos. En otro estudio cerca del 90% de los pacientes que presentaron esteatosis hepática habían estado recibiendo IP y d4T⁽³⁴⁾.

De manera que más que el VIH en sí, el papel potencial de terapia antirretroviral parece ser más importante⁽²⁹⁾, encontrándose que en la era TAVAE el 40% de pacientes infectados por VIH tratado con un inhibidor de proteasa (IP) desarrollaron lipodistrofia al año de tratamiento. La lipodistrofia está asociada más a menudo con la resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y bajos niveles de colesterol HDL. Estas anomalías aparecieron, sobre todo, vinculadas al empleo de IP. Además de la toxicidad mitocondrial, es posible que los INTR (en particular estavudina, d₄t) estén asociados con un mayor riesgo de resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia y por tanto con un riesgo mayor de esteatosis hepática^(35,36).

Otros estudios reportan que en el hígado, las anomalías mitocondriales ultraestructurales fueron observadas en 30 pacientes coinfectados HCV-VIH, que recibían TAVAE^(37,38). En general, esta toxicidad causa aumento de la peroxidación lipídica, en la acumulación de ácidos grasos en los hepatocitos, en la glucólisis y también en la acumulación de lactato (ya que el hígado es esencial para homeostasis de lactato). Esta combinación ha sido reportada por algunos autores en pacientes infectados por VIH, como el síndrome de la acidosis esteatosis-láctica.

Se examinaron las biopsias hepáticas de 112 pacientes con coinfección por VIH-VHC que reciben TAVAE⁽³⁹⁾, sólo el 18% tenía esteatosis. En otro estudio se demostró que de los 86 pacientes estudiados, casi el 90% de pacientes con esteatosis hepática había sido expuesto a un IP y d4T⁽⁴⁰⁾. Después del ajuste, la exposición a d4T constituye un riesgo de más de 5 veces para la presencia de esteatosis hepática. Adicionalmente, se encontró una asociación positiva entre esteatosis e INNTR, y una asociación negativa fue encontrada con otros antirretrovirales⁽⁴⁰⁾.

En relación a la asociación entre las alteraciones del perfil lipídico con la presencia de esteatosis hepática, se encontró que 31 pacientes (68,9%) presentaban valores de triglicéridos >150mg/dl, en comparación a 14 pacientes (31,1%) que presentaban valores de triglicéridos <150mg/dl., diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos. En cuanto a las alteraciones de los valores de colesterol total y sus fracciones y su relación con la presencia de esteatosis hepática no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

La esteatosis hepática, en conjunto con incremento de los niveles de triglicéridos se observó en la presente investigación con asociación altamente significativa; planteamos la correlación entre la lipogénesis y almacenamiento de triglicéridos en la génesis del hígado graso en pacientes VIH que recibieron TAVAE. En relación a la presencia de EH, nuestros resultados reflejan similitudes con las obtenidas en el año 2005 por Monto, Dove y Boston; sin embargo, este estudio relaciona el desarrollo de EH en pacientes VIH con tratamiento antirretroviral y no comparan paralelamente las alteraciones lipídicas⁽⁴¹⁾.

Nuestros hallazgos coinciden con los reportados en los

estudios realizados en pacientes de la población general (VIH negativo), donde se encontró con frecuencia dislipidemia caracterizada por hipertrigliceridemia, generalmente acompañada de bajos niveles de colesterol HDL en pacientes con esteatosis hepática. En el estudio, 90% tenía algún tipo de dislipidemia y se encontró hipertrigliceridemia o bajos niveles de colesterol HDL en 86%. La típica dislipidemia es similar a la que ocurre en el síndrome metabólico.

Al relacionar las alteraciones de los valores de ALT con la presencia de esteatosis hepática, se observó que 38 pacientes (84,4%) presentaban valores de ALT por encima de 40mg/dl, en comparación con 7 pacientes (15,6%) que presentaban valores de ALT normales, diferencias estadísticamente significativas. Al estudiar la relación entre las alteraciones de los valores de AST y la presencia de esteatosis hepática, se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

De los pacientes estudiados se encontró alteración en los niveles de AST en 29 pacientes (31,9%) y de ALT en 55 pacientes (60,4%). Esto fue similar a los que se reportan en diferentes estudios, en el que la elevación de la ALT, se encuentra dos a tres veces por encima del límite superior normal, constituyendo el hallazgo de laboratorio encontrado de manera más frecuente en pacientes con esteatosis hepática, aunque muchos pacientes pueden tener niveles de enzimas hepáticas normales⁽³⁴⁾.

Niveles de enzimas hepáticas elevados asociados a pruebas negativas para hepatitis viral y sin evidencia de enfermedad hepática autoinmune o congénita, en un paciente sin ingesta de alcohol, bastan para establecer un diagnóstico presuntivo de enfermedad hepática grasa no alcohólica⁽⁴²⁾.

Debería hacerse notar que los pacientes con valores de enzimas hepáticas normales pueden estar en un periodo avanzado de la enfermedad; el ultrasonido, la tomografía y la resonancia magnética pueden demostrar la esteatosis, siendo el primero de ellos el método menos invasivo y de menor costo^(43,44).

Con el advenimiento de la terapia antirretroviral altamente efectiva, se ha logrado aumentar la expectativa de vida de los pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia adquirida; esto ha traído como consecuencia, la aparición de importantes alteraciones metabólicas

relacionadas con el uso de dichos medicamentos. Por lo tanto, es necesario determinar la frecuencia de dichas alteraciones, con la finalidad de establecer conductas terapéuticas eficaces, las cuales se encuentren adaptadas a la realidad de nuestra población y nos permitan un manejo adecuado de estos pacientes.

Con respecto al TAVAE se demostró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de niveles elevados de triglicéridos con esquemas terapéuticos de IP e INTR ($p < 0,009$), así como con esteatosis hepática. ($p < 0,001$).

En relación a la asociación entre la presencia de esteatosis hepática y niveles de triglicéridos ($>150\text{mg/dl}$), se encontró asociación estadísticamente significativa. ($p < 0,001$).

Existe correlación estadísticamente significativa, entre la presencia de esteatosis hepática y los valores de ALT por encima de 40mg/dl . ($p < 0,021$).

REFERENCIAS:

1. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and world health organization (WHO), 2006. Available from: URL: <http://www.unaids.org>
2. Dube MP, Sattler FR. Metabolic complications of antiretroviral therapies. *AIDS Clin Care* 1998;10:41-44.
3. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, et al: A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12:F51-F58.
4. SoRelle R: Vascular and lipid syndromes in selected HIV-infected patients. *Circulation* 1998;98:829-830
5. Henry K, Melroe H, Huebsch J, Hermundson J, Levine C, Swensen L, et al: Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet* 1998; 351:1328.
6. Gallet B, Pulik M, Genet P, Chedin P, Hitgen M. Vascular complications associated with the use of HIV protease inhibitors. *Lancet* 351:1958-1959, 1998.7. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenago JK, Jemsen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1045-1052.
8. Feingold KR, Krauss RM, Pang M, Doerrler W, Jensen P, Grunfeld C. The hypertriglyceridemia of acquired immunodeficiency syndrome is associated with an increased prevalence of low density lipoprotein subclass pattern B. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1423-1427.
9. Freneaux E, Pessayre D. Stéatoses, phospholipidoses et lésions pseudo-alcooliques hépatiques d'origine médicamenteuse. *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 17: H36-H43.
10. Teli MR, James O, Burt A, Bennett M, Day C. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995; 22(6): 1714-9.
11. Thaler H. Síndrome del hígado graso no alcohólico. In: Findor J, Sapunar, I. Enfermedades del hígado y las vías biliares. Buenos Aires: Akadia, 1990: 737-44.
12. Statistics of the University Hospital of Caracas: Income for HIV/AIDS (Microsoft Office Excel version 2003). Caracas (V): Computerized Statics Systems; 2004.
13. Leyy A, McCandeless L, Harrigan P, Hogg R, Bondy G, Iloeje U, et al. Changes in lipids over twelve months after initiating protease inhibitor therapy among persons treated for HIV/AIDS: Lipids in health and disease 2005;4:4.
14. Hellerstein MK, Grunfeld C, Wu K, Christiansen M, Kaempfer S, Kletke C, et al: Increased de novo hepatic lipogenesis in human immunodeficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:559-565.
15. Grunfeld C, Doerrler W, Pang M, Jensen P, Weisgraber KH, Feingold KR. Abnormalities of apolipoprotein E in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3734-3740.
16. Galli M, Ridolfo A, Adorni F, et al. Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor-naive HVI-1-infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:21-31.
17. Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: A 5-year cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160:2050-2056.
18. Periard D, Telenti A, Sudre P, Cheseaux JJ, Halfon P, Reymond MJ, et al: Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. The Swiss HIV Cohort Study. *Circulation* 1999;100:700-705.
19. Purnell JQ, Zambon A, Knopp RH, Pizzuti DJ, Achari R, Leonard JM, et al: Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. *AIDS* 2000;14:51-57.
20. Doser N, Sudre P, Telenti A, Wietlisboch V, Nicod P, Darioli R, et al. Persistent dyslipidemia in HIV infected individuals switched from a protease inhibitor containing to an efavirenz containing regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;26(4):389-390.
21. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998;351:1881-1883.
22. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53(1):4-10.
23. Rohlmann A, Gotthardt M, Hammer RE, Herz J. Inducible inactivation of hepatic LRP gene by cre-mediated recombination confirms role of LRP in clearance of chylomicron remnants. *J Clin Invest* 1998;101:689-695.
24. Beale T, Wetton C, Crofton M. A sonographic-pathological correlation of liver biopsies in patients with AIDS. *Clin Radiol* 1995;50:761-4.
25. Marks K, Petrovic L, Talal A, Murray M, Gulick R, Glesby M. Histological findings and clinical characteristics associated with hepatic steatosis in patients coinfecting with HIV and HCV. *J Infect Dis* 2005;192:1943-9.
26. Vlahakis S, Villasis-Keever A, Gomez T, Bren G, Paya C. HIV-induced apoptosis of human hepatocytes via CXCR4. *J Infect Dis* 2003;188:1455-60.
27. Macias J, Japon M, Saez C, Palacios RB, Mira JA, Garcia-Garcia JA, et al. Increased hepatocyte Fas expression and apoptosis in HIV and HCV coinfection. *J Infect Dis* 2005;192:1566-76.
28. Kedzierska K, Crowe S, Turville S, Cunningham A. The influence of cytokines, chemokines and their receptors on HIV-1 replication in monocytes and macrophages. *Rev Med Virol* 2003;13:39-56.
29. Pessayre D, Mansouri A, Fromenty B. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. V. Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis.

DISLIPIDEMIA Y ESTEATOSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON VIH

- Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2002;282:G193-9.
30. Monto A, Dove L, Bostrom A, Kakar S, Tien P, Wright T. Hepatic steatosis in HIV/HCV coinfection: prevalence and significance compared with HCV mono-infection. *Hepatology* 2005;42:310-6.
 31. Adler M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* 1979;67:811-6.
 32. Haines NW, Baker AL, Boyer JL, Glagou S, Scheir H, Jaspan J et al. Prognostic indicators of hepatitis injury following jejunoileal bypass performed for refractory obesity: a prospective study. *Hepatology* 1981;1:161-7.
 33. Marubio AT, Buchwald H, Schwartz MZ, Varco R. Hepatic lesions of central pericellular fibrosis in morbid obesity and after jejunoileal bypass. *Am J Clin Pathol* 1976;66:684-91.
 34. Sterling R, Herbener T, Jacobs G, Post A, Carey J, Haaga JR. Multifocal hepatic lesions in AIDS: an unusual presentation of steatosis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1934-6.
 35. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, Bruno F, Rouviere O, Lang JM, et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *Aids* 1999;13:1659-67.
 36. McComsey G. Update on mitochondrial toxicity of antiretrovirals and its link to lipodystrophy. *AIDS Rev* 2002;4:140-7.
 37. Johri S, Alkhuja S, Siviglia G, Soni A. Steatosis-lactic acidosis syndrome associated with stavudine and lamivudine therapy. *Aids* 2000;14:1286-7.
 38. Verucchi G, Calza L, Biagetti C, Attard L, Costigliola P, Manfredi R, et al. Ultrastructural liver mitochondrial abnormalities in HIV/HCV-coinfecting patients receiving antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:326-8.
 39. Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson M, Afdhal NH, Murel L, Moore RD, et al. Hepatic steatosis and antiretroviral drug use among adults coinfecting with HIV and HCV. *Aids* 2005;19:585-92.
 40. Marks K, Petrovic L, Talal A, Murray M, Gulick R, Glesby M. Histological findings and clinical characteristics associated with hepatic steatosis in patients coinfecting with HIV and HCV. *J Infect Dis* 2005;192:1943-9.
 41. Monto A, Dove L, Bostrom A, Kakar S, Tien P, Wright T. Hepatic steatosis in HIV/HCV coinfection: prevalence and significance compared with HCV mono-infection. *Hepatology* 2005;42:310-6.
 42. Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001;32:492-497.
 43. Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, Delaney KM, Young B, Patella FJ JR, et al. Clinical assessment of HIV associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS* 2001;15:1389-1398.
 44. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000;356:1423-1430.

Estudio epidemiológico de los pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica, sometidos a terapia dialítica

Gabriela Marcano, Sharon Rengel y Nakary Ramírez *

RESUMEN:

Introducción: En Venezuela la diabetes mellitus, es una de las enfermedades crónicas más frecuentes. En cuanto a, la evolución natural de la enfermedad, los estudios reportan que entre 10 y 30% de los pacientes con DM tipo 1 tendrán nefropatía clínica en una lapso promedio de 10 a 15 años, y el 50% desarrollan enfermedad renal crónica (ERC) en un periodo de 5 a 7 años, mientras que entre un 20 a 40% de tipo 2 desarrollan nefropatía diabética, llegando un 20% a ERCT. **Métodos:** se realizó un estudio descriptivo, de pacientes diabéticos en diálisis en el área metropolitana de Caracas en el periodo correspondiente a 2006 – 2007. Se aplicó una encuesta que recogía las características de la enfermedad. **Resultados:** se evaluaron 724 pacientes (59% hombres). El 67% tenía entre 50 y 69 años, el 84% eran diabéticos tipo 2 y el 42,2% tenían entre 10 y 20 años con la enfermedad, el 49,5 tienen menos de un año en hemodiálisis. El 85% inició directamente tratamiento con hemodiálisis. Las complicaciones más frecuentes durante la diálisis fueron infecciones, descompensación de la diabetes y cardiopatía isquémica; la infección fue la causa más frecuente de cambio de modalidad de diabetes. **Conclusiones:** Se analiza la importancia de los datos obtenidos en la atención secundaria, terciaria y la prevención de la ERC.

Palabras clave: Diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, (ERC), hemodiálisis.

ABSTRACT:

Background: Diabetes Mellitus(DM) is a frequent chronic disease in Venezuela. The studies about the natural course of the disease report that between 10 and 15% of the patients with DM type 1 will have clinical nephropathy after 10-15 years and 50% will develop End-stage Chronic Renal Disease (ECRD) in 5 to 7 years; from those with DM type 2, 20 % will reach this stage. **Methods:** this is a descriptive, transverse study of patients in hemodialysis in Caracas. We applied a survey that included the characteristics of the disease. **Results:** 724 patients were analyzed (59% males). The age of 67% was 50 to 59 years, 84 % were diabetics type 2 and 42% had been sick for 10 to 20 years. In 49, 5 % hemodialysis was used less than a year. A substantial 85% started treatment directly with hemodialysis. During dialysis the more frequent complications were infections, acute diabetic decompensation and coronary ischemia. Infections were the major reason for a change in the type of dialysis **Conclusions:** a. 42,7% of our sample has diabetic renal disease, predominant in males, b. hemodialysis was the major therapy in patients with ECRD and most of them did not have a good glycemic control. c. more renal transplants are required in Venezuela.

Key words: Diabetes mellitus, end-stage chronic renal disease, haemodialysis

INTRODUCCIÓN:

En Venezuela la diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas más frecuentes. Considerada un serio pro-

* Hospital General del Oeste, Universidad Central de Venezuela, Departamento de Medicina, Caracas, Venezuela.

blema de salud pública, se ha establecido como causa de mortalidad a partir de 1955, época en la cual ocupaba el puesto número 22, y ha ido aumentando hasta ocupar en 1987 el noveno puesto y en el 2003 el sexto lugar^{1,2}.

En el año 2000 se estimaba la existencia de 32 millones de diabéticos y de éstos, el 54% están ubicados en América Latina y el Caribe. En América Latina y el Caribe la mayor tasa de registro de prevalencia de DM tipo 2 pertenece a Barbados con 16,4%, Cuba 14,8% y Venezuela 4,4%³.

La incidencia de DM tipo 1 es de 0,1/100.000 habitantes; sin embargo esto está sesgado por el insuficiente control epidemiológico existente en el país¹. La esperanza de vida de los pacientes diabéticos se ve reducida a un 70% cuando la enfermedad se inicia después de los 40 años.

La magnitud de los datos estadísticos está en proporción al número de complicaciones crónicas cardiovasculares, neuropatías y nefropatías^{2,4}.

La sobrevida actual de los pacientes diabéticos en plan de hemodiálisis es menor al 10% en países como Alemania y Australia. Esto, aunado a la tasa de incapacitación laboral que se evidencia en estos pacientes, lleva a una menor calidad de vida de ellos y de su núcleo familiar, originando gran impacto a nivel de la salud pública, y es el Estado quien debe encargarse de cubrir estas necesidades.

A nivel mundial el problema de la diabetes mellitus alcanza grandes cifras con proyecciones que incluyen un incremento a 210.000.000 pacientes aproximadamente para el año 2010. La presencia de complicaciones crónicas representa la mayor causa de hospitalización, prolongación de tiempo de hospitalización, así como deterioro de la calidad de vida del paciente⁶.

Considerando la evolución natural de la enfermedad, los estudios describen que entre 10 y 30% de los pacientes con DM tipo 1 desarrollan microalbuminuria, independientemente de la terapéutica que se establezca, observándose nefropatía clínica en un lapso promedio de 10 a 15 años, y, además el 50% de ellos desarrollará enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en un período de 5 a 7 años.

De los diabéticos tipo 2 que desarrollan microalbuminuria, entre el 20 y 40% progresan a la fase de nefropatía clínica y el 20% llega a enfermedad renal terminal, aunque la muerte en estos pacientes se produce principalmente por causas cardiovasculares, antes de ingresar a tratamiento sustitutivo⁶⁻⁸.

La incidencia de ERCT causada por la diabetes está aumentando con más rapidez que la incidencia de ERCT por otras causas. Entre 1988 y 1991, la diabetes representaba el 33,8% de los nuevos casos de ERCT, en comparación con el 23% de nuevos casos registrados en 1982. Esta cifra alcanzó el 43% en 1999⁷. La tasa de sobrevida para pacientes con enfermedad renal terminal en plan de hemodiálisis a los 5 años es del 6% en Alemania y 10% en Australia⁹.

Aunque existen datos relacionados con la población diabética a nivel nacional, no existe un registro fidedigno en relación a las complicaciones crónicas de los mismos, ni de la población total que actualmente se encuentra en hemodiálisis². La prevalencia de diabetes mellitus y otros factores de riesgo cardiovascular en la región central de Venezuela (Caracas, Maracay y Valencia) es entre 4,5, con 95% de insuficiencia cardíaca en mayores de 30 años, para el año 1997, evidenciado en un estudio realizado en el Hospital Vargas¹⁰. Según la Coordinación de Epidemiología Regional de Mérida, en el año 1996 se presentaron 2,712 casos con 0,4% de incidencia de cardiopatía⁴.

En el Boletín de Epidemiología de la Organización Mundial de la Salud del año 2000 se estimaban 35 millones de diabéticos, y de ellos el 54% se ubicaba en América Latina y el Caribe¹¹; otros estudios revelan estadísticas similares ubicando a Barbados y Cuba como los países con el mayor registro de casos con 16,3 y 14,8% respectivamente³.

Con el auge tecnológico y los avances médicos alcanzados en relación a la patología cardiovascular y la cirugía de revascularización coronaria, es cada vez mayor el número de pacientes diabéticos de ambos tipos, con nefropatía clínica, que ingresan a las diferentes unidades de hemodiálisis a nivel mundial, ameritando la creación, inclusive, de nuevos planes de salud pública para enfrentar la creciente demanda que se presenta en la actualidad^{12,13}.

En Uruguay se estiman para el año 2010, 17.000 diabéticos tipo 1 y 153.000 tipo 2, y se calcula que entre el 40 y 60% podrían ameritar tratamiento definitivo tanto con diálisis peritoneal como hemodiálisis; además, en la población de pacientes con ERCT, los diabéticos tienen una incidencia de 16,6% y una prevalencia de 10,4% en 1994 y esto ha venido en aumento en los últimos años (14% de prevalencia en 1998)^{6,14}.

Con el Boletín de Salud Pública de México publicado para el año del 2001, se puede concluir que la mortalidad en pacientes con diabetes es mayor que en los no diabéticos, con una relación de 180/1000 pacientes/año, comparado con 110/1000 por paciente/año¹⁵ son hipertensos.

La hiperglicemia sola no explica la progresión de la enfermedad renal, siendo los cambios hipertróficos, la sobreproducción y depósito de lipoproteína que suceden en los glomérulos de los pacientes diabéticos, los principales cambios histopatológicos que explican el desarrollo hacia ERCT en los pacientes con neuropatía.

La elevación de la presión arterial presenta estrecha relación con los niveles de microalbuminuria, donde la presión renal está alterada, aunque la filtración glomerular se encuentra sin alteraciones; estos cambios se observan precozmente en los pacientes diabéticos tanto tipo 1 como tipo 2 en relación a los que no^{7,13}.

Es así que los esfuerzos deben estar orientados a la detección de factores de riesgo de desarrollo de la patología micro y macrovascular, al desarrollo de pruebas sensibles de identificación de las fases tempranas, para aplicar las medidas correctivas que tienen mayor impacto sobre la evolución de la enfermedad¹⁵.

El impacto de esta patología se puede apreciar desde varios aspectos; comenzando por el ámbito familiar, donde las modificaciones de la rutina diaria deben ser establecidas para poder cumplir con este método terapéutico, involucrando factores desde la parte logística hasta la parte educativa y nutricional y esto, a su vez, tiene relación con una disminución en el ingreso económico del grupo familiar^{9,17}.

Desde el punto de vista de salud pública son crecientes los esfuerzos que tiene que asumir el Estado para afrontar la demanda de estos pacientes, no sólo por los requerimientos de su enfermedad, sino también afrontar la

tasa de incapacidad laboral que implica esta patología¹⁸.

El manejo de los datos estadísticos en relación a las grandes patologías de la sociedad no sólo permite establecer un orden de jerarquía en el manejo del presupuesto nacional sino también permite desarrollar nuevas y mejores estrategias sanitarias brindando una calidad de vida adecuada^{2,4,15,18}.

OBJETIVOS:

Definir el número de pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica terminal en terapia de reemplazo renal (diálisis peritoneal y hemodiálisis) en las diferentes unidades de diálisis ubicadas en la Gran Caracas con los siguientes puntos:

Específicos:

1. Establecer el porcentaje de pacientes diabéticos tipo 1 y 2 en hemodiálisis.
2. Conocer el tiempo de evolución de la enfermedad cuando se comienza la hemodiálisis.
3. Definir las características demográficas de los pacientes diabéticos en hemodiálisis.
4. Determinar el tiempo desde el diagnóstico de la ERCT y el inicio de la hemodiálisis.
5. Describir el tipo de tratamiento y la regularidad del cumplimiento durante la enfermedad así como establecer el uso o no de fitofármacos.
6. Conocer el tipo de terapia de reemplazo renal inicial.
7. Determinar el tipo de acceso vascular al inicio de la hemodiálisis y cuánto tiempo después se realiza el acceso vascular definitivo.
8. Determinar complicaciones presentes en los pacientes antes de la hemodiálisis y durante su permanencia con este método.
9. Determinar si la hemodiálisis es causa de incapacitación laboral del paciente.

MÉTODOS:

Se diseñó un estudio clínico transversal, descriptivo, de pacientes diabéticos de cualquier sexo sin restricción de edad, y se realizó entre mayo del 2006 y agosto del 2007. El estudio se realizó con los pacientes de las diferentes unidades de hemodiálisis de la Gran Caracas que autorizaron la investigación. Se realizó en cada uno de los turnos (mañana-tarde-noche) a la población total. En los casos en que el paciente no estaba en la capacidad de brindar la información, se solicitó la colaboración de los familiares para completar dicho instrumento.

Las unidades establecidas visitadas fueron:

- Centro de Diálisis Jayor.
- Unidad de diálisis BMS.

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS CON ENFERMEDAD RENAL

- F.M.C Madre Emilia. - F.M.C Los Cedros.
- Centro Médico Loira. - F.M.C Rómulo Gallegos.
- F.M.C Unidad J. Nazart I. - Unidad de diálisis UD 95.
- Unidad hemodiálisis Riverside. - F.M.C Majestic.
- Diálisis Juan Pablo II. - Centro Médico de Caracas.
- Centro Nefrológico Siglo 21. - Diálisis San Antonio.
- Hospital de Clínicas Caracas. - Clínica Luis Razetti.
- Unidad de diálisis M.M.Q. - Centro Médico Docente La Trinidad.
- Diálisis Dialitoral. - Centro Médico Loira.
- Centro Nefrológico Integral. - Unidad de hemodiálisis G.A.P.B.
- Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo".
- Hospital "Miguel Pérez Carreño". - Hospital "Dr. José Ignacio Baldó".

Se diseñó un instrumento para la recolección de datos (Encuesta) elaborado por las autoras, tomando en consideración los objetivos en estudio, y se implementó a través de una entrevista y la revisión de la historia clínica. La revisión de la historia permitió confirmar los datos antes obtenidos, así como brindar información valiosa en relación a la historia y evolución del paciente.

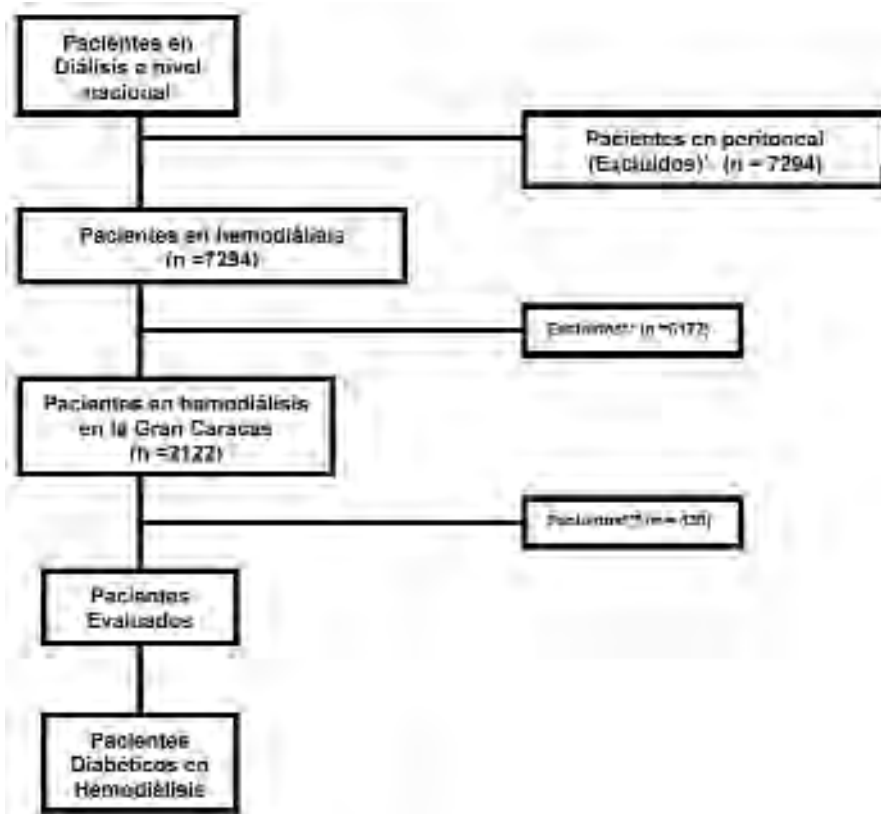
Se obtuvo el consentimiento informado de cada uno de

los pacientes que formaron parte del presente proyecto. Adicionalmente a la metodología planteada, para lograr una visión más amplia, se incorporaron datos sobre diálisis peritoneal. Para ello, se contactó al Departamento de Nefrología del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, ubicado en las instalaciones de Altagracia, para obtener las cifras relacionadas con los pacientes atendidos a través de diálisis peritoneal por esa institución.

Así, se obtuvo el número total de pacientes que se encuentran en diálisis a nivel nacional, así como la proporción total de pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal. Igualmente, se obtuvo el estimado de los pacientes diabéticos en diálisis peritoneal que provienen de la Gran Caracas, que fueron cuantificados, pero no entrevistados para este trabajo, pues no era un objetivo del mismo.

Estos datos fueron utilizados sólo para calcular la distribución total de pacientes en cada uno de los dos métodos de reemplazo renal (hemodiálisis y diálisis peritoneal). Representa el total de pacientes que se encuentran en hemodiálisis en el resto del territorio nacional. Se incluyeron un total de 1.642 pacientes diabéticos,

Gráfico N° 1
Diagrama de flujo de la población total de pacientes en diálisis a nivel nacional



aplicándose la encuesta a 724 pacientes cuya causa de terapia de reemplazo renal era la nefropatía diabética. (Gráfico N° 1).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Fue fundamentalmente descriptivo, se analizaron las variables nominales desde el punto de vista porcentual y las variables numéricas a través de proporciones, porcentajes y medidas de tendencia central.

RESULTADOS:

La muestra quedó conformada por 724 pacientes que se encontraban en hemodiálisis, en el periodo en que se realizó esta investigación en el área que conforma la Gran Caracas, representando así el 34% de la población total en hemodiálisis; de éstos, el 59% fueron del sexo masculino y el 40% del sexo femenino. El 84% de la muestra son diabéticos tipo 2 y 49,5% tienen en hemodiálisis menos de un año, así como 23,5% tenían en esta modalidad terapéutica entre 2 y 3 años. En la tabla N° 1 se observan las características generales de la población.

El grupo etario del 67% fue de 50 a 69 años. El 42,2% de la muestra tenía un tiempo de la evolución de la enfermedad entre 10 y 20 años.

En relación a la estratificación social, 39 % de la muestra pertenece a Graffar 4 y 47% a Graffar 5.

El 58% de los pacientes admitió haber sido referido al nefrólogo; sin embargo, sólo el 36,2% aceptó la diálisis en cualquiera de sus dos modalidades, mientras que del 63,8% que no aceptó este método terapéutico, entró a programa de diálisis en un lapso promedio de 1 año en el 57% de los casos. (Gráfico N° 2).

En relación al tratamiento, el 64% de los pacientes tomaba hipoglicemiantes orales, el 17% recibía insulina, el 13,6% ambos y 4,7% no recibía tratamiento previo a la hemodiálisis. El 68,8% de los pacientes estaban en tratamiento con insulina.

El 67,4% de los pacientes expresó que el control de la diabetes fue irregular, mientras que en el 32,6% fue regular. El 60,4% de los pacientes usó fitofármacos como una opción “terapéutica” o para sustituir la terapia dialítica. El 96% de los pacientes tuvo apoyo de sus respectivos grupos familiares. (Tabla N° 2).

Tabla N° 1
Características generales de la población diabética en hemodiálisis en la Gran Caracas. Año 2007-2008

Variables	Frecuencia (n = 724)	Porcentaje (%)
Sexo		
Femenino	296	41
Masculino	428	59
Edad		
10 - 29 años	5	1
30 - 49 años	88	12
50 - 69 años	482	67
70 - 89 años	149	20
Estratificación socio- económica		
Graffar 1	0	0
Graffar 2	0	0
Graffar 3	94	13
Graffar 4	290	40
Graffar 5	340	47
Tipo de DM		
Tipo 1	117	16
Tipo 2	607	84
Tiempo de evolución de la enfermedad		
< de 10 años	147	20,3
10 a 20 años	306	42,2
20 a 30 años	271	37,5
Tiempo en Diálisis		
< de 1 año	358	49,5
2 a 3 años	170	23,5
4 a 5 años	111	15,3
6 a 8 años	63	8,7
> de 8 años	22	3

Previo a comenzar tratamiento dialítico el 82,6% se desempeñaba en algún trabajo u oficio, sin embargo sólo el 10,5% trabaja actualmente. El 44,3% de ellos informó haberlo abandonado por la diálisis y el 29,2% por pérdida de la agudeza visual.

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS CON ENFERMEDAD RENAL

Gráfico N° 2
Diagrama de flujo de pacientes referidos al nefrólogo

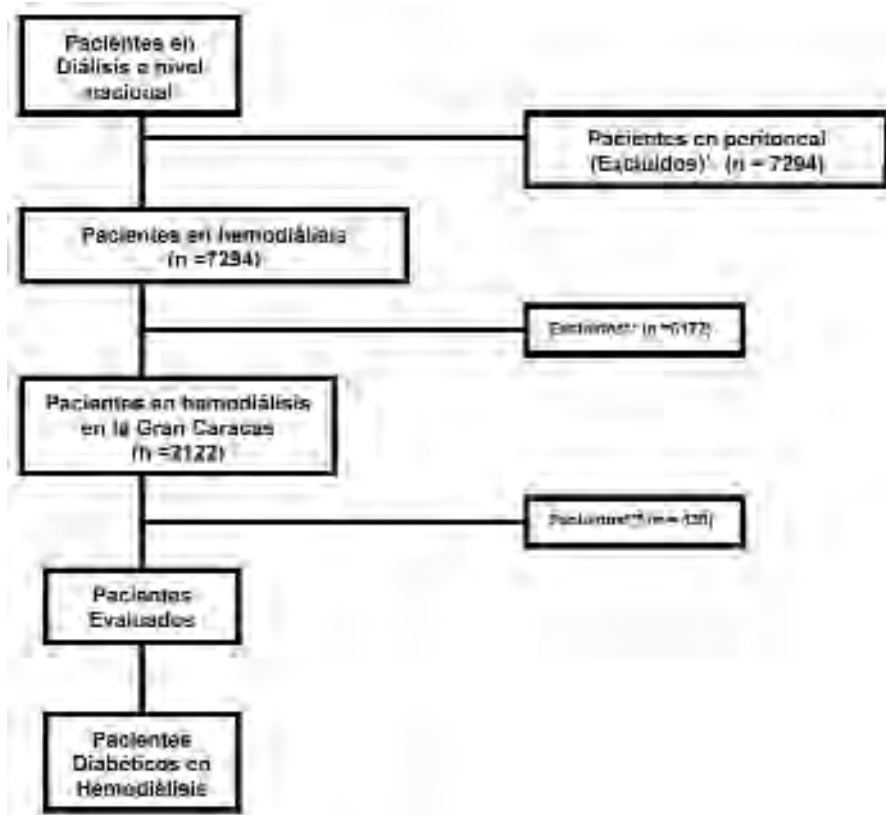


Tabla N° 2
Tratamiento antes y durante hemodiálisis de los pacientes diabéticos de la Gran Caracas. Año 2007-2008

Tratamiento	Frecuencia	Porcentaje (%)
Antes de la diálisis		
Hipoglicemiantes	465	64,2
Insulina	127	17,5
Ambos	98	13,6
Ninguno	34	4,7
Durante diálisis		
Hipoglicemiante	17	2,5
Insulina	498	68,8
Ninguno	207	28,7

El 49,5% de los pacientes estaba en diálisis desde 1 año o menos, el 23,5% desde hacía 2 a 3 años y 15,3% por 4 a 5 años. Sólo el 8,7% de todos los pacientes encuestados permanecía en diálisis por más de 6 años. (Tabla N°3).

Tabla N° 3
Tiempo en diálisis de los pacientes diabéticos

Tiempo en diálisis	Frecuencia (n = 724)	Porcentaje (%)
1 a 6 meses	190	26,3
7 meses a 1 año	168	23,2
2 a 3 año	170	23,5
4 a 5 año	111	15,3
6 a 8 año	63	8,7

El 85,1% de la población diabética comenzó en hemodiálisis. A los pacientes que comenzaron en diálisis peritoneal se les interrogó en relación a los motivos por los cuales habían abandonado este método y cuánto tiempo después, observándose los siguientes resultados: el 57,2 % de los pacientes abandonó este método antes de 1 año por: peritonitis en el 74%, peritoneo defectuoso o de bajo recambio en el 41,7%, bridas y adherencias en el 26,9%, obstrucción del catéter en 16,7% y sólo el 7,4% lo hizo por motivos personales. Esto se resume en la (Tabla N° 4).

Tabla N° 4
Causas de cambio de método dialítico

Causas	Frecuencia	Porcentaje (%)
Infección	80	74
Motivos Personales	8	7,4
Peritoneo defectuoso	45	41,7
Catéter obstruido	18	16,7
Bridas o adherencias	29	26,9

El 95,5% de los pacientes comenzó diálisis de emergencia por medio de un acceso vascular temporal (catéter) mientras que sólo el 4,5% lo hizo por medio de su acceso vascular definitivo (fistula). El tiempo promedio en que se les instauró posteriormente la fistula fue antes de los tres primeros meses en 43% y 31,5% entre los 3 y 6 meses. 42 % de los pacientes ameritó la utilización de 3 a 4 catéteres y sólo el 21,8% ha utilizado 1 catéter. El 43% de los pacientes requirió más de una fistula mientras que el 30% de éstos recibió más de un gorotek. (Tabla N° 5).

Tabla N° 5
Accesos vasculares definitivos

Tiempo para la fistula	Frecuencia (n = 724)	Porcentaje (%)
1 a 3 meses	312	43
4 a 6 meses	228	31,5
7 a 9 meses	108	15
10 meses o más	76	10,5

Transplante renal: Es importante que sólo 13 pacientes habían sido transplantados previo a la hemodiálisis, representando esto el 1,8% de la población total encuestada. Actualmente el 35% de los pacientes está en espera de transplante renal.

En relación a las complicaciones pre-diálisis relacionadas con la diabetes, el 23,2% había tenido infecciones previas, el 50,7% descompensaciones agudas, el 26,1% había tenido infarto del miocardio, el 18,1% ACV, el 15,1% amputaciones previas, el 7,7% ha tenido un episodio de trombosis venosa profunda, el 66,2% sufría de retinopatía, el 55% tenía neuropatía periférica, mientras que el 8,8% padecía neuropatía autonómica, el 4,6 % ya tenía amaurosis y el 3,5% tenía hipoacusia; el 3,7% no tenía complicaciones. (Tabla N° 6).

Tabla N° 6
Complicaciones diabéticas pre-diálisis

Complicaciones pre-diálisis	Frecuencia	Porcentaje (%)
Infecciones	168	23,2
Descompensaciones agudas	367	50,7
Infarto al miocardio	189	26,1
ACV	131	18,1
Amputaciones	109	15,1
Trombosis venosa profunda	56	7,7
Retinopatía diabética	479	66,2
Neuropatía periférica	398	55
Neuropatía autonómica	64	8,8
Ceguera	33	4,6
Hipoacusia	25	3,5
Sin complicaciones	27	3,7

De los pacientes que padecieron complicaciones durante la diálisis, el 7% tuvo amputaciones, el 29,3% infección del catéter, 30,8% obstrucción del catéter, el 6,6% obstrucción del tenckoff y en el 12% no funcionó la fistula.

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS CON ENFERMEDAD RENAL

El 1,9% presentó trombosis venosa profunda, el 12,2%, hemorragias, en el 10,1% ocurrió peritonitis, en el 3,7% pericarditis, el 3,6% padece de disfunción eréctil, y el 12% tiene amaurosis. El 41% de los pacientes no ha tenido complicaciones posteriores al inicio de la hemodiálisis. (Tabla N° 7).

Tabla N° 7
Tiempo en diálisis de los pacientes diabéticos

Complicaciones	Frecuencia	Porcentaje (%)
Infecciosas	213	29,4
Descompensaciones agudas	167	23,1
Infarto del miocardio	104	14,4
ACV	54	7,5
Amputaciones	51	7
Infección del catéter	212	29,3
Obstrucción del catéter	223	30,8
Obstrucción del Tenckhoff	48	6,6
Trombosis de la fístula	89	12,3
Trombosis venosa profunda	14	1,9
Sangrado y/o hemorragias	88	12,2
Peritonitis	73	10,1
Pericarditis	27	3,7
Neuropatía autonómica	26	3,6
Amaurosis	87	12
Sin complicaciones	297	41

DISCUSIÓN:

Se estima que a nivel mundial hay 32 millones de diabéticos; de éstos 42% terminan en ERCT, siendo la nefropatía diabética junto a la nefropatía vascular las causas más frecuentes de diálisis. Según datos aportados por el Instituto Venezolano del Seguro Social de Altigracia, en Venezuela existen 9.408 pacientes que están en diálisis y de éstos, 2.688 se encuentran en el

área metropolitana, representando el 29% de todo el territorio nacional. De ellos, 2.122 están en hemodiálisis (79%) y 566 se encuentran en diálisis peritoneal (21%). Se estudiaron en total 1.692 (80%) de los cuales 724 estaban en hemodiálisis por nefropatía diabética (42,7%).

La enfermedad renal crónica (ERC) representa a nivel mundial una de las patologías de mayor impacto dentro de la salud pública, ubicándose en los últimos 7 años dentro de las primeras causas de morbi-mortalidad en nuestro país, cifras que se corresponden a las registradas en países como Chile, Argentina, Uruguay y Colombia¹⁹, donde la diabetes mellitus ocupa la principal causa, con un 30 a 40%¹⁹⁻²². En un estudio realizado en 10 países de Latinoamérica, el cual incluía a Venezuela se determinó que la nefropatía diabética fue la causa más frecuente de ERCT con un 24,6% entre 1998 y 1999²³.

La edad media observada en estos pacientes correspondió al grupo etario de 50 a 69 años, datos que se observan igualmente en países como Alemania²⁴ y en gran parte de la literatura mundial. En EEUU, el grupo etario predominante es entre los 55 y 65 años de edad²⁵. En otros países como Panamá, la edad promedio de estos pacientes es de 48,5 años, mientras que en Puerto Rico es de 60,5 años¹⁴. El sexo predominante en nuestro estudio fue el masculino con 59%, resultados que coinciden con la literatura mundial, donde se reporta un 56,4%.

El número de complicaciones crónicas varía según la progresión de la enfermedad y el control de la misma; sin embargo, la presencia de retinopatía diabética se observa en más del 70% de los pacientes²⁶. El Boletín Anual de Hemodiálisis de Chile publicado por la OMS en el año 2005 reveló que el 68% de los pacientes presentan un control irregular de la diabetes, observándose en estos pacientes el mayor número de complicaciones crónicas prediálisis^{6,27}.

La evolución natural de la enfermedad establece un lapso promedio para la aparición de enfermedad renal de 15 a 20 años. En nuestro estudio se evidenció que 32,6% de los pacientes con ERCT tuvo un control regular de la diabetes, observándose que, el número de complicaciones crónicas y el número de eventos cardiovasculares fue mayor en los pacientes con un control irregular²⁸.

El 58% de los pacientes fue referido al nefrólogo; sin

embargo, sólo el 36,2 aceptó la diálisis en cualquiera de sus modalidades, hecho que se señala en otros países, donde el porcentaje de nefropatía diabética entre los pacientes se relaciona con la tasa de aceptación del paciente.

La modalidad de tratamiento más frecuente fue la hemodiálisis con un 85,1%, y 14,9% se encuentra en diálisis peritoneal, resultado similar a un estudio realizado en Latinoamérica en 1995 con 83.260 pacientes, reportándose un 89,1% de éstos en hemodiálisis y el 10,9% en peritoneal. Solamente Colombia y Panamá tenían más de 20% en esta modalidad de tratamiento. En países como Canadá este porcentaje se eleva a 34,6%⁶.

El uso de fitoterapia está ampliamente difundido en América Latina²⁶, hecho que se compara con los resultados obtenidos en nuestro trabajo, ya que 60,4% manifestó haber tomado esta opción.

Para el 2006 se realizaron en nuestro país 271 trasplantes de riñón, representando esto el registro más alto en los últimos 8 años; sin embargo la Organización Nacional de Trasplante de Venezuela (ONTV) reporta que es una cifra muy baja, tomando en cuenta que existen a nivel nacional 3.600 pacientes potencialmente trasplantables y otras 600 personas que están a la espera, siendo la falta de donantes la principal razón por la que, no sólo en Venezuela, sino a nivel mundial estas cifras permanecen elevadas²⁹. Las estadísticas que maneja esta organización no gubernamental señalan que 40% de los pacientes en diálisis son candidatos potenciales a recibir un trasplante renal, pero apenas el 14% de ellos cumplen con los requisitos de la evaluación pretrasplante²⁸.

REFERENCIAS:

- 1.- OMS Epidemiological Bulletin. June 2001;22: 2.- Vielma M, Salmas PI, Paredes G, y otros. Cognitive impairment in patients with Diabetes Mellitus type. Urban National Health Clinics and IVSS. Mérida .2004-2005; 13: 9-17.
- 3.- King H, Aubert RE, Herman WH. Global Burden of Diabetes. Diabetes Care, 2003; 21: 1414-1431.
- 4.- Nucete HJ, Mendoza SG, Romero P, Sumaza B, Zerpa A. Diabetes Mellitus en algunas poblaciones del estado Mérida, Venezuela. Acta Científica Venezolana, 1980; 31: 588-92.
- 5.- American Diabetes Association. Position statement: Diabetic Nephropathy. Diabetes Care, 1999; 22:566-69.
- 6.- Wolfenbutel BHR, Grad MB. New treatments for patients with type 2 Diabetes Mellitus. Post grad Med I, 1996; 72: 657-662.
- 6.- Morgensen CE. Long term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. B.M.J, 1989; 285: 685-688.
- 7.- Breyer J. Nefropatía diabética. Tratado de Enfermedades Renales, 1999; 2: 221-226.
- 8.- Eberhard RM, Reinhold O. Nephropathy in patients with type 2 Diabetes Mellitus. NEJM, 1999; 341: 1127-34.
- 9.- Pérez JC, Cortés HP, Henríquez FM, Lira C, Chacín UF. Prevalencia de Diabetes Mellitus y otros factores de riesgo cardiovascular en la región central de Venezuela. Archivo del Hospital Vargas, 1997; 39 (3-4): 123-
- 10.- Hernández RE, Cardonet LJ, Libman C, Gagliardino JJ. Prevalence of Diabetes in a Urban Population of Argentina. Diabetes, 1999; 81: 18-20.
- 11.- Klag M, Whettan P, Raudall B, Neatan DJ, Brunati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamber J. Blood Pressure and end stage renal disease. NEJM, 1996; 334:1318.
- 12.- Eberhard RMB, Reinhold O, MD. Nephropathy en patients with type 2 Diabetes Mellitus. NEJM, 1999; 341: 1127-34.
- 13.- Fernández JM, Schwed E, Ambrosioni P, González F, Mazzuchi N. Eleven years of chronic Hemodialysis in Uruguay. Kidney Int, 2001; 47: 1721-1725.
- 14.- Sociedad Chilena de Nefrología. Registro de diálisis. XXV Cuenta de Hemodiálisis Crónica en Chile. Agosto 2005.
- 15.- Kopple JD, Berg R, Housen H, Stemmar TL, Techarm P. HDRD Study Nutritional Status patients with different levels of chronic renal insufficiency. Kidney Int, 1999; 36: 184-194.
- 16.- Santacruz PL, Rancel MC, Dorta LE, Agüero FJ. Impacto de la Enfermedad Renal Crónica en la mortalidad del estado Aragua, Venezuela. Programa de Salud Renal, CORPOSALUD. Universidad Bicentennial de Aragua. Hospital Central de Maracay, 2000-2004.
- 17.- Santacruz PL, Rancel MC, Dorta LE, Agüero FJ. Estado cognitivo y depresión en ancianos bajo tratamiento con diálisis crónica. Programa de Salud Renal, CORPOSALUD. Universidad Bicentennial de Aragua. Hospital Central de Maracay, Diálisis de Aragua, 2000-2004.
- 18.- Wedeen RP, Mallick DK, Batuman V. Detection and treatment of occupational lead nephropathy. Arch Intern Med 1979; 139:53-7.
- 19.- Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. N Engl J Med, 1982; 307: 652-9.
- 20.- Pirkle JL, Brody DJ, Gunter EW, et al. The decline in blood lead levels in the United States: the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES).JAMA, 1994; 272:284-91.
- 21.- Levey AS, Perrone RD, Madias NE. Serum creatinine and renal function. Annu Rev Med, 1988; 39:465-90.
- 22.- Obrador GT, Arora P, Kausz AT, Pereira BJ. Pre-end-stage renal disease care in the United States: a state of disrepair. J Am Soc Nephrol, 1998; 9:S44-S54.
- 23.- Liou SH, Wu TN, Chiang HC, et al. Three-year survey of blood lead levels in 8828 Taiwanese adults. Int Arch Occup Environ Health, 1996; 68:80-7.
- 24.- Lin JL, Ho HH, Yu CC. Chelation therapy for patients with elevated body lead burden and progressive renal insufficiency: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med, 1999; 130: 7-13.
- 25.- Obrador GT, Arora P, Kausz AT, Pereira BJ. Pre-end-stage renal disease care in the United States: a state of disrepair. J Am Soc Nephrol, 1998; 9:S44-S54.
- 26.- Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal. Informe del año 2001. Nefrología Latinoamericana, 2001, 5: 105-159.
- 27.- Valderrabano F, Jones EH, Mallick NP. Report on management of renal failure in Europe. XXIV Nephrol Dial Transplant,1995; 10: 1-25.
- 28.- Hernández DR. 600 venezolanos esperan por un riñón. El Universal. 07-junio-2007

Linfoma No Hodgkin de Mesenterio: Linfoma Difuso de Células Grandes de Origen B

*María Fernanda Ollarves, Alfredo González, Daniel León**

RESUMEN:

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son neoplasias malignas de los componentes celulares del sistema inmune y sus precursores. En el intestino delgado son muy infrecuentes y representan menos del 2% de las neoplasias gastrointestinales. Afectan mayoritariamente al sexo masculino, siendo más frecuentes en la raza blanca que en las razas negra y asiática. El cuadro clínico generalmente es inespecífico, por lo que el retardo en el diagnóstico es habitual, pudiendo presentarse abruptamente debido a perforación, obstrucción o hemorragia. Se presenta el caso en un paciente masculino de 31 años, quien ingresó al Hospital General del Oeste (Caracas, Venezuela) con clínica de náuseas y vómitos. El laboratorio sólo mostró leucocitosis y elevación de las enzimas hepáticas. El ultrasonido abdominal evidenció una masa hipoecogénica de bordes irregulares, 9 x 9,2 cm aproximadamente, ubicada entre el epigastrio e hipocondrio izquierdo y la TC de abdomen, apertotonamiento de asas yeyunales vs lesión ocupante de espacio en hipocondrio izquierdo. La biopsia del tumor y la inmunohistoquímica reportaron Linfoma Maligno no Hodgkin, Difuso de Células Grandes de Origen B.

Palabras clave: *Linfoma No Hodgkin de Células Grandes, mesenterio.*

ABSTRACT:

Non-Hodgkin lymphomas (NHL) are malignant neoplasms of the cellular components of the immune system and their precursors. They are rare in the small intestine representing less than 2% of all the gastrointestinal tumors. Mostly white men, are affected black and asian patients are less frequently affected. The clinical picture is bizarre, which leads to diagnostic delay. The clinical presentation can be abrupt with intestinal perforation, obstruction or bleeding. We present the case of a 31 year-old male patient who was admitted to the Hospital General del Oeste (Caracas, Venezuela) because of vomits. Lab tests reported leukocytosis and elevated hepatic enzymes. Abdominal ultrasonogram showed a 9 by 9 cm hypoecic mass located between epigastrium and left flank, and abdominal CT showed a mass of twisted jejunal loops vs a tumoral lesion in the left hypocondrium. Biopsy and hystochemical studies reported a Non Hodgkin large cells difusse B originated Lymphoma of the small intestine.

Key words: *Non Hodgkin large cells difusse B originated Lymphoma, mesenteric*

INTRODUCCIÓN:

La tasa de incidencia de LNH más alta del mundo es la de EEUU. Constituyen el 8º tumor en incidencia y el 6º en mortalidad por cáncer. Debido a la presentación en edades tempranas y el número de años perdidos por esta enfermedad, el LNH es el 4º cáncer con repercusión económica en EEUU. A EEUU le sigue en incidencia Canadá. En Europa las tasas de incidencia son más altas en Suiza y países del norte; en España,

* Hospital General del Oeste, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

Alemania y Polonia son inferiores. En Asia las tasas de incidencia son menores. Las tasas en Sudamérica son intermedias entre Asia y Norteamérica, con una tendencia al incremento.

Los tumores de intestino delgado son muy infrecuentes, su prevalencia en la población es de sólo el 0,6%; este hecho llama la atención, ya que el intestino delgado representa más del 75% de la longitud del tubo digestivo.

Los LNH primarios gastrointestinales representan el 10-20% del total de LNH, y son el lugar extraganglionar más frecuente de presentación. Dentro de la localización gastrointestinal, se presentan, con una frecuencia de mayor a menor, los linfomas gástricos seguidos de los de intestino grueso e intestino delgado.

La mayoría de los LNH de intestino delgado son linfomas B de grado intermedio o alto, y la variante histológica más frecuente (55%) es el linfoma B difuso de células grandes y generalmente son estadios I y II.

Los factores de riesgo para esta patología son la infección gástrica por *Helicobacter pylori*, con el riesgo de padecer un linfoma tipo MALT. La localización más frecuente de aparición es en el íleon terminal (40%), seguido por el yeyuno. El 75% de estos tumores es mayor de 5 cm.

El síntoma más frecuente es el dolor abdominal (80%). Otros síntomas son: la alteración del hábito intestinal (15%), la existencia de una masa abdominal palpable (15%), melena (15%), pérdida de peso, fatiga y fiebre. En un porcentaje elevado de pacientes la evolución es asintomática o paucisintomática, con lo que el cuadro se inicia bruscamente mediante perforación, obstrucción o hemorragia (5-15%).

Se clasifican según Musshoff, en estadio I: Tumor limitado al tracto gastrointestinal. Estadio II: Tumor extendido a los ganglios del abdomen desde la lesión gastrointestinal primaria, estadio IIE: Penetración de la serosa e infiltración de órganos o tejidos adyacentes, estadio III: No existe y estadio IV: Afectación extraganglionar diseminada o afectación ganglionar supradiafragmática.

Diagnóstico:

Se puede realizar mediante múltiples métodos de ima-

gen (tránsito intestinal, ecografía abdominal, resonancia magnética, TC, gammagrafía, etc.), o por técnicas endoscópicas (cápsula endoscópica, ecoendoscopia, enteroscopia, etc.) .

El diagnóstico definitivo se hace por anatomía patológica e inmunohistoquímica.

Tratamiento:

La cirugía es el pilar central del tratamiento, y consiste en la resección quirúrgica del segmento de intestino delgado, seguido por radioterapia y/o quimioterapia. La terapéutica difiere según los estadios, en los estadios IE, la resección del segmento de intestino delgado es suficiente; en el estadio II, la cirugía debe complementarse con quimioterapia y/o radioterapia. Las ventajas de la quimioterapia es la disminución del riesgo de recidiva extra abdominal.

Pronóstico:

La supervivencia global a 5 años de los LNH de intestino delgado es cercana al 60%, pero oscila entre el 25% de los linfomas T al 75% en los linfomas B. El tamaño tumoral (mayor de 10 cm), un alto grado histológico, el estadio tumoral superior a IIE, la histología inmunoblástica, la aneuploidía, los linfomas T, la edad, la presentación como abdomen agudo (especialmente la perforación) y la multifocalidad, son signos de mal pronóstico.

Presentación del Caso:

Paciente masculino de 31 años de edad, chofer, sin antecedentes médicos patológicos conocidos, ingresado al servicio de Medicina 2 del Hospital General del Oeste en Caracas, por malestar general, náuseas y vómitos, que progresan a intolerancia a la vía oral.

Antecedentes personales: no contributorios. Antecedentes familiares: padre fallecido por IM, madre 60 años HTA. Hábitos psicobiológicos: tabáquicos desde los 16 años, (15 paquetes/año), Examen funcional: hábito intestinal diario, niega melena, rectorragia, hematoquexia.

Examen físico: paciente en regulares condiciones generales, afebril, deshidratado, eupneico. IMC 20,8. Piel morena, ictericia leve. Boca: edéntula parcial, caries, no candidiasis. Adenomegalias laterocervicales bilaterales de aproximadamente 0,5 cm. de diámetro, móviles, superficie lisa, no dolorosas a la palpación, no adheridas a planos superficiales ni profundas. Tórax normal. Cardiovascular normal. Abdomen: ruidos hidroaéreos

LINFOMA NO HODGKIN DE MESENTERIO

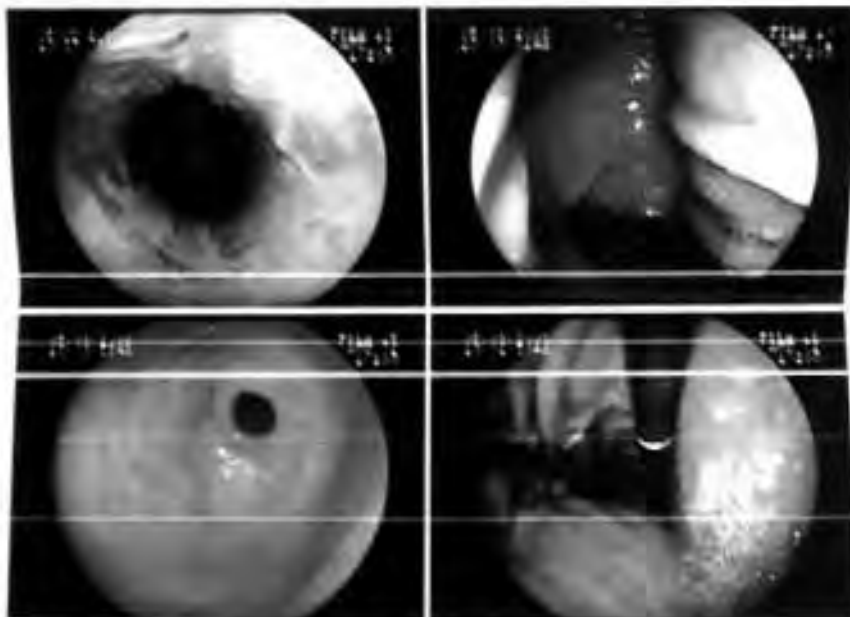
presentes, blando, deprimible, doloroso en hipocondrio izquierdo, donde se palpa una masa de aproximadamente 10 cm. de diámetro, consistencia dura. Hígado no palpable. No ascitis. Puño percusión lumbar no dolorosa. Extremidades sin edema. Neurológico sin déficit.

Paraclínicos: hemoglobina normal, con leucocitosis de $18,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ y desviación a la izquierda, creatinina 1,8, AST 166 U/L, ALT 88 U/L, bilirrubina total 4,54 mg/dl, bilirrubina directa 2,01 mg/dl, bilirrubina indirecta 2,53 mg/dl, sodio 130 mmol/litro, potasio 3 mmol/litro, amilasa 90 U/L, LDH 657 U/L. HIV y VDRL no reactivos. Examen de Orina ámbar, turbio, pH 9, proteínas: trazas, acetona +, pigmentos biliares +, bilirrubina +, urobilinógeno +, células epiteliales: 0 – 3 xc, leucocitos: 2 – 3 xc, GR: 0 – 1 xc, bacterias: moderadas. Frotis de sangre periférica Hb 15,8, Hto 49, GB 15300, Ne 88%, Ly 12%, Reticulocitos: 0,5%. Endoscopia digestiva superior: abundante contenido biliar, gastritis crónica, esofagitis crónica reagudizada por reflujo (Figura 1). Biopsia de antro gástrico: Gastritis crónica moderada, microerosiones, hiperplasia linfática reactiva, presencia de *Helicobacter pylorii*.

Estudios de imagen: Ecosonograma abdominal: hepatopatía difusa, hígado graso leve, bazo normal, masa hipoecogénica de bordes irregulares, bilobulado de 9 x 9,2 cm aproximadamente, ubicada entre epigastrio e hipocondrio izquierdo. TC Abdomen: EPOC con pequeña bula basal pulmonar izquierda, dilatación gastroduodenal con abundante líquido, aparente apelonamiento de asas yeyunales vs LOE en hipocondrio izquierdo.

En vista de los hallazgos se llevó a quirófano, donde se realizó biopsia de tumor de mesenterio, cuya anatomía patológica con-

Figura N° 1
Endoscopia Digestiva Superior



cluye extenso Linfoma Maligno no Hodgkin, de 18 cm. de diámetro, que infiltra el mesenterio y atraviesa la pared del intestino delgado infiltrando la serosa, muscular y mucosa (Figura 2). Para la clasificación inmunofenotípica se realizó inmunohistoquímica, donde las células tumorales resultaron positivas a CD45 y CD20 y negativas a CD3, queratina y desmina. La conclusión diagnóstica fue Linfoma No Hodgkin de Mesenterio: Linfoma Difuso de

Figura N° 2
Tumor de Mesenterio



Células Grandes de Origen B.

El paciente inició recibió tratamiento paliativo, con deterioro progresivo del estado general y falleció 4 meses posterior a su ingreso.

REFERENCIAS:

- 1.- Linfoma primario de intestino delgado. Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Santa Bárbara. Puertollano. Ciudad Real. España. Lunes 1 Enero 2007. Volumen 81 - Número 01 p. 46 – 48.
- 2.- Linfoma de presentación extraganglionar. Merck Farma y Química, S.L., Mollet del Vallés, España, 02.09.2005.
- 3.- Kanzler H, Kuppers R, Hansmann ML, Rajewsky K. Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease represent the outgrowth of a dominant tumor clone derived from (crippled) germinal center B cells. *J Exp Med* 1996;184:1495-1505.
- 4.- Revista De Gastroenterología Del Perú - Volumen 15, Número N° 2 1995. Linfomas Gastrointestinales Primarios. Cuadro Clínico Patológico y Sobrevida.
- 5.- Ana Maria Saenz De Chirife, Erica Rojas Bilbao, Liliana Gimenez, Lina Marino, Francisco Celeste. Linfoma De Celulas En Anillo De Sello Que Simula Carcinoma Mucosecretante. *Medicina (Buenos Aires)* 2004; 64: 521-524.
- 6.- Eyden B, Cross P, Harris M. The ultrastructure of signet ring-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1990; 417: 395-40.
- 7.- Volker Diehl, M.D. Hodgkin's Disease - From Pathology Specimen to Cure. *n Engl j Med*. November 8, 2007. 357;19-
- 8.- Lieberz D, Paulus U, Franklin J, Tesch H, Diehl V. Applicability of the international prognostic score for advanced stage Hodgkin's disease to early and intermediate stages. *Blood* 1998; 92:Suppl 1:86a-86a. abstract.