

# Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad  
Venezolana de Medicina Interna

Volumen 25

Nº 2

2009

## CONTENIDO

### EDITORIAL

- Comentario editorial al trabajo Isoflavonas de Soya y Climaterio**  
Trina Navas Blanco ..... 69

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- IV Consenso de Enfermedad Tromboembólica Arterial y Venosa. Parte I**  
Sociedad Venezolana de Cardiología, Sociedad Venezolana de Medicina Interna,  
Sociedad Venezolana de Cirugía, Sociedad Venezolana de Neurología,  
Sociedad Venezolana de Hematología ..... 73

### MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD

- Influenza (H1N1). La Primera Pandemia del Siglo XXI**  
José Félix Oletta, Ana Carvajal, Saúl Peña, Trina Navas Blanco ..... 97

### GALERÍA DE IMÁGENES

- Aspergilosis**  
Sissy Marie Rodríguez, Elizabeth Hernández M, Lucia Amendola ..... 110

### TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

- a. Efecto de las Isoflavonas de Soya en el control de los síntomas perimenopáusicos**  
Borges Castillo Andrea María, Salazar Matos Virginia ..... 111

- b. Valor pronóstico de la hiperglicemia de ingreso en pacientes con Ictus Hemorrágico Intraparenquimatoso.**  
Yosselin Goncalves, Mercedes Salazar, Carmen Zambrano,  
Marcos Troccoli ..... 128

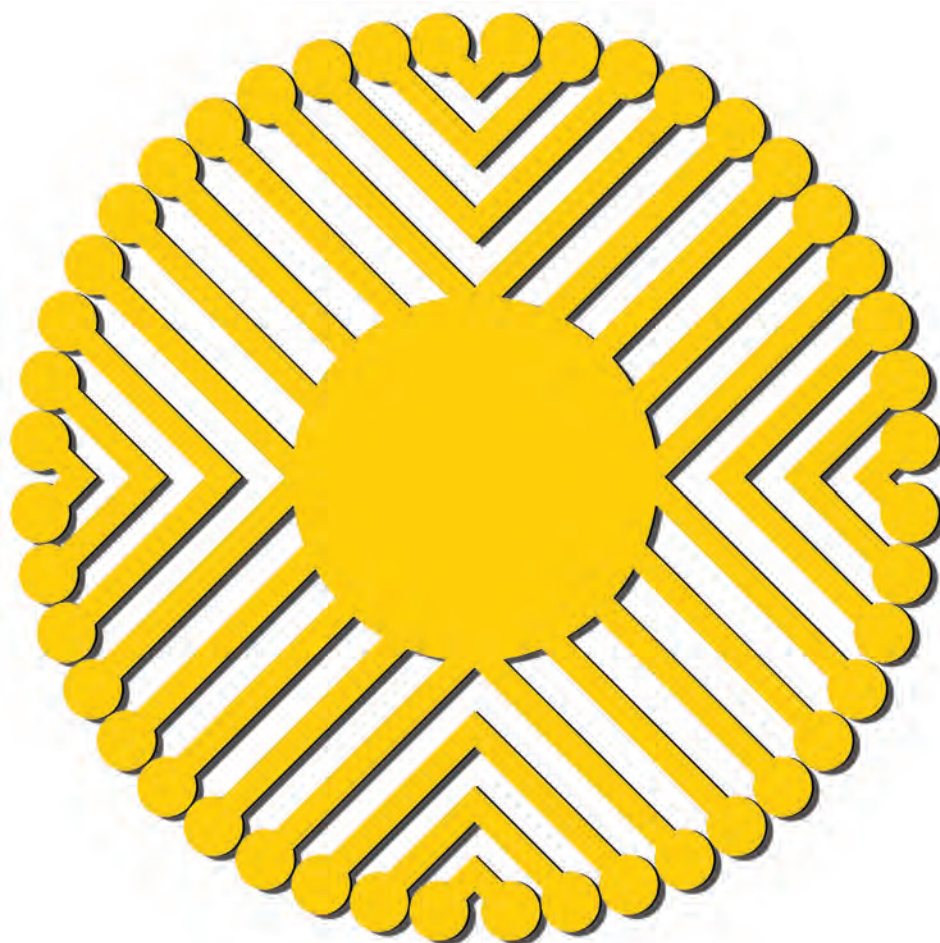
### ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MEDICINA INTERNA

- Relación entre los niveles de lipoproteínas y la circunferencia abdominal.**  
Kin Wuai Leung Wong, Natali Gonzalez, Carlos Boccardo ..... 138

### PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

- Nueva Influenza A H1N1: Presentación de 2 casos del Estado Bolívar**  
Genni Aguilar, Cruz Cordero, Rafael Agelvis ..... 149

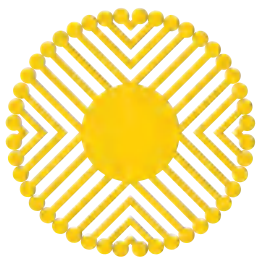
- INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES** ..... II



# Medicina Interna

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

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](mailto:medicinainterna@cantv.net) / [www.svmi.web.ve](http://www.svmi.web.ve)



# Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad  
Venezolana de Medicina Interna

**Sociedad**  
Venezolana de Medicina Interna

Junta Directiva Nacional  
2009 - 2011

**Presidente**  
MARIO J. PATIÑO TORRES

**Vicepresidente**  
JOSÉ A. PAREJO ADRIÁN

**Secretaría General**  
MARÍA INÉS MARULANDA

**Tesorera**  
MARITZA DURÁN

**Secretaría de Actas**  
MARÍA EVELYN MONSALVE

**Bibliotecaria**  
GRACE GIESEN

**Vocales**  
MARÍA A. VARGAS G.  
LUIS FELIPE VASQUEZ  
JORGE ENRIQUE ROCAFULL  
TARIK SAAB SAAB  
TITO CARABALLO LUZARDO

**REVISTA ÓRGANO OFICIAL**

**EDITORA**  
EVA ESSENFELD DE SEKLER

**Comité Editorial**  
GRACE GIESEN  
CARLOS A. MOROS GHERSI  
RAMÓN CASTRO ÁLVAREZ  
HÉCTOR MARCANO  
TRINA NAVAS BLANCO  
MARIO J. PATIÑO TORRES  
MARÍA EVELYN MONSALVE  
JOSÉ ANTONIO PAREJO  
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.web.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

Volumen 25

Nº 2

2009

## CONTENIDO

### EDITORIAL

**Comentario editorial al trabajo Isoflavonas de Soya y Climaterio**  
Trina Navas Blanco ..... 69

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

**IV Consenso de Enfermedad Tromboembólica**  
**Arterial y Venosa. Parte I**  
Sociedad Venezolana de Cardiología, Sociedad Venezolana de  
Medicina Interna, Sociedad Venezolana de Cirugía, Sociedad  
Venezolana de Neurología, Sociedad Venezolana de Hematología..... 73

### MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD

**Influenza (H1N1). La Primera Pandemia del Siglo XXI**  
José Félix Oletta, Ana Carvajal, Saúl Peña, Trina Navas Blanco ..... 97

### GALERÍA DE IMÁGENES

**Aspergilosis**  
Sissy Marie Rodríguez, Elizabeth Hernández M, Lucia Amendola ..... 110

### TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

**a. Efecto de las Isoflavonas de Soya en el control de los**  
**síntomas perimenopáusicos**  
Borges Castillo Andrea María, Salazar Matos Virginia ..... 111

**b. Valor pronóstico de la hiperglicemia de ingreso en**  
**pacientes con Ictus Hemorrágico Intraparenquimatoso.**  
Yosselin Goncalves, Mercedes Salazar, Carmen Zambrano,  
Marcos Troccoli ..... 128

### ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MEDICINA INTERNA

**Relación entre los niveles de lipoproteínas y la**  
**circunferencia abdominal.**  
Kin Wuai Leung Wong, Natali Gonzalez, Carlos Boccardo..... 138

### PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

**Nueva Influenza A H1N1: Presentación de 2**  
**casos del Estado Bolívar**  
Genni Aguilar, Cruz Cordero, Rafael Agelvis ..... 149

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

---

## **Medicina Interna**

### INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

#### **1. Política Editorial**

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

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

#### **2.2. Instrucciones a los autores**

##### **2.2.1. Artículos originales o experiencias personales (5000 palabras o menos):**

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

Este tipo de artículo debe tener el siguiente formato en papel tipo bond 20, tamaño carta, a doble espacio y con márgenes de 25 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 8 tablas, ilustraciones o fotografías.

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

**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



---

## INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

el texto. Para estilo de la cita ver más adelante.

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

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

### 2.2.3. Los artículos de revisión (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 i Estivill(g).fbd.ub.es) y C Urbano (urbano@fbd.ub.es) Ecola Universitaria Ajordi Rubio i Balaguer de biblioteconomia i documentació.

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

### 4.1. Artículos de revistas periódicas:

- Con menos de seis autores: Bell-Smythe S AM, Goatache LG, Vargas-Arenas RE, Borges R, Celis de Celis S, Bracho G. Glomerulonefritis lúpica: Relación entre severidad de la 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 permselectivity to macromolecules in reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1993;40(6):299-307.

### 4.2. Referencias de libros

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

- Con editores recopiladores: Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.

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

### 4.3. Referencias electrónicas

- Artículo de revista en formato electrónico: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis (serial online)* 1995Jan-Mar (cited 1996 Jun 5); 1(1) 24 (screens). Available from; URL:<http://www.edc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

- Citas tales como "observaciones no publicadas", "comunicación personal", "trabajo en prensa", no deben ser incluidas en la lista de referencias.

### Dirección para recepción de los artículos:

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

## Isoflavonas de Soya: una visión

*Trina Navas Blanco\**

El número de seguidores de la medicina complementaria o alternativa ha aumentado en los últimos años, de forma progresiva. Es un fenómeno documentado especialmente en los grupos vulnerables a enfermedades lo que genera gran preocupación, como lo ilustra Eisseberg y col, desde 1999<sup>(1)</sup>. Las razones de este ascenso parecen ser fundamentalmente socioculturales y se acompañan de un escaso conocimiento de los médicos acerca de la diferencia entre estas modalidades terapéuticas y la medicina alopática y académica. Esto no les permite tener un juicio claro en el momento de la prescripción, asumiendo en muchos casos que son productos inocuos; además desconocen cómo son aprobados y estandarizados.

Es por ello que la investigación clínica de calidad, aplicada a la terapéutica con estas opciones es una necesidad urgente en la medicina actual. Con estas investigaciones se lograría la desmitificación y la prescripción más adecuadas.

En este número de la Revista, se presenta un trabajo donde se evalúa la indicación de las isoflavonas de soya en la menopausia como opción terapéutica para los síntomas de esta condición. Evaluación, las autoras diseñaron un estudio prospectivo, de intervención terapéutica, con intención de tratar, al azar, doble ciego, controlado con pla-

cebo y con seguimiento de 6 meses, de mujeres asignadas al azar a dos grupos experimentales, el primero sin intervención farmacológica (uso de placebo) y el segundo con la intervención del producto en estudio: isoflavonas de soya.

La aplicación de este diseño a un producto natural es el medio de investigación adecuado para lograr la justificación científica del uso de estas opciones en la práctica médica actual; es también, la respuesta de un clamor científico. Su lectura es obligatoria para todo médico internista pues aporta datos esperados y deben analizarse sus limitaciones, para que la decisión del médico sea en base a un juicio clínico adecuado. Este estudio respeta los principios de investigación clínica en cuanto a tratamiento, a diferencia de muchos estudios en esta área donde las limitaciones metodológicas impiden su adecuada interpretación; es un estudio local, lo que permite tener una investigación en pacientes venezolanas y conocer como referencia un abordaje inicial de estas opciones terapéuticas. Sin embargo, existen algunas limitaciones que se analizarán a continuación<sup>(2,3)</sup>.

1. El número de pacientes estudiadas se limitado por lo cual no es una muestra suficiente para conclusiones definitivas. Esta es una de las características que poseen los estudios que evalúan efectos terapéuticos de los productos naturales. Clásicamente, esta suele ser una de las limitantes en los estudios de los fitoestrógenos y no permite tener una evaluación estadística definitiva, en aquellos estudios que reportan datos que avalan su uso.

---

\* Médico Internista, Expresidenta de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, Coordinadora del Curso de Ampliación "Calidad de Medicamentos", Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Departamento de Medicina Hospital General del Oeste, Caracas. Presidenta de la Red de Sociedades Científicas Médicas de Venezuela.

2. En esta investigación se administra un tipo específico y estandarizado de fitoestrógenos. Por lo tanto las conclusiones no pueden ir más allá de este tipo de prescripción. Opciones diferentes a este tipo de fitoestrógeno deben ser evaluadas por métodos de investigación similares para garantizar sus propios resultados. No son extrapolables. Existen múltiples formas comerciales de fitoestrógenos que poseen formas de síntesis distintas con concentraciones y presentaciones distintas que pueden afectar la biodisponibilidad del producto, de allí que sus resultados no son extrapolables. Es necesario también insistir en paciente a ser tratado podría estar recibiendo otro tipo de producto natural y que no son similares a otros fitoestrógenos <sup>(4,5,6)</sup>.
3. En cuanto a las conclusiones de la investigación, debe señalarse que un estudio caso control, doble ciego, randomizado, está diseñado para evaluar la comparación de la intervención terapéutica con la opción en estudio y el placebo. Esa comparación debe ser su conclusión principal, pues para eso es el diseño. En esta investigación se tiene como conclusión principal la respuesta terapéutica de los grupos en individual. Es decir, la respuesta terapéutica de cada grupo evaluada en el tiempo cero contra la respuesta terapéutica de los mismos pacientes a los tres y seis meses. Esta comparación es un objetivo secundario de estos diseños de investigación y demuestra que existe efecto terapéutica de la opción en estudio, sin demostrar que sea mejor que el placebo; en particular se observó en el grupo de tratado una disminución de los síntomas vasomotores a los tres meses, pero debe recordarse que no se trata de una comparación contra placebo, sino contra sí mismos pre estudio. Por otra parte, los hallazgos contra placebo en la investigación en análisis, demostraron que a los tres meses no existió diferencia estadísticamente significativa contra placebo, pero si lo a los 6 meses.
4. El hecho de no encontrar efectos colaterales en esta investigación, no descarta la necesidad de discutirlos. Sobre todo ante una muestra pequeña, donde el azar puede jugar papel en este hallazgo. No obstante, es necesario destacar algunas consideraciones. Una de las limitantes más importantes que existe en la seguridad del uso de los productos naturales se basa en la ausencia de estudios fase I y II que garantizan estudios dirigidos a situaciones precisas pero que se enfatizan en identificar las reacciones adversas a medicamentos. No tener esta sistematización, puede llevar a la conclusión incorrecta de que en estudios con “n” pequeños sin identificación de efectos colaterales, podrían a la larga significar que estos no existen.  
  
Entre los efectos colaterales asociadas a este producto se encuentran la hepatotoxicidad <sup>(7)</sup> y la intolerancia gastrointestinal que pueden ameritar su suspensión <sup>(8)</sup>. Debe recordarse además, que los efectos colaterales pueden no ser inmediatos y que se pueden observar a posteriori y por tanto muy difíciles de identificar cuando se asocian con otros principios activos; un ejemplo es la púrpura trombocitopénica trombótica descrita por el uso de isoflavonas de soya junto con anticonceptivos orales <sup>(9)</sup>. Además existen interacciones medicamentosas que son propias de toda sustancia activa, lo cual incluye por supuesto a los productos naturales. La clasificación de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) <sup>(10)</sup>, incluye los intrínsecos y los extrínsecos. Dentro de los intrínsecos están las reacciones tipo A (dosis dependiente) que constituyen el 80% y son las más predecibles; las tipo B (dosis independientes) o idiosincráticas, que pueden ser idiosincráticas o inmunogénicas (corresponden al 6 - 10%; ambas son planteables en cualquier producto natural y lamentablemente poco buscadas sistemáticamente. Dentro de las extrínsecas se encuentran algunas características importantes propias de la terapia herbaria como son la identificación inadecuada, falta de estandarización, contaminación con diversas sustancias, adulteración, preparación incorrecta, etiquetado inadecuado y se relaciona con las buenas prácticas de manu-



factura. Esto es especialmente importante en el tipo de prescripción que se realice, por lo que debe conocerse su proceso de manufactura, tal y como se describe en esta investigación. Por ello se mencionó previamente, que las conclusiones sobre esta investigación serían extensibles solo a productos que demuestren manufactura similar al estudiado, y por qué no: bioequivalencia.

En síntesis de este punto en particular, es necesario enfatizar en la posibilidad de interacción medicamentosa, la selección adecuada del tipo de paciente que pueda recibir esta opción quien debe tener las indicaciones de prescripción muy claras y los potenciales riesgos de sufrir RAM poco descritos deben ser considerados por el médico.

5. Las comparaciones de la terapia herbaria incluyendo la soya no han sido suficientemente exitosas en la literatura y son escasas. La investigación de Newton y col; es clara en su conclusión en la comparación de 3 regímenes terapéuticos, donde la limitante para la aplicación de este estudio es que la soya fue aportada en la dieta. Pero lo importante de este estudio es que es uno de los pocos que compara la droga con mejores efectos sobre los fenómenos vasomotores que son los estrógenos. Este es el punto más importante, porque la comparación contra placebo debe realizarse en un estudio con un "n" adecuado, pero de similar importancia es comparar con la droga que ofrece la mejoraría más significativa. Esta necesidad sigue planteándose para una decisión terapéutica más adecuada <sup>(11)</sup>.
6. Los estudios con isoflavonas de soya en patologías diferentes a la de este estudio tampoco son definitivos y deben intensificarse las investigaciones para justificar su uso con equidad y bases científicas en patologías que pueden significar la diferencia entre eventos clínicos podrían representar complicaciones relacionadas con morbilidad y calidad de vida como la enfermedad coronaria <sup>(12)</sup>.

7. La extensa investigación básica que se realiza desde hace unos años y hasta la actualidad sobre los fitoestrógenos de soya, su utilidad en la menopausia ha sido quizá lo más frecuente. En investigación básica se han demostrado otras relaciones, particularmente los beneficios asociados a diversos tipos de cáncer. Se ha teorizado sobre sus potenciales usos tanto en prevención como en tratamiento basados en modelos experimentales. Estos hallazgos deben ser suficiente razón para iniciar investigaciones clínicas que justifiquen estas indicaciones, recordando que no son extensibles las conclusiones in vitro o en modelos experimentales a la realidad médica de los pacientes; debe elevarse el nivel de estas investigaciones éticamente a estudios fase I, II, III para lograr una prescripción basada en la evidencia. Ejemplo de esto es la falta de demostración del beneficio de los fitoestrógenos de soya en los síntomas menopáusicos demostrados en revisiones sistemáticas <sup>(13)</sup>.

Las recomendaciones de los expertos en menopausia siguen considerando que estas no son terapias de elección, en la menopausia <sup>(14,15)</sup>. Es importante señalar que de tratarse en estos productos con la rigurosidad científica que es exigida a los medicamentos, y se demostraran los beneficios y riesgos que estos puedan poseer, se estaría abriendo el camino científico para estas opciones sin objeciones, con equidad y con el beneficio y/o riesgo bien definido para los pacientes.

#### Referencias:

1. Eisseberg D, David R, Ettner S, Apple S, Willkey S, Van Rompay M, Kessler R. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990 – 97. *JAMA* 1998. 280: 1569 - 75
2. Gagniere J, Boon H, Rochon P, MOher D. Reporting randomized, controlled trials of herbal interventions: an elaborated CONSORT statement. *An Intern Med*. 2006. 144: 364 - 67
3. Shang A, Huwiler K, Nartey L, Juni P, Egger M. Placebo – control trials of Chinese herbal medicine and conventional medicine. comparative study. *Intern J Epidemiol*, 2007. 36: 1086 – 92
4. Grippo A, Phytoestrogens in Botanical and Ephedra – containing dietary supplement. *Ann Pharmacotherapy*. 2007. 41; 9: 1375 - 82
5. Whiting P, Clouston A, Kerlin P. Black Cohsh and other herbal remedies associated with acute hepatitis. *MJA* 2002. 177; 432 – 35
6. Lontos S, Jones RM, Angus PW. Acute liver failure associated

---

## ISOFLAVONAS DE SOYA: UNA VISIÓN

- with the use of herbal preparation containing black cohosh. *Med J Aust.* 2003. 179: 390 – 91
7. Peter AGM, De Smet. Herbal remedies. *N E J Med*, 347;2 5: 2046 – 56.
  8. Marini H, Minutoli L, Polito F, et al. Effects of Phytoestrogen genistein on bone metabolism in osteopenic postmenopausal woman. *Ann Intern Med* 2007. 146: 839 - 47
  9. Tuccori M, Giustini S.E., Federighi B., Montagnani S.; Antonioli, L, Fornai M, et al Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Resulting from Interaction between Oral Contraceptives and Herbal Supplements Containing Phytoestrogens. *Drug Safety*: 2006. 29; 10: 911-1010
  10. Mayer S, Cheras P. The other side of the coin: safety of complementary and alternative medicine. *MJA* 2004. 181;4: 222 – 25.
  11. Newton K, Reed S, La Croix A, Grothaus L, Erlich K, Gulltian J. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy or placebo. *Ann Intern Med.* 2006- 145: 869 - 879.
  12. Sirtori, Cesare R. Risks and Benefits of Soy Phytoestrogens in Cardiovascular Diseases, Cancer, Climacteric Symptoms and Osteoporosis. *Drug Safety.* 2001. 24; 9: 665-682.
  13. Baber R, Hickey M, Michelle K. Therapy for Menopausal Symptoms During and After Treatment for Breast Cancer: Safety Considerations. *Drug Safety* 2005. 28; 12: 1085-1100.
  14. Col N, Fairfield K, Ewan-Whyte C, Miller H. In the clinics: Menopause. *Annals of Internal Medicine* 7 April 2009.
  15. Geller S, Botanical and dietary supplements for menopausal symptoms: what work, what does't? *J Womens Health (Larchmt)* 2005. 14;7: 634 – 49.

## IV Consenso de Enfermedad Tromboembólica Arterial y Venosa. Parte I

*Sociedad Venezolana de Cardiología, Sociedad Venezolana de Medicina Interna, Sociedad Venezolana de Cirugía, Sociedad Venezolana de Neurología, Sociedad Venezolana de Hematología.*

### Patología arterial

#### I.- Corazón, antiagregación y anticoagulación

##### 1.- Síndrome Coronario Agudo

Los Síndromes Coronarios Agudos (SCA) son eventos clínicos, debidos a un fenómeno atero-trombótico que produce obstrucción total o parcial de la luz arterial.

La obstrucción coronaria total causa necrosis miocárdica, diagnosticada por sus marcadores bio-químicos detectables en sangre como la troponina, y su expresión electrocardiográfica es la elevación del segmento ST permanente (duración mayor de 30 minutos), lo que se conoce como Infarto Agudo del Miocardio (IAM) con elevación del segmento ST.

En la obstrucción parcial no ocurre elevación del segmento ST y su expresión clínica puede ser angina inestable o IAM sin elevación del segmento ST o no-Q.

Las decisiones terapéuticas se toman en función de las características clínicas y paraclínicas en el momento del evento coronario. Existen varias clasificaciones, de las cuales haremos referencia a las dos más importantes.

#### a.- Clasificación según Electrocardiograma (ECG) y marcadores bioquímicos

1. IM con elevación del ST (SCACEST)
2. IM sin elevación del ST (SCASEST)
3. Angina inestable

#### b.- Clasificación según etiología

Tabla 1.-	
Tipo 1	Secundario a isquemia relacionada con un evento coronario primario tal como: erosión y/o ruptura, fisura o disección de la placa ateromatosa
Tipo 2	Secundario a un aumento de la demanda de oxígeno o disminución en el aporte. Ej: espasmo coronario, embolismo coronario, anemia, arritmia, HTA o Hipotensión arterial
Tipo 3	Muerte súbita de causa cardíaca, incluyen ICC con síntomas sugestivos de isquemia cardíaca, acompañada de elevación del ST, un nuevo bloqueo de la rama izquierda del Haz de Hiss en el ECG o evidencia de trombo coronario en la angiografía o autopsia, pero la muerte sucede antes de la toma de muestra para Dx.
Tipo 4a	Asociado a intervención coronaria percutánea
Tipo 4b	Asociado a trombosis del stent confirmada por angiografía
Tipo 5	Asociada a CABG

#### Estratificación Pronóstica de los SCA (Escala de TIMI)

Muchos parámetros clínicos, electrocardiográficos y pruebas iniciales de laboratorio, se correlacionan con el pronóstico temprano y tardío del

\* Sociedad Venezolana de Cardiología, Sociedad Venezolana de Medicina Interna, Sociedad Venezolana de Cirugía, Sociedad Venezolana de Neurología, Sociedad Venezolana de Hematología.

---

## IV CONSENSO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA. PARTE I

SCA. Estos parámetros han sido usados como “indicadores pronósticos individuales” durante mucho tiempo. La clasificación de Braunwald creó la necesidad de una aproximación más integral. En la actualidad la combinación de ellos permite tener una visión más objetiva y facilita la toma de decisiones terapéuticas bajo la denominación de “*aproximación integrada de riesgo*”. Son muchos los sistemas que se han generado, sin embargo, sugerimos algunos que consideramos han pasado la prueba de la validación estadística y su aplicación en el paciente tiene carácter práctico con bajo costo. De este modo, *el objetivo de la estratificación del SCA es la identificación temprana del paciente con alto riesgo de desarrollar un nuevo evento incluyendo la muerte, a corto y largo plazo, en quien una intervención temprana pueda bajar ese riesgo*. Por lo tanto, lo que se establece es el “pronóstico” que tendrá el paciente una vez diagnosticado el SCA.

Los factores de riesgo clínicos juegan su papel en el riesgo global de cada paciente. La edad (>70 años), diabetes, aterosclerosis extracardíaca y el sexo masculino, son algunos de ellos.

Los cambios electrocardiográficos también nos permiten presumir el pronóstico del caso. Un SCA con EST generalmente se correlaciona bien con la anatomía coronaria, no así, cuando hay depresión del ST o sólo cambios de la onda T. También, un SCA con EST de cara inferior, acompañado de supra desnivel del ST de la derivación V4R, implica una mortalidad mayor que cuando el ventrículo derecho no está comprometido.

Por otra parte, no toda elevación del ST termina siendo un IAM y a su vez, existen IAM sin la visualización de la elevación del ST en las 12 derivaciones del electrocardiograma. Estos son los IAM de cara posterior que se manifiestan por cambios del ST en las precordiales derechas y aumento del voltaje de la onda R de las mismas.

Por último, los marcadores de necrosis miocárdica y la prueba de esfuerzo son elementos que permiten afinar la estratificación del SCA. En el subanálisis del GUSTO (IIa), en pacientes con SCA

sin EST y elevación de la troponina T, la mortalidad a los 30 días fue de 7.6% comparada con 1.2% en pacientes sin elevación de la troponina.

En conclusión, estos son algunos elementos que se deben tomar en cuenta a la hora de estratificar el riesgo de un evento coronario agudo.

### - SCA con EST:

Para la estratificación de riesgo del SCA con EST sugerimos utilizar el puntaje aritmético del TIMI Risk Score. El mismo se desarrolló a partir de la base de datos de más de 15.000 pacientes (estudio In TIMI II) y validado externamente en una data de 3.700 pacientes (TIMI 9). Además, comparado con las datos del NRMI 3 (*Registro Nacional de Infartos del Miocardio de los Estados Unidos de Norte América*) con más de 84.000 pacientes, se determinó una correlación significativa. Este sistema demostró una fuerte asociación con la mortalidad a los 30 días, aumentando 40 veces el riesgo de muerte en los pacientes con puntajes >8 puntos, comparado con los de 0 puntos ( $P < 0.0001$ ).

Se clasifican como pacientes de alto riesgo a aquellos que tengan 5 puntos de la escala, ya que identifica un 12% de mortalidad, siendo esta el doble a la media poblacional. Los pacientes con 0 puntos del TIMI Risk Score, tienen <1% de mortalidad, de tal forma que son clasificados como bajo riesgo. Los casos de riesgo intermedio, pero significativo, tienen un índice entre 1 y 4 puntos.

Esta escala de riesgo debe ser aplicada al contacto inicial con el médico, con el objetivo de determinar el pronóstico del paciente y decidir la conducta terapéutica más adecuada en forma precoz. (Cuadro 1)

### - SCA sin EST:

Este SCA tiene una naturaleza más heterogénea y mayor riesgo de mortalidad. La escala de riesgo TIMI para SCASEST elevado, basada en características clínicas de rutina obtenidas durante la evaluación inicial del paciente, provee un sistema de clasificación de riesgo cualitativo de muerte y episodios isquémicos recurrentes a los 14 días del

Cuadro 1.

ESCALA DE RIESGO TIMI SCA CON STE		ESCALA DE RIESGO TIMI SCA CON STE	
<b>Historia:</b>	<b>Puntos</b>	<b>Escala</b>	<b>Odd Ratio (95%CI) Muerte a 30 días.</b>
Edad: 65-74	2	0	0.1 (0.1-0.2)
≥75	3	1	0.3 (0.2-0.3)
DM/HAS/Angina	1	2	0.4 (0.3-0.5)
<b>Exploración:</b>		3	0.7 (0.6-0.9)
PAS <100	3	4	1.2 (1.0-1.5)
FC >100	2	5	2.2 (1.9-2.6)
Killip II-IV	2	6	3.0 (2.5-3.6)
Peso <67 kg	1	7	4.8 (3.8-6.1)
<b>Presentación:</b>		8	4.8 (4.2-7.8)
ST E. Anterior/BRIHH	1	>8	8.8 (6.3-12)
Tiempo a Rx >4 hr.	1		
<b>Puntaje total:</b>	<b>(0-14)</b>	<b>&gt;4 puntos: alto riesgo</b>	

SCA: Síndrome coronario agudo; EST: segmento ST elevado;  
DM: Diabetes Mellitus; HAS: hipertensión arterial sistémica;  
BRIHH: Bloqueo de rama izquierda del Haz de His; Rx: terapia trombolítica;  
PAS: presión arterial sistólica; FC: frecuencia cardíaca.  
Angina: Historia de angina antes del actual evento agudo, evidente o conocida como síntomas equivalentes.  
Puntaje de 0 es bajo riesgo; >4 puntos es alto riesgo<sup>3</sup>.

evento agudo. Es un sistema validado internacionalmente en más de dos poblaciones de pacientes y deriva del meta-análisis de los estudios TIMI 11B y ESSENCE. Además, puede identificar a pacientes que podrían beneficiarse de terapias antitrombóticas como enoxaparina, inhibidores IIb/IIIa y clopidogrel, o de una intervención coronaria percutánea. (Tabla 2, Gráfico 1).

Tabla 2		
	Característica	OR (95% IC)
1	Edad > 65 años	1,75 (1,32 – 2,25)
2	Tres Factores de Riesgo para EAC	1,54 (1,16 - 2,06)
3	EAC significativa (>50%)	1,70 (1,30 – 2,21)
4	Desnivel del ST	1,51 (1,13 – 2,02)
5	Angina Severa	1,53 (1,20 – 1,96)
6	Uso de ASA en los últimos 7 días	1,74 (1,17 – 2,59)
7	MSC positivos	1,56 (1,21 – 1,99)

La evaluación de la frecuencia de las complicaciones hemorrágicas en los pacientes que reciben antitrombóticos, podría ser más eficaz para la toma de decisiones terapéuticas, si se utilizan parámetros clínicos, además de los de laboratorio. A continuación, se presenta una clasificación clínica para estimar la severidad de sangramiento: <sup>(5,6)</sup>.

1. Severa o mortal: Presencia de hemorragia intracraneal o que amerite intervención para su corrección (uso de hemoderivados) por compromiso hemodinámico.
2. Moderada: Necesidad de uso de hemoderivados sin compromiso hemodinámico inminente.
3. Leve: Que no amerita hemoderivados ni presenta descompensación hemodinámica.

### 1.1.- SCACEST

#### a.- Terapia antiplaquetaria: Aspirina:

Para pacientes con SCA-CEST, se debe indicar una dosis inicial de aspirina sin cubierta entérica de 300 mg masticados o triturados, reciban o no terapia trombolítica e independientemente del tiempo de evolución de los síntomas (IA) <sup>(7,8)</sup>.

A partir del segundo día, para la prevención secundaria se recomienda el uso de aspirina con o sin cubierta entérica de 80 a 325 mg de forma indefinida (IA) <sup>(8,9,10)</sup>.

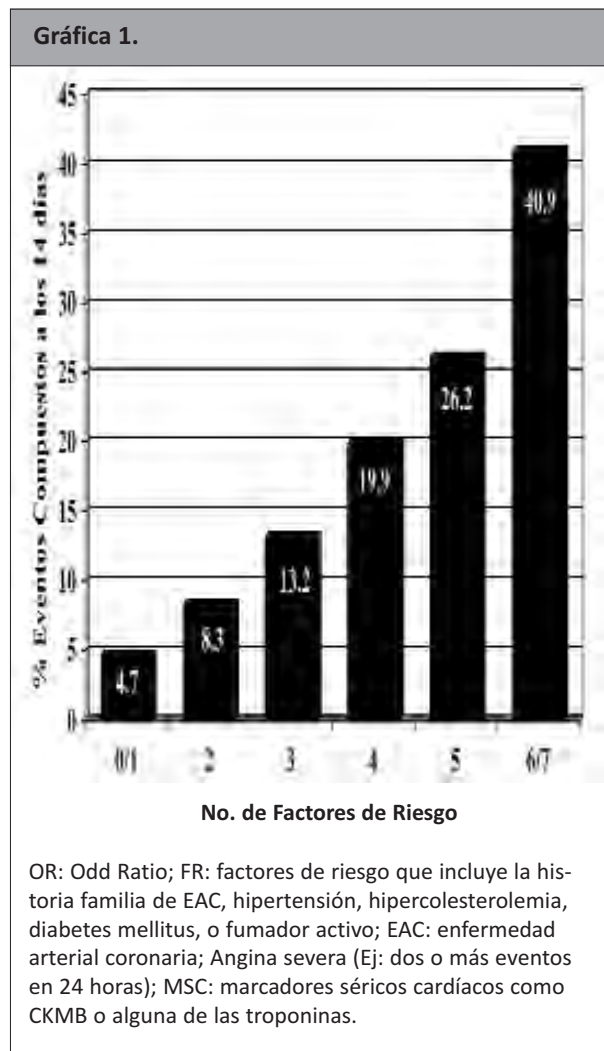
Si el paciente es alérgico o tiene contraindicaciones para prescribirle aspirina, se debe administrar clopidogrel en dosis de carga de 300 mg y dosis de mantenimiento de 75 mg/día (IB) <sup>(8,10,11)</sup>. También podría considerarse la administración de ticlopidina en dosis de carga de 500 mg con un seguimiento de 250 mg BID, tomando en cuenta sus efectos mielotóxicos (IIB) <sup>(10)</sup>.

#### Clopidogrel:

Se recomienda clopidogrel en pacientes meno-



#### IV CONSENSO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA. PARTE I



res de 75 años de edad, tratados con fibrinólisis farmacológica, en dosis de carga de 300 mg, seguida de 75 mg/día de 14 a 28 días como dosis de mantenimiento. (IB) <sup>(10,12,13)</sup>. En pacientes mayores de 75 años de edad se indican 75 mg/día hasta por 28 días, sin dosis de carga. (IB) <sup>(10,12)</sup>.

En pacientes sometidos a angioplastia primaria con stent medicado se administra clopidogrel, en dosis de carga entre 300 y 600 mg (según riesgo de sangrado) y una dosis de mantenimiento de 75mg/día al menos durante un año. En casos de colocación de stent convencional o angioplastia simple, la dosis de mantenimiento se administra por 30 días. Si antes del procedimiento intervencionista, se administraron antagonistas de la glicoproteína IIB-IIIa, la dosis de carga de clopidogrel debe ser sólo de 300 mg. (IA) <sup>(14)</sup>

Posterior a un SCA-CEST, con o sin reperfusión, puede ser beneficioso mantener la terapia con clopidogrel 75mg/día, agregada a aspirina, por al menos un año. (IIaA) <sup>(14)</sup>.

En pacientes en quienes se contempla cirugía de reperfusión miocárdica debe suspenderse el clopidogrel, 5 a 7 días antes de la intervención (IB) <sup>(15)</sup>

#### Inhibidores de la Glicoproteína IIB-IIIa.

Los inhibidores de la glicoproteína (GP) IIB-IIIa son tirofiban, abxicimab y eptifibatide.

En angioplastia primaria se recomienda el uso de tirofiban (IA), puede administrarse abxicimab (IIaA) y podría ser útil eptifiba (Tabla 3).

**Tabla 3**

Droga	Bolus	Mantenimiento
Tirofiban	0,4 mcg/kg en 30 min	0,1 mcg/kg/min por 24 horas
Abxicimab	0,25 mg/kg en 5 min	10 mcg/min por 24 horas
Eptifibatide	180 mcg/kg en 1 min	2 mcg/kg/min por 24 horas

En casos de alto riesgo de sangrado se puede diferir la indicación del uso de inhibidor de la GP IIB-IIIa e iniciarlo una vez conocidas las características angiográficas de la lesión y la anatomía coronaria.

En pacientes con SCA-CEST no está indicado el uso combinado de estreptokinasa con cualquiera de los inhibidores de la GP IIB-IIIa. (IIIB) <sup>(11,14)</sup>.

#### b.-Terapia anticoagulante.

Todos los pacientes con SCA-CEST y alto riesgo de embolismo sistémico (IAM anterior o extenso), fibrilación auricular, embolismo previo o trombo del ventrículo izquierdo reciente -menos de 3 meses-, deben recibir terapia anticoagulante con heparina (HNF o HBPM), independientemente de las modalidades terapéuticas implementadas. (IA) <sup>(19,20,21)</sup>.

#### Heparina de bajo peso molecular (HBPM):

Para pacientes con terapia fibrinolítica, se reco-

mienda utilizar enoxaparina como terapia coadyuvante en las siguientes dosis:

- a.- En pacientes con función renal preservada y menores de 75 años de edad se recomienda administrar 30mg IV en bolus, seguidos de 1 mg/kg SC cada 12 horas (IB) <sup>(22)</sup>.
- b.- En pacientes mayores de 75 años de edad se indican dosis de 0.75 mg/kg SC cada 12 horas (IB) <sup>(22)</sup>.
- c.- En pacientes con cifras de creatinina sérica mayor de 2.5 mg/dl en hombres y 2 mg/dl en mujeres o depuración de creatinina igual o menor de 30 ml/min se debe administrar 1 mg/kg SC OD (IA) <sup>(23)</sup>.

Por razones de facilidad de administración y control se prefiere el uso de HBPM.

#### **Heparina no fraccionada (HNF):**

En pacientes en terapia fibrinolítica, si no se dispone de HBPM, se puede administrar HNF, según las siguientes recomendaciones (IA): (Tabla 4)

Tabla 4		
Fibrinolítico administrado	Bolus de HNF	Mantenimiento de HNF*
Estreptokinasa	5.000 UI	> 80 kg de peso: 1.000 UI/h < 80 kg de peso: 800 UI/h
Alteplase, Reteplase y Tenecteplase	60 UI/kg – dosis máx total 4.000 UI	12 UI/kg/h – dosis máx total 1.000 UI

En angioplastia primaria, en la cual se administran antagonistas de las GP IIb/IIIa se recomienda la administración concomitante de HNF en dosis 50 a 70 UI/kg, durante el procedimiento, para obtener un Tiempo de Coagulación Activado (TCA) mayor de 200 seg (IA) <sup>(14)</sup>. En pacientes que no reciben inhibidores de GP IIb/IIIa, la dosis recomendada es 60 a 100 UI/kg para obtener un TCA entre 250 y 350 seg (IC) <sup>(24)</sup>.

#### **c.- Fondaparinux:**

En pacientes que no reciben terapia de reperfu-

sión ni fibrinolítica, se puede utilizar fondaparinux en dosis inicial de 2,5mg IV, seguida de la misma dosis SC cada 24 horas al menos por 9 días (IIaA) <sup>(25)</sup>.

En aquellos que reciben terapia fibrinolítica puede considerarse el uso de fondaparinux en las dosis sugeridas en el párrafo anterior (IIbC) <sup>(26)</sup>.

En angioplastia primaria no se recomienda el uso de fondaparinux como terapia coadyuvante (IIIB) <sup>(24)</sup>.

#### **d.- Inhibidores directos de trombina:**

En angioplastia primaria puede ser razonable administrar bivalirudina en la sala de hemodinamia como una alternativa a las heparinas combinadas con antagonistas de la GP IIb/IIIa (IIaB) <sup>(27)</sup>.

Para pacientes con fibrinólisis farmacológica no se recomienda el uso de bivalirudina como una alternativa a HNF (IIIB) (Tabla 5) <sup>(27-29)</sup>.

#### **e.- Terapia de reperfusión:**

Todo paciente con menos de 12 horas de evolución de los síntomas debe ser evaluado rápidamente para decidir cuál de las terapias es más beneficiosa (fibrinólisis o Intervención Coronaria Percutánea –ICP-), la cual deberá ser implementada lo más pronto posible <sup>(23,30)</sup>.

En pacientes con menos de 3 horas de inicio de los síntomas es beneficiosa la fibrinólisis, así como cuando no esté disponible la estrategia invasiva, debido a que no contar con el laboratorio de hemodinamia, el acceso vascular sea difícil, no haya personal capacitado y haya retraso de la estrategia invasiva (transporte prolongado: más de una hora entre el contacto médico y la colocación del balón o más de 90 minutos entre el ingreso y el procedimiento) <sup>(30,31)</sup>.

En pacientes con 3 a 12 horas de inicio de los síntomas es preferible la estrategia invasiva.

#### **Fibrinólisis:**

Todo paciente con SCACEST y/o bloqueo completo de rama izquierda de reciente aparición, debe

## IV CONSENSO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA. PARTE I

<b>Tabla. 5</b>
<b>Contraindicaciones absolutas</b>
Hemorragia intracraneal
Lesión estructural cerebrovascular conocida
Neoplasma maligno intracraneal conocido (primario o metastático)
Sospecha de disección aórtica
Sangrado activo o diátesis (excluida la menstruación)
Trauma significativo facial o cercano al cerebro en los 3 meses previos
<b>Contraindicaciones relativas</b>
Historia de hipertensión severa pobremente controlada
Hipertensión severa no controlada (sistólica > 180 mmHg – diastólica > 110 mmHg)
(Puede ser contraindicación absoluta en pacientes de bajo riesgo con SCAREST)
Historia de ECV isquémico de más de 3 meses, demencia o patología intracraneal conocida no incluida en contraindicaciones
Resucitación cardiopulmonar traumática o prolongada (mayor de 10 minutos) o cirugía mayor (menos de 3 semanas)
Sangrado interno reciente (entre 2 y 4 semanas)
Punción vascular no comprensible
Para estreptoquinasa: exposición previa (más de 5 días antes) o reacción alérgica previa a este agente
Embarazo
Úlcera péptica activa
Uso de anticoagulantes: INR elevado y riesgo de sangrado aumentado

recibir terapia trombolítica en los primeros 30 minutos del contacto con el médico (IA) <sup>(23)</sup>.

Previo a la administración de fibrinólisis, deben considerarse las siguientes contraindicaciones 8:

En pacientes con IAM verdadero de cara posterior es razonable administrar terapia trombolítica (IIaC)

Ningún paciente asintomático con más de 24 horas luego del inicio de los síntomas debe recibir fibrinolíticos (IIIC)

La terapia trombolítica no debe administrarse en pacientes que sólo presentan depresión del segmento ST (IIIC), excepto si se sospecha IAM verdadero de cara posterior.

La fibrinólisis debe realizarse en conjunto con anticoagulación con heparinas y antiagregación, descritas en los puntos anteriores.

### **Estrategias farmacoinvasivas:**

La Intervención Coronaria Percutánea (ICP) primaria debe ser realizada dentro de las primeras 12 horas de inicio de los síntomas, idealmente en los primeros 90 minutos de contacto con el equipo de salud (IA) <sup>(8)</sup>.

La angioplastia facilitada es la administración de agentes fibrinolíticos y antiplaquetarios, previo a la realización del procedimiento de reperfusión con balón.

La ICP de rescate se define como aquella realizada en una arteria que permanece ocluida, a pesar de la administración de terapia fibrinolítica. La ICP de rescate debe practicarse a todo paciente con evidencia clínica (dolor persistente, shock cardiogénico) y/o paraclínica (persistencia de elevación del segmento ST, evidencia ecocardiográfica compatible con ausencia de reperfusión) de obstrucción persistente del vaso culpable del evento agudo (IB) <sup>(22-25)</sup>.

Todo paciente debe recibir anticoagulación y antiagregación, en función de los análisis de las drogas, expuestos anteriormente.

### **1.2.- SCASEST Y ANGINA INESTABLE**

#### **a.- Terapia trombolítica**

No se recomienda terapia trombolítica intravenosa en pacientes con SCASEST (IIIA) <sup>(41,42)</sup>.

#### **b.- Terapia anticoagulante**

La anticoagulación está recomendada para todo paciente con SCASEST en adición a la terapia antiplaquetaria, tan rápido como sea posible después del diagnóstico, tomando en cuenta los factores de riesgo mencionados anteriormente (IA) <sup>(43-46)</sup>.

En pacientes seleccionados para estrategias invasivas tempranas se debe iniciar de inmediato con alguna de las siguientes opciones: <sup>(43,44,47-49)</sup>

HNF (IC)  
Enoxaparina (IA)  
Bivalirudina (IB).

En pacientes seleccionados para estrategias invasivas que han recibido heparinas y terapia antiplaquetaria convencional, que tienen leve o moderado riesgo de sangramiento, se recomienda agregar en forma concomitante inhibidores de la GP IIb/IIIa (IB) <sup>(50-52)</sup>.

En pacientes seleccionados para estrategias conservadoras o invasiva retardada, las HBPM son más beneficiosas que la HNF <sup>(44)</sup>. De acuerdo con el riesgo de sangrado:

1. Bajo riesgo de sangrado: Se recomienda enoxaparina 1 mg/kg cada 12 horas SC, (IA)53,54,55 dalteparina 120 UI/kg cada 12 horas SC (IB) <sup>(53)</sup>, nadroparina 86 UI/kg cada 12 horas SC (IB) <sup>(53)</sup>, o fondaparinux 2.5 mgs SC diario (IA) <sup>(44,45,56)</sup>.
2. Alto riesgo de sangrado: Se recomienda fondaparinux 2.5 mgs SC diario (IA) <sup>(44,45,56)</sup>.

Si se decide realizar angioplastia coronaria en un paciente con SCASEST, se recomienda continuar con la HBPM, si esta ha sido administrada como terapia anticoagulante inicial (IB) <sup>(46)</sup>.

En pacientes con estrategia invasiva retardada que reciben fondaparinux se deben utilizar bolus adicionales de HNF en el momento del procedimiento (50 a 60 U/kg) o dosis adicionales de fondaparinux (2.5 mg IV si toman inhibidores GP IIb/IIIa y 5 mgs si no los reciben) (IB) <sup>(50)</sup>.

Si la última dosis de enoxaparina fue dada antes de las 8 horas del procedimiento invasivo, no está indicada ninguna terapia anticoagulante adicional. Si la última dosis de enoxaparina fue administrada entre 8 a 12 horas antes del procedimiento invasivo, se recomienda un bolus IV de 0,3 mg/kg de enoxaparina en el momento de la intervención. Si

el paciente tiene más de 12 horas de habersele administrado la dosis se debe indicar un bolus IV de 0,5 mg/kg de enoxaparina (IB) <sup>(45,57)</sup>. La anticoagulación puede interrumpirse durante las 24 horas luego de la angioplastia intracoronaria (IIaC) <sup>(43,44)</sup>. Si el paciente ha recibido bivalirudina debe suspenderse después de la angiografía (IB) <sup>(43)</sup>.

En estrategias conservadoras, el paciente debe recibir HNF durante las primeras 48 horas (IA). Si se trata con HBPM (IA) o fondaparinux (IB), las mismas debe mantenerse durante 8 días o hasta el alta médica <sup>(43,44)</sup>.

### c.- Terapia Antiagregante

#### Aspirina:

Para todos los pacientes no alérgicos a la aspirina, se recomiendan 162 a 325 mg como dosis inicial (fórmula no entérica), luego administrar de 75 a 100 mg/día (IA) <sup>(43,44,58)</sup>.

A partir del segundo día, en prevención secundaria en pacientes:

- Sin stent: se recomienda el uso de aspirina con o sin cubierta entérica de 75 a 100 mg/día por tiempo indefinido (IA) <sup>(44,45)</sup>.
- Con stent no medicado: se recomienda el uso de aspirina con o sin cubierta entérica de 162 a 325 mg/día durante un mes, seguido de 75 a 162 mg/día por tiempo indefinido (IA) <sup>(43)</sup>.
- Con stent medicado: se recomienda el uso de aspirina con o sin cubierta entérica de 162 a 325 mg/día durante 3 a 6 meses, seguido de 75 a 162 mg/día por tiempo indefinido (IA) <sup>(43)</sup>.

En cirugía de reperfusión miocárdica debe suspenderse la aspirina, 5 a 7 días antes de la intervención y reiniciarla tan pronto como sea posible luego del procedimiento (IB) <sup>(59)</sup>.

#### Clopidogrel:

La dosis inicial de clopidogrel debe ser 300 mg seguida de 75 mg/día por 12 meses (IA) <sup>(44,53,60)</sup>.

En pacientes considerados para angiografía coronaria pueden indicarse 600 mg de clopidogrel como dosis inicial (IIaB) <sup>(44,61)</sup>.

## IV CONSENSO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA. PARTE I

En pacientes alérgicos a la aspirina se deben administrar 75 mg/día de clopidogrel de forma ininterrumpida (IA) <sup>(45)</sup>.

En pacientes que van a ser sometidos a cirugía cardíaca, es razonable suspender el clopidogrel 5 días antes del acto quirúrgico (IIaC) <sup>(44)</sup>.

### **Inhibidores de las glicoproteínas IIb/IIIa (GP IIb/IIIa):**

En pacientes de alto riesgo puede considerarse la administración de tirofiban de 0,4 µg/Kg/min por 30 min seguidos de infusión de 0,10 µg /Kg/Min por 48 a 96 horas, en forma concomitante con aspirina y clopidogrel (IIaA) <sup>(45,62)</sup>.

En pacientes de moderado a alto riesgo que van a ser sometidos a cateterismo cardíaco debe administrarse abciximab 0,25 mg/kg endovenoso en bolus seguido por infusión de 0,125 µg /Kg/min (10 microgramos/min máximo) durante 12 a 24 horas, tirofiban: 25 µg/Kg/ en bolus más 0.15 µg/Kg (IC) <sup>(44,45,62)</sup>.

No está indicada la administración de abciximab en pacientes en quienes no se ha planificado ICP (IIIa) <sup>(42,44)</sup>.

## **2.- FIBRILACIÓN AURICULAR**

La Fibrilación Auricular (FA) se considera de alto riesgo (tasa de ECV igual o mayor a 6% por año) en pacientes mayores de 75 años de edad, y/o con historia de: ECV isquémico o transitorio, embolismo arterial sistémico, disfunción sistólica moderada o severa del ventrículo izquierdo, hipertensión arterial y/o diabetes mellitus.

La terapia para FA posee dos grandes objetivos: prevención de eventos cardioembólicos con terapia antitrombótico y control hemodinámico (control de la frecuencia, restauración y mantenimiento del ritmo sinusal) con métodos farmacológicos, eléctricos (cardioversión eléctrica) y/o quirúrgicos.

La decisión de tratar a un paciente con anticoagulación debe basarse en el juicio clínico y la evaluación del riesgo-beneficio, porque el riesgo de un evento tromboembólico sin tratamiento es sustan-

cialmente mayor que el riesgo de sangrado clínicamente significativo causado por este. Siempre debe analizarse el riesgo de sangramiento y la mayoría ocurre con un INR mayor o igual a 5,0. No se observa eficacia terapéutica con un INR menor de 2,0. Por lo tanto, el rango de INR recomendado está entre 2,0 y 3,0, con un objetivo práctico de 2,5. <sup>(63-78)</sup>.

La eficacia y seguridad de la Anticoagulación Oral (AO) para la prevención de ECV en pacientes con FA no valvular de alto riesgo está bien establecida, mas no así con respecto a la aspirina <sup>(64-69,79,80,81)</sup>.

En pacientes de alto riesgo se recomienda AO, con un INR entre 2 y 3 (IA) <sup>(66,67,68,69)</sup>.

En aquellos pacientes con contraindicaciones para recibir AO, y que puedan tomar aspirina, se recomienda su uso a dosis de 81 a 325 mg (IC) <sup>(82-84)</sup>.

En caso de no ser posible la administración de warfarina, puede ser útil la combinación de aspirina + clopidogrel <sup>(85)</sup>.

En pacientes de bajo riesgo puede ser considerado indicar aspirina a dosis de 300 mg/día o AO (IIbB). En pacientes mayores de 75 años de edad, la aspirina ofrece menos riesgo de sangramiento que la AO <sup>(86)</sup>.

No se cuenta con evidencias suficientes que soporten la utilización rutinaria de AO en pacientes con riesgo intermedio de ECV (mayor de 2% o menor de 6 %).

En pacientes con FA, con evolución clínica igual o menor a 48 horas -bien documentada- y con inestabilidad hemodinámica, la cardioversión puede ser practicada sin AO concomitante o previa (IC) <sup>(87)</sup>.

La cardioversión de emergencia está indicada en presencia de respuesta ventricular rápida que produzca angina, insuficiencia cardíaca, hipotensión o síncope (IC).

Puede ser útil el uso de HNF o HBPM en el momento de la cardioversión, seguido de AO por 3



semanas adicionales (IIbB), con un INR entre 2 y 3 <sup>(88)</sup>.

Los pacientes con FA de más de 48 horas requieren AO. Sin embargo, en aquellos en quienes se indica una cardioversión eléctrica electiva (FA con más de 48 horas o tiempo desconocido) es razonable administrar AO por tres semanas antes del procedimiento, manteniendo un INR entre 2 y 3 (IIaB). Puede mantenerse esta conducta hasta tres semanas posteriores a una cardioversión efectiva (IIaB) <sup>(61,89,90)</sup>.

En pacientes hemodinámicamente estables, con alto riesgo de embolismo podría iniciarse la anticoagulación con HNF o HBPM (IIbC) <sup>(91)</sup>.

La ausencia de trombos detectables por ecocardiografía convencional o transtorácica no excluye el tromboembolismo poscardioversión, si los pacientes no reciben tratamiento anticoagulante <sup>(92-95)</sup>.

La cardioversión eléctrica electiva está contraindicada en pacientes con FA en presencia de trombos en la aurícula y orejuela (IIIA) <sup>(95-99)</sup>.

#### **Fibrilación Auricular Paroxística:**

La FA Paroxística ha demostrado tener el mismo riesgo de embolización que la FA de más de 48 horas, por lo cual debe tratarse de la misma manera.

#### **Flutter Auricular:**

En pacientes con Flutter Auricular, la terapia anticoagulante puede basarse en el mismo nivel de riesgo de la FA, por lo cual sus recomendaciones son las mismas <sup>(91)</sup>.

#### **Hipertiroidismo:**

El paciente con FA e Hipertiroidismo debe recibir terapia anticoagulante igual que la FA de más de 48 horas. Una vez controlado el hipertiroidismo, si la FA persiste, la anticoagulación debe mantenerse (IC) <sup>(91)</sup>.

### **3.- VALVULOPATÍAS**

#### **3.1.- VALVULOPATÍA MITRAL REUMÁTICA**

Deben administrarse anticoagulantes orales en forma prolongada, en dosis suficientes para mante-

ner el INR entre 2,0 y 3,0, especialmente en pacientes que cursan con FA o que tengan antecedentes de embolismo sistémico (IA) <sup>(88-107)</sup>.

En pacientes que desarrollen embolismo sistémico, a pesar de estar recibiendo AO efectiva, debe indicarse 81 a 100 mg/día de aspirina, en forma concomitante (IC). En caso de contraindicación de aspirina, es posible administrar 75 mg/día de clopidogrel y, en su defecto, 400 mg/día de dipiridamol (IIaC) <sup>(108-112)</sup>.

En pacientes con ritmo sinusal y un diámetro de aurícula izquierda mayor de 5,5 cm es razonable indicar AO en forma prolongada, en dosis suficientes para mantener el INR entre 2,0 y 3,0 (IIaC) <sup>(113)</sup>.

En pacientes con ritmo sinusal y un diámetro de aurícula izquierda menor de 5,5 cm puede considerarse el uso de terapia antitrombótica, sin olvidar el riesgo de sangramiento (IIbC) <sup>(113)</sup>.

Está indicada la realización de ecocardiografía transesofágica inmediatamente antes de la valvuloplastia mitral percutánea, independiente del uso de terapia anticoagulante previa, a fin de detectar trombos en la aurícula izquierda <sup>(114)</sup>.

Es razonable utilizar AO, por tres semanas, a dosis suficientes para mantener el INR entre 2,0 y 3,0, en pacientes que serán sometidos a valvuloplastia mitral percutánea y continuarla durante cuatro semanas luego del procedimiento. (IIaC) <sup>(114,115)</sup>. Pacientes sin trombos demostrables por ecocardiografía transesofágica podrían no recibir AO antes de la intervención (IIbC) <sup>(115,116)</sup>.

En pacientes que serán sometidos a valvuloplastia percutánea, con evidencia de trombo intracavitario por ecocardiograma transesofágico, se debe posponer el procedimiento y continuar con la AO hasta que sea demostrada la desaparición del trombo, mediante un nuevo eco transesofágico (IC) <sup>(117)</sup>.

#### **3.2.- PROLAPSO DE LA VÁLVULA MITRAL (PVM)**

No está indicada la terapia antitrombótica en pacientes sin embolismo sistémico, ECV o FA

## IV CONSENSO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA. PARTE I

(IIIC) <sup>(104,118,119)</sup>.

Se recomienda el uso de aspirina a largo plazo, a dosis de 80 a 325 mg/día, en pacientes con PVM que hayan sufrido un ECV (IA) <sup>(120)</sup>.

Puede ser efectiva la AO a dosis suficientes para mantener el INR entre 2,0 y 3,0, en pacientes que a pesar de estar recibiendo aspirina desarrollen un embolismo sistémico o un segundo episodio de ECV (IIaC) <sup>(121)</sup>.

### 3.3.- Calcificación del Anillo Mitral (CAM)

En pacientes con CAM sin complicaciones tromboembólicas asociadas no está indicado el uso de antiagregación o anticoagulación (IC).

En CAM complicada con embolismo sistémico, ECV isquémica o Ataque Isquémico Transitorio (AIT), sin FA, se recomiendan 81 a 100 mg/día de aspirina (IB). En recurrencia, a pesar de la terapia con aspirina, se recomienda AO a dosis suficientes para mantener el INR entre 2.0 y 3.0 (IIbC) <sup>(119,122-124)</sup>.

### 3.4.- VALVULOPATÍA AÓRTICA

El uso de AO prolongada en pacientes con enfermedad valvular aórtica no está bien establecido. Algunas recomendaciones específicas son las siguientes <sup>(125,126)</sup>.

En paciente con enfermedad valvular aórtica calcificada, con ECV asociado a lesiones ateroscleróticas en aorta, se administran de 81 a 100 mg/día de aspirina (IC).

En pacientes con ECV asociados a trombos móviles en arco aórtico, independientemente de su tamaño, se recomienda AO (IC).

En pacientes sin ECV, con lesiones móviles en arco aórtico, puede ser útil la AO (IIbC).

En los pacientes sin ECV, con lesiones ateroscle-

róticas no móviles, puede considerarse la terapia antiagregante con aspirina entre 81 y 325 mg/día. (IIbC).

### 3.5.- PRÓTESIS VALVULARES

#### MECÁNICAS:

La AO debe administrarse a todos los pacientes con prótesis valvulares mecánicas (IA) <sup>(111,127,128)</sup>.

Según el tipo de prótesis valvular mecánica y su posición, están indicados los siguientes INR pro-

Tabla 6

PRÓTESIS/ POSICIÓN	INR PROMEDIO	INR RANGO	RIESGO DE TROMBOGENICIDAD	REC/EV
St Jude Medical bivalve/aórtica	2,5	2,0 - 3,0	BAJO	I A
Disco vasculante bivalva/mitral	3	2,5 - 3,5	MEDIO	I C
Carbomedic bivalva o Meditronic Hall de disco vasculante/aórtico*	2,5	2,0 - 3,0	BAJO	I C
Lillehei-Kaster Omnisciences Starr-Edwards	3,5	3,0 - 4,0	ALTA	IA

medio: <sup>(129-131)</sup>. (Tabla 6)

En Venezuela, el manejo hematológico rutinario del INR, en los casos de prótesis valvulares mecánicas, busca mantener un rango terapéutico entre 2,5 y 3,5.

En pacientes con prótesis valvulares mecánicas y factores de riesgo adicionales para ETV, tales como, FA, IAM, crecimiento auricular izquierdo, embolismo sistémico, daño endocárdico y fracción de eyección baja, puede ser efectivo combinar AO con aspirina (80 a 325 mg/día) (IIaC) <sup>(132-135)</sup>.

En pacientes embarazadas con prótesis mecánicas se debe administrar anticoagulación, según las pautas sugeridas en el capítulo “Paciente Obstétrico y Ginecológico”.

El manejo de los pacientes con trombosis de prótesis no obstructiva depende principalmente de la ocurrencia de un evento tromboembólico y del

tamaño de la trombosis. Debe monitorearse por ecocardiografía o fluoroscopia. La mayoría de los casos de trombosis pequeñas (menos de 10 mm) tiene un pronóstico favorable con tratamiento médico. Una buena respuesta, con resolución gradual del trombo, obvia la necesidad de cirugía o fibrinólisis. La cirugía se recomienda en trombosis protésica no obstructiva grande (mayores de 10 mm) complicada por embolismo que persiste a pesar de anticoagulación óptima. La fibrinólisis puede ser considerada como una alternativa si la cirugía es de alto riesgo, sin embargo, su uso para trombosis protésicas no obstructivas crea serias preocupaciones debido al riesgo de sangramiento y tromboembolismo, por lo cual debería limitarse.

En trombosis obstructiva de la válvula, la elección es el reemplazo valvular. El uso de fibrinolíticos debe considerarse en los siguientes casos: pacientes críticamente enfermos con baja probabilidad de sobrevivida, situaciones en las cuales no se dispone de cirugía inmediata y trombosis de válvula tricúspide pulmonar (IC).

### 3.6.- PRÓTESIS VALVULARES BIOLÓGICAS (PVB)

Se recomienda la administración de AO, en dosis suficientes para mantener el INR entre 2,0 y 3,0, en pacientes con PVB colocadas en posición mitral, durante los tres primeros meses posteriores al procedimiento (IC) <sup>(136,137)</sup>.

Está indicada la AO o aspirina (80 a 325 mg/día) en pacientes con PVB colocadas en posición aórtica durante los tres primeros meses posteriores al procedimiento (IC) <sup>(138-140)</sup>.

En pacientes con PVB y antecedentes de embolismo sistémico o trombos en la aurícula izquierda detectados durante la cirugía es útil la AO, a dosis durante los 3 a 12 meses posteriores a la implantación de la válvula (IC) <sup>(138,141)</sup>.

En pacientes con PVB y FA, se recomienda la administración de AO a largo plazo (más de un año) (IB) <sup>(142-152)</sup>.

En pacientes con PVB en ritmo sinusal que no

hayan presentado episodios de FA, se debe indicar aspirina (80 a 325 mg/día) a largo plazo (IC) <sup>(153,154)</sup>.

### 3.7.- ENDOCARDITIS INFECCIOSA

La embolización sistémica se reporta en un 13% a 44% de los casos, en especial, si el compromiso endocárdico es de cavidades izquierdas <sup>(155,156)</sup>. La terapia con antiagregantes plaquetarios en endocarditis infecciosa no es beneficiosa y por el contrario incrementa el riesgo de sangrado (IIIB) <sup>(157)</sup>. En los pacientes que previamente reciben antiagregantes plaquetarios, se ha mostrado menor riesgo de embolización en comparación con quienes no los han recibido.

Si al momento del diagnóstico de endocarditis, el paciente está recibiendo AO, debe suspenderse de inmediato y ser reemplazada por heparina (IC).

Luego de una complicación embólica, el riesgo de recurrencia es elevado. Después de una manifestación de embolismo cerebral es posible indicar un procedimiento quirúrgico como medida preventiva de nuevos episodios, siempre que sea realizado en forma temprana (dentro de las primeras 72 horas) y haya sido descartada una hemorragia cerebral mediante la tomografía axial computarizada. Si el procedimiento no se puede realizar en forma temprana y el paciente sobrevive, este debe realizarse luego de 3 a 4 semanas.

No se recomienda la anticoagulación en embolización por endocarditis (IIIC) <sup>(158)</sup>.

### 4.- TROMBOSIS MURAL INTRACAVITARIA E INSUFICIENCIA CARDÍACA.

Los pacientes con trombos murales o fracción de eyección menor del 30% y con extensas anomalías de la motilidad regional del ventrículo izquierdo, como consecuencia de infarto miocárdico previo, también puede ser efectiva la indicación de AO (IIaB) <sup>(8,159)</sup>.

En el aneurisma ventricular crónico, con trombo organizado, el riesgo de embolización es bajo. En el IAM el riesgo de tromboembolismo parece disminuir después de los tres meses. El uso de anti-

## IV CONSENSO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA. PARTE I

plaquetarios en pacientes con trombosis intracavitaria no ha sido estudiado extensamente.

En pacientes con insuficiencia cardiaca estable, con FA o historia de ECV (con ritmo sinusal) puede ser útil administrar AO (IIaB) <sup>(8,159)</sup>.

### II.- ENFERMEDAD CAROTÍDEA

En la actualidad, la aterosclerosis es una enfermedad vascular crónica que constituye una verdadera epidemia. Representa la primera causa de muerte a nivel mundial, situación que tiende a agravarse en vista del aumento de la expectativa de vida de la población en general. La Enfermedad Vascular Cerebral (EVC) constituye la segunda causa de muerte en el mundo y la más frecuente en producir incapacidad. La aterosclerosis carotídea y los eventos tromboembólicos secundarios son el origen del 30% de dichos eventos <sup>(160)</sup>.

De acuerdo con la Asociación Americana de Accidente Cerebrovascular, en Estados Unidos, se reportan cerca de 700.000 casos por año. De estos, 500.000 corresponden a ataques de primera aparición y los 200.000 restantes a episodios recurrentes. El 88% de la EVC es isquémico y el resto hemorrágico <sup>(161)</sup>.

A partir de 1950, con los trabajos de Miller-Fisher, se identifica la aterosclerosis carotídea como la causa más frecuente de EVC <sup>(162)</sup>. En los últimos años se ha reportado un aumento significativo de eventos neurológicos en pacientes con rápida progresión de lesiones ateroscleróticas carotídeas. Las áreas más frecuentemente afectada son: la arteria carótida interna y las ramas vertebrobasilares. En el estudio de Framingham, se evaluaron las carótidas en más de 1.000 sujetos, en quienes se encontró que el 47% de las mujeres y el 37% de los hombres tenían estenosis carotídea, estimada del 0-10%; el 34% de mujeres y el 37% de hombres tenían estenosis carotídea del 11-30%; más del 10% tenía estenosis mayor del 40% y la mayoría de las lesiones tenía un rango del 41-60%. En estos individuos los factores de riesgo encontrados fueron, en orden de importancia: edad, tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, hipercolesterolemia y aumento del consumo de alcohol. Este estudio

sugiere que, a los 75 años de edad, el 9% de los hombres y el 7% de las mujeres sufren una estenosis carotídea mayor del 50% <sup>(163)</sup>.

El riesgo y el mecanismo de desarrollo de una EVC varía de acuerdo con el porcentaje de la estenosis carotídea y sus síntomas. Es importante recordar que la ausencia de síntomas no descarta enfermedad carotídea aterosclerótica. En el estudio Northamerican Syntomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET), el riesgo de EVC ipsilateral a los 5 años en pacientes con estenosis menor al 50%, diagnosticada por angiografía, fue del 18,7% y del 7,8% para aquellos pacientes con y sin síntomas, respectivamente <sup>(164)</sup>. El estudio Asyntomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS) evaluó pacientes asintomáticos con estenosis carotídea mayor del 60% y un riesgo absoluto de EVC muy bajo (5% a los 2 años de seguimiento). La Endarterectomía Carotídea (EC) en este grupo redujo el riesgo absoluto de ECV sólo en 1,2%, lo cual cuestiona la efectividad del procedimiento en estos casos <sup>(165)</sup>.

Existen reconocidas diferencias étnicas en aterosclerosis carotídea. En poblaciones negras la incidencia de EVC isquémica es un 38% mayor que en las caucásicas, con una mortalidad más elevada <sup>(166)</sup>.

En EAC está indicada la antiagregación plaquetaria por tiempo indefinido. Los fármacos y dosifi-

**Tabla 7**

FÁRMACO	DOSIS
Aspirina	80-325 mg OD
Clopidogrel	75 mg OD

cación se presentan en la tabla 7.

#### 1.- Enfermedad Arterial Carotídea Asintomática

La Enfermedad Arterial Carotídea (EAC) asintomática se define como la estenosis carotídea que aún no ha producido un evento vascular cerebral, independientemente de su porcentaje de oclusión.

En EAC asintomática está indicado el uso de aspirina a las dosis recomendadas (IC) <sup>(167)</sup>.

Está contraindicada la combinación de clopidogrel y aspirina (IIIC) <sup>(168,169)</sup>.

En los pacientes sometidos a EC está indicado administrar aspirina en las dosis recomendadas, desde el momento del diagnóstico y continuarla en forma indefinida (IA) <sup>(170,171)</sup>. Actualmente no se cuenta con estudios clínicos aleatorios que evalúen el beneficio de la combinación de aspirina y clopidogrel en la prevención de eventos isquémicos agudos perioperatorios durante la EC <sup>(159)</sup>. Por lo tanto, la combinación clopidogrel y aspirina no está indicada en el perioperatorio (IIIC).

En los casos de alto riesgo quirúrgico con estenosis mayor del 80%, se debe realizar angioplastia carotídea con stent y sistema de protección distal (IB) 160. Cinco días antes del procedimiento, está indicado aspirina más clopidogrel (IB). Durante la intervención, se debe administrar HNF (70 UI/Kg), debe mantenerse el Tiempo de Coagulación Activado (TCA) entre 200 y 250 seg (IB). Luego del procedimiento se mantiene el uso de aspirina por tiempo indefinido más clopidogrel por 6 meses (IB) <sup>(173-176)</sup>.

## 2.- Enfermedad Arterial Carotídea Sintomática

Se define como la estenosis carotídea que causa un evento isquémico. Esto puede ser un ataque isquémico transitorio (AIT) o una EVC establecida.

En pacientes que han experimentado un ictus de etiología diferente a la cardioembólica o un AIT (aterotrombótico, lacunar o criptogénico), está indicado el tratamiento con aspirina (IA) <sup>(177-180)</sup>. La combinación de aspirina y dipiridamol (25/200 mg BID) en presentación de una sola tableta de liberación prolongada también puede prescribirse (actualmente no está disponible en Venezuela) (IA) <sup>(181-183)</sup>.

Un estudio demostró que, en estos pacientes, clopidogrel logró mejor prevención clínica de EVC que aspirina. Aunque este resultado no tuvo significancia estadística, permite recomendar clopidogrel en

pacientes con contraindicación de aspirina (IB) <sup>(184)</sup>.

En pacientes de alto riesgo (ictus previo, enfermedad arterial periférica, enfermedad coronaria sintomática y/o diabetes), está indicado el uso combinado de aspirina y clopidogrel (IB) <sup>(185)</sup>.

La AO no es superior a la aspirina después de un ictus no cardioembólico y provoca más complicaciones de sangrado, por lo tanto no se recomienda como tratamiento de la EAC sintomática (IIIB) <sup>(186-188)</sup>.

En pacientes antiagregados adecuadamente que presentan ictus recurrente no se ha establecido el tratamiento de elección. Deben evaluarse etiologías diferentes a la EAC. Algunas estrategias terapéuticas, previa individualización, podrían ser: mantener el mismo tratamiento, cambiar a otro fármaco antiagregante, añadir otra droga e inclusive iniciar AO.

En los pacientes sometidos a Endarterectomía Carotídea (EC) está indicada la aspirina desde el momento del diagnóstico (IA) <sup>(170,171)</sup>. En la actualidad, no se cuenta con estudios clínicos aleatorios que evalúen el beneficio de la combinación de aspirina y clopidogrel en prevención de eventos isquémicos agudos perioperatorios durante la EAC <sup>(172)</sup>.

Si los pacientes son sometidos a angioplastia carotídea con stent y sistema de protección distal, deben aplicarse las mismas indicaciones farmacológicas que en los pacientes asintomáticos (IB) <sup>(173-176)</sup>.

## III. ENFERMEDAD

### CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA

Trombolisis intravenosa: En presencia de Enfermedad Cerebrovascular (ECV) isquémica debe administrarse trombolisis, siempre que se cuente con el medio ambiente clínicamente apto y el personal entrenado para el diagnóstico clínico y tomográfico.

Deben analizarse de forma obligatoria los criterios de inclusión (indicación) y exclusión (contraindicación), que se definen en la siguiente tabla 8.

Si el paciente cumple los criterios para trombo-



## IV CONSENSO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA. PARTE I

<b>Tabla 8. Indicaciones</b>
Menos de 3 horas de evolución de los síntomas
Edad mayor de 18 años
Deficit neurológico clínicamente evidente
Ausencia de Hemorragia intracerebral
<b>Contraindicaciones</b>
Rápida mejoría neurológica o NIH SS <4 pts
Convulsiones al inicio de los síntomas
Sospecha de hemorragia subaracnoidea
Hemorragia gastrointestinal o urinaria en los últimos 21 días
Antecedente de Hemorragia cerebral
Infarto del Miocardio reciente
TA $\geq$ 180/100 mm Hg no controlable
ECV o traumatismo craneal 3 meses antes
Cirugía mayor o trauma severo en los últimos 14 días
Uso de Heparina en las últimas 48 horas o PTT prolongado
Uso de anticoagulantes o INR mayor de 1,7
Glucosa < 40mg o mayor de 400 mg
Punción arterial en sitio no compresible
Punción lumbar
Trombocitopenia < 100.000
Evidencia de pericarditis post IAM, endocarditis, embolismo séptico
Embarazo o lactancia
Enfermedad inflamatoria del colón
Farmacodependencia y/o consumo del alcohol reciente
Evidencia tomográfica previa de infarto mayor, hipodensidad extensa, edema severo y/o efecto de masa
Tumor del SNC
Insuficiencia renal
Hepatopatía

lisis, antes de las 3 horas luego del inicio del déficit neurológico, se recomienda el tratamiento IV con rt-PA a la dosis de 0,9 mg/kg, pasando el 10 %

de la dosis total como bolus inicial y la dosis restante (90 %) en una hora (IA) <sup>(189-195)</sup>.

En pacientes que no cumplan con criterios para recibir terapia trombolítica, se recomienda la administración de antiagregantes plaquetarios. Están indicados 50 a 325 mg/día de aspirina (IA) <sup>(196-199)</sup>.

Puede ser razonable la administración de 75 mg/día de clopidogrel (IIaB) <sup>(200,201)</sup>.

Podría considerarse el uso de 250 mg/día de ticlopidina, con un seguimiento estricto de la función medular, debido a su mielotoxicidad selectiva para glóbulos blancos y plaquetas (IIbA) <sup>(202-204)</sup>.

En todos los eventos cerebrovasculares isquémicos no cardioembólicos, además del adecuado control de los factores de riesgo, evidenciados durante la exploración, se recomienda el uso de antiagregantes plaquetarios tanto para el tratamiento agudo como para prevención secundaria, a las dosis mencionadas en el punto anterior (IA) <sup>(196-198,205,206)</sup>.

En pacientes con ECV asociado a lesiones ateroscleróticas del arco aórtico, puede ser útil la administración de antiagregantes plaquetarios. (IIaB) <sup>(207-210)</sup>.

En cuanto a los trombos móviles del arco aórtico no hay evidencias suficientes para indicaciones precisas.

En los pacientes no elegibles para trombolisis, la administración de AO no ha demostrado mejorías significativas en mortalidad ni en la recuperación de las funciones motoras <sup>(205,221,212)</sup>.

En el apéndice se incluye el esquema de tratamiento con los trombolíticos disponibles.

### IV.- ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

La Enfermedad Arterial Periférica (EAP) se ha convertido en un problema de salud pública, cuya frecuencia en individuos entre 55 y 70 años de edad oscila entre 4% y 12%, la cual se eleva a 20%

luego de la séptima década de la vida. La EAP es una manifestación de la aterosclerosis sistémica y un marcador clínico de enfermedad coronaria sintomática o no.

Un 40% de los casos de EAP cursa con claudicación intermitente, lo que representa una limitación para la autonomía en el cuidado personal y en la calidad de vida del paciente. La mortalidad cardiovascular en pacientes con claudicación intermitente es de 3 a 6 veces mayor que en aquellos sin este síntoma (pareados por edad y sexo).

Las condiciones clínicas concomitantes de la EAP, tales como, hipertensión arterial, dislipidemias, obesidad y diabetes mellitus, requieren de un estricto control, que contemple el cese definitivo del tabaquismo, modificaciones al estilo de vida (ejercicios previo entrenamiento y alimentación) y medidas farmacológicas <sup>(213)</sup>.

La EAP puede tener origen cardiogénico (FA, valvulopatías o disquinesia del ventrículo izquierdo) o no cardiogénico (placas ateromatosas ulceradas, procedimientos endovasculares, aneurismas y otros).

La EAP puede ser aguda o crónica. La aguda es clínicamente evidente, sus consecuencias pueden ser graves y se debe a obstrucciones locales (70%) y a émbolos (30%).

Por lo general, el trombo se origina en la placa de ateroma del sistema arterial y al desprenderse se convierte en émbolo. Con menor frecuencia, el émbolo puede originarse en la aurícula, el ventrículo o en el postoperatorio de una cirugía cardiovascular. Entre las etiologías infrecuentes están: embolismo paradójico, del líquido amniótico, de aire o de grasa. En el 15% de los casos no se logra determinar el origen del émbolo.

Otras causas de EAP aguda son el trauma externo o secundario a procedimientos invasivos y la arteritis, entre las cuales se incluye la obliterante <sup>(214)</sup>.

La EAP crónica es parte de una enfermedad sistémica severa y, aunque su clínica inicial es menos evidente, sus consecuencias pueden ser más devas-

tadoras que las de la EAP aguda, debido a su tiempo de evolución.

La EAP puede cursar con insuficiencia venosa y entre sus manifestaciones clínicas más importantes está la "úlceras mixtas", cuyo abordaje terapéutico es difícil y poco efectivo. No considerar la coexistencia de ambas entidades clínicas puede llevar a una solución que contemple sólo una de las áreas (arterial o venosa), con el consecuente empeoramiento del pronóstico del paciente <sup>(215)</sup>.

Históricamente, en base a los hallazgos de Buerger, la actividad física ha sido indicada para mejorar la circulación colateral. Tiempo después, Allen agregó movimientos, por lo cual en la actualidad, esta modalidad terapéutica es conocida como los ejercicios de Buerger-Allen. Hoy en día, hay una sub-utilización de esta herramienta, por lo que consideramos necesario destacar su importancia, a fin de retomar su utilidad en la EAP.

## 1.- EAP AGUDA

El tratamiento de la enfermedad arterial periférica aguda puede ser farmacológico, intervencionista o quirúrgico.

### 1.1.-Anticoagulación y antiagregación:

Debe iniciarse lo antes posible, a fin de inhibir la expansión del trombo en la zona afectada. La anticoagulación puede no ser suficiente y requerir trombolisis o cirugía, por lo cual se incrementa el riesgo de hematomas. Esta decisión depende de la lesión, de la fuente del émbolo y de la necesidad de cirugía o procedimiento endovascular.

Se debe administrar HNF en dosis de 60 mg/kg en bolus, seguida de 12 UI/kg/h con bomba de infusión, con ajustes en función de los parámetros del nomograma (IB) <sup>(216,217)</sup>.

Si no se dispone de bomba de infusión, puede ser efectivo administrar HBPM (IIaB) <sup>(218)</sup>.

En caso de contraindicación de heparinas, es útil administrar fondaparinux (IC) <sup>(216)</sup>.

Para prevenir recurrencia, en caso de que la fuente del embolismo no haya podido erradicarse o

## IV CONSENSO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA. PARTE I

corregirse, posterior al evento tromboembólico arterial, debe administrarse terapia anticoagulante continua (HNF seguida de AO).

Luego de la restitución del flujo sanguíneo, es razonable indicar AO en forma crónica (IIaB) <sup>(218)</sup>. Las dosis y el control de TP son similares a los planteados anteriormente.

En el postoperatorio de lesiones localizadas resueltas por cirugía o procedimientos endovasculares está indicada la antiagregación con aspirina 50-100 mg/día (IA) o clopidogrel 75 mg/día (IB) <sup>(218)</sup>.

**1.2.- Trombolisis:** Esta opción debe evaluarse en forma cuidadosa e individualizada.

Se puede considerar la trombolisis intra-arterial, con un tiempo límite de 14 días después del evento. (IIaB)219 Luego de este período la cirugía podría ofrecer mejores resultados.

Las opciones terapéuticas son Reteplase y Estreptokinasa (IIbB) <sup>(220-222)</sup>.

A pesar de que en Venezuela hay mayor disponibilidad de estreptokinasa que de rtPA, este último cuenta con un mejor perfil farmacológico y clínico.

No está indicada la combinación de trombolisis con inhibidores de los receptores de la GP IIb/IIIa. (IIIC)

**1.3.-Injertos vasculares:** en la cirugía con puentes (by-pass) debe administrarse HNF en bolus de 100-150 UI/Kg antes de la pinza vascular (cross-clamping), seguido de 50 UI/kg cada 45-50 minutos hasta el retiro de la pinza (IA) <sup>(223)</sup>.

Es razonable administrar aspirina en dosis de 50-100 mg/día antes de iniciar la cirugía y mantenerla de forma indefinida (IIaB).

Luego de la revascularización, está indicada la antiagregación plaquetaria con aspirina en dosis de 50 a 100 mg/día (IA) <sup>(224-228)</sup>. En ambos casos mantenerla por tiempo indefinido.

Puede considerarse la administración de clopidogrel (IIaB) <sup>(229)</sup>.

Podría ser útil la indicación de ticlopidina a dosis de 250 mg/día (IIbB) <sup>(230)</sup>, tomando en cuenta siempre sus efectos mielotóxicos y la necesidad de monito-rización hematológica seriada.

Los estudios comparativos con AO y aspirina no demuestran diferencias en la permeabilidad de los injertos, no obstante, con AO se reportan más complicaciones hemorrágicas <sup>(216,224,231-234)</sup>.

**1.4.-Procedimientos endovasculares de miembros inferiores:** Se debe administrar aspirina por tiempo indefinido, en dosis de 50 a 100 mg/día, luego de procedimientos endovasculares - con o sin stents- en miembros inferiores (IA) <sup>(235-237)</sup>.

También puede ser útil la administración de clopidogrel en dosis de 75 mg/día (IIaB) <sup>(229)</sup>.

## 2.- EAP CRÓNICA

### 2.1- Rehabilitación vascular:

Está indicada en pacientes con enfermedad leve (IC). Es la primera opción terapéutica y la actividad física debe ser orientada por el médico. La mejoría se mide a través de la anamnesis que debe contemplar la variación de la distancia máxima de claudicación del paciente, así como con la medición del índice tobillo-brazo.

Los ejercicios de Buerger se realizan según las siguientes pasos:

- a.- El paciente debe colocarse en cama y en decúbito supino, con las extremidades inferiores apoyadas en elevación (en ángulo de 60–90°). Se mantienen en esta posición un tiempo suficiente para producir isquemia, que suele ser entre 30 segundos y 3 minutos.
- b.- Luego, se sienta al paciente en el borde de la cama, con los miembros inferiores colgando, hasta que se observe rubor y calor distal, lo cual sucede después de 2 a 5 minutos.
- c.- Se regresa al paciente a la posición decúbito supino, con las extremidades inferiores en horizontal, durante 3 a 5 minutos.
- d.- Ejercicio de Allen: dorsiflexión de la arti-

culación del tobillo, mientras el paciente está sentado en el borde de la cama.

Esta secuencia de ejercicios Buerger-Allen debe repetirse durante 30 a 60 minutos, tres a cuatro veces al día. En pacientes en camas oscilantes se obtienen los mismos buenos resultados.

En pacientes con suficiente capacidad física debe indicarse un mínimo de 30 minutos diarios de caminata, bicicleta estática o subir y bajar escaleras.

La rehabilitación vascular no está indicada en paciente con enfermedad coronaria no controlada ni resuelta, EPOC o insuficiencia cardíaca no controlados, EAP severa de miembros inferiores que amerite cirugía de urgencia y en pacientes con reserva circulatoria mínima o nula, entre otras (IIIC).

En aquellos con reserva circulatoria mínima o nula se debe indicar reposo absoluto y mantener el miembro afectado a temperatura de 30°C con medidas externas <sup>(238-239)</sup>.

## 2.2.-Opciones Farmacológicas:

Todos los pacientes, independientemente de los síntomas, deben recibir antiagregación. La selección de las drogas se resume a continuación.

### a.- Aspirina

Es efectivo administrar aspirina en dosis de 50 a 100 mg/día por tiempo indefinido (IA) <sup>(7,58,240-245)</sup>. El uso de aspirina tiene un excelente costo-beneficio.

### b.- Clopidogrel

Debe administrarse a 75 mg/día por tiempo indefinido, en pacientes con contraindicación para la aspirina. (IB) <sup>(229,245)</sup>.

### c.- Cilostazol

Este fármaco está indicado en pacientes con claudicación intermitente incapacitante, que no respondan a rehabilitación vascular y que no sean candidatos a la revascularización quirúrgica o endovascular (IA) <sup>(246)</sup>. La dosis es de 100 mg BID y debe indicarse en conjunto con antiagregantes <sup>(247)</sup>

### d.- Ticlopidina

Podría considerarse su indicación en dosis de 250 mg/día. (IIB) <sup>(248-250)</sup>. Sus efectos secundarios mielotóxicos (leucopenia y trombocitopenia) implican un estricto seguimiento hematológico.

### e.- Pentoxifilina

La pentoxifilina no está indicada en EAP crónica. (IIIC)

### f.- Anticoagulantes

No están indicados para el tratamiento de la EAP crónica (IIIA) <sup>(251)</sup>.

## REFERENCIAS:

- Wayne R, Katherine F, Gary F, Karen F, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2007 Update: Chapter 3, Heart Disease and Stroke Statistics—2007 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee for the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* February 6, 2007, 70 – 171. Downloaded from [circ.ahajournals.org](http://circ.ahajournals.org) by on December 22, 2008.
- Kristian Thygesen; Joseph S. Alpert; Harvey D. White. Universal Definition of Myocardial Infarction Expert Consensus Document. *Circulation* November 27, 2007, 2634 – 53, Downloaded from [circ.ahajournals.org](http://circ.ahajournals.org) at Aventis Pharmaceuticals on September 20, 2008.
- Morrow D, Antman EM, Charlesworth A, et al: TIMI Risk score for ST-Elevation myocardial infarction: A convenient, Bedside, clinical score for risk assessment at presentation. *Circulation* 2000; 102:2031-2037.
- Antman E, Cohen M, Bernink P, et al. The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non-ST Elevation MI. A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835-842.
- Rao K, O'Grady K, Pieper C, Granger L, et al. A Comparison of the Clinical Impact of Bleeding Measured by Two Different Classifications Among Patients With Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 47, Issue 4, Pages 809 - 816 S.
- John W. Eikelboom and Jack Hirsh. Bleeding and management of bleeding. *European Heart Journal Supplements* (2006) 8 (Supplement G), G38–G45
- Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
- Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines on the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004;110:588-636.
- Antman, E; Hand, M; Armstrong, P y col. Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. American Heart Association. 2007.

## IV CONSENSO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA. PARTE I

- Hirsh, J; Guyatt, G; Albers, G. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. Julio, 2008.
- Menon V, Harrington R, Hochman J, et al. Thrombolysis and Adjunctive Therapy in Acute Myocardial Infarction. Chest 2004;126(3):549S-575S.
- Chen Z. COMMIT/CCS-2 trial. Presented at American College of Cardiology 2005 Scientific Sessions. Orlando, FL-USA. 2005 March 9.
- Peters R., Joyner C., Bassand J., et al. The role of fondaparinux as an adjunct to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a subgroup analysis of the OASIS-6 trial. Eur Heart J 2008; 29:324-331.
- Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines on the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). Circulation. 2004;110:611
- Popma JJ, Berger P, Ohman EM, et al. Antithrombotic Therapy During Percutaneous Coronary Intervention. Chest 2004;126:576S-599S.
- Pinara E., Albarrán A., Bazc J., Maurid J, Ac-tualización en cardiología intervencionista. Rev Esp Cardiol. 2009;62(Supl 1):101-16. Este artículo completo sólo se encuentra disponible en versión electrónica: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)
- Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) sobre el manejo del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación persistente del segmento ST Rev Esp Cardiol. 2009;62(3):e1-e47 Este artículo completo sólo se encuentra disponible en versión electrónica: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)
- Fox K., Steg P., Eagle K., et al. Coronary Syndromes, 1999-2006 Decline in Rates of Death and Heart Failure in Acute 2007;297(17):1892-1900 (doi:10.1001/jama.297.17.1892) JAMA Online article and related content current as of October 18, 2008.
- Antman E, Morrow D., McCabe C, Murphy S, Ruda M, Sadowski Z, et al. Enoxaparin versus Unfractionated Heparin with Fibrinolysis for ST-Elevation Myocardial Infarction N Engl J Med 2006;354:1477-88.
- Eagle A, Nallamothu B, Mheta R, et al. Trends in acute reperfusion therapy for ST-segment elevation myocardial infarction from 1999 to 2006: we are getting better but we have got a long way to go European Heart Journal (2008) 29, 609-617
- Keith A. A. Fox; Philippe Gabriel Steg; Kim A. Eagle; et al. Coronary Syndromes, 1999-2006 Decline in Rates of Death and Heart Failure in Acute. JAMA 2007;297(17):1892-1900 (doi:10.1001/jama.297.17.1892) current as of October 18, 2008. Online article and related content
- Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Lancet 1996; 348:423-428.
- Palareti G, Manotti C, D'Angelo A, et al. Thrombotic events during anticoagulant treatment: results of the inception cohort, prospective, collaborative ISCOAT study: ISCOAT study group (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy). Thromb Haemost 1997; 8:1438-1.
- Antman, E; Hand, M; Armstrong, P y col. Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. American Heart Association. 2007.
- Baz JA, Mauri J, Albarran A, Pinar E. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XVII Informe oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2007). Rev Esp Cardiol. 2008;61:1298-314. Disponible en [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)
- Antman E, Braunwald E. Infarto agudo del miocardio. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Jamenson JL (eds.). Harrison: Principios de medicina interna, 15va edición. Philadelphia: McGraw-Hill-Interamericana, 2002; 1629-1643.
- Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2008; 358:2218-30.
- Stone G., McLaurin B., Cox D., Bertrand MD, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. Nov 2006. 355:2203-2216
- Stone G, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga J, et al. Bivalirudin during Primary PCI in Acute Myocardial Infarction. HORIZONS-AMI Trial Investigators
- Goodman SG., Menon V, Cannon CP, Steg G, Ohman EM, Harrington AH. Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest Jun 2008; 708S-775S.
- Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1,000 patients. Lancet 1994; 343:311-22.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Lancet 1986; 1:397-402.
- Second International Study of Infarct Survival Collaborative Group (ISIS-2). Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction. Lancet 1988; 2:349-360
- A prospective trial of Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial Infarction (ISAM) Study Group. Mortality, morbidity, and infarct size at 21 days. N Engl J Med 1986;314:1465-1471.
- Estudio Multicéntrico Estreptoquinasa Repúblicas de América del Sur (EMERAS) Co-laborative Group. Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. Lancet 1993;342:767-772
- Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal 2003;24:28-66.
- Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, et al. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute myocardial infarction. Circulation 1994;90:2280-2284.
- Califf RM, Topol EJ, Stack RS, et al. Evaluation of combination thrombolytic therapy and cardiac catheterization in acute myocardial infarction. Results of thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction-phase 5 randomized trial. TAMI Study Group. Circulation 1991;83:1543-1556.
- Schomig A, Kastrati A, Dirschinger J, et al. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators. N Engl J Med 2000;343:385-391.
- Gibbons RJ, Miller TD, Christian TF. Infarct size measured by single photon emission computed tomographic imaging with (99) Tc-sestamibi: a measure of the efficacy of therapy in acute myocardial infarction. Circulation 2000;101:101-108.
- Braunwald E, Antman EM, Breasley JW et al. ACC/AHA 2002 Guideline update for the management of patients with unstable



- angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force in Practice Guidelines (Committee of the Management of Patients With Unstable Angina). 2002. Available at: [www.acc.org/clinical/guidelines/unstable.pdf](http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable.pdf).
42. Antman, E; Hand, M; Armstrong, P y col. Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. A report of the American Collage of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. American Heart Association. 2007.
  43. Bassand, J; Hamm, C; Ardissino, D y col. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The European Society of Cardiology 2007.
  44. Hirsh, J; Guyatt, G; Albers, G. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. Julio, 2008.
  45. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebocontrolled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. *Lancet* 1989; 1:175-179.
  46. Mahaffey, K. Enoxaparin vs Unfractionated Heparin in High-Risk Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Managed With an Intended Early Invasive Strategy. *American Medical Association*. Vol. 292. No. 1. 2004.
  47. Stone, G; White, H; Ohman, M y col. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. *Lancet* 369: 907-19, 2007.
  48. White, H; Kleiman, N; Mahaffey, K y col. Efficacy and safety of enoxaparin compared with unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention in the Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors (SYNERGY) trial. *American Heart Journal* Vol 152, 1042-50. No. 6. 2006.
  49. Yusuf, S; Mehta, S; Chrolavicius, S y col. Comparison of Fondaparinux and Enoxaparin in Acute Coronary Syndromes. *Massachusetts Medical Society*. 2006.
  50. Scurr JH, Coleridge-Smith PD, Hasty JH. Deep venous thrombosis: a continuing problem. *Br Med J*. 1988;297:28.
  51. White RH, Gettner S, Newman JM, Trauner KB, Romano PS. Predictors of rehospitalization for symptomatic venous thromboembolism after total hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2000;343:1758-64.
  52. Dechavanne M, Saudin F, Viala JJ, Kher A, Bertrix L, de Mourgues G. Prevention of venous thrombosis. Success of high doses of heparin during total hip replacement for osteoarthritis. *Nouv Presse Med*. 1974;3:1317-9.
  53. Bassand, J; Hamm, C; Ardissino, D y col. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The European Society of Cardiology 2007.
  54. Hirsh, J; Guyatt, G; Albers, G. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. Julio, 2008.
  55. Yusuf, S; Mehta, S; Chrolavicius, S y col. Comparison of Fondaparinux and Enoxaparin in Acute Coronary Syndromes. *Massachusetts Medical Society*. 2006.
  56. Yusuf, S; Mehta, S; Chrolavicius, S y col. Comparison of Fondaparinux and Enoxaparin in Acute Coronary Syndromes. *Massachusetts Medical Society*. 2006.
  57. Montalescot, G; White, H; Gallo, R y col. Enoxaparin versus Unfractionated Heparin in Elective Percutaneous Coronary Intervention. *Massachusetts Medical Society*. 2006
  58. Giansante C, Calabrese S, Fiscaro M, et al. Treatment of intermittent claudication with antiplatelet agents. *J Int Med Res* 1990;18:400-407.
  59. Mangano DT, for the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;347:1309-1317.
  60. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation events. *N Engl J Med* 2001; 345:494-502.
  61. Morris JJ Jr, Peter RH, McIntosh HD. Electrical cardioversion of atrial fibrillation: immediate and long-term results and selection of patients. *Ann Intern Med* 1966; 65:216-231.
  62. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation events. *N Engl J Med* 2001; 345:494-502.
  63. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II study. *Lancet* 1994; 343:687-6.
  64. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P, et al. Fixed mini-dose warfarin and aspirin alone and in combination versus adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study. *Arch Intern Med* 1998; 158:1513-1521.
  65. Hellemons BS, Langenberg M, Lodder J, et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *BMJ* 1999; 319:958-964.
  66. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry, Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Implications of stroke risk criteria on the anticoagulation decision in nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation, Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154:1449-1457.
  67. Gottlieb LK, Salem-Schatz SR. Anticoagulation in atrial fibrillation: does efficacy in clinical trials translate into effectiveness in practice? *Arch Intern Med* 1994; 154:1945-1953.
  68. Hart RG, Pearce LA, McBride R, et al. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. *Stroke* 1999; 30:1223-1229.
  69. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285:2864-2870.
  70. Go AS, Hylek EH, Chang Y, et al. Anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003; 290:2685-2692.
  71. Palareti G, Manotti C, D'Angelo A, et al. Thrombotic events during anticoagulant treatment: results of the inception-cohort, prospective, collaborative ISCOAT study: ISCOAT study group (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy). *Thromb Haemostasis* 1997; 8:1438-1.
  72. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996; 348:423-428.
  73. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131:492-501.
  74. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebocontrolled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. *Lancet* 1989; 1:175-179.

#### IV CONSENSO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA. PARTE I

75. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342:1255-1262
76. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131:492-501.
77. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. *Lancet* 1989; 1:175-179.
78. Lindberg F, Bergqvist D, Rasmussen I. Incidence of thromboembolic complications after laparoscopic cholecystectomy: review of the literature. *Surg Laparosc Endosc.* 1997;7:324-31.
79. Brass LM, Krumholz HM, Scinto JM, et al. Warfarin use among patients with atrial fibrillation. *Stroke* 1997; 28:2382-2389
80. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. *Lancet* 1989; 1:175-179.
81. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342:1255-1262.
82. Van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, et al. Bleeding implications in oral anticoagulant therapy: an analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993; 153:1557-1562
83. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996; 348:423-428.
84. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, et al. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. *Ann Intern Med* 1996; 124:970-979.
85. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation The ACTIVE Investigators, accessed en 20 de abril 2009 en [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
86. *Arch. Internal Medicine* 1996; 156 (4): 409 – 16. 624. *Lancet*. 2006; 367 (9526) 1903 – 12
87. Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean Ve, Dickstein K, Gerasismo F, et al. ESC Guidelines Desk Reference. Compendium of Abridged ESC Guidelines. Ed. European Society of Cardiology. 2008; 241, 248 y 252.
88. Daniel E. Singer, MD, Chair; Gregory W. Albers, MD; James E. Dalen, MD, MPH, Master FCCP; Alan S. Go, MD; Jonathan L. Halperin, MD; and Warren J. Manning, MD Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy CHEST 2004; 126:429S-456S.
89. Bjerkelund CJ, Orning OM. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to DC electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1969; 23:208-216.
90. Lown B. Electrical reversion of cardiac arrhythmias. *Br Heart J* 1967; 29:469-489.
91. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellengogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. Executive Summary. *JACC.* Vol 48. No 4, 2006:887.
92. Salka S, Saeian K, Sagar KB. Cerebral thromboembolization after cardioversion of atrial fibrillation in patients without transesophageal echocardiographic findings of left atrial thrombus. *Am Heart J* 1993; 126:722-724.
93. Black IW, Hopkins AP, Lee LC, et al. Evaluation of transesophageal echocardiography before cardioversion of atrial fibrillation and flutter in nonanticoagulated patients. *Am Heart J* 1993; 126:375-381.
94. Black IW, Fatkin D, Sagar KB, et al. Exclusion of atrial thrombus by transesophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation: a multicenter study. *Circulation* 1994; 89:2509-2513.
95. Moreyra E, Finkelhor RS, Cebul RD. Limitations of transesophageal echocardiography in the risk assessment of patients before nonanticoagulated cardioversion from atrial fibrillation and flutter: an analysis of pooled trials. *Am Heart J* 1995; 129:71-75.
96. Weigner MJ, Caulfield TA, Danias PG, et al. Risk for clinical thromboembolism associated with conversion to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation lasting less than 48 hours. *Ann Intern Med* 1997; 126:615-620.
97. Weigner MJ, Thomas LR, Patel U, et al. Transesophageal echocardiography-facilitated early cardioversion from atrial fibrillation: short-term safety and impact on maintenance of sinus rhythm at 1 year. *Am J Med* 2001; 110:694-702 186.
98. Weigner MJ, Caulfield TA, Danias PG, et al. Risk for clinical thromboembolism associated with conversion to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation lasting less than 48 hours. *Ann Intern Med* 1997; 126:615-620.
99. Chalasani P, Cambre S, Silverman ME. Direct-current cardioversion for the conversion of atrial flutter. *Am J Cardiol* 1996; 77:658-660.
100. Fleming HA. Anticoagulants in rheumatic heart disease. *Lancet* 1971;2:486 .
101. Adams GF, Merrett JD, Hutchinson WM, et al. Cerebral embolism and mitral stenosis: survival with and without anticoagulants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974;37:378-383.
102. Roy D, Marchand E, Gagne P, et al. Usefulness of anticoagulant therapy in the prevention of embolic complications of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1986; 112:1039-1043.
103. Silaruks S, Thinkhamrop B, Tantikosum W, et al. A prognostic model for predicting the disappearance of left atrial thrombi among candidates for percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:886-891.
104. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989;1:175-179.
105. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323:1505-1511.
106. Preliminary report of the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. *N Engl J Med* 1990;322:863-868.
107. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327:1406-1412.
108. Sullivan JM, Harken DE, Gorlin R. Pharmacologic control of thromboembolic complications of cardiac-valve replacement. *N Engl J Med* 1971;284:1391-1394.
109. Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, et al. Trial of combined warfarin plus dipyridamole or aspirin therapy in prosthetic heart valve re-placement: danger of aspirin compared with dipyridamole. *Am J Cardiol* 1983;51:1537-1541.
110. Dale J, Myhre E, Storstein O, et al. Prevention of arterial thromboembolism with acetylsalicylic acid: a controlled clinical study in patients with aortic ball valves. *Am Heart J* 1977;94:101-111.
111. Turpie AG, Gent M, Laupacis A, et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med* 1993;329:524-529.
112. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, et al. Antithrombotic Therapy in Valvular Heart Disease -Native and Prosthetic. *Chest* 2004;126:457S-482S.
113. Pumphrey CW, Fuster V, Chesebro JH. Systemic thromboembolism in valvular heart disease and prosthetic heart valves. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1982;51:131-136.
114. Kang DH, Song JK, Chae JK, et al. Comparison of outcomes of

- percutaneous mitral valvuloplasty versus mitral valve replacement after resolution of left atrial appendage thrombi by warfarin therapy. *Am J Cardiol* 1998;81:97-100
115. Abraham KA, Chandraskar B, Sriram R. Percutaneous transvenous mitral commissurotomy without heparin. *J Invasive Cardiol* 1997;9:575-577.
  116. Grimm RA, Stewart WJ, Black IW, et al. Should all patients undergo transesophageal echocardiography before electrical cardioversion of atrial fibrillation? *J Am Coll Cardiol* 1994;23:533-541.
  117. Hirsh J. Guidelines for Antithrombotic Therapy. Eighth Edition. p 91. 2008
  118. Hart RG, Easton JD. Mitral valve prolapse and cerebral infarction. *Stroke* 1982;13:429-430.
  119. Barnett HJ, McDonald JW, Sackett DL. Aspirin: effective in males threatened with stroke. *Stroke* 1978;9:295-298.
  120. Guthrie RB, Edwards JE. Pathology of the myxomatous mitral valve: nature, secondary changes and complications. *Minnesota Med* 1976;59:637-647.
  121. Turpie AG, Gent M, Laupacis A, et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med* 1993;329:524-529.
  122. Guthrie RB, Edwards JE. Pathology of the myxomatous mitral valve: nature, secondary changes and complications. *Minnesota Med* 1976;59:637-647.
  123. Nishimura RA, McGoon MD, Shub C, et al. Echocardiographically documented mitral-valve prolapse: long-term follow-up of 237 patients. *N Engl J Med* 1985;313:1305-1309.
  124. Fulkerson PK, Beaver BM, Auseon JC, et al. Calcification of the mitral annulus: etiology, clinical associations, complications and therapy. *Am J Med* 1979;66:967-977.
  125. Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB, et al. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. *N Engl J Med* 1992;327:374-379.
  126. Boon A, Lodder J, Cheriex E, et al. Risk of stroke in a cohort of 815 patients with calcification of the aortic valve with or without stenosis. *Stroke* 1996;27:847-851
  127. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, et al. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999; 341:142-147.
  128. Stein PD, Alpert JS, Bussey HI, et al. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves [erratum appears in *Chest* 2001 Sep;120(3):1044]. *Chest* 2001;119(suppl):220S-227S.
  129. Montalescot G, Polle V, Collet JP, et al. Low molecular weight heparin after mechanical heart valve replacement. *Circulation* 2000;101:1083-1086.
  130. Baudet EM, Oca CC, Roques XF, et al. A 5 1/2 year experience with the St. Jude Medical cardiac valve prosthesis: early and late results of 737 valve replacements in 671 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;90:137-144.
  131. Emery RW, Arom KV, Nicoloff DM. Utilization of the St. Jude Medical prosthesis in the aortic position. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1996;8:231-236.
  132. Laffort P, Roudaut R, Roques X, et al. Early and long-term (one-year) effects of the association of aspirin and oral anticoagulant on thrombi and morbidity after replacement of the mitral valve with the St. Jude medical prosthesis: a clinical and transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:739-746.
  133. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969-974.
  134. Van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, et al. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:109-113.
  135. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995;333:11-17.
  136. Laurent P, Dussarat GV, Bonal J, et al. Low molecular weight heparins: a guide to their optimum use in pregnancy. *Drugs* 2002;62:463-477-
  137. Heras M, Chesebro JH, Fuster V, et al. High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1111-1119.
  138. Ionescu MI, Smith DR, Hasan SS, et al. Clinical durability of the pericardial xenograft valve: ten years experience with mitral replacement. *Ann Thorac Surg* 1982;34:265-277.
  139. Babin-Ebell J, Schmidt W, Eigel P, et al. Aortic bioprosthesis without early anticoagulation: risk of thromboembolism. *Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 43:212-214.
  140. Moynuddeen K, Quin J, Shaw R, et al. Anticoagulation is unnecessary after biological aortic valve replacement. *Circulation* 1998;98:II95-II98; discussion II98-II99.
  141. Gherli T, Colli A, Fragnito C, et al. Comparing warfarin with aspirin after biological aortic valve replacement: a prospective study. *Circulation* 2004; 110:496-500.
  142. Hetzer R, Topalidis T, Borst H. Thromboembolism and anticoagulation after isolated mitral valve replacement with porcine heterografts. In: Cohn LH, Gallucci V, eds. *Proceedings, Second International Symposium on Cardiac Bioprostheses*. New York, NY: Yorke Medical Books, 1982;170-172.
  143. Nakajima H, Aupart MR, Neville PH, et al. Twelve-year experience with the 19 mm Carpentier-Edwards pericardial aortic valve. *J Heart Valve Dis* 1998; 7:534-539.
  144. Banbury MK, Cosgrove DM 3rd, Lytle BW, et al. Longterm results of the Carpentier-Edwards pericardial aortic valve: a 12-year follow-up. *Ann Thorac Surg* 1998;66:S73-S76.
  145. Poirer NC, Pelletier LC, Pellerin M, et al. 15-year experience with the Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 1998;66:S57-S61.
  146. Jamieson WR, Ling H, Burr LH, et al. Carpentier-Edwards supraannular porcine bioprosthesis evaluation over 15 years. *Ann Thorac Surg* 1998;66:S49-S52.
  147. Glower DD, Landolfo KP, Cheruvu S, et al. Determinants of 15-year outcome with 1,119 standard Carpentier-Edwards porcine valves. *Ann Thorac Surg* 1998;66:S44-S48.
  148. Khan SS, Chau A, Blanche C, et al. A 20-year experience with the Hancock porcine xenograft in the elderly. *Ann Thorac Surg* 1998;66:S35-S39.
  149. Neville PH, Aupart MR, Diemont FF, et al. Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis in aortic or mitral position: a 12-year experience. *Ann Thorac Surg* 1998;66:S143-S147.
  150. Jamieson WR, Lemieux MD, Sullivan JA, et al. Medtronic intact porcine bioprosthesis: 10 years' experience. *Ann Thorac Surg* 1998;66:S118-S121.
  151. Jamieson WR, Burr LH, Munro AI, et al. Carpentier-Edwards standard porcine bioprosthesis: a 21-year experience. *Ann Thorac Surg* 1998;66:S40-S43
  152. Borowicz JW, Dubiel TW, Hansson HE, et al. Pericarbon pericardial valve prosthesis: midterm results of the aortic valve replacement. *Angiology* 1998; 49:1-11.
  153. David TE, Armstrong S, Sun Z. The Hancock II bioprosthesis at 12 years. *Ann Thorac Surg* 1998;66:S95-S98.
  154. Williams JB, Karp RB, Kirklin JW, et al. Considerations in selection and management of patients undergoing valve replacement with glutaraldehyde-fixed porcine bioprostheses. *Ann Thorac Surg* 1980;30:247-258.
  155. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, et al: Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991, 114: 635- 40
  156. De Castro S, Magni G, Beni S, et al: Role of transthoracic and transoesophageal echocardiography in predicting embolic events



## IV CONSENSO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA. PARTE I

- with active infective endocarditis involving native cardiac valves. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1030-34
157. Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, et al. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:775-80.
158. Toruos P, Almirante B, Mirabets, et al. Infective Endocarditis due to *Staphylococcus aureus*, deleterious effect of anticoagulant therapy. *Arch. Intern Med.*, 1999; 159: 473-75)
159. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart failure, European Society of cardiology. *Eur Heart J* 2001;22:1527-1560.
160. Richard C. Pasternak, MD, Chair; Michael H. et al. Atherosclerosis Vascular Disease Conference Circulation. 2004; 109:2605-2612.
161. Heart Disease and Stroke Statistic-2006 Update. Dallas, TX: American Heart Association, 2006.
162. Fisher CM. Occlusion of the internal carotid artery. *Arch Neurol Psych.* 1951; 65: 346-377.
163. Fine-Edelstein J, Wolf PA, O'Leary D, et al. Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. *Neurology*. 1994; 44:1046-1050.
164. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, et al. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med.* 2000; 342:1693-1700.
165. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA.* 1995; 273:1421-1428.
166. Rosamond WD, Folsom AR, Chambless LE, et al. Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Stroke.* 1999; 30:736-743.
167. Sobel M., Verhaeghe R.. Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Occlusive Disease. *Chest* 2008; 133:815S-843S.
168. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:331-337.
169. Schryver E., Algra A., van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD001820. Links Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD001820.
170. Lindblad B, Person NH, Takolander R, et al. Does low-dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke* 1993; 24:1125-1128.
171. Taylor DW, Barnett HJM, Haynes RB, et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353:2179-2184.
172. Collins R, Baigent C, Sandercock P, Peto R. Antiplatelet therapy for thromboprophylaxis: the need for careful consideration of the evidence from randomised trials. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ.* 1994;309:1215-7.
173. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004; 351:1493-501.
174. CaRESS Steering Committee. Carotid revascularization using endarterectomy or stenting systems (CaRESS): phase I clinical trial. *J Endovasc Ther* 2003;10:1021-30.
175. CaRESS Steering Committee. Carotid Revascularization Using Endarterectomy or Stenting Systems (CaRESS) phase I clinical trial: 1-year results. *J Vasc Surg* 2005; 42:213-9.
176. CAVATAS Investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomized trial. *Lancet* 2001; 357:1729-37.
177. Algra A, van Gijn J: Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60:197-199.
178. The Dutch TIA Trial Study Group: A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischaemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991; 325:1261-1266. 262. Farrell B, Gdwin J, Richards S, Warlow C: The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54:1044-1054.
179. Campbell C, Smyth S, Montalescot G, Steinhilb S: aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: A systematic review. *JAMA* 2007; 297:2018-2024.
180. Chimowitz M, Lynn M, Howlett-Smith H, Stern B, Hertzberg V, Frankel M, Levine S, Chaturvedi S, Kasner S, Benesch C, Sila C, Jovin T, Romano J: Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352:1305-1316.
181. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A: European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13. 266. Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J, Alvarez-Sabin J, Torres F: triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004296.
182. Halkes P, van Gijn J, Kappelle L, Koudstaal P, Algra A: Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemic of arterial origin (ESPRIT): Randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 22:258-262.
183. CAPRIE Steering Committee: A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348:1329-1339.
184. Bhatt D, Fox K, Hacke W, Berger P, Black H, Boden W, Cacoub P, Cohen E, Creager M, Easton J, Flather M, Haffner S, Hamm C, Hankey G, Johnston S, Mak K, Mas J, Montalescot G, Pearson T, Seg P, Steinhilb S, Weber M, Brennan D, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol E: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354:1706-1717.
185. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP, Jr, Jackson CM, Pu-Illicino P: A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345:1444-1451.
186. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group: A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997; 42:857-865.
187. Algra A: Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomized controlled trial. *Lancet Neurol* 2007; 6:115-124.
188. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. Version del 16/03/2008. A copy of the original article publication in cerebrovascular diseases (Karger) pending.
189. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group (NINDS). Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1.581-1.587.
190. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998;352:1245-1251.
191. Albers GW, Clark WM, Madden KP, et al. ATLANTIS trial:

- results for patients treated within 3 hours of stroke onset. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke 2002;33:493-496.
192. Albers GW, Bates VE, Clark WM, et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* 2000;283:1145-1150.
  193. Hill MD, Buchan AM. Methodology for the Canadian Activase for Stroke Effectiveness Study (CASES). CASES Investigators. *Can J Neurol Sci* 2001; 28:232-238.
  194. Grund M, Stenzel C, Schmulling S, et al. Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community-based approach. *Stroke* 1998;29:1544-1549.
  195. Warig DZ, Rose JA, Honings DS. Treating acute stroke patients with intravenous tPA: the OSF Stroke Network experience. *Stroke* 2000;31:77-81.
  196. Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. The SALT Collaborative Group. *Lancet* 1991;338:1345-1349.
  197. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991;325:1261-1266.
  198. Farrell B, Godwin J, Richards S, et al. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044-1054.
  199. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study: 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.
  200. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 1996;348:1329-1339.
  201. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, et al, for the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) Investigators. Early and sustained dual antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: an randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-2420; erratum in *JAMA* 2003;289:987.
  202. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1994;331:1474-1479.
  203. Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr, et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1989;321:501-507.
  204. Gent M, Blakely JA, Easton JD, et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989;1:1215-1220.
  205. The International Stroke Trial collaborative Group (IST). A randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569-1581.
  206. Chinese Acute Stroke Trial (CAST): Randomized placebo controlled or early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349:1641-1649.
  207. Tunick PA, Perez JL, Kronzon I. Protruding atheromas in the thoracic aorta and systemic embolization. *Ann Intern Med* 1991;115:423-427.
  208. Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, et al. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med* 1992;326:221-225.
  209. Jones EF, Kalman JM, Calafiore P, et al. Proximal aortic atheroma: an independent risk factor for cerebral ischemia. *Stroke* 1995;26:218-224.
  210. Mitusch R, Doherty C, Wucherpfennig H, et al. Vascular events during follow-up in patients with aortic arch atherosclerosis. *Stroke* 1997;28:36-39.
  211. Gubitz G, Counsell C, Sandercock P, et al. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000024.
  212. Duke RJ, Bloch RF, Turpie AG, et al. Intravenous heparin for the prevention of stroke progression in acute partial stable stroke. *Ann Intern Med* 1986; 105:825-828.
  213. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby GP. Cilostazol for peripheral arterial disease (Review) *The Cochrane Library* 2008, Issue 4, accessible en: <http://www.thecochranelibrary.com>, Noviembre, 14, 2008. 214. Rodríguez O. *Revista Dolor, Clínica y Terapia* Vol. V/ Núm XI/ 2008
  215. Etcheverry R, Turco E, Lucas F, Pataro M, et al. Enfermedad Combinada Arterial Y Venosa De Los Miembros Inferiores Rev. Arg. de Cir. Cardiovasc. 2006; 4:46-53
  216. Kretschmer G, Herbst F, Prager M, et al. A decade of oral anticoagulant treatment to maintain autologous vein grafts for femoropopliteal atherosclerosis. *Arch Surg* 1992;127:1112-1115.
  217. Black IW, Fatkin D, Sagar KB, et al. Exclusion of atrial thrombus by transesophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation: a multicenter study. *Circulation* 1994;89:2509-2513.
  218. Clagett GP, Sobel M, Jackson MR, et al. Antithrombotic Therapy in Peripheral Arterial Occlusive Disease. *Chest* 2004;126:609S-626S.
  219. Working Party on Thrombolysis in the Management of Limb Ischemia. Thrombolysis in the management of limb peripheral arterial occlusion: a consensus document. *Am J Cardiol* 1998;81:207-218.
  220. Davidian MM, Powell A, Benenati J, et al. Initial results of reteplase in the treatment of acute lower extremity arterial occlusions. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11:289-294.
  221. Ouriel K, Katzen B, Mewissen M, et al. Reteplase in the treatment of peripheral arterial and venous occlusions: a pilot study. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11:849-854.
  222. Castaneda F. et al. Declining-dose Study of Reteplase Treatment for Lower Extremity Arterial Occlusions. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2002;13:1093-1098
  223. Rajan DJ et al. Quality Improvement Guidelines for Percutaneous Management of Acute Limb Ischemia. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 585-595
  224. Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin (BOA) Study Group. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery: a randomized trial. *Lancet* 2000;355:346-351.
  225. Brown BG, Cukingnan RA, DeRouen T, et al. Improved graft patency in patients treated with platelet-inhibiting therapy after coronary bypass surgery. *Circulation* 1985;72:138-146.
  226. Green RM, Roedersheimer LR, DeWeese JA. Effects of aspirin and dipyridamole on expanded polytetrafluoroethylene graft patency. *Surgery* 1982; 92:1016-1026.
  227. Goldman MD, McCollum CN. A prospective randomized study to examine the effect of aspirin plus dipyridamole on the patency of prosthetic femoro-popliteal grafts. *J Vasc Surg* 1984;18:217-221.
  228. Kohler TR, Kaufman JL, Kacoyanis GP, et al. Effect of aspirin and dipyridamole on the patency of lower extremity bypass grafts. *Surgery* 1984; 96:462-466.
  229. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 1996;348:1329-1339.
  230. Becquemain JP. Effect of ticlopidine on the long-term patency of saphenous-vein bypass grafts in the legs. *N Engl J Med* 1997;337:1726-1731.
  231. Arfvidsson B, Lundgren F, Drott C, et al. Influence on coumarin treatment on patency and limb salvage after peripheral arterial reconstructive surgery. *Am J Surg* 1990;159:556-560.



---

#### IV CONSENSO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA. PARTE I

232. Schneider E, Brunner U, Bollinger A. Medikamentöse Rezidivprophylaxe nach femoro-poplitealer Arterienrekonstruktion. *Angio-logy* 1979;2:73-77.
233. Tangelder MJD, Algra A, Lawson JA, et al. Optimal oral anticoagulant intensity to prevent secondary ischemic and hemorrhagic events in patients after infrainguinal bypass graft surgery. *J Vasc Surg* 2001;33:522-527.
234. Johnson WC, Williford WO. Benefits, morbidity and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulants to patients with peripheral arterial bypass procedures: a prospective randomized study. *J Vasc Surg* 2002; 35:413-421.
235. Schneider E, Mahler F, Do DD, et al. Zur rezidivprophylaxe nach perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA): Antikoagulation versus Ticlopidin. *Vasa* 1987;16(suppl 20):355-356.
236. Do DD, Mahler F. Low-dose aspirin combined with dipyridamole versus anticoagulants after femoropopliteal percutaneous transluminal angioplasty. *Radiology* 1994;193:567-571.
237. Kessel D, Berridge D, Roberston I. Infusion techniques for peripheral arterial thrombolysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004
238. Kisner K., Colby L. Ejercicio Terapéutico. Capítulo 18, Tratamiento de los trastornos vasculares de la extremidades 509 – 524. Editorial PAIDOTRIBO .
239. Rehabilitación médica, editorial masson, Ca-pítulo 25, R Gonzalea Mass, 321-336
240. Serra M, Diaz J, De Sande M. Fisioterapia en neurología, sistema respiratorio y cardiovascular Editorial Masson, pagina final 520
241. Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun;133(6 Suppl):815S-43S.
242. Hess H, Mietaschik A, Deichsel G. Drug-induced inhibition of platelet function delays progression of peripheral occlusive arterial disease: a prospective double-blind arteriographically controlled trial. *Lancet* 1985;1:416-419.
243. Boissel JP, Peyrieux JC, Destors JM. Is it possible to reduce the risk of cardiovascular events in subjects suffering from intermittent claudication of the lower limbs? *Thromb Haemost* 1989;62:681-685.
244. Anand S, Yusuf S, Xie Ch, Pogue J, Eikelboom J. Oral Anticoagulant and Antiplatelet Therapy and Peripheral Arterial Disease. *N Engl J Med* 2007;357:217-27.
245. Regensteiner JG, Hiatt WR. Current medical therapies for patients with peripheral arterial disease: a critical review. *Am J Med* 2002;112:49-57.
246. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby GP. Cilostazol for peripheral arterial disease (Review) *The Cochrane Library* 2008, Issue 4, accessible en: <http://www.thecochranelibrary.com>, Noviembre, 14, 2008.
247. Cosmi B, Conti E, Coccheri S. Anticoagulants (heparin, low molecular weight heparin and oral anticoagulants) for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* (database online). Issue 2, 2002.
248. Pearce L, Ghosh J, Counsell A, Serracino-Inglott F †. Cilostazol and peripheral arterial disease. *Expert Opin. Pharmacother.* (2008) 9(15):2683-2690
249. Hiatt, WR. Management of intermittent claudication, the most common symptom of peripheral arterial disease (PAD), involves both risk factor modification and symptomatic treatment. *N Engl J Med* 2001; 344:1608.
250. Arcan JC, Panak E. Ticlopidine in the treatment of peripheral occlusive arterial disease. *Semin Thromb Haemost* 1989;15:167-170.
251. Balsano F, Coccheri S, Libretti A, et al. Ticlopidine in the treatment of intermittent claudication: a 21-month doubleblind trial. *J Lab Clin Med* 1989; 114:84-91.
252. Bergqvist D, Almgren B, Dickinson JP. Reduction of the requirement for leg vascular surgery during long-term treatment of claudicant patients with ticlopidine: results from the Swedish Ticlopidine Multicentre Study (STIMS). *Eur J Vasc Endovasc*

## Influenza (H1N1). La Primera Pandemia del Siglo XXI

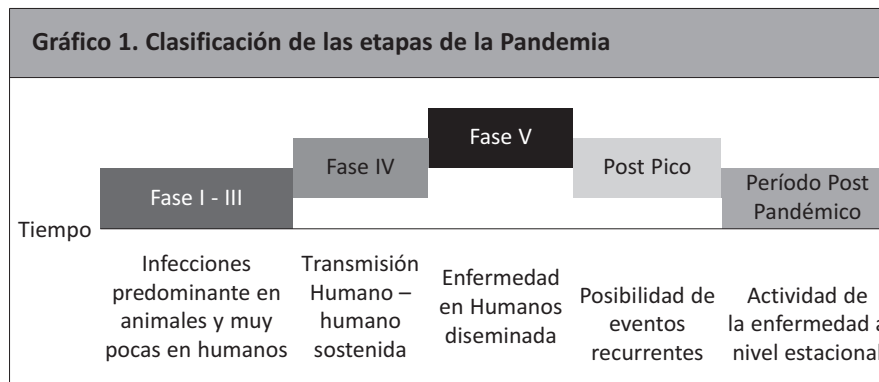
*José Félix Oletta\*, Ana Carvajal\*\*, Saúl Peña\*\*\*, Trina Navas Blanco\*\*\*\**

### Introducción:

Existen tres condiciones principales para que suceda una pandemia de influenza: 1.- Presencia de un subtipo de influenza HA, ausente de la población humana por lo menos en una generación, 2.- Replicación eficaz en humanos y 3.- Diseminación eficaz y sostenida entre humanos. Estas condiciones están dadas en el año 2009 para iniciar la primera pandemia de influenza A H1N1 del siglo XXI.

Durante la evolución de la enfermedad, luego de su inicio en México con un total actual de 13.646 casos confirmados y 125 defunciones, su presencia ha llegado virtualmente a todo el mundo, llevando a las autoridades sanitarias mundiales a pasar en tiempo record por todas las etapas de clasificación de la pandemia, habiéndose mantenido un tiempo mínimo en fase 5 y desde el 11 de junio 2009 en fase 6. La transición ha sido muy rápida.

La clasificación de las etapas de una pandemia se ilustra en el Gráfico 1.



El periodo más importante es el post-pandémico. Sabiendo que las pandemias de influenza serán múltiples, y que cursan en ondas, este periodo permite evaluar la experiencia previa y prepararse bien sea para la próxima onda o la próxima pandemia en años. Una estimación realizada por las autoridades de los Estados Unidos, señala la magnitud potencial del brote y las pautas necesarias a seguir. Gráfico 2 y 3.

Estas pautas deben ser consideradas según la evolución de la enfermedad. Se revisarán las pautas sociales, no farmacológicas, en este documento.

En Venezuela la situación epidemiológica definida por el Ministerio del Poder Popular para la Salud, quienes se mantienen en alerta epidemiológica desde el la declaración de epidemia en mayo 2009, y se identificaron el primer caso el 25 de mayo del mismo año. y actualmente se define la situación epidemiológica en el reporte de casos accesible el día de hoy 13 de Julio de 2009 en la página web del ministerio en los siguientes datos:

Estas pautas deben ser consideradas según la evolución de la enfermedad. Se revisarán las pautas sociales, no farmacológicas, en este documento.

En Venezuela la situación epidemiológica definida por el Ministerio del Poder Popular para la Salud, quienes se mantienen en alerta epidemiológica desde el la declaración de epidemia en mayo 2009, y se identificaron el primer caso el 25 de mayo del mismo año. y

\* Médico Internista – Hospital Vargas de Caracas.  
 \*\* Médico Infectólogo Hospital Universitario de Caracas.  
 \*\*\* Médico Internista Hospital General del Oeste.  
 + Comisión de Epidemiología de la Red de Sociedades Científicas Médicas de Venezuela. Caracas, Venezuela

## INFLUENZA (H1N1). LA PRIMERA PANDEMIA DEL SIGLO XXI

actualmente se define la situación epidemiológica en el reporte de casos accesible el día de hoy 13 de Julio de 2009 en la página web del ministerio en



los siguientes datos: (Tabla 1 y 2)

A pesar de no estar en la casuística del ministerio, el 13 de julio del corriente, el ministro del Ministerio del Poder Popular para la Salud de Venezuela, informó el sábado que en días pasados falleció una niña de 11 meses, que presentó síntomas que inicialmente no estaban asociados al virus de la gripe AH1N1, y que a su ingreso a un centro médico se le realizaron otros diagnósticos pero que el 13 de julio la infante tuvo síntomas de una infección respiratoria aguda, por lo que se decidió tomar la muestra que confirmó el virus AH1N.

Esta evolución ha llevado a los países a organizarse y adaptarse a las diversas clasificaciones que para evaluar y actuar eficazmente en pro de la salud no solo de la sociedad local, si no de la mundial.

**Gráfico 3. Índice de gravedad de la pandemia y acciones recomendadas**

Intervenciones según el entorno	Índice de Gravedad de la Pandemia		
	1	2 y 3	4 y 5
<b>Hogar: Aislamiento voluntario:</b> En todos los enfermos en casa (niños y adultos) mas el tratamiento antiviral	Recomendado	Recomendado	Recomendado
<b>Cuarentena voluntaria:</b> De las personas de la casa con personas enfermas, combinar con profilaxis antiviral si es factible, esta indicado y la cantidad es suficiente	Generalmente no recomendado	Considerar	Recomendado
<b>Escuela: Distancia social entre niños</b>			
Retirar a los niños de las escuelas y de todas las actividades escolares, cerrar los programas de cuidados infantiles	Generalmente no recomendado	Considerar < de 4 semanas	Recomendado < de 12 semanas
Reducir los contactos fuera de la escuela y con la comunidad	Generalmente no recomendado	Considerar < de 4 semanas	Recomendado < de 12 semanas
<b>Lugar de trabajo / Comunidad: Distancia social entre adultos</b>			
Disminuir el número de contactos sociales (promover el trabajo a distancia, evitar actividad cara a cara)	Generalmente no recomendado	Considerar	Recomendado
Aumentar la distancia entre personas (disminuir la densidad del transporte o de trabajadores)	Generalmente no recomendado	Considerar	Recomendado
Modificar, cancelar o postergar las reuniones públicas, y promover la distancia social	Generalmente no recomendado	Considerar	Recomendado
Modificar los programas y practicas en lugares de trabajo (promover el teletrabajo o trabajo a distancia)	Generalmente no recomendado	Considerar	Recomendado

**Tabla 1. Acumulado**

Nueva Influenza A/H1N1.	Nº de Casos
Total de casos Sospechosos	2071
Total de casos Confirmados	243
Total de casos Descartados	1806
Total de casos en Investigación epidemiológica	22

Fuente: División de epidemiología del MPPS

**Tabla 2. Distribución Geografica de los Casos en Venezuela**

Entidad Federal	Muestras	Confirmados	Negativos para Influenza A/H1N1	En Investigación
Amazonas	7		7	
Anzoátegui	158	33	125	
Apure	13	2	11	
Aragua	169	29	140	
Barinas	15		15	
Bolívar	55	4	51	
Carabobo	164	23	136	5
Cojedes	4		4	
Delta Amacuro	2		2	
Distrito Capital	343	21	315	7
Falcón	22		22	
Guárico	7	1	6	
Lara	64	3	61	
Mérida	219	9	210	
Miranda	354	80	265	9
Monagas	18	1	17	
Nueva Esparta	48	6	42	
Portuguesa	11	3	8	
Sucre	10		10	
Táchira	72	8	63	1
Trujillo	32	1	31	
Vargas	99	4	95	
Yaracuy	19	3	16	
Zulia	166	12	154	
<b>Total</b>	<b>2071</b>	<b>243</b>	<b>1806</b>	<b>22</b>

Fuente: División de epidemiología del MPPS

Las definiciones de casos en nuestro país hasta el día de hoy se corresponden a las propias de la fase de contención: Tabla 3.

No obstante, dadas las características actuales, debe adaptarse la interpretación clínica. Al inicio, la definición utilizada permitió identificar los casos que potencialmente serían el punto de partida de la diseminación de la enfermedad, y determinarían las acciones para la contención de la pandemia. Una vez que la enfermedad ha avanzado en número, casos autóctonos y extensión, ya no se trata de la contención de su entrada al país, y debe adaptarse al curso de los acontecimientos.

Muchos países ya han cambiado su definición de caso. Argentina, por ejemplo, inició el cambio en la ciudad de Buenos Aires, manteniendo el resto de los conceptos en el interior del país. Chile lo cambió al aumentar el número de casos sustancialmente en todo el territorio. Estados Unidos cambió sus conductas a partir de la cuarta semana del inicio del brote y el número de casos no depende de la confirmación por PCR – RT, solo de la clínica presentada.

En Chile, los cambios de definición fueron:

**A. Caso sospechoso**

1. Persona que consulta por enfermedad respiratoria tipo influenza (ETI) o
2. Persona que se hospitaliza por Infección respiratoria aguda (IRA) o neumonía sin causa

**B. Caso confirmado**

Persona que consulta por enfermedad respiratoria tipo influenza (ETI) y se confirma Influenza A (H1N1) por RT-PCR.

Al igual que en Chile, la definición de caso confirmado y probable, para el CDC de Atlanta, se mantiene la definición inicial, pero le ha sido sumada una característica adicional, que le permite flexibilizar racionalmente la inclusión dentro de los casos de pacientes con dudas sobre la etiología de su

## INFLUENZA (H1N1). LA PRIMERA PANDEMIA DEL SIGLO XXI

Tabla 3		
Definición	Característica	Observaciones
Caso Sospechoso	Enfermedad respiratoria febril aguda con nexo Epidemiológico positivo	Viaje a zona epidemiológica + los 7 días previos o residente de comunidades afectadas
Caso probable	Sospchoso + para Influenza A por IFD o PCR ò Aislamiento Viral, no tipificado como virus de Influenza A	Diferente a la estacional. CDC: Negativo H1 y H3 RT - PCR
Caso confirmado	Positividad de PCR en tiempo real, cultivo viral para (H1N1)	

enfermedad: un ítem denominado “Opcional” que define el “caso presunto” de infección por el virus nuevo de la influenza tipo A (H1N1) y se define como una persona que no reúne las características de la definición de caso probable o confirmado, su prueba para detectar el virus nuevo de H1N1 no es negativa y:

- Persona previamente sana < 65 años de edad hospitalizada por síntomas similares a los de la influenza O.
- Síntomas similares a los de la influenza y vive en un estado sin casos confirmados, pero ha viajado a un estado o un país donde hay uno o más casos probables o confirmados.
- Síntomas similares a los de la influenza y una conexión epidemiológica en los últimos 7 días a un caso probable o confirmado.

Este dato permite incluir a un buen número de pacientes con diagnóstico dudoso, pero que al aplicar medidas de contención y mitigación en su alrededor permitirá disminuir la potencial diseminación de la enfermedad.

Otra propuesta potencial es el cambio en la definición de caso sospechoso, que permite extender la vigilancia. Esto sería definir el caso sospe-

choso como: todo paciente con Enfermedad Tipo Influenza o Infección Respiratoria Aguda Grave, en quien debe definirse especialmente: severidad de la enfermedad, distribución por edad, respuesta al tratamiento, carga por infección respiratoria, mortalidad entre otras, además se considerarían sospechosos:

- Brotes en sitios de confinamiento
- Brotes en trabajadores de la salud.
- Brotes en poblaciones indígenas

En base a estos razonamientos, se propone que las definiciones de caso en el país deben adaptarse a la situación acelerada y cambiante de la enfermedad, esto permitirá mitigar más eficazmente la enfermedad y racionalizar recursos, pues es claro que no se podrá confirmar el 100% de los casos, ni la casuística real debe depender de esta limitación, pues de mantener esta conducta, la mitigación será inefectiva. Se plantea que la prueba PCR-RT se realice los hospitalizados y casos especiales. Aun así, el número demandante y ascendente de casos plantea la urgencia de hacer énfasis en la necesidad de ampliar a instituciones capacitadas realizar el diagnóstico definitivo a través de PCR-RT, pues aunque se disminuya la toma de muestra, la cantidad de muestra pueden superar la capacidad de procesamiento, sobre todo si consideramos que estamos hablando de una evaluación de muestras a nivel nacional. Instituciones como las Universidades y el IVIC poseen la capacidad para realizar este procedimiento. Ejemplo de la limitación operativa lo ilustra la Viceministra de redes, Nancy Pérez, el 15 de Julio 2009, cuando refiere que el Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel ha estudiado 2.116 casos sospechosos, de los cuales mil 854 han sido descartados, 261 confirmados; este número de muestras se refiere solo al principio de la epidemia, lo que señala la clara necesidad de aumentar la capacidad diagnóstica.

Para el diagnóstico adecuado, es vital la toma de muestra que debe ser realizada y trasladada adecuadamente. Ella debe ser realizada en los tres primeros días de la enfermedad porque en la infección inicial el virus de la Influenza se encuentra en mayor proporción a nivel de las vías respiratorias superiores y la posibilidad de aislarlo es mayor.



Puede tomarse la muestra en las 24 o 48 horas adicionales, según la gravedad del paciente o situación social. El sitio más recomendado para tomar muestras de secreciones respiratorias en infección por Influenza es a nivel de la nasofaringe o faringe. Con un hisopo de arginato se frota vigorosamente el área elegida, de esa manera se desprenden las células epiteliales con las células infectadas. Después de tomada la muestra, el hisopo se coloca en un medio de transporte especial para virus y el procesamiento hay que realizarlo de inmediato en un laboratorio especializado; si esto no es posible, la muestra se conservará en nevera hasta por 48 horas a 4 grados centígrados.

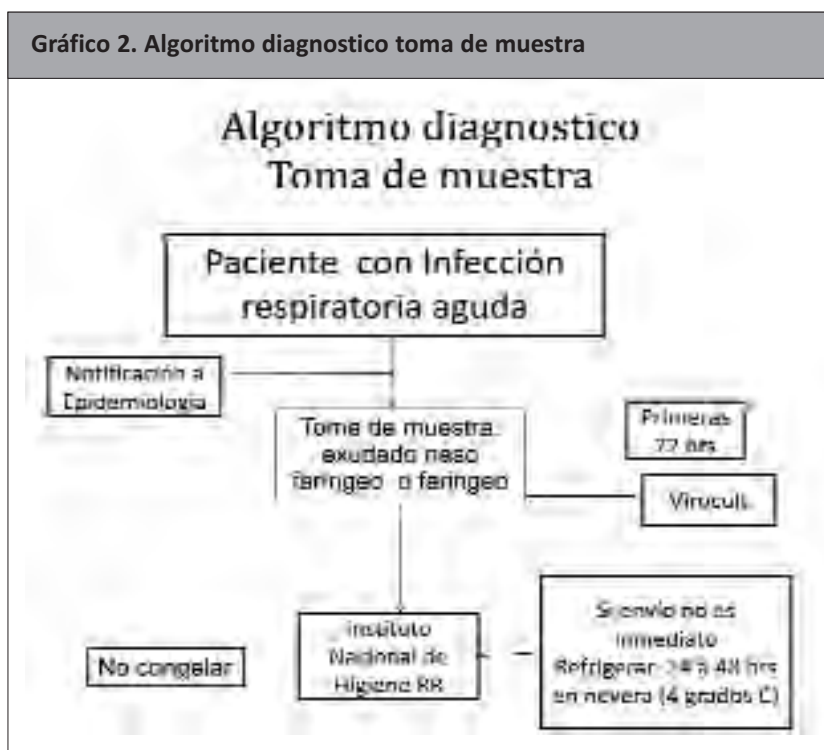
Otras muestras que pueden ser tomadas para el diagnóstico de infección por Influenza, cuando están clínicamente indicadas son: aspirado transtraqueal, lavado bronco-alveolar, biopsia pulmonar, tejido traqueal o pulmonar post mortem. El diagnóstico de virus respiratorio depende de una toma de muestra de alta calidad, rápido transporte a laboratorio y apropiado almacenaje antes de realizar las pruebas de laboratorio recomendadas.

Los criterios diagnósticos confirmatorios son el cultivo viral y la PCR – RT (Reacción en Cadena de Polimerasa en Tiempo real). En el inicio de la pandemia estos criterios son vitales y permiten conocer exactamente la evolución e instalación de la pandemia, de allí su importancia.

Según el Ministerio del Poder Popular para la Salud, el razonamiento diagnóstico se resume en el siguiente Gráfico 2.

El uso de pruebas rápidas no es ideal debido al alto porcentaje de falsos negativos, no minimizan costo por que se subestima un número importante potencial de diagnósticos.

Gráfico 2. Algoritmo diagnóstico toma de muestra



La Influenza AH1N1, es un nuevo virus y por lo tanto tiene una composición antigénica diferente de los otros virus de la Influenza, por ello las pruebas de diagnóstico rápido que utilizan antígenos tienen una baja sensibilidad y pueden dar resultados falsos negativos. Por otra parte los anticuerpos usados para Inmunofluorescencia y otros Inmunoensayos, pueden no unirse al blanco del virus y podrían dar resultados falsos negativos. Los primeros usados en ensayos de PCR para sub tipificar Influenza Humana pudieran no detectar el virus de la nueva Influenza A (H1N1).

A finales de Abril de 2009, el CDC de Atlanta en Estados Unidos, había informado que las pruebas utilizadas comúnmente para el diagnóstico de Influenza, como la detección de antígenos y la Inmunofluorescencia directa, no eran pruebas recomendadas para investigar la presencia de la nueva Influenza AH1N1, por la posibilidad de dar resultados falsos positivos o falsos negativos. En mayo de 2009 la OPS hace una recomendación expresa para que no se utilice la Inmunofluorescencia directa para el tamizaje de los casos probables de Influenza AH1N1 por la posibilidad de falsos negativos. Sin embargo, en

## INFLUENZA (H1N1). LA PRIMERA PANDEMIA DEL SIGLO XXI

resultados por la técnica de PCR que evidencian Influenza A no tipificable, la posibilidad que se trate del nuevo virus de Influenza A (H1N1) es bastante probable. Las pruebas recomendadas para confirmar el diagnóstico de Influenza son el cultivo viral y el PCR en tiempo real, siendo esta última la más recomendada por su rapidez y sensibilidad. El CDC ha desarrollado la tecnología de PCR en tiempo real para investigar el virus de la Influenza AH1N1 en muestras de pacientes sospechosos o probables de padecer la infección y a partir del 30 de Abril de 2009 dicha prueba está disponible para los países que desean obtenerla. Aquellos países que no cuentan con la tecnología de PCR en tiempo real para la nueva Influenza A (H1N1) deben enviar las muestras al CDC o a un Laboratorio de referencia Internacional de Influenza.

El cuadro clínico de la nueva influenza AH1N1 se caracteriza por un comienzo abrupto de fiebre y escalofríos, astenia severa, mialgias, cefalea, odinodisfagia y tos inicialmente seca.

La enfermedad usualmente se resuelve después de unos 5 días pero, el malestar puede persistir por más tiempo, incluso semanas. Los infantes y niños pueden presentar síntomas inespecíficos, enfermedad gastrointestinal o respiratoria, convulsiones o sepsis. Las complicaciones potencialmente fatales son neumonía viral o neumonía bacteriana secundaria y exacerbación de condiciones respiratorias o cardíacas subyacentes.

En Venezuela, el órgano rector propone el nivel de atención primario para la identificación de sospechosos y referirlos al nivel de toma de muestra y evaluación de riesgo de complicaciones. A partir de esta evaluación se decide su seguimiento ambulatorio o la hospitalización Gráfico 3.

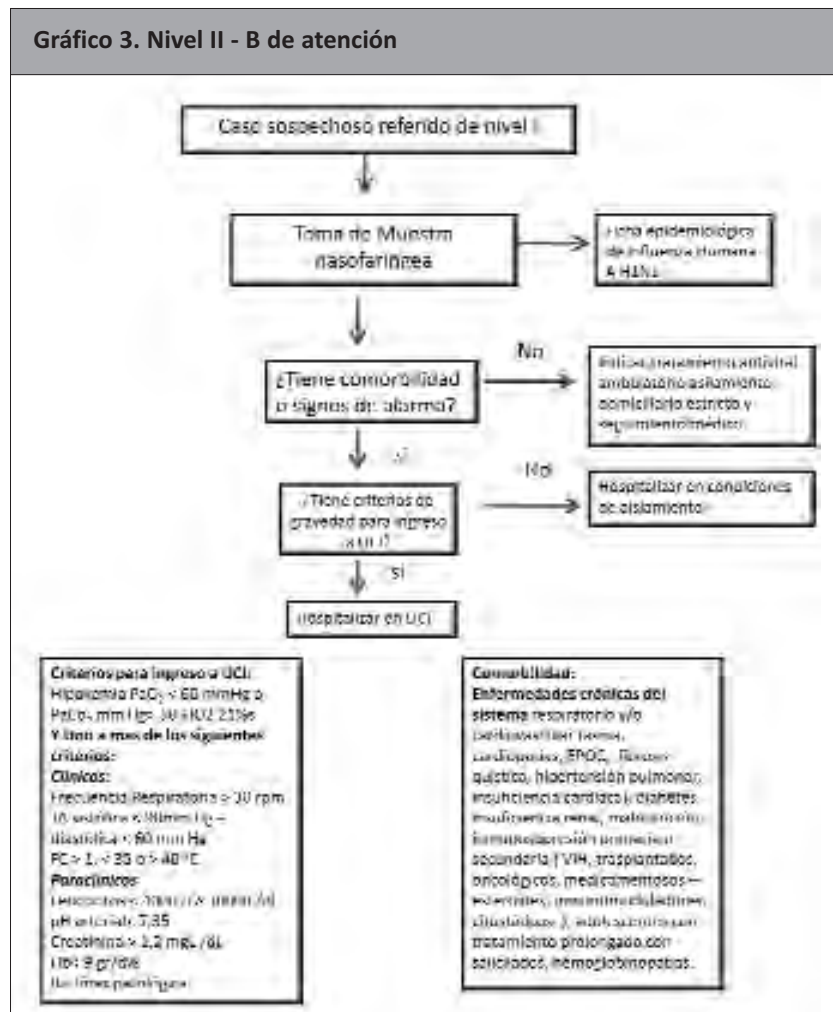
### Conducta Terapéutica:

El tratamiento de la influenza es simple pero debe ser dirigido e individualiza-

do. Si bien es cierto e ideal que el 100% de los enfermos reciban tratamiento, en tiempos de epidemia esto se hace virtualmente imposible. En etapa de contención, esta medida minimiza la entrada del virus y de allí su planteamiento. No obstante, debemos prepararnos para realizar en este momento una decisión acertada sobre quién debe recibirlo, con la ética intención de ser equitativos, justos, beneficiar sin producir maleficencia y sin alterar las cargas sociales con efectividad terapéutica. Es por ello que basados en el conocimiento de que la mayoría de las personas que se enferman con la Nueva Influenza A(H1N1), han presentado una enfermedad leve a moderada, el Centro Europeo de Enfermedades Infecciosas ha señalado pautas, que se basan en que el tratamiento debe reservarse para:

### 1. Aquellos pacientes ambulatorios con

Gráfico 3. Nivel II - B de atención



**factores de riesgo de presentar complicaciones o de morir:**

- a. Pacientes con enfermedades crónicas debilitantes
- b. Embarazadas
- c. Niños menores de 2 años
- d. Mayores de 65 años.
- e. Casos sospechosos en áreas geográficas no afectadas

**2. Pacientes hospitalizados**

Las complicaciones de esta enfermedad, similares a las de la influenza estacional, son: exacerbación de condición médica crónica subyacente, del tracto respiratorio superior (sinusitis, otitis media, croup), del tracto respiratorio inferior (neumonía, bronchiolitis, crisis asmática), cardíacas (miocarditis, pericarditis), musculoesqueléticas (miositis, rabdomiolisis), neurológicas (encefalitis, convulsión febril, estatus epiléptico, escefalopatía post infecciosa), síndrome de shock toxico, neumonía bacteriana con o sin sepsis.

En la influenza estacional la mayoría de los pacientes no ameritan tratamiento antiviral, siendo suficiente la implementación de medidas generales como: antipiréticos, vigilancia estricta y toma de temperatura varias veces al día. En las circunstancias actuales, el tratamiento se prescribe a pacientes hospitalizados, personas de riesgo y especialmente a las embarazadas, quienes parecen tener una susceptibilidad especial. El tratamiento además contempla el reposo en cama, cumplir medidas de higiene, no compartir habitación, hidratación abundante y en menores de 18 años no ingerir ácido acetil salicílico. Deben acudir a reevaluación médica si hay empeoramiento de síntomas y tener siempre claro que los pacientes con riesgo en los cuales se debe considerar el tratamiento son los aquellos con, diabetes, obesidad, enfermedades cardíacas, enfermedades pulmonares crónicas neoplasias, VIH SIDA, niños menores de 5 años y ancianos.

Las drogas recomendadas para Influenza son los Inhibidores de la Neuroaminidasa (Oseltamivir y Zanamivir) y los inhibidores de la proteína M2 (Rimantadina y Amantadina). El tratamiento anti-

viral disminuye la gravedad de los síntomas y disminuye las complicaciones. El tiempo de tratamiento recomendado son 5 días; en pacientes graves o en UTI, se puede considerar extenderlo por más tiempo.

El tratamiento profiláctico está indicado en los contactos estrechos o cercanos. Una vez que la enfermedad circula libremente en un área determinada, la profilaxis se restringe a los grupos que normalmente reciben profilaxis para Influenza estacional. Las embarazadas han presentado mayores complicaciones con esta nueva Influenza, incluyendo muertes maternas, por lo que el CDC recomienda profilaxis para estas pacientes Tabla 4.

Una de las demostraciones más importantes del seguimiento estricto de todas las áreas de esta pandemia, es la aparición de resistencia al oseltamivir. Las autoridades sanitarias de Dinamarca, Japón y la Región Administrativa Especial de Hong Kong, China, han informado a la OMS la detección de virus H1N1 que, según las pruebas de laboratorio realizadas, son resistentes al antivírico oseltamivir; y esto fue informado a la opinión pública el 8 de junio de 2009.

En cuanto a la vacunación, se hacen esfuerzos con rigurosidad científica para lograr una vacuna eficaz contra este virus a la brevedad posible y se han trazado 3 objetivos que los países deben fijarse como parte de la estrategia de vacunación contra la pandemia:

1. Proteger la integridad del sistema de asistencia sanitaria y la infraestructura esencial del país
2. Reducir la morbilidad y la mortalidad
3. Reducir la transmisión del virus pandémico en las comunidades.

Los países tienen la responsabilidad de diseñar las estrategias de vacunación comenzando por los grupos vulnerables para minimizar la mortalidad y morbilidad de la misma.

En cuanto a la vacuna contra la influenza estacional, no se ha demostrado que posea un efecto directo en la contención o minimización de los

## INFLUENZA (H1N1). LA PRIMERA PANDEMIA DEL SIGLO XXI

Tabla 4. Drogas recomendadas y sus dosis			
MEDICACION ANTIVIRAL PARA INFLUENZA (Guías del IDSA.)			
AGENTE, GRUPO		TRATAMIENTO	PROFILAXIS
Oseltamivir			
Adultos		75 mg BID/ 5 d	75 mg OD
Niños	≤15 kg	30 mg BID/5 d	30 mg OD
	15–23 Kg	45 mg BID/5 d	45 mg OD
	24–40 kg	60 mg BID/5 d	60 mg OD
	>40 kg	75 mg BID/5 d	75 mg OD
Zanamivir			
Adultos	Dos 5-mg inhalaciones (10 mg total) BID		Dos 5 mg inhalaciones (10 mg total) OD
Niños	Dos 5 mg inhalaciones (10 mg total) dos veces por día. (7 años o mas)		Dos 5 mg inhalaciones (10 mg total) una vez por día (5 año o mas)

casos; se ha planteado que podría existir algún grado de protección, debido a que comparte algunas características con otros virus que han circulado; no obstante, esto es inferido pero no demostrado.

### Atención al paciente

Es probable que la mayoría de los pacientes no requiera ser hospitalizado y sea de manejo ambulatorio. La OMS recomienda en periodos pandémicos organizar los servicios de atención de pacientes con infección respiratoria aguda en sitios denominados: triaje, el cual constituiría el primer paso en la atención del paciente con Influenza AH1N1. Es un proceso sistemático que facilita la clasificación del paciente basado en la presentación clínica y determinación del cuidado inmediato que es requerido. Los objetivos de la consulta de triaje son: reducir el riesgo de transmisión y de contagio, determinar el tipo y severidad de la enfermedad, priorizar los cuidados requeridos y definir el próximo paso del paciente (Aislamiento en el hogar, tratamiento ambulatorio u hospitalización), referir los pacientes de acuerdo al nivel de cuidado requerido para evitar la carga innecesaria a los hospitales, recoger información que facilite la identificación y localización del paciente (dirección y teléfono).

La Sala de espera en los servicios de atención de triaje, debe ser amplia y ventilada, contar con personal para dirigir los pacientes al área escogida y entregar las mascarillas a los que presenten patología respiratoria, además contar con área de consultorio para la atención de los enfermos. Las medidas de protección deben ser garantizadas para el personal que labore en estos sitios.

El énfasis necesario de esta conducta, lo señaló el 2 de julio del presente año, la Directora de la OMS, Dra. Margaret Chang quien en el texto de su discurso distribuido por la OMS en Ginebra, manifestó que “hay algunas excepciones que deben ser el foco de preocupación específico”, se refería a las mujeres embarazadas y las personas con problemas de salud subyacentes que corren más riesgo de sufrir complicaciones por el virus y deben ser controladas de cerca si enferman”

### Pacientes embarazadas

Son un grupo de particular importancia. Al menos seis mujeres gestantes han fallecido desde que llegó la epidemia a Argentina a comienzos de mayo. Debido a que el comportamiento de la enfermedad solo puede ser evaluado en vivo, mientras suceden los acontecimientos, los siguientes datos

son de gran valor:

- Todas las embarazadas deben ser consideradas de riesgo para la nueva Influenza A(H1N1) y deberían recibir tratamiento antiviral específico en todos los casos sospechosos o confirmados de la nueva Influenza.
- Las embarazadas que son contacto estrecho de casos de la nueva Influenza deben recibir profilaxis con antivirales.
- Según el CDC de Atlanta, el oseltamivir es el tratamiento que debe indicarse a las gestantes y debe iniciarse las primeras 48 horas de los síntomas.
- Las embarazadas en contacto con caso confirmado, probable o sospechoso de la enfermedad deben recibir tratamiento profiláctico por 10 días.
- Las gestantes HIV+ tienen riesgo potencial de enfermedad severa.

El cumplimiento del protocolo de bioseguridad garantizará la minimización de casos en el personal de salud y también el uso de quimioprofilaxis. Debe educarse al médico, enfermería, bioanalistas, y el personal de apoyo (camareras, camilleros, etc.)

La prevención Individual es indispensable para la seguridad del personal que atiende al paciente, además de garantizar su salud, garantiza también la disponibilidad de personal médico para atender a los enfermos.

El equipo de Protección Personal es el conjunto de accesorios mínimos necesarios según la OMS, esta constituido por bata, protector respiratorio, lentes o visor, guantes, gorro y cubrebotas. Este equipo debe ser utilizado por toda aquella persona que tenga contacto con un paciente con el diagnóstico de la enfermedad. Según el Ministerio del Poder Popular para la salud, las especificaciones de estos implementos son:

**Bata:** protege la piel descubierta y prevenir la contaminación de la ropa durante los procedimientos de atención al paciente. Debe ser de manga larga e idealmente permeabilizada. El uso de la bata debe cubrir todo el torso desde el cuello hasta las rodillas y los brazos hasta la muñeca, debe

atarse por detrás a la altura del cuello, la espalda y la cintura.

**Protector Respiratorio:** La mascarilla quirúrgica tiene una acción protectora para la salud en caso de exposición a los patógenos que se transmiten por las gotitas de Pflügge (de tamaño superior a 5 micras). La mascarilla N 95 filtra lãs menores de 3 micras y es ideal para El personal de salud o personas fuertemente expuestas. La mascarilla debe colocarse asegurando las cintas o bandas elásticas en la mitad de la cabeza y en el cuello, debe ajustarse la banda flexible en el puente de la nariz acomodándola en la cara y por debajo del mentón verificando el ajuste del respirador. El instructivo del ministerio señala textualmente “La utilización de la mascarilla quirúrgica o con certificación N/95 se considera obligatoria y debe ser utilizada por los casos sospechosos o confirmados de gripe pandémica, por el personal de salud en contacto con casos sospechosos o confirmados que trabajen dentro de un radio de un metro de distancia del paciente potencialmente infeccioso de gripe pandémica, el paciente y el familiar o acompañante”.

**Lentes o visor:** es necesaria cuando existe riesgo de contaminación de líquidos corporales contaminados.

**Guantes:** Son una barrera adicional que garantiza la minimización de transferencia por contacto de microorganismos, contaminación por contacto no requieren ser estériles no deben ser sustituidos por el lavado de las manos, ni rehusados, ni lavados. Al colocárselos debe asegurarse que cubran el puño de la bata.

**Gorro:** Protege el cabello de aerosoles, salpicaduras y debe cubrir la mayor parte de la cabeza y el cabello.

**Cubrebotas:** Las botas quirúrgicas deben ser utilizadas para proteger el calzado y los pies, deben colocarse tratando de cubrir la mayor parte del calzado.

**El equipo de protección personal debe ser utilizado por:** el personal de salud que atienda a los casos sospechosos y confirmados y por aque-



---

## INFLUENZA (H1N1). LA PRIMERA PANDEMIA DEL SIGLO XXI

Las personas que trabajan en situaciones en riesgo de contacto con sangre, secreciones corporales, personal de laboratorio en contacto con los pacientes, personal de limpieza y de lavandería en contacto con el paciente, los familiares o cuidadores de los enfermos en casa.

### Medidas de contención no farmacológicas en la comunidad

Deben plantearse cuando una persona ha vivido o ha cuidado a otra con el diagnóstico de la nueva influenza A (H1N1); también si ha estado o se ha quedado en un ambiente con una alta probabilidad de contacto (respiratorias o líquidos corporales de estas personas). Ejemplos frecuentes en nuestra sociedad por conductas sociales, como besar o abrazar, compartir utensilios para comer o beber, examen físico o cualquier otro contacto entre personas donde haya la probabilidad de exposición a gotitas de saliva, sin olvidar que la distancia mínima de contacto considerada de riesgo es de 1.8 metros o menos.

De existir alguna de estas condiciones de riesgo, deben iniciarse medidas de contención, entre ellas tenemos:

1. **Aislamiento:** separación de pacientes sintomáticos en casa o en el hospital para que no infecten a otros.
2. **Cuarentena:** separación de la circulación en la comunidad de personas asintomáticas que pueden tener exposición a la infección
3. **Distanciamiento social:** ha sido usado para referirse a un variedad de medidas de no cuarentena que podrían servir para reducir el contacto entre personas, tales como cerrar escuelas o prohibiendo grandes aglomeraciones

Entre las orientaciones de mitigación podemos estar las siguientes:

1. El paciente en su casa con una enfermedad leve:
  - a. Separación entre personas, precauciones respiratorias, higiene de las manos y ventilación de las viviendas
  - b. El paciente será atendido en el hogar por solo una persona
  - c. Acudirá a un centro sanitario sólo si

- se deteriora o parezca revestir peligro.
- d. Se separará al enfermo de las personas sanas, y se adoptarán medidas rigurosas de precaución respiratoria y de higiene.
  - e. Los pacientes con las siguientes características son de alto riesgo: embarazadas, diabéticos, cardiopatas, asmáticos o EPOC.
  - f. **Tanto los enfermos como los cohabitantes deben:** Cumplir el reposo indicado, mantener una hidratación adecuada, mantener higiene respiratoria, lavado de manos con agua y jabón o con una loción a base de alcohol, utilizar pañuelos desechables
  - g. No asistir a actividades grupales (trabajo o la escuela)
  - h. Vigilar los signos de advertencia: disnea, cianosis, oligoanuria, convulsiones, confusión o letargia.

Los pacientes deben permanecer en casa en una habitación separada de las áreas comunes y debe estar cerrada, preferiblemente con un baño que debe limpiarse todos los días con un desinfectante, no deben salir de la casa cuando tenga fiebre o durante la etapa en que suele ser más contagiosa. En caso de necesidad imperativa de salir deben cumplir ciertas precauciones: cubrirse la boca y la nariz cuando tosan o estornuden y usar mascarillas holgadas, (quirúrgicas) si es posible y llevar desinfectantes para limpieza de manos.

Para la seguridad y cuidados de otras personas, los enfermos no deben recibir visitas, un solo adulto debe ser el cuidador, (no embarazada o con factores de riesgo). A su vez el cuidador debe lavar sus manos luego de tocar al enfermo, usar toallas de papel para secarse o una sola toalla de tela para cada miembro de la familia. Se debe instar a que la casa tenga ventilación suficiente en las áreas comunes y mantener abiertas las ventanas.

El cuidador debe tener claro su riesgo ya que puede contagiarse y propagar la enfermedad inclusive antes de tener síntomas, por ello debe hacer énfasis en sus cuidados. Debe utilizar mascarilla

quirúrgica inclusive cuando salga de su casa y evitar transmitirla, debe también evitar colocarse directamente enfrente de la persona enferma (cara a cara). Si se trata de un niño enfermo, debe intentarse que la barbilla del niño debe quedar mirando hacia el hombro para evitar que le tosa directamente en la cara. Su aseo debe ser disciplinado y siempre debe lavarse las manos con agua y jabón durante 20 segundos preferiblemente con jabón líquido, cada vez que tenga contacto con el paciente o con sus prendas de vestir.

En la casa, deben mantenerse atentos a los síntomas que puedan presentar los miembros de la familia, en caso de suceder debe comunicarse con su médico o con el proveedor de salud.

Una vez usadas las mascarillas deben quitarse y botarse en basura protegida para evitar contacto con otros, y debe lavarse las manos luego de desecharla. A pesar de que debe evitarse la reutilización, en caso de escasez, debe reutilizarse pero es estrictamente personal y mantenerla en las mejores condiciones posibles.

**Debe instruirse a los pacientes en la estricta limpieza de la casa, esto debe ser a través de pautas sencillas:** botar la basura todos los artículos desechables utilizado por el enfermo, colocar en doble bolsa de plástico anudada cada una independientemente, lavarse las manos después de recolectar los desechos, mantener limpias las superficies con desinfectante casero según las instrucciones, especialmente mesas de noche, superficies de baños, barandas, apoyos como bastones o sillas de ruedas y especialmente los juguetes de los niños La ropa, los utensilios y los platos para deben ser lavados con jabón, no usarse sin lavado previo no necesitan lavarse por separado, debe usarse detergente para lavar ropa y secarla completamente. No debe colocarse la ropa sobre el cuerpo para no contaminarse. Luego de colocar la ropa en lavadora lávese las manos. Los utensilios y los platos deben ser lavados con jabón, no usarse sin lavado previo y no necesita lavarse por separado.

Los adultos deben conocer las pautas de manejo sobre los sentimientos e información y los niños.

Si tienen inquietudes sobre la enfermedad y se asustan necesitan más afecto y atención la que debe ser brindada a través de la limitación de la información y conversaciones de adultos sobre la enfermedad que no puedan entender. Si se exponen a medios de comunicación y surgen inquietudes, tratar de responder las preguntas sobre lo oído, dejarles saber lo que pueden hacer para no contraer la nueva influenza H1N1.

Si se cuidan niños enfermos, debe utilizarse mascarilla. Si hay un enfermo en la casa, el niño debe quedarse allí no ir a la escuela y mantenerlo alejado de los enfermos durante el tiempo previsto.

El cierre de Escuelas no se recomienda por un caso confirmado o presuntivo; esta es una directriz decidida por las autoridades o la institución y es criterio individualizado. También debe considerarse la situación social dada por el número de casos y el pánico incontrolable.

Si en la escuela apareciera un caso sintomático bien sea estudiantes, docentes o personal, durante la jornada escolar debe aislarse de inmediato en un salón separado de los otros estudiantes y deben ser enviados a la casa. Si existen síntomas en la casa, debe instarse a los padres a realizar confinamiento voluntario y tampoco debe asistir a actividades grupales alternativas, además debe recibir asistencia y orientación médica, no debe asistir a clase hasta 14 días después de iniciado los síntomas, si mantiene síntomas luego del tiempo pautado, debe mantenerse en casa hasta 24 horas después de la desaparición de estos.

Las guarderías y escuelas deben crear o revisar planes operativos para enfrentar la pandemia. Como mínimo deben realizar una lista de control del personal y estudiantes que tenga como objetivo un registro diario de asistencia y síntomas; además, deben facilitar a los padres las pautas para mantener a los enfermos en casa. De ser necesario, el pediatra determinará si le deben hacer pruebas específicas y cuándo podrá regresar a la guardería. Los niños contagian por lo menos hasta 10 días después del inicio de los síntomas y los adultos

---

## INFLUENZA (H1N1). LA PRIMERA PANDEMIA DEL SIGLO XXI

hasta 5 a 7 días, de allí la importancia de tomar medidas.

Los cuidados de los recién nacidos son muy importantes ya que son un grupo vulnerable, Debe recomendarse a los padres tomar precauciones todos los días. La lactancia no debe suspenderse, no se contraindica ni siquiera si la madre recibe antivirales. Si el niño es el enfermo debe recibir la lactancia materna. Si la enfermedad es severa no puede amamantar debe usarse cualquier modalidad incluyendo cuentagotas o tetero y administrársela luego de la extracción manual, inclusive se puede acudir a un banco de leche certificado si fuese necesario.

Todas las decisiones que se tomen sobre la sociedad deben adaptarse a la situación local y dependen de la evolución de la situación epidemiológica, Las pautas para la mitigación emitidas por los CDC incluyen estrategias de distanciamiento social para disminuir el contacto entre las personas: cierre de escuelas, cancelación de reuniones públicas, planificación para políticas liberales de licencia laboral, estrategias de teletrabajo, aislamiento voluntario de casos, cuarentena voluntaria de las personas de la casa.

De necesitarse recomendaciones comunitarias dadas por el número, severidad y/o extensión de la situación médica debe planificarse el distanciamiento social de adultos a través de la cancelación de grandes reuniones públicas, modificar los entornos y horarios laborales, disminuir la densidad social y mantener un lugar de trabajo más saludables sin interrumpir los servicios esenciales, asegurar políticas de licencia laboral para alinear los incentivos y facilitar la adhesión a las medidas, el cierre de escuelas y guardería (hasta 12 semanas).

**Atención en los Hospitales:** Esta es de vital importancia y las pautas mínimas a diseñar son:

1. Ruta del paciente o ruta epidemiológica: establecida específicamente para estos pacientes y evitar la diseminación de la enfermedad.
2. Área de Hospitalización: ajustada a las especificaciones de la OMS y Ministerio

del Poder Popular para la Salud que garantizará el aislamiento del enfermo.

3. Plantear varios escenarios de atención según el número de pacientes que puedan consultar.
4. Manejo de los pacientes por un equipo interdisciplinario para lo cual debe prepararse el personal con antelación.
5. Protocolos diagnósticos, de tratamiento y de profilaxis antiviral, ya pautados.
6. Suministro adecuado de medicamentos, antibióticos, antivirales, equipo de protección personal.
7. Garantizar la atención de pacientes con otras patologías.
8. Reconversión de camas, si se superan las expectativas de hospitalización.
9. Educación del personal encargado de la atención de pacientes: enfermeras, mantenimiento (recolección de desechos) ,otros
10. **Política a seguir con los trabajadores de salud expuestos:** Ficha de seguimiento, profilaxis, manejo del estrés, ausencia laboral.

Las medidas no farmacológicas son importantes y necesarias a nivel comunitario y en lo referente a riesgo laboral. La prevención de la enfermedad individual, es muy difícil una vez iniciada la epidemia, pero la quimioprevención es una opción precisando muy bien su justificación. Es por ello que debe ser racionalizada y dirigida a las personas que tienen mayor riesgo de complicaciones, estos son:

- Trabajadores de la salud.
- Pacientes con enfermedades crónicas debilitantes.
- Embarazadas.
- Niños menores de 2 años.
- Mayores de 65 años.
- Grupos étnicos: población indígena.

Es responsabilidad crucial de los médicos participar en la planificación y atención de esta pandemia, la cual además como ya se señaló posee características particulares ya desde su primera onda, es poco lo que conocemos por lo que debemos implementar el mayor esfuerzo de investigación clínica para poder actuar en consecuencia. En recuerdo de

la capacidad médica que caracterizó al Dr. Razetti, se escribe un extracto de su declaración en cuanto a la etiología de la enfermedad y el liderazgo que ejerció en aquel entonces.

*“En cumplimiento de mi deber como Director Técnico de la campaña sanitaria establecida por la Junta de Socorro del DF, contra la actual pandemia y para evitar erróneas interpretaciones declaro: La enfermedad que actualmente reina en Venezuela es la gripe o influenza y no otra cosa. Esta enfermedad se ha presentado bajo todas sus formas clínicas, y debe ser tratada según los métodos clásicos, con las variantes impuestas por las complicaciones. Ni la gripe, ni ninguna enfermedad puede tratarse invariablemente con un plan terapéutico uniforme, cada caso exige un plan especial y solo el médico está autorizado para dirigir el tratamiento”.*

**Referencias:**

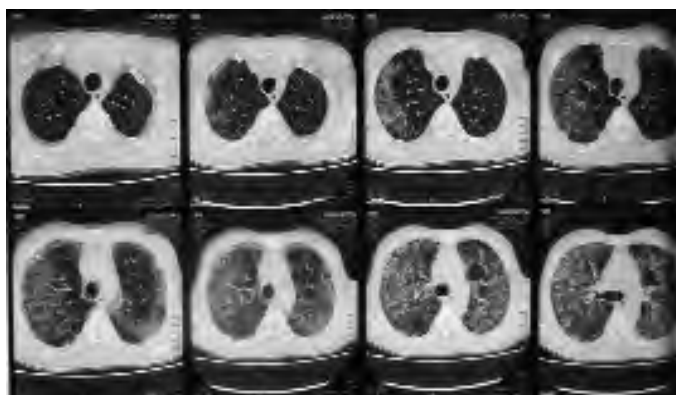
1. Nueva influenza: para ver la información sobre los últimos casos, <http://www.mpps.gob.ve/ms/accesada> el 20 de julio de 2009.
2. CDC. Protocolo real time RTPCR for swine A(H1N1) .28 April 2009. OMS.
3. ECDC HEALTH INFORMATION Influenza pandemics: Known facts and known unknowns. 5 May 2009
4. Scott A. Harper, John S. Bradley, Janet A. Englund, Seasonal Influenza in Adults and Children—Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48:1003–32
5. McGeer A, Green KA, Plevneshi A, et al; Toronto Invasive Bacterial Diseases Network. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis* 2007;45:1568-75
6. ECDC/WHO frequently asked questions for Oseltamivir Resistance. Feb 2008.
7. ECDC INTERIM GUIDANCE .Interim ECDC public health guidance on case and contact management for the new influenza A(H1N1) virus infection. Version 3, 19 May 2009
8. OPS. Up date .New virus Influenza A(H1N1) .Regional Report Vol 6.N 33. 17 May 2009
9. McGeer A, Green KA, Plevneshi A, et al; Toronto Invasive Bacterial Diseases Network. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis* 2007;45:1568-75
10. Acciones para contener transmisión de influenza A (H1N1). Secretaría de salud de México. 4 de mayo, 2009.
11. Oletta López José Félix. Comisión de Epidemiología RSCMV. Ex Ministro de Salud de Venezuela .Mayo 2009
12. RSCMV. NOTA TÉCNICA N° 10 .Nueva Influenza A (H1N1) y embarazo. Parte II. Mayo . 2009.
13. CDC. Attention: HIV-infected pregnant women are at risk of potentially serious disease due to influenza viruses. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recommends that pregnant women, including HIV-infected pregnant women, with confirmed, probable, or suspected novel influenza A (H1N1) infection receive antiviral therapy with oseltamivir (Tamiflu). Pregnant Women and Novel Influenza A (H1N1): Considerations for Clinicians May 21, 2009
14. Update: Novel Influenza A (H1N1) Virus Infections --- Worldwide, MMWR. May 6, 2009
15. OPS. Up date .New virus Influenza A(H1N1) .Regional Report Vol 6.N 45. 29 May 2009
16. Guía provisional para la Planificación Previa a una Pandemia: Estrategia comunitaria para la mitigación de la pandemia de influenza en los Estados Unidos - Aplicación estratificada selectiva temprana de intervenciones no farmacéuticas. [www.pandemic-flu.gov/plan/community/commitigation.html](http://www.pandemic-flu.gov/plan/community/commitigation.html). accesado 12 julio 2009
17. Vigilancia, prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de la nueva influenza A (H1N1). Guía preliminar .MPPSPS. República Bolivariana de Venezuela. 2009.

## Aspergilosis

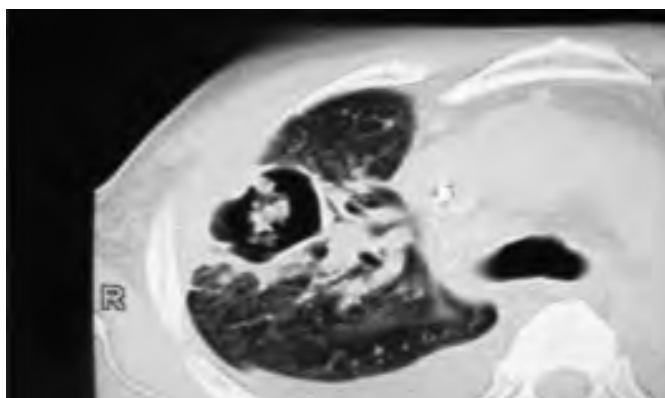
*Sissy Marie Rodríguez\*, Elizabeth Hernández M.\*, Lucia Amendola\**



Caso N° 1.- Paciente masculino de 65 años, con DM 2 en diálisis, hábito tabáquico acentuado. Historia de disnea progresiva y tos productiva de 1 mes de evolución.



Caso N° 2.- Paciente masculino 48 años, DM T2. Fiebre, tos y dolor torácico. TAC de tórax: imagen cavitaria con halo periférico y engrosamiento pleural en ápice pulmonar derecho.



\* Departamento de Medicina, Hospital Universitario de Caracas, Venezuela.



## Efecto de las Isoflavonas de Soya en el control de los síntomas perimenopáusicos\*

Andrea María Borges Castillo, Virginia Salazar Matos\*\*

### Resumen:

**Introducción:** Los suplementos de isoflavonas de soya han sido estudiados para el control de los síntomas del climaterio, pero no existen estudios venezolanos. **Métodos:** Se diseñó un estudio un prospectivo, de intervención, con intención de tratar, al azar, doble ciego, controlado con placebo. Se seleccionaron 98 mujeres menopáusicas sintomáticas de la consulta ambulatoria del servicio de Medicina Interna del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Se distribuyeron en 2 grupos: Grupo control: recibió un placebo oral 2 veces al día y grupo experimental: 50 mg de isoflavonas de soya cada 12 horas. Ambos grupos recibieron tratamiento durante 6 meses. En todos los pacientes se calculó al principio y al final de la investigación el Índice menopáusicos de Kupperman, colesterol total y sus fracciones y triglicéridos; se practicaron mamografía y ecosonografía transvaginal. **Resultados:** el grupo fue homogéneo y sólo hubo diferencias estadísticamente significativas en los síntomas menopáusicos iniciales con mayor frecuencia en el grupo experimental. Al evaluar los síntomas perimenopáusicos durante 6 meses, hubo mejoría de éstos síntomas estadísticamente significantes desde el 3er mes del estudio por el método de distribución de frecuencia y al realizar la comparación intragrupal. El nivel de colesterol

total mejoró a los 6 meses con significancia estadística. No hubo cambios en el grosor endometrial ni en la densidad del parénquima mamario. **Conclusión:** el uso de suplementos de isoflavonas de soya mejoró significativamente los síntomas perimenopáusicos de las pacientes estudiadas y no alteró de forma significativa el parénquima mamario ni endometrial, durante los 6 meses del estudio.

**Palabras clave:** menopausia, climaterio, isoflavonas.

### Abstract:

**Background:** The utility of soy isoflavones for climacteric symptoms has been studied in countries other than Venezuela. **Methods:** This is a prospective, interventional study, with intention to treat, double-blind controlled with placebo. Ambulatory patients with climacteric symptoms were selected at the Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, Caracas, Venezuela. These 98 patients were divided in two groups: control, in which the women were given an oral placebo twice a day and the experimental group in which the patients took 50 mg of soy isoflavone. Both groups were treated for 6 months. In all of them Menopausal Kupperman Index was calculated at the beginning and after 6 months. Total cholesterol, lipidic fractions and tryglicerides were measured. Also mamogram and transvaginal endometrial ultrasound was performed in all. **Results:** both groups were similar, but there was a statistical difference in the initial symptoms which were worse in the experimental group. After 3 months of treatment there was no statistical difference, but

\* Trabajo galardonado con la Mención Honorífica del premio Dr Carlos Moros Ghersi en las Jornadas de Egresandos de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, noviembre 2008.

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

---

## EFEECTO DE LAS ISOFLAVONAS DE SOYA

*hot flashes were less frequent and intense after 6 months in the experimental group. Cholesterol and HDL improved, and there was no change in the mamograms or endometrial thickness in any of the groups. Conclusion: Soy isoflavones were useful in the treatment of menopausal symptoms when compared with placebo after 6 months.*

**Key words:** *menopause, climacterium, isoflavones.*

### Introducción:

A nivel mundial, aproximadamente 700 millones de mujeres tienen más de 50 años de edad. En Venezuela, 9,4% de la población total, aproximadamente 2,2 millones de personas tienen 45 años o más, con una esperanza de vida de 74,73 años <sup>(1)</sup>.

Este incremento en la expectativa de vida nos obliga a comprender que la población de pacientes menopáusicas aumenta y con ella, todas las patologías que resultan de la depleción estrogénica característica de éste período.

Se ha reportado que 82% de las mujeres en climaterio presentan sintomatología perimenopáusica de variada intensidad, presentando síntomas severos hasta en 51% de los casos, los cuales están presentes, en promedio, durante 1 año, pero que pueden durar por 5 o más años posteriores a la menopausia, deteriorando así la calidad de vida de éstas pacientes <sup>(1)</sup>.

El efecto de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) de la menopausia sobre los síntomas resultantes del hipoestrogenismo y la mejoría de la calidad de vida, es significativamente superior al de cualquier tratamiento sintomático, y es aceptada por médicos y pacientes. Sin embargo, dados los resultados de las investigaciones Womens' Health Initiative Study (WHI) y the Million Women Study, que demostraron que el uso prolongado de la TRH incrementa el riesgo de cáncer de mama, limitó su administración para mejorar los síntomas del climaterio y no se recomienda para la prevención de enfermedades crónicas, como enfermedad cardiovascular y la osteoporosis. Por otra parte, hubo poca aceptación de la TRH por parte de los pacientes, una vez conocida la información del

riesgo de la terapéutica <sup>(1)</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), recomendó desde el año 2006, continuar el uso de la TRH para el control de los síntomas del climaterio pero sólo por períodos no mayores de 6 años, realizando controles ginecológicos muy estrictos antes del inicio de la terapia y durante su administración y no indicarla para prevenir otras enfermedades asociadas a deficiencia estrogénica.

La OMS definió menopausia como "el cese permanente de la menstruación debido a la pérdida de la actividad folicular del ovario, ya sea por la remisión quirúrgica ó ablación iatrogénica por quimioterapia ó radiación". Así mismo, la menopausia natural se reconoce tras haber transcurrido 12 meses consecutivos de amenorrea, sin existir otras causas patológicas obvias ó fisiológicas, es decir, la menopausia es conocida únicamente en retrospectiva, 1 año ó más después de la amenorrea <sup>(3)</sup>.

La edad de aparición de la menopausia varía. En caucásicas se estima a los 51,3 años; en Venezuela se ha calculado a los 48,7 años. La menopausia prematura es definida como la que ocurre a la edad menor a 2 desviaciones estándar de la media estimada para la población de referencia en practica; en ausencia de edad promedio para la menopausia natural, en poblaciones en vías de desarrollo, los 40 años, es frecuentemente usada como punto arbitrario de corte <sup>(1-4)</sup>.

Los estrógenos naturales, hormonas involucradas en el ciclo reproductivo femenino, son moléculas derivadas del estratrieno y en el ser humano, existe una gran variedad de ellos, siendo los tres más importantes: el estradiol, la estrona y el estriol <sup>(5)</sup>.

Estas vitales hormonas ocasionan diversos efectos sistémicos en distintos órganos y sistemas. En general, producen retención hidrosalina, hiperglicemia, hipercetonemia y disminución de los niveles de glucógeno tisular. Modifican el perfil lipídico, favoreciendo la producción de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y reduciendo los niveles circulantes de colesterol total y triglicéridos. En los huesos, estimulan la fijación y mineralización de la

matriz ósea, promueven el depósito de calcio y aumentan el índice de masa del tejido; además, estimulan el cierre de las epífisis. Tienen una acción trófica significativa sobre la piel y el epitelio, pues favorece la síntesis de fibras elásticas <sup>(5)</sup>.

En el ovario, los estrógenos estimulan la síntesis de receptores para la hormona folículo estimulante (FSH), de forma que contribuyen al desarrollo y crecimiento de los folículos ováricos. A nivel endometrial, inducen proliferación del epitelio y crecimiento de la capa esponjosa y compacta, favoreciendo el incremento del número de glándulas, vasos sanguíneos y tejido estromal. En el miometrio, promueven la síntesis de proteínas, hiperplasia e hipertrofia de las fibras musculares <sup>(5)</sup>.

En la glándula mamaria, los estrógenos estimulan la proliferación de los conductos glandulares, el desarrollo del estroma y la acumulación de tejido adiposo; aumentan la pigmentación de los pezones y activan el epitelio acinar para que pueda responder a la acción de la progesterona y prolactina <sup>(5)</sup>.

Su acción en el sistema nervioso central (SNC) es bastante compleja y guarda estrecha relación con la actividad de catecolaminas y catecolestrógenos, que son metabolitos derivados del estradiol. Mientras algunos de éstos compuestos, estimulan la liberación de prolactina sin modificar las gonadotropinas, otros tienen un efecto inhibitor. También modulan la síntesis y degradación de neurotransmisores como dopamina, noradrenalina y diversas endorfinas, que participan en el humor y en la sensación de bienestar <sup>(5)</sup>.

En cuanto a los progestágenos, es importante recordar que su actividad depende de la sensibilización previa de los tejidos efectores al estrógeno. Los efectos más destacados de la progesterona se observan en el endometrio, donde desencadena la fase secretoria que facilita la nidación ovular. Por otro lado, disminuye el potencial de acción de las células miometriales <sup>(5)</sup>.

Por último, en la mujer los andrógenos tienen acción antagónica a los estrógenos y su importan-

cia depende de las concentraciones circulantes. Antes de la menopausia, carecen de acción importante, mientras que una vez descendidos los niveles de estrógenos, asumen un papel más destacado, induciendo grados variables de masculinización <sup>(5)</sup>.

La depleción ovárica es el mayor causal de menopausia natural, representando 40 a 50 % de los casos en diversas poblaciones. Las impactantes modificaciones biológicas y los síntomas generados que acompañan a la desaparición de la actividad del ovario, en ocasiones, pueden ser tan relevantes que ameritan la instauración oportuna e inmediata de tratamiento médico, similar al de cualquier otra enfermedad. En este sentido, se considera que entre 25 a 30% de las mujeres perimenopáusicas experimentan sintomatología significativa, mientras que para el resto, la interrupción de la actividad ovárica apenas si se acompaña de trastornos menores y por demás, tolerables <sup>(5)</sup>.

Los cambios menopáusicos se dividen en 2 grupos, los tempranos (debidos al cese inmediato de las funciones ováricas, ej.: fenómenos vasomotores) y los tardíos (asociados a las complicaciones, ej.: osteoporosis) <sup>(5)</sup>.

Los síntomas perimenopáusicos son secundarios a la disminución de la actividad ovárica: Por esta razón se altera el metabolismo de los lípidos promoviendo la aterogénesis, se modifica la remodelación ósea y los órganos genitales y hay cambios en el estado de ánimo y trastornos del comportamiento. Se observan cambios genitales que pueden favorecer la aparición de cáncer de endometrio en el 7% (proliferación del endometrio y desarrollo de hiperplasia del mismo); también, se puede observar en el tracto genitourinario atrofia epitelial, sequedad vaginal con disminución de la producción de moco, pérdida de la elasticidad de los tejidos del piso pélvico, que en suma producen dispareunia, disuria, urgencia miccional, aumento de la frecuencia de infecciones locales e incontinencia urinaria al esfuerzo e inclusive prolapsos diversos (histero,cisto o rectocele). Los fenómenos vasomotores suceden en el 85% de las pacientes y suelen durar alrededor de 1 año en el 80% de las mujeres, pero en 25 a 50% de ellas, pueden extenderse por 3 o más años <sup>(4,5,6)</sup>.

---

## EFFECTO DE LAS ISOFLAVONAS DE SOYA

Los cambios también repercuten sobre la piel favoreciendo su degeneración a todo nivel, que junto al predominio androgénico, se expresa como disminución de los caracteres sexuales femeninos y envejecimiento de la piel. Además se pierde la protección cardiovascular, expresado por alteración del perfil lipídico (aumentando el colesterol total y el unido a lipoproteínas de baja densidad -LDLc-) y disminución de la HDLc, favoreciendo la génesis de ateromas y enfermedades cardiovasculares <sup>(5)</sup>.

Las crisis vasomotoras suelen ser un síntoma limitante de éste periodo. Se definen como la sensación súbita de rubor, que en los primeros episodios sólo compromete cara y cuello pero que luego puede extenderse a hombros y tercio superior del tórax, acompañada de un incremento real de la temperatura corporal (1 ó 2 °C), diaforesis, taquicardia transitoria, palpitaciones, irritabilidad y ansiedad, de aproximadamente 10 minutos de duración y aparición variable (uno o dos por hora o por semana). Su causa parece estar relacionada con la activación de neuronas noradrenérgicas en el locus caeruleus y del área preóptica y la consecuente disminución de la secreción de opioides endógenos (endorfinas y catelcoestrógenos) y aumento de la liberación de dopamina; a nivel periférico, aumenta el estímulo adrenérgico de las glándulas sudoríparas y bloquea los receptores - adrenérgicos en los vasos sanguíneos de la piel. Todo lo que parece explicarse en la supresión brusca e intermitente de la actividad de los centros termorreguladores, del hipotálamo anterior, y se traduce sintomáticamente en vasodilatación brusca, taquicardia e hipertermia. Otros mecanismos implicados incluyen el aumento transitorio de la secreción de gonadotropinas hipofisarias, en particular LH y la hormona del crecimiento, además de ACTH (hormona adrenocorticotrópica) <sup>(5)</sup>.

La osteoporosis es la alteración tardía más significativa relacionada con la perimenopausia ya que afecta alrededor de 30% de las mujeres mayores de 60 años y se acompaña de una alta tasa de morbimortalidad. La deficiencia estrogénica induce profundos cambios en el metabolismo del hueso que se manifiestan por el incremento de la activi-

dad osteoclástica y disminución en el depósito de minerales, con el subsecuente incremento de la fragilidad del tejido óseo <sup>(5)</sup>.

Las alteraciones psíquicas ocurren en 70 a 90% de las menopáusicas y se explican por la existencia de receptores estrogénicos en el hipotálamo, sistema límbico y corteza. Los trastornos más relevantes comprometen la esfera afectiva, presentándose una marcada tendencia a la depresión acompañada de sentimientos de incapacidad e impotencia. Presentan irritabilidad, alteraciones de la memoria reciente, gran variabilidad en el estado de ánimo y pérdida del líbido y el interés sexual. Otros modificaciones disautonómicas presentes incluyen: parestesias, mareos, crisis disneicas, pérdida de la conciencia y, síntomas generales e inespecíficos como fatiga, debilidad, náusea, vómitos, alteraciones gastrointestinales (constipación y/o diarrea), anorexia, artralgias y mialgias generalizadas <sup>(5,6)</sup>.

En 1950 se ideó una útil escala para evaluar los síntomas perimenopáusicos, el clásico cuestionario de Kupperman, que luego fue mejorado por Neugarten y Kraines en 1984. Su implementación ofrece una estimación medible de los síntomas, consta de 11 ítems que evalúan los síntomas más significativos. Cada síntoma se pondera con una escala que va del 0 al 3, dependiendo de la intensidad. El 0 equivale a la ausencia del síntoma, 1 es leve, 2 moderado y 3 severo, los cuales son multiplicados por un factor que va desde el 1 hasta 4, de acuerdo al síntoma, por lo que el resultado del test varía de un valor total de 0 a 51. Con respecto a los síntomas vasomotores, se consideran leves cuando son menos de 5 por día, moderados de 5 a 10 por día y severos, más de 10 por día <sup>(7)</sup>.

La FDA (Food and Drug Administration), en el año 2004, concluyó que el uso de la TRH en la menopausia sólo es permitido cuando existe: a) presencia de síntomas moderados a severos; b) atrofia vulvovaginal que no mejore con productos tópicos locales; c) osteoporosis en mujeres con riesgo elevado de fractura ó cuando no sea apropiado el tratamiento no estrogénico; d) usar la menor dosis y durante el menor tiempo posible; e) conversar y actualizar el tema regularmente con las pacientes <sup>(8)</sup>.

Estudios epidemiológicos en mujeres perimenopáusicas en distintas poblaciones demuestran que las pacientes asiáticas, especialmente chinas y japonesas, presentan menor frecuencia e intensidad de síntomas perimenopáusicos y complicaciones a largo plazo de la menopausia relacionados a depleción estrogénica, que las mujeres de poblaciones occidentales. Esto se asoció a la dieta rica en soya característica de la zona, además de probables características étnicas propias <sup>(9)</sup>.

El interés que despertó la interrogante sobre si el consumo de dietas ricas en soya, cuyo principal componente es la isoflavona, podría ser el factor preventivo de complicaciones agudas y crónicas de la depleción estrogénica, generó los primeros estudios clínicos sobre el efecto de las isoflavonas de soya. Inicialmente los estudios se realizaron indicando aumento del consumo de soya en la dieta en paciente con síntomas de climaterio, obteniéndose resultados controversiales sobre la efectividad en el control de los síntomas. Posteriormente, al demostrar que la concentración de isoflavonas varía según el alimento ingerido, se realizaron una serie de estudios clínicos con dosis estandarizadas de isoflavonas de soya, ya sea en forma de alimentos ó suplementos, con resultados que en su mayoría, que favorecían la administración de éstos suplementos para el control de los síntomas del climaterio. En 2006 un metanálisis que recopiló 17 estudios y 770 pacientes con dosis estandarizadas, que usaron diferentes dosis de isoflavonas de soya estandarizada, para el control de los síntomas vasomotores del climaterio en comparación a un grupo control, demostrando mejoría en el comportamiento de los bochornos con  $p < 0,0001$ . Este hallazgo se repitió en otros estudios a corto plazo con dosis de 50 mg día al evaluar fenómenos vasomotores en frecuencia e intensidad y diaforesis nocturna <sup>(11)</sup>.

Las isoflavonas se clasifican dentro de los fitoestrógenos que son sustancias naturales no esteroi-

deas, procedentes de varias especies vegetales y se caracterizan por tener un efecto modulador sobre los receptores estrogénicos (RE) y son denominados también moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERMs) naturales. Se describen 3 tipos de fitoestrógenos: las isoflavonas, los lignanos y cumestanos. Cada fitoestrógeno proviene de una serie de fuentes alimenticias que se describen en la siguiente tabla 1 <sup>(12)</sup>.

**Tabla 1. Fuente de Fitoestrógenos**

Isoflavonas		Lignanos		Cumestanos		
Legumbres	Derivados de Soja	Cereales de grano entero	Frutas, Vegetales Semillas	Fuentes Alcohólicas	Brotos de Plantas	Forraje
Proto de Soja	Salvado de Soja	Trigo Avena	Cereza, Ciruela, Durazno	Cerveza de Lupino	Alfalfa	Trébol
Lenteja Poroto	Harina de Soja	Germen Trigo	Manzanas, Peras, Damasco	Licor de Maiz	Judía	
Habas, Alubia	Tofu	Cebada	Nueces, Avellanas	Vino		
Grabanzo	Leche de Soja	Lupino	Zanahoria, Cebolla, Ajo			
Cimifuegos Racemosa	Salsa de Soja	Centeno Arroz	Semilla de Girasol Aceite Vegetal (Oliva)			

Existen más de 1000 tipos de Isoflavonas y dos formas químicas: las conjugadas con un azúcar (conjugados glicosídicos) y las no conjugadas (agliconas). Las formas glicosídicas son las más abundantes en la proteína de la soya. Cada gramo de proteína de soya contiene de 0,5 a 3 mg de isoflavonas, por lo que el contenido de isoflavonas expresado en miligramo es distinto, así por 100 gramos de cada producto de la soya varía de 177,98 mg (harina de soya) a 9,65 mg (leche de soya) de isoflavona. Por esta razón su presentación como suplemento debe ser metodológicamente bien definida y expresada con claridad en cada presentación de producto que se sintetice <sup>(2,13)</sup>.

Las isoflavonas glicosídicas ingeridas con alimentos, son hidrolizadas por las bacterias del intestino delgado a la forma agliconas (genisteína, daidzeína y gliciteína), donde la daidzeína pueden ser metabolizadas a otras 2 formas: equol (con actividad estrogénica) y O-desmetilangolensina (sin actividad estrogénica). Las formas agliconas son



## EFFECTO DE LAS ISOFLAVONAS DE SOYA

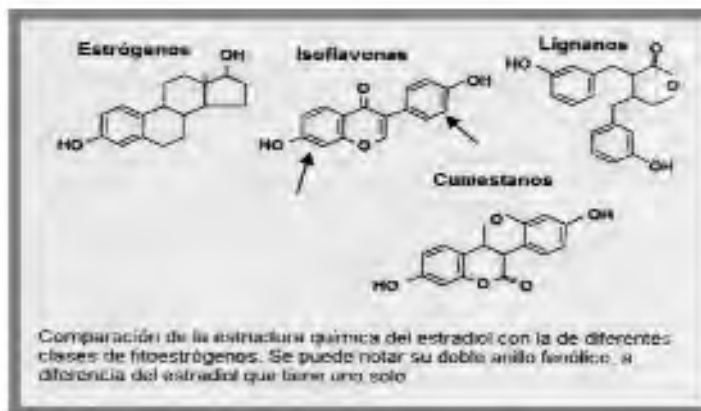
absorbidas por la mucosa intestinal y transportadas por la vena porta al hígado donde por las enzimas glucuroniltransferasas y sulfottransferasas forman conjugados de glucurónidos y sulfatos, siendo la glucuronidación la principal vía de biotransformación de las isoflavonas. Estas etapas de biotransformación son de importancia en la acción de las isoflavonas, como también la metabolización de daidzeína a equol. Dada la dificultad para medir las concentraciones plasmáticas de las isoflavonas, la biodisponibilidad de éstos compuestos sigue siendo uno de los temas menos comprendidos y de mayor controversia en la interpretación y predicción individual de los efectos biológicos y resultados terapéuticos <sup>(12,13)</sup>.

El nivel plasmático de isoflavonas en poblaciones orientales asiáticas es alrededor de 0,5  $\mu\text{M}$ , mientras que en poblaciones occidentales, es de aproximadamente 0,02  $\mu\text{M}$ , dato que puede estar relacionado con el tipo de ingesta <sup>(12)</sup>.

En un estudio farmacocinético con ingesta de formas agliconas purificadas demostró que la mayor concentración plasmática de isoflavonas se alcanza a las 5 a 6 horas post ingesta oral y su vida media es entre 6 y 8 horas. La biodisponibilidad es mayor cuando se ingieren como  $\beta$ -glicósidos que en forma de agliconas. Los estudios de farmacocinética y biodisponibilidad muestran que se obtienen niveles plasmáticos más altos con una ingesta repetida durante el día. Las isoflavonas circulan en el plasma principalmente en la forma conjugada, mayoritariamente unidas a ácido glucurónico y menos del 3% circula en forma libre <sup>(12,13)</sup>.

Las isoflavonas se unen a los receptores estrogénicos (RE) por su similitud en la estructura química (ver Figura 1), hecho del que derivan muchas de sus acciones tisulares. El RE se liga a moléculas de distinta naturaleza, sean ó no de estructura esteroide y es importante para ello la presencia de un anillo aromático y de grupos hidroxilo, así como el carácter hidrofóbico de la estructura <sup>(13)</sup>.

Figura 1. Estructura molecular de los Fitoestrógenos



Existen notables similitudes estructurales de las isoflavonas con el 17- b-estradiol a pesar que existe diferente grado de afinidad según el compuesto de que se trate. La actividad estrogénica se vé negativamente afectada tanto por la metilación como por la glicosilación de los hidróxilos fenólicos.<sup>13</sup> El complejo ligando-receptor que se forma, resulta ser funcionalmente equivalente al formado por el 17-b estradiol, en el sentido de que es capaz de inducir actividad transcripcional <sup>(14)</sup>.

Estudios in vitro han demostrado que los fitoestrógenos tienen menor afinidad al RE que los estrógenos naturales y se unen preferencialmente al RE b (afinidad al REb es 30 veces más que al RE ). Esta diferencia de afinidad hacia ambas isoformas del RE, es debida probablemente a la diferente secuencia de aminoácidos de la región F del dominio de unión de ambos tipos de RE. Además, la actividad transcripcional es mucho más potente (hasta 1000 veces) con respecto al REb que al RE , este hecho puede ser debido a la mayor capacidad de reclutamiento de factores coactivadores para el RE b que para el RE . El estradiol, por su parte, recluta de forma no selectiva los corre reguladores de ambos tipos de receptores (ver tabla 2) <sup>(15)</sup>.

Estos hallazgos orientan a clasificar la actividad de las isoflavonas como Moduladores Selectivos de Receptores Estrogénicos (SERM).<sup>15</sup>, y su actividad debería efectuarse en aquellos órganos y tejidos donde el RE b se encuentra en cantidades

**Tabla 2. Afinidad a los receptores estrogénicos**

Binding affinity of various compounds for estrogen receptors (5)		
Compound	ER $\alpha$	Er $\beta$
Estradiol	100	100
Estrone	60	37
DES	468	295
Coumestrol	94	185
Genistein	5	36
Testosterone	<0,01	<0,01

From Kuiper et al, *Endocrinology* 183:863-870, 1997.

relevantes, tales como SNC, hueso y pared vascular e inversamente, no actuarían en aquellos órganos con expresión preferencial del RE  $\beta$ , como mama y endometrio <sup>(15,16)</sup>.

Aunque las isoflavonas, específicamente la genisteína, se ligan al RE $\beta$  con casi la misma eficiencia que el estradiol, la concentración requerida para inducir actividad transcripcional es de cien mil veces mayor para la genisteína que para el estradiol; algo similar sucede para la daidzeína, el equol y la gliciteína. Además, el tipo de actividad transcripcional inducido por las isoflavonas no es exactamente el mismo que el producido por el estradiol, lo que podría tener su explicación en el hecho que la estructura conformacional del complejo isoflavona-receptor es diferente de la del complejo estradiol-receptor, concretamente la hélice 12 de la superficie AF-2 se encuentra en una posición diferente según que el ligando sea la genisteína ó de 17- $\beta$  estradiol. Sin embargo, esta menor actividad transcripcional de las isoflavonas queda parcialmente compensada por el hecho de que presentan una mayor facilidad de acceso a los RE que el propio estradiol, debido a que la fracción circulante libre de éste último, es tan sólo de 4 - 5%, en tanto que las isoflavonas pueden circular libres en más de 50%, y además su unión a las proteínas plasmáticas es menos fuerte que la del estradiol. Por otra parte, los niveles circulantes de fitoestrógenos son en superiores en magnitud a los del estradiol (nanogramos/mL vs picogramos/mL),

hechos todos ellos que condicionan una biodisponibilidad mayor de las isoflavonas <sup>(15)</sup>.

Un estudio clínico multicéntrico, descriptivo de la actividad endometrial por biopsia y ultrasonografía transvaginal, en 395 posmenopáusicas, (entre 45 y 65 años), luego de la administración de 70 mg al día de isoflavonas de soya durante 12 meses, concluyó que el 99,67% tenía atrofia endometrial y 0,33% endometrio proliferativo, sin evidencia de hiperplasia ó diagnóstico de carcinoma; tampoco hubo incremento en el espesor endometrial durante el estudio manteniendo 2,2 – 2,12 mm de espesor en promedio. En este estudio, la administración de las isoflavonas resultó ser un compuesto seguro que no modificó el tejido endometrial (95% IC: 0,012) <sup>(16)</sup>.

Además de los efectos derivados de su unión a los RE, al parecer las isoflavonas son capaces de inhibir diversos enzimas implicadas en numerosos procesos orgánicos, como la actividad de las tirosinquinasa. Esta familia de enzimas juega un papel fundamental en una serie de eventos relacionados con la división celular y la carcinogénesis: inhibición de la expresión de oncogenes (c-fos, c-jun) y modulación de la expresión de diversos factores de crecimiento y sus receptores (TNF, EGF, PDGF, ILGF, TGF, Ets 1 TF, etc.) <sup>(17)</sup>. Como resultado de la reducción del número de receptores inducido por las isoflavonas a través de la inhibición de la tirosinquinasa, se reduce la actividad de los factores de crecimiento correspondientes con la consiguiente inhibición del crecimiento tumoral. Estos factores de crecimiento se encuentran también implicados en los procesos de angiogénesis <sup>(18)</sup>, fundamentales en el desarrollo tumoral y la aparición de metástasis. Además antagoniza la contractilidad vascular por varios mecanismos, entre los cuales se propone la inhibición reversible del incremento de Ca<sup>2+</sup> intracelular y su regulación en el aparato contráctil de las células muscular lisa, actúan sobre la agregación plaquetaria y el metabolismo osteoclástico, lo que se traduciría en efectos positivos sobre la trombogénesis y la osteoporosis menopáusica <sup>(18,19)</sup>.

Por otra parte, las isoflavonas actúan sobre el complejo topoisomerasa-ADN induciendo la apop-

## EFFECTO DE LAS ISOFLAVONAS DE SOYA

tosis ó muerte celular programada en líneas celulares de cáncer de mama. Se describe también inhibición en enzimas como la quinasa ribosómica S-6, histidinkinasa u ornitind Descarboxilasa. Hay que advertir, sin embargo, que muchas de estas acciones, no mediadas por receptores hormonales, no se dan sino a altas concentraciones, difícilmente observables in vivo <sup>(20, 21)</sup>.

Otras acciones enzimáticas descritas son: a) aromataza (formación del 17- estradiol a partir de andrógenos) se plantea su potencial utilidad en los tumores hormono - dependientes (mama), b) las 17 - esteroide deshidrogenasas y las sulfotransferasas (metabolismo de los estrógenos) <sup>(21,22)</sup>. c) 5-reductasa (enzima convertidora de testosterona en dihidrotestosterona) asociada al cáncer de próstata <sup>(23)</sup>. d) estimulan la síntesis hepática de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) con la consiguiente reducción de los valores de estradiol libre circulante <sup>(24)</sup>.

El grupo de los polifenoles, al que pertenecen las isoflavonas, presenta propiedades antioxidantes más o menos marcadas, dependientes al menos en parte, de su interacción con las agrupaciones polares de los fosfolípidos de membrana. La isoflavona con mayor actividad en este sentido es la genisteína, conjuntamente con el equol, producto metabólico de la daidzeína, el cual ejerce su actividad antioxidante mediante la inhibición de la expresión de la NADPH oxidasa p22phox, que se traduce en un descenso en la producción de radical peroxinitrito a expensas del óxido nítrico, incrementando la biodisponibilidad de este agente relajante de la musculatura lisa vascular. Este descenso en el óxido nítrico determina una disminución en la oxidación de las LDL <sup>(25)</sup>.

Un metaanálisis realizado en 1998, recopiló 38 estudios clínicos controlados que evaluaron la asociación entre el consumo de proteínas de soya y la mejoría del perfil lipídico, concluyendo que el consumo mayor de 47 gr. de proteína de soya disminuye los niveles de colesterol total en 9,3%, el colesterol LDL en 12,9% y produce un leve aumento, no significativo, del colesterol HDL <sup>(26)</sup>.

Así mismo, varios estudios (in vitro e in vivo)

sugieren que las isoflavonas aumentan la actividad de otras enzimas antioxidantes (catalasa, superóxido dismutasa y glutatión reductasa), sin afectar la actividad de la glutatión transferasa (GST), el resultado es un descenso de moléculas reactivas de oxígeno y de nitrógeno, producidas o agravadas por el estrés oxidativo y efectos protectores de la pared vascular por disminución de los procesos de oxidación del LDL-colesterol <sup>(27-29)</sup>.

Resumiendo los efectos cardiovasculares de las isoflavonas de soya; a) Inhiben el tromboxano A2 a su receptor plaquetario (efecto antiagregante) <sup>(30)</sup>. b) Producen relajación del músculo liso vascular por diversos mecanismos: bloqueo de los canales de Ca<sup>++</sup> <sup>(31)</sup>, modulación de la producción de óxido nítrico, inhibición del receptor de la angiotensina II y descenso de la endotelina-1, generando inhibición de angiogénesis. c) Aumenta el metabolismo de la LDLc, por aumento de los receptores y su actividad. d) Disminuye la proliferación vascular con efectos cardioprotectores cuya vía sería la inhibición de la remodelación vascular y formación de neointima <sup>(32,33)</sup>.

Existen otras descripciones clínicas de efectos positivos sobre la función renal a través de estudios in vitro de la mejoría de la concentración de aminas endógenas (trimetilamina-N-óxido -TMAO-) que producirían variaciones en el balance de distintos osmolitos (colina, creatinina, creatina y betaína) que podrían proporcionar un efecto positivo en la función renal <sup>(34)</sup>.

En base a los datos expresados, se plantea la posibilidad de que los estudios clínicos futuros demuestren la utilidad de la isoflavona en las áreas relativas a menopausia, oncología y protección vascular entre otras <sup>(35-37)</sup>.

En Venezuela no se cuenta con estudios clínicos publicados en población perimenopáusica, donde se evalúe el uso de suplementos de isoflavonas de soya como opción terapéutica efectiva para el control de los síntomas del climaterio, y su efecto sobre el tejido mamario ó endometrial. Por éste motivo, nuestro interés fue tratar de aclarar esta interrogante.

**Hipótesis:**

Si los fitoestrógenos son agonistas estrogénicos de los receptores  $\beta$  con escasa acción sobre los receptores estrogénicos  $\alpha$ , entonces la administración de suplementos de isoflavonas de soya mejora los síntomas perimenopáusicos y evita el crecimiento endometrial y el aumento de la densidad mamaria en éste grupo de pacientes.

**Objetivo general:**

Evaluar el efecto de la administración de suplementos de isoflavonas de soya en pacientes perimenopáusicas sintomáticas

**Objetivos específicos:**

1. Establecer el tiempo a partir del cual se observan los cambios en los síntomas perimenopáusicos después del inicio del tratamiento con isoflavonas de soya en las mujeres perimenopáusicas.
2. Estimar los cambios en la densidad mamaria y en el crecimiento endometrial de las pacientes perimenopáusicas que reciben terapia con isoflavonas de soya.
3. Analizar el efecto de las isoflavonas de soya sobre los niveles séricos de triglicéridos, colesterol total, LDL y HDL, en pacientes perimenopáusicas.

**Métodos:**

Se realizó un estudio prospectivo, de intervención, con intención de tratar, al azar, doble ciego, controlado con placebo. La recolección de la muestra se realizó entre octubre 2007 y noviembre 2008.

Pacientes: la muestra consistió en pacientes perimenopáusicas, sintomáticas que acudieron, de manera ambulatoria, al servicio de Medicina Interna del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo", las cuales después de evaluarlas, fueron distribuidas al azar, en dos grupos. Los pacientes recibieron tratamiento durante 6 meses.

**Criterios de inclusión:**

1. Perimenopáusicas sintomáticas.
2. Parámetros hormonales séricos, FSH, LH y estradiol, compatibles con el período de perimenopausia.

**Criterios de exclusión:**

1. Perimenopáusicas en terapia de reemplazo hormonal.
2. Pacientes con historia de tratamiento con estrógenos
3. Pacientes que reciben para el control de los síntomas de climaterio: adaptógenos, *cimicifuga racemosa*, *uña de gato*, *ñame salvaje*, *tratamiento homeopático*.
4. Perimenopáusicas en tratamiento con estatinas 1 mes previo a la evaluación inicial.
5. Pacientes con neoplasias.

**Mediciones:**

Luego de obtenido el consentimiento escrito a todos los pacientes se les realizó:

- Historia clínica integral
- Índice menopáusico de Kupperman.
- Niveles séricos de HDL, VLDL, LDL, triglicéridos y colesterol total.
- Mamografía.
- Ecosonografía transvaginal.
- Evaluación nutricional.

**Grupos:** se diseñaron 2 grupos de estudio

- Grupo control: recibió 1 tableta cada 12 horas de placebo.
- Grupo experimental: recibió suplemento estandarizado de isoflavonas de soya (Climasoy®), 50 mg cada 12 horas durante 6 meses.

El suplemento de isoflavona de soya utilizado en el estudio fue Climasoy®, una marca registrada del Grupo Farma en Venezuela, cuya formulación está constituida por isoflavonas de soya estandarizadas, no transgénica. Las isoflavonas de soya presentes en esta presentación son principalmente las conjugadas con el azúcar y en menor proporción las no conjugadas o agliconas y en orden decreciente de concentración son: Genistina (la más importante), daidzina y glicitina, por parte de las isoflavonas conjugadas; con relación a las no conjugadas, que están en una concentración mucho más baja y en orden decreciente son: Genisteina, daidzeina y gliciteina. Estas fueron aportadas por el laboratorio fabricante previamente mencionado.



## EFFECTO DE LAS ISOFLAVONAS DE SOYA

A ambos grupos se les realizaron las mediciones clínicas, paraclínicas y el índice menopáusico de Kupperman, previo al inicio del tratamiento, a los 3 y 6 meses. La mamografía y el eco transvaginal se realizaron al inicio y a los 6 meses.

### Análisis estadístico:

El método estadístico utilizado en el presente estudio consistió en la prueba de T para el contraste de hipótesis a la media, en la que se plantea  $H_0 =$  Hipótesis nula y  $H_1 =$  Hipótesis alternativa, con un nivel de significancia del 99% al utilizar  $\pm 3$  desviaciones estándar, con lo que se obtiene la probabilidad (P), que determina la confiabilidad del evento sucedido por alta significancia.

### Resultados:

La muestra estuvo constituida por 98 pacientes distribuidas de manera aleatoria en los dos grupos diseñados. El grupo experimental, estuvo conformado por 47 pacientes y recibió Isoflavonas de Soya 50mg dos veces al día por 6 meses. El grupo control, constituido por 51 pacientes, recibió placebo dos veces al día por 6 meses.

Las características basales de ambos grupos se asemejan en casi todas las variables evaluadas, con lo que se obtuvo una muestra homogénea (ver tabla 3).

Sin embargo, al analizar los valores promedios iniciales de las puntuaciones del Índice Menopáusico de Kupperman (IMK) de ambos grupos (Control y Experimental) se observa que son superiores para el grupo experimental (28,36) a los valores promedio obtenidos en el grupo control (15,65), es decir, el grupo experimental refería mayor sintomatología perimenopáusica que el grupo control al inicio del estudio. Así mismo, al realizar la distribución de frecuencia de las puntuaciones obtenidas en el IMK al inicio del estudio, encontramos que el mayor porcentaje de pacientes del grupo control se ubica entre los intervalos de clase (12-17), mientras que el grupo experimental se encuentra entre <sup>(18-23)</sup> (ver Gráfico 1).

Una vez transcurrido los primeros 3 meses de seguimiento se realizó la comparación del IMK intergrupar, obteniéndose valores promedio para el

Tabla 3. Características Basales

GRUPOS	EXPERIMENTAL A (Isoflavonas)	CONTROL B (Placebo)
N	47	51
Edad (años)	53,02 ± 3,91	53,55 ± 3,96
Inicio de trast. Menstrual Años	2,51 ± 1,43	2,42 ± 1,44
IMC	25,02 ± 2,53	25,45 ± 2,90
FSH mU/ml	116,36 ± 21,63	111,78 ± 20,47
LH mU/ml	75 ± 6,75	72,08 ± 5,74
Estradiol pg/ml	13,17 ± 3,65	10,98 ± 3,88
Colesterol total mg/dl	218,53 ± 17,38	185,14 ± 31,27
HDL mg/dl	43,16 ± 3,15	44,14 ± 4,35
LDL mg/dl	142,74 ± 16,55	122,37 ± 26,23
VLDL mg/dl	33,77 ± 6,65	20,73 ± 8,88
Triglicéridos mg/dl	176,06 ± 26,51	158,02 ± 40,34
IMK (inicial)	28,36 ± 9,44	15,65 ± 4,45
Grosor endometrial mm	4,96 ± 4,44	5,67 ± 4,97

grupo control de 16,18 y para el grupo experimental de 12,70. Al ser analizado con el método de contraste de hipótesis no obtuvimos diferencia significativa, con un nivel de significancia de 99%, de lo cual se obtiene  $P = 0,008$ , lo que representa que el 99% de los individuos tratados en un periodo de 3 meses no mostró disminución de su sintomatología en comparación con el grupo control. (ver tabla 4). Sin embargo, al observar la distribución de frecuencia a los 3 meses de seguimiento notamos que el mayor porcentaje de pacientes (45%) del grupo experimental se desplazó del intervalo de clase 18-23 a 12-17, mostrando una clara tendencia hacia la disminución de la sintomatología (ver gráfico 2).

A los 6 meses encontramos que el grupo experimental presentó un descenso de su promedio a 4,15 mientras que el grupo control se mantuvo con igual promedio que el corte anterior (3 meses), con un valor de 16,18. Al ser analizado con el método de contraste de hipótesis obtuvimos diferencia estadísticamente significativa, con un nivel de significancia de 99%, de lo cual se obtiene  $P = 0,004$ ,



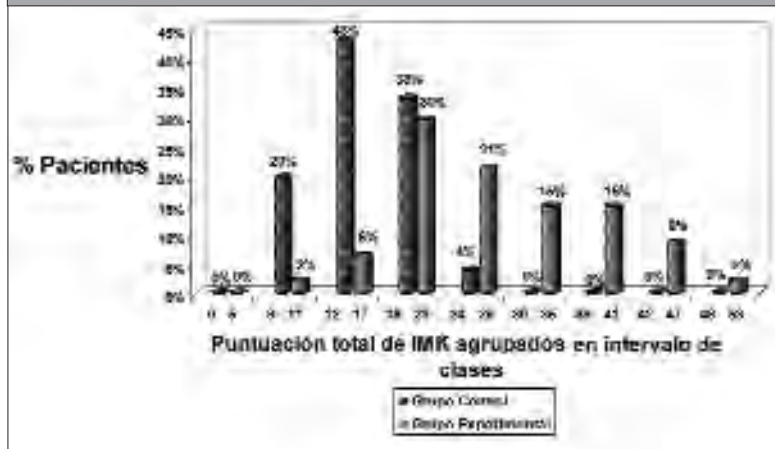
lo que representa que el 99% de los individuos tratados en un periodo de 6 meses mostraron disminución de su sintomatología en comparación con el grupo control (ver tabla 5).

El comportamiento manifestado en la distribución de frecuencia a los 6 meses de seguimiento nos muestra que el 62% de los pacientes del grupo experimental se agruparon en el intervalo de clase 0-5, mostrando una mayor tendencia a la disminución de la sintomatología, mientras que el grupo control no mostró variación en su distribución de frecuencia (ver gráfico 3).

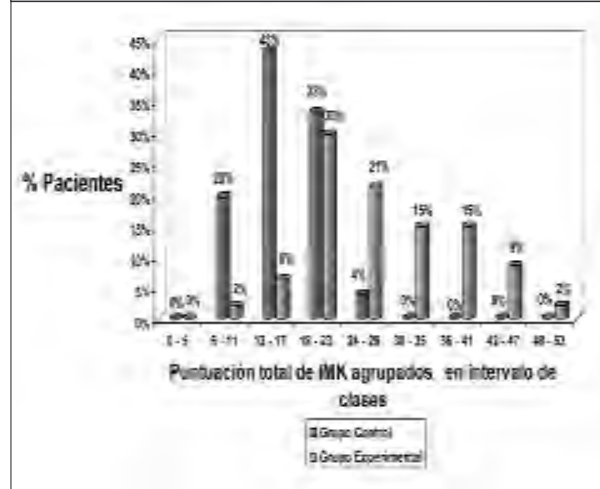
En el gráfico 4, se resumen los valores promedio de la puntuación del IMK para ambos grupos desde inicio hasta el fin del seguimiento (6 meses), donde se puede observar el descenso significativo del promedio del grupo experimental en contraste con la poca variación del grupo control, que expresa un *plateau*.

Al analizar individualmente los fenómenos ó síntomas vasomotores, como manifestación característica de los síntomas perimenopáusicos, se aprecia que en el promedio del IMK, esta variable fue superior en el grupo experimental al inicio del estudio, con valor promedio para el grupo control de 6,59 y 10,09 para el grupo experimental. A los 3 meses del estudio, obtuvimos 6,35 para el grupo control y 4,43 para el grupo experimental. Al ser comparados mediante el contraste de hipótesis de media no obtuvimos diferencia significativa, con un nivel de significancia del 99%, arrojando una  $P=0,008$ , lo que determina que el 99% de los individuos no mostrará disminución de los fenómenos vasomotores a los 3 meses de seguimiento cuando se hace la comparación intergrupar. Culminando el seguimiento (6 meses) obtuvimos valores promedios IMK para fenómenos vasomotores de 6,35 y 1,65 para grupo control y experimental respectivamente. Estos fueron comparados y analizados con el método de contraste de hipótesis de la media, arrojando diferencia significativa con una  $P=0,004$ , lo que determina que el 99% de los pacien-

**Gráfica 1. Distribución de frecuencia en la evaluación inicial del Índice Menopáusico de Kuppermans**



**Gráfica 2. Índice Menopáusico de Kupperman a los 3 meses**

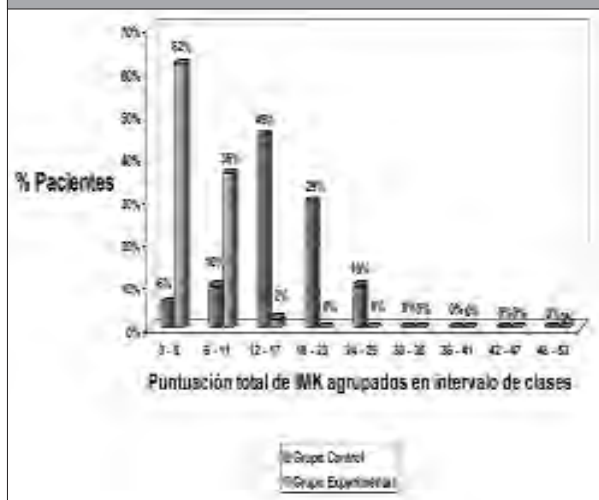


**Tabla 4. Índice Menopáusico de Kupperman**

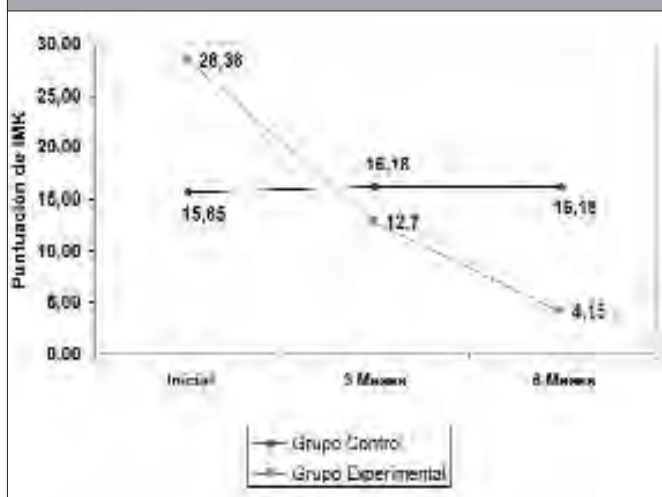
	3 meses		
	Grupo control (Muestra 51)	Grupo experimental (Muestra 47)	
Promedio (Media)	16,18	12,7	
Varianza	22,03	26,13	
Desviación estándar	±4,69	±5,11	
P	0,008		
	6 meses		
	Promedio (Media)	16,18	4,15
	Varianza	31,11	8,69
	Desviación estándar	±5,58	±2,95
	P	0,004	

## EFEECTO DE LAS ISOFLAVONAS DE SOYA

**Gráfica 3. Índice Menopáusico de Kupperman a los 6 meses**



**Gráfica 4. Valor promedio del Índice Menopáusico de Kupperman en el grupo control y experimental**



tes presentaron disminución de su sintomatología a los seis meses de seguimiento en comparación con los pacientes del grupo control (ver tabla 5).

En el gráfico 5 se muestra el comportamiento del promedio de puntuaciones del IMK para el ítem fenómenos vasomotores únicamente. Al realizar el análisis intragrupal, el grupo experimental muestra un descenso significativo desde el 3er mes de los valores promedio, mientras que el grupo control se mantuvo en una meseta.

Las características de la densidad mamaria expresada en la escala de BIRADS fueron homogé-

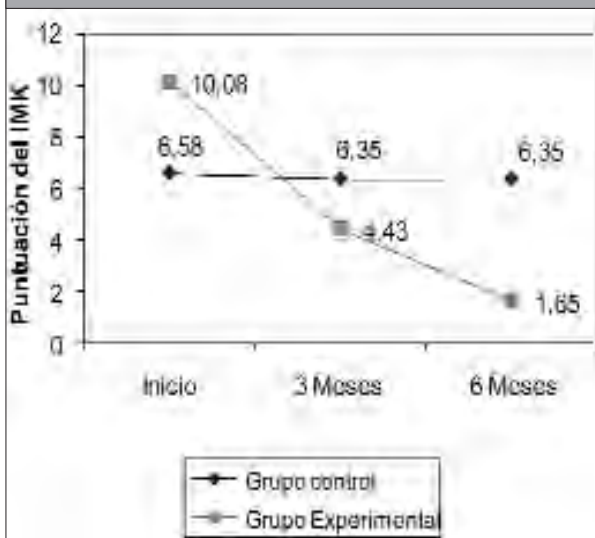
**Tabla 5. Valor promedio de síntomas vasomotores**

	Al inicio del estudio	
	Grupo control N 51	Grupo experimental N 47
Promedio (Media)	6,59	10,09
Varianza	7,42	4,79
Desviación estándar	±2,72	±2,19
P	0,016	
	A los 3 meses	
	Grupo control N 51	Grupo experimental N 47
Promedio (Media)	6,35	4,43
Varianza	7,01	7,27
Desviación estándar	±2,65	±2,70
P	0,008	
	A los 6 meses	
	Grupo control N 51	Grupo experimental N 47
Promedio (Media)	6,35	1,65
Varianza	9,52	3,97
Desviación estándar	±3,09	±1,99
P	0,004	

neas en ambos grupos sin mostrar cambios a los 6 meses de observación a los cuales se sometió cada paciente. Tabla 6.

En cuanto a la evaluación de la línea endometrial, medida por ecografía transvaginal, se obtuvo un valor promedio para el grosor de la línea endometrial del grupo control en 5,67 al inicio y 5,55 a los 6 meses, siendo analizados con el método de contraste de hipótesis de la media, arrojando diferencia no significativa con una  $P=0,004$ , lo que determina que el 99% de los pacientes del grupo control durante el período de estudio no presentaron cambios en el grosor de la línea endometrial. De igual forma, el valor promedio de la línea de grosor endometrial para el grupo experimental al inicio del estudio fue de 4,96 y de 4,89 a los 6 meses respectivamente, siendo analizados con el método de contraste de hipótesis de la media, obteniendo diferencia no significativa con una  $P=0,004$ , lo que determina que el 99% de los pacientes del grupo experimental durante el período de estudio no presentaron

**Gráfica 5. Promedio de los grupos de los fenómenos vasomotores según el Índice Menopáusico de Kupperman.**



**Tabla 6. Porcentaje de distribución de las pacientes según el BIRADS.**

	INICIAL		6 MESES	
	Grupo control	Grupo experimental	Grupo control	Grupo experimental
BIRADS 1	39,20%	60,80%	39,20%	60,80%
BIRADS 2	40,40%	59,60%	40,40%	59,60%

cambios en el grosor de la línea endometrial (ver tabla 7).

Los niveles de las fracciones lipídicas y el colesterol total para el grupo control y experimental, se evaluaron a través del promedio inicial y a los 6 meses de estudio para cada grupo, y fueron analizados con el método de contraste de hipótesis de la media. Evaluando los niveles de colesterol total, se obtuvo diferencias no significativas para el grupo control a los 6 meses, con una  $P=0.0398$ , lo que determina que el 99% de los pacientes de éste grupo durante el período de estudio, no presentaron cambios en los niveles séricos de colesterol total. Por el contrario, en el grupo experimental si se obtuvo diferencias significativas con una  $P= 0,0438$ , lo que determina que el 99% de éstos pacientes del grupo experimental presentaron descenso en los niveles séricos de colesterol total. Ver tabla 8.

**Tabla 7. Evaluación ecográfica de la línea endometrial**

Muestra	Grupo control	
	Inicio de Estudio	Final de Estudio
Promedio (Media)	5,67	5,55
Varianza	24,67	23,67
Desviación estándar	$\pm 4,97$	$\pm 4,87$
P	0,004	
Grupo experimental		
Promedio (Media)	4,96	4,89
Varianza	19,74	18,97
Desviación estándar	$\pm 4,44$	$\pm 4,36$
P	0,004	

Sin embargo, al comparar los niveles séricos de HDL, LDL, VLDL y Triglicéridos en el grupo experimental y control no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Ver tabla 9.

En el gráfico 6 se ilustra la comparación de los valores promedio de niveles séricos de colesterol total, sus fracciones y triglicéridos, al inicio y los 6 meses entre el grupo control y el experimental.

### Discusión:

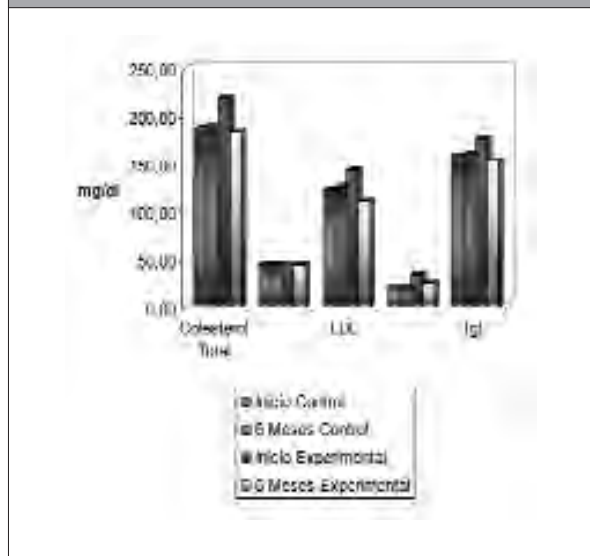
En el presente estudio se evaluó el efecto de la administración de suplementos estandarizados de isoflavonas de soya en un grupo de pacientes con síntomas perimenopáusicos, que no se encontraban expuestas a la terapia de reemplazo hormonal (TRH) u otras drogas alternativas, con la finalidad de observar si éstos síntomas se modificaban, cuantificándolos a través de una escala clínica numérica llamada índice menopáusico de Kupperman (IMK).

Así mismo se deseaba establecer si los suplementos de isoflavonas de soya, por ser agonistas de los receptores estrogénicos y antagonistas de los  $\alpha$ , además de actuar sobre los síntomas perimenopáusicos, alteraban ó no el tejido mamario y endometrial, y modificaban los niveles de lípidos (colesterol, triglicéridos, LDL, HDL), en pacientes con déficit estrogénico.

## EFFECTO DE LAS ISOFLAVONAS DE SOYA

Tabla 8. Análisis de los Lípidos				
Niveles de Colesterol Total				
	Grupo control		Grupo experimental	
	Inicio	6 meses	Inicio	6 meses
Promedio (Media)	185,14	190,22	218,53	183,79
Varianza	997,56	848,61	302,04	302,99
Desviación estándar	±31,58	±29,13	±17,38	±17,41
P	0,0199	0,0398	0,0438	0,0438
Niveles de HDL				
	Grupo control		Grupo experimental	
	Inicio	6 meses	Inicio	6 meses
Promedio (Media)	44,14	43,57	43,16	44,35
Varianza	18,92	17,25	9,94	8,48
Desviación estándar	±4,35	±4,15	±3,15	±2,91
P	0,0398	0,091	0,0557	0,0596
Niveles LDL				
	Grupo control		Grupo experimental	
	Inicio	6 meses	Inicio	6 meses
Promedio (Media)	122,37	125,75	142,74	112,15
Varianza	688,12	679,95	273,8	417,13
Desviación estándar	±26,23	±26,08	±16,55	±20,42
P	0,016	0,0319	0,0319	0,0199
Niveles de VLDL				
	Grupo Control		Grupo experimental	
	Inicio	6 meses	Inicio	6 meses
Promedio (Media)	20,73	20,9	33,77	25,49
Varianza	78,88	84,65	44,16	34,82
Desviación estándar	±8,88	±9,20	±6,65	±5,90
P	0,008	0,004	0,0199	0,016
Niveles de triglicéridos				
	Grupo Control		Grupo experimental	
	Inicio	6 meses	Inicio	6 meses
Promedio (Media)	158,02	159,47	176,06	153,06
Varianza	1626,92	1508,97	702,76	610,37
Desviación estándar	±40,34	±38,85	±26,51	±24,71
P	0,012	0,004	0,0239	0,0239

Gráfica 6. Valor promedio de los lípidos en el grupo control y experimental



Las condiciones basales del grupo control y experimental eran similares; sin embargo, el valor promedio inicial en la puntuación total del IMK era superior en el grupo experimental <sup>(28,36)</sup>, que en el grupo control <sup>(15,65)</sup>, siendo esta diferencia estadísticamente significativa, evidenciando mayor sintomatología en el grupo experimental. Esta diferencia entre los grupos probablemente se debió a la distribución al azar de la muestra estudiada.

Cuando analizamos el comportamiento de los síntomas perimenopáusicos en las pacientes que recibieron isoflavonas de soya, observamos que progresivamente al tercer y sexto mes de haber recibido éste suplemento, los síntomas perimenopáusicos mejoraban significativamente, al cuantificarlos a través del IMK, en donde el análisis de contraste de hipótesis al promedio de medias el 6to mes, tuvo un alto nivel de significancia 99%. A diferencia de lo observado en el grupo control, donde la puntuación del IMK no se modificó significativamente.

Por lo tanto, aunque el grupo experimental inició el estudio con síntomas perimenopáusicos más intensos y frecuentes, el descenso de los mismos fue mayor que las del grupo control. La mejoría de los síntomas estuvo presente desde el 3er mes de

tratamiento con isoflavonas de soya y fue aún mayor al 6<sup>o</sup> mes.

Los fenómenos vasomotores son quizá la manifestación clínica más limitante de los síntomas perimenopáusicos. En el estudio se observó que hubo un descenso progresivo en el puntaje del IMK, las pacientes inicialmente tenían un promedio de 10,09 puntos, al 3er mes de recibir las isoflavonas el valor disminuyó a 4,43 y al 6<sup>o</sup> mes descendió a 1,65 siendo ésta diferencia estadísticamente significativa con alto nivel de significancia y 99% con probabilidad de que las pacientes que reciben isoflavonas de soya presenten mejoría desde el 3er mes de tratamiento. Por el contrario, en el grupo control el síntoma vasomotor tenía una promedio inicial de 6,59 puntos, en el 3er mes 6,35 puntos y 6,35 puntos al 6<sup>o</sup> mes, sin diferencias significantes en sus valores. Con los resultados del presente estudio se puede afirmar que el tratamiento con isoflavonas de soya mejora significativamente éste síntoma tan frecuente.

Estos hallazgos coinciden con lo reportado en la literatura en un metaanálisis publicado en el año 2006, que recopiló 17 estudios clínicos controlados, donde se determinó la eficacia de las isoflavonas de soya en reducir el número diario de síntomas vasomotores ó calorones. Este metaanálisis concluyó que las isoflavonas reducían, de forma moderada, los fenómenos vasomotores en pacientes menopáusicas y que el beneficio era mayor en aquellas con mayor número de fenómenos diarios <sup>(9)</sup>.

Por otra parte, al analizar el efecto de las isoflavonas sobre el tejido mamario y endometrial, pudimos observar por ultrasonido, que no hubo crecimiento ni hiperplasia endometrial en ninguna de las pacientes evaluadas durante 6 meses en ninguno de los 2 grupos; así mismo, la mamografía realizada en todas las pacientes antes y después del tratamiento con isoflavonas, no demostró modificaciones en la densidad mamaria. Con éstos hallazgos no podemos afirmar categóricamente que el tratamiento con isoflavonas de soya disminuye el riesgo de cáncer de mama y endometrio, ya que el estudio fue realizado en un período de 6 meses, sin embargo, es claro, que no se obtuvo resultados des-

favorables en la evolución de la línea de crecimiento endometrial y la densidad mamaria de éstas pacientes.

Esta última afirmación coincide con lo reportado en varios estudios clínicos controlados realizados principalmente en los países asiáticos, donde se ha evaluado más exhaustivamente el efecto de las isoflavonas de soya en el tejido mamario y endometrial, concluyendo que existe una evidente tendencia a disminuir el riesgo de neoformaciones con la ingesta de las isoflavonas de soya <sup>(9,11,26)</sup>.

Los efectos de las isoflavonas de soya que se demostraron sobre los niveles de colesterol, triglicéridos, LDL y HDL, resultaron en la disminución del colesterol total, de manera estadísticamente significativa con alto nivel de significancia 99%, al aplicar la comparación de hipótesis para las medias. No hubo modificaciones significantes en los valores de triglicéridos, LDL ni HDL.

Ninguno de los pacientes seleccionados para el estudio abandonó el tratamiento indicado y las pacientes en tratamiento no presentaron reacciones adversas durante la administración del mismo.

Finalmente, varios estudios clínicos controlados han demostrado que el uso continuo de isoflavonas de soya mejora los síntomas perimenopáusicos, por lo que pudiera considerarse como alternativa terapéutica en las pacientes con síntomas perimenopáusicos en las que ésta contraindicada la TRH, ó que no deseen iniciarla ó continuarla <sup>(9, 13,39)</sup>.

En base a los resultados de éste estudio, las isoflavonas de soya representan entonces una opción de tratamiento para mejorar los síntomas perimenopáusicos, con una acción farmacológica conocida y por comportarse de forma similar al estrógeno natural (estradiol), aunque más débil, uniéndose selectivamente al receptor estrogénico, con mayor afinidad al receptor que al  $\alpha$ , ofreciendo así seguridad en tejidos susceptibles, como mama y endometrio.

#### **Conclusiones:**

1. La administración de isoflavonas de soya mejora significativamente los síntomas



## EFFECTO DE LAS ISOFLAVONAS DE SOYA

- perimenopáusicos ó del climaterio, en la población venezolana.
2. La mejoría de los síntomas perimenopáusicos, cuantificada por índice menopáusico de Kupperman, se hace manifiesta a los 3 meses de iniciado el tratamiento con suplementos de isoflavonas de soya.
  3. Los fenómenos vasomotores como principal y común síntoma referido por las pacientes perimenopáusicas, pueden ser controlado con la administración de isoflavonas de soya a dosis de 100mg/día.
  4. La administración de isoflavonas de soya durante 6 meses parece ofrecer seguridad en tejidos blanco, al no aumentar el riesgo de crecimiento endometrial ni modificar la densidad mamaria.
  5. Los suplementos de isoflavonas de soya disminuyen los niveles de colesterol total en las mujeres perimenopáusicas, sin modificar los niveles de HDL, LDL ni triglicéridos.
  6. Durante los 6 meses del estudio, no se observaron efectos adversos con la administración de isoflavonas de soya en mujeres perimenopáusicas.

### Recomendaciones:

1. Los pacientes perimenopáusicas con síntomas del climaterio que no deseen iniciar TRH ó tengan alguna contraindicación, pueden iniciar tratamiento con isoflavonas de soya.
2. Se debe mantener el control ginecológico anual de las pacientes perimenopáusicas que reciban isoflavonas de soya, para evaluar efectos adversos a largo plazo ó complicaciones futuras.
3. Mantener el seguimiento de la presente línea de investigación con el fin de realizar estudios más amplios, que pretendan seguir evaluando la seguridad de ésta terapéutica en la población venezolana.

### Referencias:

1. Yaber J. la Menopausia puesta al día. Gac Med Caracas.2006:114.1
2. Relationship between different time surrounding the menopause (modified from WHO 96238).

3. Utian WH. The Internacional Menopause Society menopause-related terminology definitions. *Climacteric* 1999; 2: 284-6.
4. Seeley A, Ashton S. Premature ovarian failure: a practical approach. *J Br Menopause Soc* 2000; 6: 107-9
5. Gambert RS, Gupta KL. Endocrine aspects of aging. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24
6. Lephart ED, Setchell KDR, Lund TD. Phytoestrogens: Hormonal action and brain plasticity. *Brain Res Bull* 2005;65: 193-8.
7. López A, Gonzalez R. I Jornada de Actualización SVMFIC. *Revista Valenciana de Medicina de Familia*. 2007;15:04-1
8. Basilio F, Buceta A. Indicaciones Actuales de la TRH en el climaterio femenino. *Revista Argentina de Osteología*.2004.3(3):16-22
9. Adlercreutz H. Phyto-oestrogens and cancer. *Lancet Oncol* 2002;3:364-73
10. Howes L, Howes J, Knight D. Isoflavone therapy for Menopausal Flushes: A systematic Review and Meta-analysis. *Maturitas* 2006, 55:203-211.
11. Upmills DH, Lobo R., Bradley L, Warren M, Cone FL, Lamia CA. Vasomotor Symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2000; 7:236-42.
12. Navarro. M. Mecanismo de acción de las Isoflavonas. *Ginecología y Obstetricia Clínica* 2005; 6(3):159-165.
13. Han KK, Soares JM, Jr., Haidar MA, de Lima GR, Baracat EC. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2002; 99:389 – 94.
14. Hu JY, Aizawa T. Quantitative structure-activity relationship for estrogen receptor binding affinity of phenolic chemicals. *Water Res* 2003;37: 1213-22.
15. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, et Al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 1998; 139: 4252-63
16. Palacios S, Pornel B, Bergeron C. et Al. Endometrial Safety assessment of a specific and standardized soy extract according to international guidelines. *Menopause: The Journal of the North American Menopause Society*.2007 Vol. 14. No 06.
17. An J, Tzagarakis-Foster C, Scharschmidt TC, et Al. Estrogen receptor -selective transcriptional activity and recruitment of coregulators by phytoestrogens. *J Biol Chem* 2001; 276: 17808-14.
18. Setchell DR. Soy isoflavones. Benefits and risks from nature's selective estrogen receptor modulators (SERMs). *J Am Cell Nutr* 2001;20:354s-62s.
19. Nakashima S, Koike T, Nozawa Y. Genistein a protein kinase inhibitor, inhibits thromboxane A2- mediated human platelet responses. *Mol pharmacol* 1990;39:745-80.
20. Fotsis T, Pepper M, Adlercreutz H et al. Genistein a dietary ingested isoflavonoid, inhibits cell proliferation and in vitro angiogenesis. *J nutr* 1995; 125:790s-7s.
21. Cheng G. MD, Wilczek B. MD. PhD, Warner M. PhD.,et Al. Isoflavone treatment for acute menopausal symptoms. *Menopause: 2007 Vol. 14, No. 3, pp. 468-473*
22. Gao YH, Yamaguchi M, Suppressive effect of genistein on rat bone osteoclasts: involvement of protein kinase inhibition and protein tyrosine phosphatase activation. *Int J Mol Med*.2000;5:261-7-
23. Kajiya h, Okabe K, Okamoto F et Al. protein Tyrosine Kinase inhibitors increase cytosolic calcium and inhibit actin organization as resorbing activity in rat osteoclasts. *J Cell Physiol* 2000;183:83-90.
24. Le Bail JC, Champaiver Y, Chulia AJ et Al. Effects of phytoestrogens on aromatase, 3 beta and 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activities and human breast cancer cells. *Life Sci* 2000;66:1281-91.
25. Yáñez M, Albala C. Dietary isoflavones affect sex hormone-binding globulin levels in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol*

- Metab 2000;85:2797-800.
26. Walker HA, Dean TS, Sanders TA, et Al. The phytoestrogen genisteina produces acute nitric oxide-dependent dilation of human forearm vasculature with similar potency to 17 beta-estradiol. *Circulation* 2001;16:258-62.
  27. Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann intern Med* 2002; 137:805-13.
  28. Yousef ML, Kamel KL, esmail AM, et Al. Antioxidant activities and lipid lowering effects of isoflavone in male rabbits. *Food Chem Toxicol* 2004;42:1497-503.
  29. Fritz KL, seppanen CM, Kurzer MS, et Al. The in vivo antioxidant activity of soy bean isoflavones in human subjects. *Nutr Res* 2003;23:479-87.
  30. Zeng H, Chen Q, Zhao B. Genistein ameliorates  $\beta$ -amyloid peptide 25-35-induced hippocampal neuronal apoptosis. *Free Radic Biol med* 2004;36: 180-8.
  31. Figtree GA, Griffiths H, Lu YQ, et Al. plant-derived estrogen relax coronary artery in vitro by a calcium antagonist mechanism. *Am J Coll cardiol* 2000;35:1977-85.
  32. Squadrito F, Altavilla D, Morabito N, et Al. The effect of the phytoestrogen genistein on plasma nitric oxide concentration, endothelin-1 levels and endothelium- dependent vasodilation in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2002; 163: 339-47.
  33. Dubery RK, Gillespie DG, Imthurn B. et Al. Phytoestrogens inhibits, growth and MPA kinase activity in human aortic smooth muscle cells. *Hypertension* 1999;33:177-82.
  34. Solanky KS, Bailey NJ, Beckwith- Hall BM, et Al. Biofluid H NMR- based metabonomic techniques in nutrition research: metabolic effects of dietary isoflavonas in humans. *J Nut Biochem* 2005;16:236-44.
  35. Beltrán E. Interès terapèutic de los fitoestrògenos en Ginecologia: una revisi3n de las evidencias. *Rev Fitoter* 2003;4:23-40.
  36. Chen XW, Garner SC, Anderson JJ. Isoflavones regulate interleukin-6 and differentiation via an estrogen-receptor-dependent pathway. *Biochem Biophys. Res Commun* 2002;295:417-22.
  37. Heim M, frank O, Kampmann G, et Al. the phytoestrogen genistein enhances osteogenesis and represses adipogenic differentiation of human primary bone marrow stromal cell. *Endocrinology* 2004;145:848-59.

## Valor pronóstico de la hiperglicemia de ingreso en pacientes con Ictus Hemorrágico Intraparenquimatoso\*

Yosselin Goncalves, Mercedes Salazar, Carmen Zambrano, Marcos Troccoli\*\*

### Resumen:

**Objetivo:** Determinar la asociación entre hiperglicemia y pronóstico de pacientes con Ictus Hemorrágico Intraparenquimatoso, evaluando la gravedad, discapacidad, complicaciones y mortalidad. **Métodos:** Estudio de tipo correlacional, de cohorte histórica, en el Hospital Del Este "Dr. Domingo Luciani", en 233 pacientes que ingresaron entre Marzo 2006 y Septiembre 2008. Las pruebas estadísticas utilizadas para el análisis de los resultados fueron: prueba exacta de Fisher; chi-cuadrado de Pearson, U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis. **Resultados:** Se observó una correlación directa entre niveles de hiperglicemia y puntuación de la escala de gravedad de NIHSS, no significativa estadísticamente. No se evidenció correlación entre hiperglicemia al ingreso y escala de discapacidad de Rankin. La complicación más frecuentemente encontrada fueron las infecciones respiratorias. **Conclusión:** La hiperglicemia constituye un marcador de mal pronóstico intrahospitalario en los pacientes con Ictus Hemorrágico Intraparenquimatoso, por su asociación a complicaciones infecciosas.

**Palabras clave:** Ictus Hemorrágico Intraparenquimatoso, Hiperglicemia, Pronóstico, NIHSS, Rankin.

### Abstract:

**Objective:** To determine if there was an association between hyperglycemia and the prognosis of intraparenchymatous hemorrhagic stroke by assessing severity, disability, complications and mortality. **Methods:** Correlational study done at the Hospital Del Este "Dr. Domingo Luciani", Caracas, Venezuela with a sample of 233 patients between March 2006 and September 2008. The statistics applied were Fisher's exact test, Pearson's square-chi, Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis. **Results:** A direct correlation between levels of hyperglycemia and NIHSS score was found, but with no statistical significance. Neither did we find a correlation between admission hyperglycemia and the disability Rankin's score. Respiratory infections were the most frequent complication. **Conclusion:** Hyperglycemia is a marker of adverse prognosis in patients with acute hemorrhagic stroke, due to its association to infectious complications.

**Key words:** Hemorrhagic stroke, hyperglycemia, prognosis, NIHSS, Rankin

### Introducción:

Los accidentes cerebrovasculares (ACV) constituyen una patología frecuente, cuya incidencia está en aumento, representando la 4ª. causa de mortalidad general en Venezuela, siendo similar en el resto del mundo <sup>(1)</sup>.

Los accidentes cerebrovasculares pueden ser de origen isquémico o hemorrágico. Las hemorragias intracerebrales representan aproximadamente el 10% del total de éstos, y su etiología puede ser

\* Trabajo Especial de Investigación que se presenta para optar al Título de Especialista en Medicina Interna.

\*\* Departamento de Medicina, Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani", Universidad Central de Venezuela.

espontánea o secundaria a otras patologías del sistema nervioso central, y en ambos casos determinan un gran problema de salud pública, debido a los altos costos hospitalarios y al grupo etario que afectan principalmente, es decir género masculino entre la quinta y sexta década de la vida <sup>(2)</sup>.

Estas hemorragias constituyen una mortalidad global de alrededor de 50% y condicionan una grave discapacidad en cerca de la mitad de los supervivientes <sup>(3)</sup>.

Estudios publicados han reportado como predictores de mala evolución neurológica ciertos factores como: baja puntuación en la Escala del Coma de Glasgow al ingreso, el tamaño del hematoma, la invasión ventricular e hidrocefalia y la edad del paciente <sup>(3)</sup>.

En la cascada de la isquemia cerebral se involucran una serie de mediadores enzimáticos, metabólicos, celulares e inflamatorios, cuyo aumento puede condicionar mayor daño neuronal; así mismo se conoce que a mayor volumen implicado en el hematoma cerebral peor será la evolución clínica del paciente. A partir de esto, se ha avanzado notablemente en la búsqueda de factores de riesgo que permitan prevenir o reducir el daño encefálico <sup>(4)</sup>.

Se sabe que luego de una oclusión arterial existe un área de tejido cerebral funcionalmente inerte pero estructuralmente íntegra, que puede recuperarse si se actúa a tiempo y se toman medidas destinadas a mejorar su perfusión sanguínea.

En un importante número de estudios clínicos y experimentales se ha sugerido que ciertas drogas reducen el daño neuronal en la *penumbra isquémica*, pero la eficacia de la neuroprotección farmacológica aún no ha sido demostrada de forma contundente. La evidencia clínica sugiere que la aplicación de otro tipo de medidas, denominadas en conjunto neuroprotección no farmacológica, pueden reducir el daño cerebral mediado por la isquemia y ampliar una ventana de oportunidades; entre ellas: control de oxigenación cerebral, de la presión arterial, de la temperatura corporal, de la volemia, de la resistencia vascular, y de la glicemia <sup>(5,6)</sup>. En un

estudio realizado por Frontera et al; se propone la hiperglicemia como otro daño secundario después de una hemorragia subaracnoidea <sup>(7)</sup>.

Existe información limitada de la influencia del síndrome metabólico sobre el accidente cerebrovascular. Sin embargo se ha asociado como predictor de Ictus en sujetos de edad avanzada, en relación estrecha a los valores elevados de glicemia que presentan estos pacientes <sup>(8)</sup>.

En pacientes de edad media con historia previa de accidente cerebrovascular, y con diagnóstico de diabetes tipo 2, la hiperglicemia, la hipertensión, y la dislipidemia constituyen predictores de un nuevo evento cerebrovascular <sup>(9)</sup>.

Así mismo se conoce que los pacientes diabéticos tienen una mayor prevalencia de infartos lacunares que la población general y una de cada 5 muertes en diabéticos se relaciona con un Ictus. <sup>(10)</sup>.

Por varios años se ha conocido la asociación entre la hiperglicemia y la evolución tórpida en modelos animales con isquemia cerebral y dicha asociación no fue evidenciada en un principio en humanos con accidente cerebrovascular, de hecho inicialmente se pensaba que la hiperglicemia representaba una respuesta de estrés al accidente cerebrovascular sin ningún impacto sobre la evolución clínica. Varios estudios internacionales han demostrado una asociación entre hiperglicemia persistente y el aumento de la mortalidad o disminución de la recuperación funcional en pacientes con varios daños primarios incluyendo ictus isquémico, hemorragia intracerebral y trauma encefálico. Los mecanismos probables que se han propuesto, asociando la hiperglicemia con la evolución clínica tórpida, incluyen empeoramiento de la acidosis tisular, lo que facilita la extensión del infarto, producción de radicales libres, supresión de las señales de protección neuronal, daño endotelial, deterioro en la función de neutrófilos y macrófagos, daño y degeneración axonal difusa <sup>(11)</sup>.

Entre los mecanismos probables de la asociación entre hiperglicemia y peor pronóstico de los pacientes, se encuentran: La hiperglicemia traduce

---

## VALOR PRONÓSTICO DE LA HIPERGLICEMIA DE INGRESO

un aumento de la lipólisis y ácidos grasos, los cuales en situaciones de isquemia comienzan a ejercer efectos tóxicos; En el tejido isquémico debido al metabolismo anaeróbico de la glicemia, se produce acumulación de lactato y acidosis intracelular, lo que permite la lipoperoxidación de la membrana celular, formación de radicales libres e injuria celular, que en la zona de penumbra favorece la muerte de células potencialmente recuperables y por último la hiperglicemia por un mecanismo de autorregulación, disminuye el flujo sanguíneo cerebral, lo que produce menor perfusión y aumento del tamaño del infarto <sup>(12)</sup>.

En algunos estudios que incluyeron pacientes con 72 horas de instalado el ictus Isquémico, han utilizado un valor de glicemia que varía entre 111 mg/dl y 145 mg/dl, para definir Hiperglicemia Post Ictus, resaltando otros factores que influyen la hiperglicemia como el momento de la toma de la muestra en relación con el inicio del Ictus, alimentación temprana y soporte intravenoso <sup>(10)</sup>.

La hiperglicemia tanto en pacientes diabéticos como en los no diabéticos, produce un efecto deletéreo debido a la producción de acidosis celular; siendo ésta causada por la producción excesiva de sustrato en la forma de lactato durante la glicólisis anaeróbica que ocurre en el tejido hipóxico / isquémico. Los estudios clínicos han mostrado una asociación entre hiperglicemia y edema cerebral e inclusive transformación hemorrágica del infarto cerebral: un nivel basal de glicemia por encima de 125 mg/dl predijo un porcentaje de transformación hemorrágica mayor del 10%, mientras que un nivel de glicemia basal menor de 125 mg/dl se asoció con un porcentaje de 4% <sup>(13)</sup>.

La hiperglicemia induce a un estado proinflamatorio y procoagulante lo cual causa una neurotoxicidad directa, incrementa la matriz de la metaloproteínase-9 lo que origina un incremento del edema cerebral secundario al daño celular neuronal. Sin embargo la hiperglicemia puede ser responsable del compromiso de la circulación sanguínea en la penumbra isquémica. La infusión de insulina tiene un efecto opuesto a esto <sup>(14)</sup>.

Se ha demostrado un efecto beneficioso del tratamiento de la hiperglicemia aun cuando los datos de estudios prospectivos y aleatorizados son escasos. Las conductas se basan en informes de consenso extrapolados de pacientes hiperglicémicos con otras patologías <sup>(10)</sup>. El control intensivo de la glicemia en diabetes mellitus tipo I y II reduce el número de complicaciones microvasculares pero no las complicaciones macrovasculares como el ictus <sup>(15)</sup>.

Varios investigadores han demostrado que la terapia con insulina disminuye los efectos deletéreos sobre el sistema nervioso, como disminución de la presión intracraneal, fiebre, convulsiones, polineuropatías y mejores resultados con la fisioterapia a largo plazo <sup>(11)</sup>.

La corrección de la hiperglicemia en terapia endovenosa con insulina, ha demostrado ser de gran seguridad y tolerabilidad para el paciente, durante un evento cerebrovascular, en comparación con las terapias convencionales <sup>(16)</sup>.

Los valores elevados de glicemia en los pacientes con hemorragia cerebral en su ingreso hospitalario, predicen un aumento de la tasa de mortalidad a los 28 días tanto en el estudio realizado por Otero P, y colaboradores, 2003, el comportamiento de la hiperglicemia y la PCR ultrasensible fue similar al compararlos con la escala neurológica de NIHSS tanto al ingreso como al egreso, existiendo una relación estadísticamente significativa entre la severidad del ictus isquémico y la presencia de valores elevados de PCR y glicemia; por lo que este estudio sugiere que la hiperglicemia puede ser un marcador pronóstico de severidad, no solamente una respuesta al daño neurológico, y que constituiría además un predictor independiente para la morbilidad y mortalidad después de un ictus isquémico agudo <sup>(18)</sup>.

Partiendo de tal impacto; la American Heart Association (AHA) recomienda un control adecuado de los valores de glicemia, tanto de la hipoglicemia como la hiperglicemia después de un accidente cerebro vascular <sup>(17)</sup>. Para el manejo precoz del ictus.



En el año 2003 se realizó un estudio experimental en modelos animal y se compararon los valores de glicemia y su efecto sobre la hemorragia cerebral. El tamaño del hematoma fue similar en los 2 grupos y se estableció que el edema cerebral era mayor en los modelos hiperglicémicos (> 300mg/dl), en relación a los euglicémicos <sup>(19)</sup>.

Los estudios más grandes que han analizado la relación entre hiperglicemia y mal pronóstico son los de Bruno y Col.1999.(14) y Moulin y Col, 1997 <sup>(20)</sup>; el primero de ellos corresponde a un análisis de 1259 pacientes enrolados en el TOAST (Trial of ORG in acute Stroke Treatment) donde encontraron una relación directa entre niveles elevados de glicemia al ingreso y mal pronóstico a los tres meses del evento, en pacientes con diagnóstico de infarto cerebral no lacunar; en ellos el chance de mal pronóstico aumentó 22% por cada 100mg/dl de aumento de los niveles de glicemia al ingreso. En el caso de Moulin y colaboradores estudiaron 1.231 pacientes con ictus agudo y demostraron que los niveles elevados de glicemia al ingreso representaban un factor independiente de mal pronóstico.

La hiperglicemia ha sido poco estudiada como factor pronóstico en los pacientes con hemorragia cerebral por lo cual se plantea en este estudio la siguiente interrogante: ¿Cual será el valor pronóstico de la hiperglicemia al ingreso en los pacientes con diagnóstico de Ictus Hemorrágico Intraparenquimatoso, en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Dr. Domingo Luciani, en el período comprendido entre Marzo 2006 – Septiembre 2008?

#### **Hipótesis:**

Determinar el valor pronostico de la hiperglicemia en la fase aguda de los pacientes que cursan con una hemorragia cerebral primaria espontánea, nos permitirá aproximarnos al diseño de estrategias terapéuticas para el control de la misma y por ende la mejoría del pronóstico de los pacientes.

#### **Objetivos :**

1. Evaluar el valor pronóstico de la hiperglicemia al ingreso en los pacientes con Ictus Hemorrágico Intraparenquimatoso midiendo la gravedad según la Escala de

NIHSS, y su correlación con los niveles de glicemia.

2. Evaluar el grado de discapacidad de los pacientes con Ictus Intraparenquimatoso según la escala de Rankin, a su egreso y su correlación con los niveles de glicemia.
3. evaluar la relación de la hiperglicemia con las complicaciones intrahospitalarias de esos .
4. Evaluar el rol de la hiperglicemia en relación a la mortalidad.

#### **Métodos:**

El presente es un estudio de tipo correlacional, no experimental, de cohorte histórica; realizado durante el período comprendido entre Marzo 2006-Septiembre 2008, en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani”.

Los pacientes con Ictus Agudo fueron ingresados al Hospital por el Servicio de Medicina Interna siendo hospitalizados en la Unidad de Ictus o en la Sala General de Hospitalización. La evaluación inicial de todos los pacientes incluyó la realización de la historia clínica y la ficha del Programa Ictus la cual incluye datos de identificación, factores de riesgo, antecedentes, exámen físico, escala de NIHSS, diagnósticos, tipo de ictus, territorio afectado, Fecha de ingreso, exámenes de laboratorio, electrocardiograma y hallazgos de la tomografía axial computarizada de cráneo sin contraste incluido el cálculo del tamaño del hematoma ( $\text{Volumen de Hematoma (cc)} = A*B*C/2$  A: diámetro horizontal del hematoma; B: diámetro vertical; C: profundidad en números de cortes). Para el momento del egreso se registra en esta misma ficha el Rankin, las complicaciones que presentó el paciente durante la hospitalización, el tipo de egreso y la mortalidad. Estos datos fueron transcritos a la base del sistema de Registro Ictus de nuestro centro. En algunos casos donde no fue registrado el volumen del hematoma se revisó la Historia Clínica del paciente o se solicitó el estudio al paciente vía telefónica y posteriormente se revisó y calculó el mismo.

La información recolectada, fue ingresada a un

---

## VALOR PRONÓSTICO DE LA HIPERGLICEMIA DE INGRESO

instrumento diseñado para tal fin y el cual contenía los siguientes datos: edad, sexo, niveles de glicemia al ingreso, volumen del hematoma y su ubicación, puntuación de Escala de NIHSS al ingreso, puntuación de la Escala de Rankin al egreso, antecedentes de diabetes, complicaciones neurológicas y sistémicas asociadas. Posteriormente fueron analizados los resultados y elaboradas las conclusiones.

El universo estuvo conformado por todos los pacientes incluidos en el sistema de registro por el Programa Ictus del Servicio de Medicina Interna del Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani" en el período comprendido desde Marzo 2006 - Septiembre 2008.

La muestra estuvo conformada por pacientes con diagnóstico de Ictus Hemorrágico Intraparenquimatoso, incluidos en el Sistema de Registro del Programa Ictus del Servicio de Medicina Interna del Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani" en el período comprendido desde Marzo 2006 - Septiembre 2008.

### **Criterios de Inclusión:**

Todo paciente con edad igual o mayor a 18 años, con diagnóstico clínico de Ictus Hemorrágico Intraparenquimatoso, confirmado por TC de Cráneo, evaluado y registrado por el Programa Ictus del Servicio de Medicina Interna del Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani", en el período comprendido entre Marzo 2006 - Septiembre 2008.

### **Criterios de Exclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de Ictus previo y secuelas neurológicas
- Pacientes con diagnóstico de Hemorragia Subaracnoidea Primaria
- Pacientes con Hemorragia cerebral secundaria a traumatismos craneoencefálicos y/o tumores
- Pacientes con enfermedad sistémica incapacitante.

### **Análisis Estadístico:**

Se calculó la media y la desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las varia-

bles nominales se calculó sus frecuencias y sus porcentajes.

Los contrastes de las variables nominales para tablas de contingencia 2 x 2 se basó en la prueba exacta de Fisher; en el caso de tablas de contingencias de más de 2 filas y más de 2 columnas se utilizó la prueba chi-cuadrado de Pearson, se aplicó corrección de continuidad en los casos donde las celdas tenían un valor menor a 5.

En el caso de las variables continuas se aplicó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. En el caso de más de tres categorías se aplicó la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis. Se consideró un valor significativo si  $p < 0,05$ . Los datos fueron analizados con SPSS 14.0.

### **Resultados:**

Desde el 06 de Marzo del 2006 al 30 de Septiembre del 2008 fueron incluidos en el Registro del Programa Ictus un total de 984 pacientes, de los cuales 894 tenían un diagnóstico confirmado de Ictus Agudo y los 90 restantes tuvieron otros diagnósticos.

De los 894 casos con Ictus Agudo, 240 (27%) eran hemorrágicos. De este último grupo fueron considerados sólo 233 pacientes para estudio, debido a un registro insuficiente en 7 de ellos.

El promedio de edad del grupo estudiado fue de  $62,28 \pm 14,2$  años con un rango entre 18 y 96 años. La mayoría de los sujetos estudiados presentaban valores de glicemia al ingreso mayores a 110 mg/dl, 133 pacientes (57,1%) y un 42,9% se encontraban normoglicémicos. De los 233 pacientes 131 (56,2%) pertenecían al género masculino y 102 (43,8%) al femenino, de los cuales se encontraban hiperglicémicos 77 (57,9%) y 56 (42,1%) respectivamente. Los pacientes con diagnóstico previo de Diabetes Mellitus representaron solo el 10,3% de la muestra, encontrándose en hiperglicemia al ingreso solo 15 de ellos, es decir, 11,3%. (Tabla 1)

En relación a las características tomográficas, se evidenció que la asociación entre volumen del hema-

**Tabla 1. Características de los pacientes con Ictus Hemorrágico Intraparenquimatoso en relación a sus Niveles de Glicemia**

Variables	Hiperglicemia		P
	Si	No	
N	133	100	-
Edad	62,9 ± 13,9	61,4 ± 14,6	
Sexo			0,595
Masculino	77 (57,9%)	54 (54,0%)	
Femenino	56 (42,1%)	46 (46,0%)	
Diabetes	15 (11,3%)	9 (9,0%)	0,666

toma e hiperglicemia no fue estadísticamente significativa, tanto para el grupo de pacientes con lesión ubicada en fosa cerebral anterior y media como para el grupo con lesión en fosa cerebral posterior, evidenciando variaciones en cada grupo sin ninguna tendencia; cabe destacar que hubo un subregistro en el volumen del hematoma en 12 pacientes del programa de la Unidad de Ictus. (Tablas 2 y 3).

**Tabla 2. Relación entre Volumen del Hematoma y presencia de Hiperglicemia en pacientes con Ictus Hemorrágico de Fosa Anterior y Media**

Volúmenes	Con hiperglicemia			Sin hiperglicemia		
	N	%	X ± DE	N	%	X ± DE
< 10	16	15,3	141 ± 35	28	30,1	95 ± 12
11-20	26	25	164 ± 52	20	21,5	91 ± 12
21-29	16	15,3	158 ± 38	10	10,8	98 ± 9
> 30	46	44,2	167 ± 57	35	37,6	96 ± 9
Total	104	100	-	93	100	-

Chi2 = 1,144 (p = 0,767) solo para la tabla de contingencia  
X ± DE: media ± desviación estándar

Por otra parte las imágenes tomográficas revelaron que 88 (37,8%) de los pacientes presentaron edema cerebral, de los cuales 55 (62,5%) se encontraban hiperglicémicos al ingreso. La extensión ventricular estuvo presente solo en 28 pacientes (12%) (Tabla 4).

La ubicación más frecuente del hematoma se

**Tabla 3. Relación entre Volumen del Hematoma y presencia de Hiperglicemia en pacientes con Ictus Hemorrágico de Fosa Posterior.**

Volúmenes	Con hiperglicemia			Sin hiperglicemia		
	N	%	X ± DE	N	%	X ± DE
< 5	1	5,9	271	1	14,3	85
> 5	16	94,1	159 ± 45	6	85,7	92 ± 17
Total	17	100	-	7	100	-

X ± DE: media ± desviación estándar.

Chi2 = 0,458 (p = 0,498) solo para la tabla de contingencia

**Tabla 4. Presencia de Edema Cerebral, Extensión Ventricular e Hiperglicemia**

Variables	Hiperglicemia		P
	Si	No	
Edema	55 (41,4%)	33 (33,0%)	0,244
Extensión ventricular	16 (12,0%)	12 (12,0%)	1

observó en el lóbulo parietal, representando los ganglios basales el mayor número de pacientes con 61,37%, agregándose 12,44% para lesiones en el resto del lóbulo; seguido por los hematomas de localización multilobar con 10,72% (Tabla 5).

**Tabla 5. Pacientes con Ictus Hemorrágico Intraparenquimatoso según Ubicación del Hematoma**

Ubicación	N	%
Frontal	3	1,28
Parietal	29	12,44
Ganglios Basales	143	61,37
Temporal	9	3,86
Occipital	3	1,28
Tallo	6	2,57
Cerebelo	15	6,43
Multilobar	25	10,72
Total	233	100

Al comparar los valores de glicemia al ingreso de los pacientes no diabéticos con la escala de NIHSS, se observó una relación de mayor grave-

## VALOR PRONÓSTICO DE LA HIPERGLICEMIA DE INGRESO

dad a mayor hiperglicemia en comparación al grupo normoglicémico. Sin embargo esta relación no fue estadísticamente significativa  $P = 0,088$ . (Tabla 6). Tampoco se encontró asociación entre el valor de hiperglicemia y la escala de NIHSS en los pacientes diabéticos (Tabla 7).

**Tabla 6. Escala de NIHSS y presencia de Hiperglicemia en Pacientes No Diabéticos**

NIHSS	Con hiperglicemia			Sin hiperglicemia		
	N	%	X ± DE	N	%	X ± DE
Leve	28	23,7	145 ± 37	28	30,8	95 ± 11
Moderado	36	30,5	147 ± 45	35	38,5	96 ± 10
Grave	54	45,8	162 ± 37	28	30,8	94 ± 12
Total	118	100	-	91	100	-

Chi2 = 4,851 ( $p = 0,088$ ) estimado para la tabla de contingencia

**Tabla 7. Escala de NIHSS y Presencia de Hiperglicemia en Pacientes Diabéticos.**

NIHSS	Con hiperglicemia			Sin hiperglicemia		
	N	%	X ± DE	N	%	X ± DE
Leve	5	23,7	218 ± 81	3	33,3	84 ± 14
Moderado	5	30,5	247 ± 81	4	44,4	88 ± 14
Grave	5	45,8	171 ± 67	2	22,2	97 ± 11
Total	15	100	-	9	100	-

Chi2 = 0,423 ( $p = 0,809$ ) estimado para la tabla de contingencia/ X ± DE ± desviación estándar

Al comparar los valores de glicemia al ingreso de los pacientes no diabéticos con la escala de Rankin modificada, se observó que no hubo relación directamente proporcional; sin embargo se evidenció que el mayor porcentaje de los pacientes del grupo 6 presentaron hiperglicemia (31,4%), con una  $P = 0,452$  (Tabla 8).

En el grupo de diabéticos tampoco se observó relación directa entre el puntaje de la escala de Rankin y el valor de hiperglicemia, sin embargo la mortalidad en el grupo de paciente diabéticos hiperglicémicos fue de 20 % mientras que en el grupo normoglicémico no hubo mortalidad (Tabla 9).

Se observó que hubo mayor número de compli-

**Tabla 8. Relación de la Escala Rankin y Presencia de Hiperglicemia en Pacientes No Diabéticos**

Rankin	Con hiperglicemia			Sin hiperglicemia		
	N	%	X ± DE	N	%	X ± DE
0	1	0,8	219*	0	0	-
1	4	3,4	150 ± 47	6	6,6	89 ± 12
2	18	15,3	142 ± 37	22	24,2	94 ± 9
3	32	27,1	138 ± 25	25	27,5	96 ± 12
4	14	11,9	129 ± 14	10	11	102 ± 7
5	12	10,2	188 ± 63	6	6,6	100 ± 6
6	37	31,4	168 ± 36	22	24,2	91 ± 12
Total	118	100	-	91	100	-

Chi2 = 5,748 ( $p = 0,452$ ) estimado para la tabla de contingencia  
X ± DE: media ± desviación estándar

**Tabla 9. Relación de la Escala Rankin y Presencia de Hiperglicemia en Pacientes Diabéticos.**

RANKIN	Con hiperglicemia			Sin hiperglicemia		
	N	%	X ± DE	N	%	X ± DE
0	0	0	-	0	0	84 ± 14
1	0	0	-	0	0	-
2	3	20	203 ± 76	3	33,3	82 ± 11
3	4	26,7	240 ± 53	5	55,6	96 ± 9
4	2	13,3	251 ± 187	0	0	-
5	3	20	167 ± 62	1	11,1	71
6	3	20	205 ± 68	0	0	88 ± 14
Total	15	100	-	9	100	-

Chi2 = 4,919 ( $p = 0,296$ ) estimado para la tabla de contingencia  
X ± DE: media ± desviación estándar

caciones en el grupo hiperglicémico, siendo las infecciones respiratorias las más frecuentes con una  $P = 0,035$ , seguido de las infecciones urinarias con 5,3% en hiperglicémicos y 3% en normoglicémicos, y trastornos cardíacos en 4,5% y 3% respectivamente.

En la categoría 6 de la escala de Rankin modificada (pacientes fallecidos), encontramos un total de 62 pacientes (26,6%) de los cuales 64,5% presentaron hiperglicemia. La mayoría de esta categoría a su ingreso presentó una puntuación severa de

NIHSS, y predominó en ellos el género femenino (59,6%). Los pacientes hiperglicémicos de esta categoría presentaron mayor edema (75%) y extensión ventricular (12,5%), así como antecedentes de diagnóstico de diabetes mellitus (7,5%). Las complicaciones respiratorias se asociaron con mayor frecuencia al grupo hiperglicémico (30%) La ubicación más frecuente fue en ganglios basales (57,5%) (Tabla 10).

<b>Tabla 10. Relación de la Presencia de Hiperglicemia con los parámetros estudiados en pacientes con Rankin 6.</b>			
Variables	Hiperglicemia		P
	Si	No	
N	40	22	-
Edad	68,1 ± 14,5	61,9 ± 19,8	0,106
NIHSS	21 ± 6	23 ± 5	0,258
Sexo			0,177
Masculino	19 (47,5%)	6 (27,3%)	
Femenino	21 (52,5%)	16 (72,7%)	
Diabetes	3 (7,5%)	0 (0,0%)	0,546
Edema	30 (75,0%)	20 (90,9%)	0,185
Extensión ventricular	5 (12,5%)	0 (0,0%)	0,151
Complicaciones			
Cardiacas	1 (2,5%)	1 (4,5%)	1
Respiratorias	12 (30,0%)	1 (4,5%)	0,023
Piel	1 (2,5%)	0 (0,0%)	1
Urinarias	1 (2,5%)	0 (0,0%)	1
Digestivas	1 (2,5%)	0 (0,0%)	1
THE	2 (5,0%)	0 (0,0%)	0,535
Convulsiones	0 (0,0%)	0 (0,0%)	N/A
Sepsis	2 (5,0%)	0 (0,0%)	0,535
Medicamentosas	1 (2,5%)	0 (0,0%)	1

Valores continuos expresados como media ± desviación estándar

### Discusión:

Las enfermedades cerebrovasculares están asociadas a un alto porcentaje de mortalidad y discapacidad funcional, en especial la hemorragia cerebral espontánea, la cual representando tan solo

entre 9 y 15% de incidencia, conlleva a una tasa de mortalidad alrededor del 50%. En nuestro estudio evidenciamos que tanto la incidencia del Ictus Hemorrágico como la mortalidad fueron de 27%.

La presencia de Hiperglicemia en Ictus Isquémico se ha responsabilizado del incremento del tamaño del infarto y edema cerebral, así como del porcentaje de transformación hemorrágica <sup>(21)</sup>. A pesar de que esta asociación no ha sido dilucidada en pacientes con hemorragia intraparenquimato-sa, en éste estudio, un alto porcentaje de pacientes que presentaron edema cerebral, cursaban con hiperglicemia.

Capes y col. en el 2001 realizaron un metaanálisis de 32 estudios donde evaluaron la asociación entre hiperglicemia en las primeras 24 horas del ictus en general, mortalidad y discapacidad de los pacientes; observando en 12 estudios que en los pacientes no diabéticos la hiperglicemia triplicaba el riesgo de muerte al primer mes, no así en los pacientes diabéticos. En 4 de éstos estudios se analizó por separado la mortalidad en ictus isquémico y hemorrágico, observando que en pacientes con infarto se mantenía la relación previa, no influyendo ésta en pacientes con hemorragia. En 8 de los estudios se correlacionó la hiperglicemia y discapacidad funcional a los 6 meses encontrándose relación entre ellos <sup>(22)</sup>. En nuestra investigación, al comparar los valores de hiperglicemia al ingreso de los pacientes no diabéticos con la escala de discapacidad de Rankin, se observó que no hubo relación directamente proporcional, sin embargo se evidenció que el mayor porcentaje de los pacientes fallecidos presentaron hiperglicemia. En el grupo de diabéticos tampoco se observó relación directa entre la discapacidad y el valor de hiperglicemia, pero la mortalidad en el grupo de pacientes diabéticos hiperglicémicos fue veinte veces mayor que en los normoglicémicos.

En el estudio realizado por Mezquia y col. <sup>(23)</sup>, se relacionaron los niveles de glicemia con el estado neurológico de los pacientes con ictus agudo al egreso, encontrando que niveles de glicemia elevados por encima de 200 mg/dl estaban relacionados con la probabilidad de morir en la forma isquémica.



---

## VALOR PRONÓSTICO DE LA HIPERGLICEMIA DE INGRESO

ca de la enfermedad cerebrovascular, no así con la forma hemorrágica.

Cuando comparamos los niveles de hiperglicemia de nuestra muestra al ingreso con la severidad del ictus hemorrágico intraparenquimatoso mediante la escala de NIHSS no observamos significancia estadística; sin embargo se observó una marcada tendencia de incremento de la gravedad a mayor valor de hiperglicemia en pacientes no diabéticos; tal asociación no estuvo presente en el grupo de diabéticos. Esto podría ser explicado por una tendencia a menor uso de insulina en el primer grupo de pacientes o a que los mismos presenten un grado de severidad mayor, para llegar a niveles de glicemia similares.

Se han realizado asociaciones entre hiperglicemia y mal pronóstico de los pacientes con ictus agudo, difiriendo en la hipótesis de causalidad vs casualidad (reactiva). El estudio realizado por Boysen y col. <sup>(24)</sup>, incluyó 445 pacientes no diabéticos ingresados en las primeras 6 horas del ictus, y midieron la glicemia en 2 ocasiones. Se encontró que tanto la mortalidad a los 7 días como el mal pronóstico a los 3 meses se correlacionaban con los valores de glicemia en la primera y segunda medición, planteando que la hiperglicemia en pacientes con mal pronóstico es secundaria al stress del evento. Parsons <sup>(25)</sup>, en el mismo año, realizó una correlación entre hiperglicemia e ictus hemorrágico demostrando que la hiperglicemia aumenta la producción cerebral de lactato y favorece la transformación de la *penumbra isquémica* en tejido necrótico.

En hemorragia cerebral se han constatado otros predictores de mal pronóstico, como tamaño del hematoma, extensión ventricular, hidrocefalia, edad del paciente y puntuación en escala de Glasgow al ingreso <sup>(3)</sup>. El presente estudio introduce la utilización de la escala de NIHSS como medidor de gravedad en Ictus Hemorrágico Agudo, que hasta ahora se ha venido usando para evaluar la gravedad de los pacientes con Ictus Isquémico.

La hiperglicemia deteriora la inmunidad celular específica e inespecífica, produce defectos en la

adhesión y migración de polimorfonucleares, disminuye la actividad fagocitaria de los monocitos y produce menor respuesta proliferativa de los linfocitos <sup>(26)</sup>, lo que condiciona el desarrollo de mayor número de infecciones. Esto probablemente determinó la mayor tasa de infecciones en nuestro estudio.

### Conclusiones:

Se observó una correlación directamente proporcional entre los niveles de hiperglicemia y las puntuaciones de la escala de NIHSS, no significativa estadísticamente. No se observó una correlación directamente proporcional entre los niveles de hiperglicemia al ingreso y las puntuaciones de la escala Rankin al egreso. La mortalidad (Rankin 6) fue mayor en el grupo hiperglicémico que en el normoglicémico; resaltando que en los pacientes diabéticos hiperglicémicos fue veinte veces mayor que en los normoglicémicos. Niveles elevados de glicemia se relacionaron con mayor edema cerebral en pacientes con diagnóstico de Ictus Hemorrágico Intraparenquimatoso. La hiperglicemia constituye un marcador de mal pronóstico intrahospitalario de los pacientes con Ictus Hemorrágico Intraparenquimatoso, debido a su asociación con el alto índice de complicaciones infecciosas.

### Referencias:

1. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo 2003. [http://www.who.int/whr/2003/en/Facts\\_and\\_Figures-es.pdf](http://www.who.int/whr/2003/en/Facts_and_Figures-es.pdf)
2. Racca Velasquez F., Alsina A., Linares R. Aplicación del "Intracerebral Hemorrhage Score" para la hemorragia supratentorial espontánea. Revista de Medicina Interna. Sociedad de medicina interna de Buenos Aires 2007; 117-25.
3. Gracia R.M, Arraez V., Porta I., Pont T. Hemorragia intracerebral espontánea: tratamiento médico y monitorización. En: Ars Médica. El paciente neurocrítico. 2006. p. 255- 71.
4. Wade S, Johnston S, Easton J. Enfermedades cerebrovasculares. En: Interamericana Mc Graw Hill. Harrison: principios de medicina interna 16a edición, Vol II, 2006: 2609-33.
5. Del Brutto O. Neuroprotección no farmacológica en el manejo de pacientes con ictus agudo. Ecuador 2003.
6. Hereira J, Troccoli M, Zambrano C, De Freitas J, Díaz F, Hernández J, Mendoza M, et al. Unidad de Ictus. Medicina Interna (Caracas) 2004; 20:11-17.
7. Frontera J, Fernández A, Schmidt M, Schumacher C, Wartenberg K, Hyperglycemia after SAH Predictors, associated complications, and impact on outcome. Stroke. 2006; 37: 199-203.
8. Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, Lepisto P, Laakso M, Kuusisto J. The Metabolic Syndrome predicts incident stroke. Stroke. 2008; 39: 1078- 1083.
9. Feigin V, Anderson N, Rinkel G, Algra A, Gijn J, Bennett D. Corticosteroids in patients with hemorrhagic stroke. Stroke,

- 2006; 37: 1344-1345.
10. Michael T. McCormick, Keith W. Muir, Christopher S. Gray, Matthew R. Walters. Management of Hyperglycemia in Acute Stroke. How, When, and for Whom? *Stroke*. 2008;39:2177.
  11. Suarez José. Does Hyperglycemia contribute to secondary injury in subarachnoid hemorrhage?; *Stroke*, 2006;37:8-19.
  12. Troccoli M, Segal J. Prevención de la enfermedad cerebrovascular. *Gaceta medica de Caracas*.1995;103:21-26.
  13. Bruno A, Kent T, Coull B, Shankar R, Saha Ch, Becker K. Treatment of Hyperglycemia in Ischemic Stroke. *Stroke*, 2008. 39: 384-389.
  14. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998. 352: 837-53.
  15. Garg R, Chaudhuri A, Munschauer F, Dandona P. Hiperglycemia, Insulin, and acute ischemic stroke, *Stroke*. 2006; 37: 267-73.
  16. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Adults 2007. *Stroke*. 2007; 38:2001-23.
  17. Otero P, Otero A, Wilson M, Montes de Oca I. Marcadores inflamatorios y bioquímicos de la evolución del ictus isquémico agudo. *Medicina Interna(Caracas)*. 2003; 19:48-55.
  18. Song E, Chu K, Jeong S, Jung K, Kim S, Kim M, et al. Hyperglycemia exacerbates brain edema and perihematomal cell death after intracerebral hemorrhage stroke. *Stroke*; 2003;34: 2215-20
  19. Moulin T, Tatu L, Crepin-Leblond T. The Besacon stroke registry: an acute stroke registry of 2500 consecutive patients. *Eur Neurol* 1997; 38: 10-20.
  20. Brito M. Índices pronósticos del ictus isquémico agudo. *Medicina Interna(Caracas)*. 2003;19:121-126.
  21. Sarah E. Capes, Dereck Hunt, Klas Malmberg, Parbeen Pathak, Hertz C. Gerstein. Stress Hyperglycemia and Prognosis of Stroke in Nondiabetic and Diabetic Patients A Systematic Overview. *Stroke*.; 2001;32:2426.
  22. Mezquia N, Alvarez L, Fernandez E. Hiperglicemia y creatinina elevada como factores de mal pronóstico en la enfermedad cerebrovascular. *Terapia Intermedia Clínica*. 2007: 289-333.
  23. Christensen H, Boysen G. Blood glucose increases early after stroke onset: a study on serial measurements of blood glucose in acute stroke. *Europa Journal Neurology*: 2002; 9:297-301.
  24. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, et al. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome. A magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Annales Neurology*: 2002;52:20-28.
  25. <http://www.escuela.med.puc.cl/paginas/cursos/tercero/integrado-tercero/ApFisiopSist/nutricion/NutricionPDF/Complicacionesagudas.pdf>.

## Relación entre los niveles de lipoproteínas y la circunferencia abdominal\*

Kin Wuai Leung Wong, Natali González, Carlos Boccardo\*\*

### Resumen:

**Objetivos:** Evaluar la relación entre las concentraciones de lípidos y la circunferencia abdominal en adultos. **Métodos:** Estudio caso-control, realizado entre Agosto 2007 hasta Agosto 2008, en pacientes adultos que acudieron al Hospital Vargas de Caracas. Se empleó para el diagnóstico del perfil lipídico mediante métodos enzimáticos. Se dividió la muestra así: grupo de estudio: pacientes con circunferencia abdominal mayor de 90 y 80 cms para hombres y mujeres respectivamente; grupo control con circunferencia abdominal menor de 90 y 80 cms para hombres y mujeres. Se calculó la proporción de pacientes con dislipidemia en cada grupo y se compararon por la prueba del Chi cuadrado con corrección de Fisher. Se calcularon los promedios y valores de cada uno de los lípidos para cada grupo de pacientes y se compararon con la prueba T. **Resultados:** Se estudiaron 98 pacientes de ambos sexos, La variable HDL estudiada resultó significativa al comparar los cuatro grupos ( $P= 0,0028$ ), siendo el grupo de mujeres con circunferencia Abdominal menor o igual a 80 centímetros el Promedio más alto. La variable Triglicéridos, estudiada al comparar los cuatro grupos de estudio, en relación con los niveles de circunferencia Abdominal según los valores patrones establecidos, fue significativa ( $P=0,01$ ). La tensión arterial diastólica obtuvo

significancia estadística ( $P= 0,0000$ ), igualmente la Sistólica ( $P= 0,0006$ ) mm Hg, al ser comparada con los cuatro grupos estudiados, y el mayor promedio fue en los hombres con circunferencia abdominal mayor de 90 centímetros tanto para la diastólica como para la sistólica. **Conclusiones:** No se encontró asociación entre los niveles de lipoproteínas y obesidad abdominal. La presión arterial diastólica está asociada a la obesidad abdominal.

**Palabras clave:** Obesidad abdominal, Dislipidemia

### Abstract:

**Objective:** to evaluate the relationship between seric lipid levels and abdominal circumference **Methods:** Case-control, study done during the period August 2007-August 2008, in ambulatory patients of the Hospital Vargas, Caracas, Venezuela. Enzymatic assays were used for the seric measurements of cholesterol, glycemia and TSH. We divided the sample in two groups: one study group with abdominal circumference greater de 80 and 90 cm (men and women) and a control group with abdominal circumference smaller than de 80 and 90 cm respectively. The proportion of patients with dyslipidemia was calculated in each group. And compared through Chi Square test corrected by Fisher. Average for each group of lipids were calculated and compared by T test. **Results:** We studied 98 patients of both genders, HDL-cholesterol was significant when the four groups were compared ( $P= 0,0028$ ), and the group of women with an abdominal circumference smaller of 80 o less cm a 80 centímetros had the highest

\* Trabajo Especial de Grado presentado en las Jornadas de Egresandos de la SVMI, Nov 2008.

\*\* Departamento de Medicina, Hospital Vargas, Universidad Central de Venezuela.

average. Triglycerides in relation with abdominal circumference also showed a significant relationship ( $P=0,01$ ). Diastolic blood pressure also had statistical significance ( $P= 0,0000$ ), as did systolic BP Sistólica ( $P= 0,0006$ )mmHg, when compared in all groups, with the highest value in men with abdominal circumference greater than 90 cm. **Conclusions:** No association was found between levels of lipoproteins entre los niveles de lipoproteínas and abdominal obesidad. Diastolic BP was associated with abdominal obesity.

**Key words:** Abdominal obesity, Dyslipidemia.

### Introducción:

La obesidad ha sido reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una enfermedad crónica caracterizada por aumento de la grasa corporal asociada a riesgo para la salud <sup>(1)</sup>.

Estudios en diferentes países han constatado la asociación entre obesidad y determinado patrón de distribución del tejido adiposo con otros factores de riesgo como hipertensión arterial (HTA), dislipidemia y diabetes mellitus (DM), en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares <sup>(2,3)</sup>.

En las últimas décadas se ha observado el incremento de anormalidades en los lípidos en personas jóvenes, relacionados en algunos de los casos a regímenes de dieta con alto contenido en grasas saturadas y carbohidratos; éstos aunado al sedentarismo explica el ascenso en el número de pacientes con enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular (ECV) <sup>(4)</sup>.

Esta asociación entre determinado patrón de distribución de la grasa corporal y los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas, parece mantenerse aunque no se trate de una población obesa, demostrando que la cantidad de tejido adiposo y su distribución corporal tienen efectos independientes como factores de riesgo de estas enfermedades <sup>(5)</sup>.

En el Hospital Vargas de Caracas (HVC) no se han realizado estudios que demuestren la relación entre las concentraciones de lípidos y la circunfe-

rencia abdominal en adultos, a pesar de ser considerado un problema frecuente en los pacientes que acuden a la consulta externa de medicina interna.

La obesidad es un estado de exceso de masa de tejido adiposo. Su prevalencia en los países desarrollados va en incremento <sup>(6)</sup>, y es un problema importante de salud pública. Se calcula que 97 millones de americanos tienen sobrepeso u obesidad. Afecta en todas las edades y tanto en el sexo masculino como femenino, siendo un 60% y 50% de la población adulta masculina y femenina, respectivamente, obesos o con sobrepeso <sup>(7)</sup>.

Se están empezando a conocer las vías moleculares que regulan el balance de energía, pero las causas de la obesidad siguen siendo desconocidas <sup>(8)</sup> y se conocen factores de riesgo para la obesidad como genética, cultura occidental, sedentarismo, dietas altas en grasa saturada, ejercicio, consumo de alcohol.

Existen dos patrones de distribución del tejido adiposo, la grasa intraabdominal y subcutánea abdominal (también conocida como androide, obesidad en manzana u obesidad central) y la grasa subcutánea de los glúteos y las extremidades (conocida como ginecoide u obesidad en pera), teniendo la primera, mayor importancia desde el punto de vista de la morbilidad y la mortalidad <sup>(6,8)</sup>.

El método más utilizado para la determinación de obesidad es el índice de masa corporal (IMC), que es igual al peso/talla<sup>2</sup> (expresado en kg/m<sup>2</sup>) y estudios epidemiológicos a gran escala indican que la morbilidad por todas las causas, de tipo metabólico y de tipo cardiovascular, comienza a aumentar cuando el IMC alcanza la cifra de 25 kg/m<sup>2</sup> o más <sup>(8)</sup>. Para establecer la diferencia entre la obesidad androide o ginecoide, se determina el índice cintura/cadera, cuyo valor mayor de 0.9 en la mujer y mayor de 1.0 en el hombre, se relaciona con aumento de la morbilidad y mortalidad. La circunferencia abdominal es otro método para determinar la obesidad central y predecir mortalidad cardiovascular. Hay estudios que han determinado el valor equivalente de dichos métodos en la predicción de riesgo metabólico relacionado a la obesidad <sup>(8-11)</sup>.

## RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE LIPOPROTEINAS Y LA CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL

La obesidad tiene importantes efectos adversos sobre la salud y muchos trastornos están asociados a la misma como resistencia a la insulina, DM, HTA, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, ECV, hipoventilación, síndrome de Pickwick, apnea del sueño, cáncer, litiasis vesicular, colecistitis, hígado graso, tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa, osteoartritis, reflujo gastroesofágico, acantosis nigrans e hiperlipidemias <sup>(7,8)</sup>.

La hiperlipidemia, en particular la hipercolesterolemia, es el mayor factor de riesgo modificable para aterosclerosis y enfermedad cardiovascular, incluyendo enfermedad arterial coronaria. Estudios epidemiológicos predicen que por cada reducción de 1% del nivel de LDL hay una reducción de 1 – 1.5% del riesgo de evento cardiovascular <sup>(12)</sup>. La obesidad, sobre todo de tipo abdominal, se vincula con un perfil lipídico aterógeno, con aumento de la LDL, VLDL, triglicéridos, y disminución de la HDL <sup>(8)</sup>.

Previamente se utilizaba la medición del IMC e índice cintura/cadera, propuesto por la OMS en 1998, como uno de los criterios diagnósticos del síndrome metabólico; en la actualidad se pueden observar muchas modificaciones de los criterios dándole importancia la determinación de la obesidad abdominal a través de la medición de la circunferencia abdominal. A continuación se muestran los cambios de criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico propuestos por las diferentes organizaciones ver tablas del 1 al 5 <sup>(1)</sup>.

En el año 2005, la Federación Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation, IDF) hizo énfasis en la presencia de la obesidad abdominal como uno de los criterios diagnósticos del síndrome metabólico, además de definir el origen étnico para la determinación de las medidas de circunferencia abdominal. Por tanto, según el origen étnico, las medidas establecidas son las siguientes <sup>(13-15)</sup>:

En la actualidad hay numerosos estudios epidemiológicos que demuestran la relación entre obesidad y alteraciones de las lipoproteínas plasmáticas aunado a riesgo metabólico y cardiovas-

**Tabla 1. World Health Organization (OMS) 1998**

Glucosa en ayunas	> 110 mg/dL
Prueba tolerancia glucosa	> 200 mg/dL
Índice C/C	> 0.9 (hombres) > 0.85 (mujeres)
IMC	> 30 kg/m <sup>2</sup>
HDL	< 35 mg/dL (hombres) < 39 mg/dL (mujeres)
Triglicéridos	> 150 mg/dL
Presión Arterial	> 140/90 mmHg

**Tabla 2. European Group for Study of Insulin Resistance (EGIR) 1999**

Resistencia insulina	Insulina plasmática > 75 percentil
Circunferencia abdominal	> 94 cm (hombres) > 80 cm (mujeres)
HDL	< 39 mg/dL
Triglicéridos	> 150 mg/dL
Presión Arterial	> 140/90 mmHg

**Tabla 3. The National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP III) 2001**

Glucosa en ayunas	> 110 mg/dL
Circunferencia abdominal	> 102 cm (hombres) > 88 cm (mujeres)
HDL	< 40 mg/dL (hombres) < 50 mg/dL (mujeres)
Triglicéridos	> 150 mg/dL
Presión Arterial	> 130/85 mmHg

**Tabla 4. American Heart Association (AHA) 2005 (Modificación del ATP III)**

Glucosa en ayunas	> 100 mg/dL
Circunferencia abdominal	> 90 cm (hombres) > 80 cm (mujeres)
Presión sistólica	> 130 mmHg
Presión diastólica	> 85 mmHg



**Tabla 5. International Diabetes Federation (IDF) 2005 Circunferencia abdominal según origen étnico (modificación del ATP III)**

Europa	> 94 cm (hombres) > 80 cm (mujeres)
China y Sur Asiático	> 90 cm (hombres) > 80 cm (mujeres)
Japón	> 85 cm (hombres) > 90 cm (mujeres)
América central y Suramérica	> 90 cm (hombres) > 80 cm (mujeres)

cular <sup>(16-23)</sup>, y con cambios en la circunferencia abdominal que afectan el riesgo cardiometabólico <sup>(24)</sup>; pero en personas sin obesidad su relación con los niveles lipídicos ha sido menos estudiada <sup>(20)</sup>.

El presente trabajo tiene como finalidad determinar la relación entre la circunferencia abdominal en adultos de uno u otro sexo, con los niveles de lipoproteínas plasmáticas.

#### Hipótesis:

Los pacientes con circunferencia abdominal mayor de 90 y 80 cms para hombres y mujeres respectivamente tendrán concentraciones elevadas de lípidos.

#### Objetivos:

- 1.- Determinar la relación entre las concentraciones de lípidos y la circunferencia abdominal en adultos de uno u otro sexo, a través de determinar los niveles de colesterol total, HDL, LDL y Triglicéridos, medición de la circunferencia abdominal, detección de hipotiroidismo e intolerancia a carbohidratos.
- 2.- Comparar los niveles de lipoproteínas con la circunferencia abdominal en hombres y mujeres.

#### Métodos:

Se llevó a cabo un estudio de tipo casos y controles, el cual se realizó entre el mes de Agosto del año 2007 hasta Agosto del año 2008, en todos los pacientes adultos que acudieron al HVC a la consulta externa del servicio de Medicina 3. A los pacientes que aceptaron ingresar al estudio se les

realizó una encuesta para la recolección de datos y se les explicó la importancia de realizar el estudio. Se empleó para el diagnóstico la determinación de Colesterol total, HDL, LDL, Triglicéridos, Glucosa y TSH, mediante métodos enzimáticos comerciales: COLESTAT® enzimático AA, HDL COLESTEROL® monofase AA plus, GLICEMIA enzimática AA® y AXSYM® SYSTEM Ultrasensitive hTSH II.

#### Muestra:

La muestra estuvo constituida por 89 pacientes de uno u otro sexo con edades comprendidas entre 18 y 50 años de edad, que expresaron su consentimiento informado para la inclusión en el estudio. Se dividió la muestra en 2 grupos: Un grupo de 30 pacientes con circunferencia abdominal menor de 90 y 80cms en hombres y mujeres respectivamente y, otro grupo de 59 pacientes con circunferencia abdominal mayor de 90 y 80cms para hombres y mujeres respectivamente.

Se calculó esta muestra basada en una relación 2:1, estimando que 5% de los pacientes constituidos por el primer grupo y 30% de los pacientes del segundo grupo presenten dislipidemia, con un 95% de confianza y un poder de 80%.

#### Criterios de inclusión:

Pacientes en edades comprendidas entre 18 y 50 años, con circunferencia abdominal mayor de 90 y 80cms para hombres y mujeres respectivamente.

#### Criterios de exclusión:

Individuos con DM, mujeres embarazadas, los que consumen medicamentos que alteren el metabolismo de los carbohidratos y lípidos y aquellos con diagnósticos de cualquier otra enfermedad que altere el metabolismo de los lípidos y los carbohidratos.

#### Metodología:

**1.1.- Técnica de medición de la circunferencia abdominal:** Se utilizó una cinta métrica flexible, inextensible, milimetrada, con un ancho no mayor de 5mm. Estando el paciente de pie, se pasó la cinta alrededor del abdomen, 1 cm aproximadamente por

## RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE LIPOPROTEINAS Y LA CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL

encima de la cresta iliaca y se realizó la lectura a nivel del ombligo.

**1.2.- Preparación de la muestra de suero:** Se tomaron 5cc de sangre venosa en la vena antecubital después de 14 horas de ayuno. La muestra se colocó en un tubo de ensayo sin anticoagulante. Se esperó que la sangre coagulara durante 10 minutos a temperatura ambiente y se centrifugó a 1000 rpm durante 15 minutos. Se aspiró cuidadosamente el suero y se colocó en un tubo estéril debidamente tapado. Las muestras de suero fueron trasladadas al Laboratorio Central del HVC.

Las muestras se congelaron a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta realizar la determinación de niveles de Colesterol total, HDL, LDL, Triglicéridos, Glucosa y TSH.

**1.3.-Determinación de perfil lipídico:** Para la determinación cuantitativa de Colesterol total, HDL, LDL y Triglicéridos se utilizó el producto comercial COLESTAT® enzimático AA. Valores de referencia para el HDL:(Tabla 6).

Tabla 6. Determinación de perfil lipídico. Valores para el HDL		
	Hombres	Mujeres
Riesgo menor	>50mg/dL	> 60mg/dL
Riesgo Normal	35 – 50 mg/dL	45 – 60 mg/dL
Riesgo elevado	< 35mg/dL	< 45 md/dL

Cálculos para la determinación cuantitativa de LDL-colesterol:  $\text{VLDL} = \text{Triglicéridos} / 5$ .

$$\text{LDL}_{\text{COLESTEROL}} = \text{Colesterol total} - (\text{VLDL} + \text{HDL})$$

Determinación cuantitativa de Triglicéridos:

Valores de referencia

Hombres: 40 – 160 mg/dL

Mujeres: 35 – 165 mg/dL

**1.4.- Determinación cuantitativa de glucosa .**

**Valores de referencia:** Suero ó plasma: 60 – 110 mg/dl = 3,33 – 6,10 mmol/L.

### 1.5.- Determinación cuantitativa de hormona estimulante del tiroides (TSH):

Para la determinación de TSH se utilizó el producto comercial AXSYM® SYSTEM Ultrasensitive hTSH II.

### Análisis estadístico:

Los datos recopilados fueron procesados mediante las siguientes fases: codificación, resumen y procesamiento de variables cuantitativas y cualitativas, utilizando Tabla Excel de Microsoft Office 2003. Se calculó la proporción de pacientes con dislipidemia en cada grupo y se compararon con la prueba del Chi cuadrado con corrección de Fisher según fue necesario para el análisis de las variables cualitativas. Se calcularon los promedios y valores de cada uno de los lípidos para cada grupo de pacientes y se compararon con la prueba T. Cuadrado.

### Resultados:

Se estudiaron 98 pacientes de ambos sexos que asistieron a la consulta externa del HVC. La tabla 7 muestra la distribución de los pacientes de acuerdo al género y circunferencia abdominal. El 43,8% de la muestra estuvo representado por mujeres con circunferencia abdominal  $> 80$  cm, 27% por mujeres con circunferencia abdominal de 80 cm, 22,5% por hombres con circunferencia abdominal  $> 90$  cm y el 6,7% restante de hombres con circunferencia abdominal 90 cm. Nueve pacientes fueron excluidos por tener niveles alterados de glicemia y TSH.

La distribución por edad mostró límites entre 17 y 51 años, con un valor promedio de 33,83 años y

Tabla 7. Distribución del grupo de estudio de acuerdo al género y circunferencia abdominal		
GRUPO	Frecuencia	Porcentaje
HD	6	6,70%
HO	20	22,50%
MD	24	27,00%
MO	39	43,80%
Total	89	100,00%

una mediana de 34 años.

El valor promedio de la circunferencia abdominal fue de 88,96 cm con una mediana de 88,96 cm. Para la variable colesterol total, el promedio fue de 165,13 mg/dL con una mediana de 160 mg/dL, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los grupos en estudio. El valor promedio de la variable HDL fue de 43,56 mg/dL con una mediana de 42 mg/dL, resultando significativa al comparar los cuatro grupos ( $p=0,0028$ ), siendo el grupo de mujeres con circunferencia abdominal  $\leq 80$  cm el promedio más alto. Ver Tabla 8 y 9.

La tabla 10 muestra que fue significativa la diferencia entre hombres con circunferencia abdominal  $> 90$  cm con mujeres de circunferencia abdominal  $\leq 80$  cm ( $P=0,00189$ ), los hombres con circunferencia abdominal  $> 90$  cm con mujeres con circunferencia abdominal  $> 80$  cm ( $P=0,0079$ ) y los hombres con circunferencia abdominal  $\leq 90$  cm con mujeres de circunferencia abdominal  $\leq 80$  cm ( $P=0,018$ ). De igual manera fue significativo al estudiar las variables por género, ( $P=0,00027$ ) (ver Tabla 11). Sin embargo no existieron diferencias

cualitativas al comparar grupos de parejas (Tabla 12) y grupos según normalidad por género (Tabla 13).

El valor promedio de LDL fue 100,55 mg/dL con una mediana de 99 mg/dL. La Tabla 8 muestra que no hubo diferencias significativas ( $P=0,24$ ) en la población estudiada con respecto a esta variable. De igual manera no existió diferencias estadísticamente significativas de las variables estudiadas por género ( $P=0,91$ ) (ver Tabla 11). Sin embargo al comparar la distribución de las variables según normalidad por género (Tabla 13) resultó ser estadísticamente significativo ( $P=0,00$ ), esto se explica debido a que la distribución de los valores son muy amplios y por ello se arrastra el promedio y al tener un punto de corte estos valores dejan de ejercer ese efecto.

El promedio de la variable triglicéridos fue de 113,83 mg/dL y la mediana 91 mg/dL, la Tabla 8 compara los cuatro grupos en estudio en relación con los niveles de circunferencia abdominal según los valores patrones establecidos, demostrando que existe una diferencia significativa ( $P=0,01$ ), obteniendo el promedio más alto el grupo de mujeres

**Tabla 8. Valor promedio de las variables cuantitativas estudiadas en población con circunferencia abdominal menor ó igual y mayor que los valores patrones establecidos por género.**

	Hombre circunferencia abdominal $\leq 90$ cms (N = 6)	Hombre circunferencia abdominal $> 90$ cms (N = 20)	Mujer circunferencia abdominal $\leq 80$ cms (N = 24)	Mujer circunferencia abdominal $> 80$ cms (N = 39)	P
Circunferencia Abdominal	X = 70,16 (4,83)	X = 103,6 (10,63)	X = 71,75 (5,28)	X = 94,94 (13)	-----
Colesterol Total	X = 126,83 (8,51)	X = 172,05 (43,76)	X = 167,37 (48,43)	X = 166,10 (26,56)	0,074
Triglicéridos	X = 89,66 (19,96)	X = 167,05 ( )	X = 93,13 (64,43)	X = 103,0 (63,27)	0,0108
HDL Colesterol	X = 33 (14,85)	X = 36,2 (12,60)	X = 48,62 (12,31)	X = 45,69 (12,5)	0,0028
LDL Colesterol	X = 77,16 (19,40)	X = 106,77 (35,06)	X = 97,87 (38,49)	X = 102,60 (27,79)	0,247
TAD	X = 60,33 (7,52)	X = 84,55 (13,93)	X = 69,58 (8,58)	X = 77,84 (11,93)	$<0,00$
TAS	X = 111,66 ( 9,83)	X = 132,13 (21,56)	X = 111,0 ( 10,85)	X = 121,48 (17,89)	$<0,00$
Edad	X = 37,33 (10,68 )	X = 36,35 (9,66)	X = 31(11,62)	X = 37,6 (9,42)	0,299
TSH	X = 1,79 (0,71)	X = 2,07 (0,81)	X = 2,09 (0,90)	X = 1,61 ( 0,64)	0,058
IMC	X = 21,92 (1,53)	X = 30,98 (5,13)	X = 20,82 (2,56)	X = 30,36 (7,27)	-----
Glicemia	X = 81,83 (10,57)	X = 89,3 (9,12)	X = 88,66(9,13)	X = 87,56 (7,69)	0,296

## RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE LIPOPROTEINAS Y LA CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL

**Tabla 9. Variables cuantitativas entre hombres y mujeres con circunferencia abdominal en relación al punto de corte aceptado por género**

	Hombres y Mujeres con circunferencia abdominal > 90 y 80 cm (N = 59)	Hombres y Mujeres con circunferencia abdominal ≤ 90 y 80 cm (N = 30)	p
Circunferencia Abdominal	-X = 97,88 (12,84)	-X = 71,43 (5,15)	<0,000
Colesterol Total	-X = 168,11 (33,13)	-X = 159,26 (46,31)	0,3
Edad	-X = 34,62 (9,49)	-X = 32,26 (11,55)	0,31
HDL Colesterol	-X = 42,47 (13,25)	-X = 45,71 (13,91)	0,29
LDL Colesterol	-X = 104,01 (30,21)	-X = 95,73 (36,20)	0,26
TAS	-X = 125,05 (19,69)	-X = 111,13 (10,50)	< 0,000
TAD	-X = 80,11 (12,92)	-X = 69,33 (8,27)	< 0,000
Triglicéridos	-X = 124,71 (92,37)	-X = 92,44 (57,97)	0,27
TSH	-X = 1,77 (0,73)	-X = 2,03 (0,86)	0,14
IMC	-X = 30,57 (6,58)	-X = 21,04 (2,41)	< 0,000
Glicemia	-X = 88,15 (8,17)	-X = 87,3 (9,64)	0,66

Valores ( ) Desviación Standard.

TAS: Tensión Arterial Sistólica. TAD: Tensión Arterial diastólica.

IMC: Índice de masa corporal. TSH: hormona estimulante del tiroides

**Tabla 10. Probabilidades de las diferencias cuantitativas entre hombres y mujeres con circunferencia abdominal mayor y menor de 90cm y 80cm.**

	HDL COLESTEROL	TRIGLICERIDOS	TAD	TAS
HD Vs HO	0,72	0,11	0,00037	0,0057
HD Vs MD	0,018	0,64	0,022	0,89
HD Vs MO	0,24	0,32	0,0011	0,2
HO Vs MD	0,00189	0,13	0,051	0,056
HO Vs MO	0,0079	0,15	0,067	0,049
MD Vs MO	0,37	0,55	0,0044	0,037

HO: Hombres con circunferencia abdominal > 90cm

HD: Hombres con circunferencia abdominal ≤ 90cm

MO: Mujer con circunferencia abdominal > 80cm

MD: Mujer con circunferencia abdominal ≤ 80cm.

**Tabla 11. Valores promedio de las variables estudiadas por género.**

	MUJERES (N = 63)	HOMBRES (N = 26)	p
Circunferencia Abdominal	86,11 (15,58)	95,88 (17,26)	0,011
Colesterol Total	166,58 (36,10)	161,61 (42,98)	0,58
Edad	32,71 (10,31)	36,53 (42,98)	0,11
HDL Colesterol	46,80 (12,44)	35,69 (12,87)	<0,00027
LDL Colesterol	100,80 (32,07)	99,93 (34,22)	0,91
TAS	117,49 (16,32)	127,38 (21,20)	0,0196
TAD	74,69 (11,44)	80,77 (14,40)	0,0379
Triglicéridos	99,24 (63,37)	149,19 (112,81)	0,16
TSH	1,79 (0,78.)	2,00 (0,79)	0,31
IMC	26,73 (7,52)	28,89 (5,96)	0,2
Glicemia	87,98 (8,21)	87,57 (9,79)	0,84

Valores ( ) Desviación Standard.

TAS: Tensión Arterial Sistólica.

TAD: Tensión Arterial diastólica.

IMC: Índice de masa corporal.

con circunferencia abdominal > 80 cm; de igual manera en la Tabla 12 se demuestra cómo fue significativa la diferencia por género (P= 0,02). La Tabla 13 muestra la distribución de las variables según normalidad por género, la cual fue de igual manera significativo (P= 0,00) y al comparar las parejas de grupo (Tabla 10) y el valor promedio por género (Tabla 11) no fue significativo (P= 0,16), esto se debe a la gran varianza del grupo de hombres obesos que hace que la diferencia de este grupo al comparar por parejas no sea significativamente estadístico.

El promedio de tensión arterial diastólica (TAD) fue de 76,48 mmHg y una mediana de 70 mmHg, el de la tensión arterial sistólica (TAS) fue de 120,38 mmHg con una mediana de 120 mmHg. La Tabla 8 demuestra que la TAD obtuvo significancia estadística (p= 0,0000), igualmente la TAS (p= 0,0006), al ser comparada en los cuatro grupos estudiados, obteniendo el mayor promedio los hombres con circunferencia abdominal > 90 cm tanto para la diastólica como para la sistólica. La

**Tabla 12. Probabilidades de las diferencias cualitativas entre hombres y mujeres con circunferencia abdominal mayor y menor o igual de 90cms y 80cms.**

	HDL Colesterol	LDL Colesterol	Triglicéridos	TAN Vs TAP
HO Vs HD	0,99	0,3	0,13	0,14
MO Vs MD	0,27	0,49	0,67	0,047
Delgados Vs Obesos	0,19	0,97	0,37	0,0065
H Vs M	0,32	0,76	0,02	0,47

HO: Hombres con circunferencia Abdominal > 90cms  
 HD: Hombres con circunferencia Abdominal < 90cms  
 MO: Mujer con circunferencia Abdominal > 90cms  
 MD: Mujer con circunferencia Abdominal < 90cms  
 H: Hombres M: Mujeres.

**Tabla 13. Distribución de las variables según normalidad por género.**

	Hombres con Circunferencia Abdominal >= 90cms y <= 90cms			Mujeres con Circunferencia Abdominal >= 90cms y <= 90cms		
	NORMAL	ALTA	TOTAL	NORMAL	ALTA	TOTAL
Colesterol Total	15	6	26	54	9	63
Triglicéridos	8	18	26	57	6	63
HDL Colesterol	16	10	26	26	37	63
LDL Colesterol	5	21	26	53	10	63
TA	18	8	26	46	17	63
IMC	15	11	26	49	14	63

Tabla 10 muestra que al comparar la TAD en hombres con circunferencia abdominal < 90 cm con hombres con circunferencia abdominal > 90 cm, tuvo significancia estadística (P= 0,0003), igual para la TAS (P= 0,0057), hombres con circunferencia abdominal < 90 cm con mujeres de circunferencia abdominal < 80 cm (P=0,02), hombres con circunferencia abdominal < 90 cm con mujeres de circunferencia abdominal > 80 cm (P=0,0011), mujeres con circunferencia abdominal < 80 cm con mujeres de circunferencia abdominal > 80 cm (P=0,044), y para la TAS (P=0,037). Esta misma

variable al ser comparada entre hombres con circunferencia abdominal > 90 cm con mujeres de circunferencia abdominal > 80 cm, fue significativamente estadístico (P=0,049). Al comparar las variables por género (Tabla 11) fue significativo (P= 0,0379), y también lo fue para la TAS (P=0,0196), siendo el promedio más alto en el grupo de hombres. La tabla 12 representa las diferencias cualitativas entre hombres y mujeres siendo significativa al comparar tensión arterial normal (TAN) versus la tensión arterial patológica (TAP) con el grupo de mujeres con circunferencia abdominal > 80 cm con mujeres de circunferencia abdominal < 80 cm (P= 0,047), y al comparar el grupo de hombres y mujeres con circunferencia < 80 y 90 cm con hombres y mujeres con circunferencia abdominal > 80 y 90 cm. Sin embargo, en la Tabla 13, donde se presenta la distribución según normalidad por género esta variable no fue significativa.

El promedio del índice de masa corporal (IMC) fue de 27,36 Kg/cms<sup>2</sup> y mediana de 26,16 Kgrs/cms<sup>2</sup>. La Tabla 8 muestra cómo al comparar los dos grupos fue estadísticamente significativo (P= 0,00), obteniendo un valor promedio más alto X= 30,5 en el grupo de hombres y mujeres con circunferencia abdominal > de 90 y 80 cm. Sin embargo no existieron diferencias significativas al estudiar otras variables (Tabla 11) y (Tabla 13).

**Discusión:**

La obesidad es un síndrome de etiopatogenia multifactorial caracterizado por un aumento del tejido graso. Ha sido reconocida por la OMS como una enfermedad crónica. De acuerdo a los resultados del estudio IDEA (International Day for Evaluation of Abdominal Obesity), el incremento de la prevalencia del sobrepeso y obesidad ha dejado pocas partes del mundo sin afectación (25). Más del 60% de los hombres y 50% de las mujeres tenían sobrepeso o eran obesas (7,26).

El incremento de la masa de adipocitos y la disminución concomitante de la sensibilidad a la insulina que acompaña a la obesidad, tiene múltiples efectos en el metabolismo de los lípidos. El patrón característico de las lipoproteínas en la obesidad consiste en una elevación de los valores de coleste-



---

## RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE LIPOPROTEÍNAS Y LA CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL

rol total, LDL colesterol y triglicéridos y una disminución del HDL colesterol, vinculándose ésto a un perfil lipídico aterógeno <sup>(8,27)</sup>.

La distribución de la grasa corporal es un elemento adicional, siendo la obesidad de predominio toracoabdominal la que con mayor frecuencia se asocia a intolerancia a la glucosa, dislipidemia, hiperuricemia e HTA, con aumento del riesgo cardiovascular.

Este estudio se realizó con la finalidad de demostrar si el patrón de las lipoproteínas descrito anteriormente tiene o no relación con la obesidad abdominal, tomando como valores de definición según los patrones establecidos en la International Diabetes Federation (IDF) 2005 y ajustados según origen étnico, siendo para Suramérica la circunferencia abdominal mayor de 90 y 80 cm en hombres y mujeres respectivamente. Además, se estudió la relación entre obesidad abdominal y valores de presión arterial.

Analizando cada una de las variables en cuanto a perfil lipídico, no se encontró relación estadísticamente significativa entre los valores de colesterol total y la circunferencia abdominal mayor y menor de 90 y 80cm en hombres y mujeres respectivamente. Cuando se realizó la comparación del colesterol total y el sexo tampoco se encontró relación estadística.

No se encontró asociación entre los valores de LDL colesterol y la circunferencia abdominal mayor y menor de 90 y 80cm en hombres y mujeres respectivamente. Así mismo no hubo relación de la LDL colesterol con el sexo.

No se encontró relación entre los valores de triglicéridos con la circunferencia abdominal mayor y menor de 90 y 80cm en hombres y mujeres respectivamente, cuando se comparó con el sexo tampoco hubo diferencia significativa.

Con respecto a los valores de HDL colesterol no se encontró relación con la circunferencia abdominal mayor y menor de 90 y 80cm en hombres y mujeres respectivamente. Pero cuando se hace la

comparación por sexo se observa que los niveles de HDL son más altos en las mujeres que en los hombres, con significancia estadística.

A pesar de conocer los mecanismos por los cuales la obesidad puede llegar a producir alteraciones de los niveles de lipoproteínas, en nuestro estudio no se evidenció la relación de la obesidad abdominal con las lipoproteínas. No hubo aparentemente otros factores que pudiesen modificar los resultados como el consumo de estatinas o fibratos en los pacientes y se descartó alteraciones de la tiroides por TSH ultrasensible. Una posible explicación a estos resultados es que estos pacientes no tuvieron alteración de la glicemia en ayunas y por tanto, de resistencia a la insulina que condiciona los cambios del perfil lipídico; otra explicación podría ser que la mayoría de los pacientes del estudio no eran obesos sino que tenían sobrepeso según el IMC y los rangos de referencia establecidos por la OMS, el promedio en general fue de 27,36 kg/m<sup>2</sup> con una mediana de 26,16 kg/m<sup>2</sup> y en la tabla 5 se evidencia que el promedio de IMC en hombres y mujeres fue de 28,89 kg/m<sup>2</sup> y 26,73 kg/m<sup>2</sup> respectivamente; también se debe considerar la posibilidad de errores de laboratorio.

Cuando se hizo la comparación por sexo de los niveles de HDL colesterol se observó que es más alto en las mujeres que en los hombres. Esto puede ser explicado por la influencia hormonal (estrógenos) en las mujeres que es bien conocido aumenta la síntesis de HDL y que en las mujeres postmenopáusicas, el riesgo cardiovascular tiende a igualarse a los hombres. Además en los rangos de referencia establecidos para el HDL, en las mujeres son más alto los valores que en los hombres.

Se ha observado un incremento de anomalías en los lípidos en personas jóvenes con obesidad, con un riesgo mayor en las mujeres <sup>(28-30)</sup>. Por tanto es importante considerar la identificación y manejo de la obesidad desde edades tempranas de la vida.

Según el estudio IDEA, se observó una variada distribución de la circunferencia abdominal según las distintas regiones, siempre con un predominio

de mayor perímetro en los hombres que en las mujeres; y de acuerdo a los valores establecidos en el Adult Treatment Panel III e International Diabetes Federation se encontró adiposidad abdominal a predominio de las mujeres<sup>(26)</sup>. En este estudio no se encontraron hallazgos diferentes, el promedio de la circunferencia abdominal mayor en los hombres que en las mujeres aunque sin significancia estadística; y en cuanto a la distribución del grupo de estudio, el 43,8% estuvo representado por mujeres con circunferencia abdominal > 80 cm.

Hay numerosos estudios epidemiológicos que demuestran la relación significativa en personas con obesidad y riesgo cardiovascular<sup>(2,3,7,8,16-23)</sup>. Diversos estudios han demostrado una estrecha relación entre la obesidad e HTA. Según datos del estudio Framingham la obesidad justifica el 78% y el 65% de la HTA esencial en hombres y mujeres respectivamente<sup>(31)</sup>, y prospectivamente que por cada 10% de incremento del peso, la presión arterial aumenta 6,5 mmHg, el colesterol plasmático 12 mg/dL y la glicemia 2 mg/dL<sup>(32)</sup>.

En este estudio la presión arterial tanto sistólica como diastólica estaban relacionados con la obesidad abdominal. Observamos que los hombres y mujeres con circunferencia abdominal > 90 y 80 cm respectivamente tuvieron valores de presión arterial más altos que en hombres y mujeres con circunferencia abdominal menor de 90 y 80 cm respectivamente, con significancia estadística. También hubo relación de la presión arterial con el sexo, teniendo los hombres valores más altos que en las mujeres. Cabe destacar que a pesar de estos resultados, el promedio de los valores de presión arterial sistólica y diastólica han estado dentro de la normalidad según lo establecido en el JNC 7 (The Seventh Report of the Joint National Committee).

El aumento de la presión arterial en los obesos pudiese estar relacionado también con la disminución de la sensibilidad a la insulina, resistencia a la insulina o hiperinsulinemia. Ésta última reduce la excreción renal de sodio y a través de ello podría expandir el volumen extracelular y la volemia, aumentando el gasto cardíaco; aumenta la actividad

simpática y también produce hipertrofia del músculo liso vascular secundaria a la acción mitógena de la insulina, que conlleva a un aumento del tono vascular y de la resistencia vascular periférica.

Es un hecho indiscutible que una de las medidas más efectivas para mejorar la hipertensión en un individuo obeso es la reducción del peso, y en los obesos dislipidémicos se asocia a una mejoría notoria de la dislipidemia, con disminución de los triglicéridos y aumento del colesterol de HDL.

#### Conclusiones:

- 1.- No se encontró asociación entre los niveles de lipoproteínas y obesidad abdominal, entendiéndose por tanto, que no todo hombre o mujer con circunferencia abdominal mayor de 90 y 80cm respectivamente tendrán niveles elevados de lipoproteínas. Esto tal vez porque la mayoría de los pacientes estudiados no eran obesos y no presentaban resistencia a la insulina.
- 2.- Los niveles de HDL colesterol fueron más altos en las hombres.
- 3.- La presión arterial sistólica estuvo asociada a la obesidad abdominal, encontrándose valores más altos en los hombres y mujeres con circunferencia abdominal mayor de 90 y 80cm respectivamente.
- 4.- La presión arterial diastólica estuvo asociada a la obesidad abdominal, encontrándose valores más altos en los hombres y mujeres con circunferencia abdominal mayor de 90 y 80cm respectivamente.
- 5.- En los hombres los valores de presión arterial sistólica y diastólica fueron más altos que en las mujeres.

#### Referencias:

1. Villarreal Menchol J. Índice cintura cadera y perímetro abdominal: Su relación con la hipertensión arterial y la diabetes mellitus en una población femenina. Rev Soc Peru Med Interna. 2002 Jun [citado 15 Mayo 2007]; 15(3). Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S16097173200200030003&script=sci\\_abstract](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S16097173200200030003&script=sci_abstract)
2. Rozowsky J, Arteaga A. El problema de la obesidad y sus características alarmantes en Chile. Rev Med Chile. 1997; 125:(1217-1224). Disponible en: <http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/spmi/v15n3/Bibliografia2.htm>
3. Villarreal MJ. Avances en la fisiopatología de la obesidad: Revisión de su diagnóstico y tratamiento. Rev Soc Peru Med

## RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE LIPOPROTEINAS Y LA CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL

- Interna. 1996; 35(16). Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S160971732002000300003&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S160971732002000300003&script=sci_arttext)
- Ziegler E, Montes de Oca I, Carrasco A. Frecuencia de dislipidemia en una población de adultos jóvenes. *Rev Med Interna (Caracas)*. 2005; 21(4):238-241. Disponible en: [http://www.informediconline.com/biblioteca/Revistas/medicina%20interna/v214/08.%20%20Carrasco%20A%20\(238-251\).pdf](http://www.informediconline.com/biblioteca/Revistas/medicina%20interna/v214/08.%20%20Carrasco%20A%20(238-251).pdf)
  - Carpio F, Croce N, Morales V. Hipercolesterolemia y factores de riesgo asociados, Ambulatorio Urbano II Dr. Leonardo Ruiz Pineda II, San Agustín del Sur, Caracas, Venezuela, 2002. *Revista de la Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela*. 2005; 28(1):63-74.
  - Scherger J, Toth D, editors. Obesity in adults [monograph on the Internet]. First Consult [cited 2005 Nov 1]. Disponible en: [http://www.firstconsult.com/fc\\_home/members/?urn=com.firstconsult/1/101/1016556](http://www.firstconsult.com/fc_home/members/?urn=com.firstconsult/1/101/1016556)
  - Scherger J, Toth D, editors. Obesity in adults [monograph on the Internet]. First Consult [cited 2005 Nov 1]. Disponible en: [http://www.firstconsult.com/fc\\_home/members/?urn=com.firstconsult/1/101/1016556@th\\_70300:ah\\_2113033](http://www.firstconsult.com/fc_home/members/?urn=com.firstconsult/1/101/1016556@th_70300:ah_2113033)
  - Flier J, Maratos-Flier E. Obesidad. En: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editores. *Harrison Principios de Medicina Interna*. Chile: McGraw-Hill Interamericana; 2005.p.473-481.
  - Welborn TA, Dhaliwal SS. Preferred clinical measures of central obesity for predicting mortality. *Eur J Clin Nutr*. 2007 Feb. Disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed&cmd=Retrieve&list\\_uids=17299478&dopt=Citation](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed&cmd=Retrieve&list_uids=17299478&dopt=Citation)
  - Bosy-Westphal A, Geisler C, Onur S, Korth O, Selberg O, Schrezenmeier J, Müller MJ. Value of body fat mass vs anthropometric obesity indices in the assessment of metabolic risk factors. *Int J Obes*. 2006 March; 30(3). Disponible en: <http://www.nature.com/ijo/journal/v30/n3/abs/0803144a.html>
  - Chul Sung K, Ryu S, Reaven GM. Relationship between obesity and several cardiovascular disease risk factors in apparently healthy Korean individuals: comparison of body mass index and waist circumference. *Metabolism*. 2007 March; 56(3). Disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=17292715](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=17292715)
  - Hodqson J, Schleyer A, editors. Hyperlipidemia [monograph on the Internet]. First Consult [cited 2007 March 26]. Disponible en: [http://www.firstconsult.com/fc\\_home/members/?urn=com.firstconsult/1/101/1014732](http://www.firstconsult.com/fc_home/members/?urn=com.firstconsult/1/101/1014732)
  - Harper W, Levinson P, Koutkia P, editors. Metabolic Syndrome [monograph on the Internet]. First Consult [cited 2005 Dec 15]. Disponible en: [http://www.firstconsult.com/fc\\_home/members/?urn=com.firstconsult/1/101/5080901](http://www.firstconsult.com/fc_home/members/?urn=com.firstconsult/1/101/5080901)
  - García R, Cifuentes A, Caballero R, Sánchez L, López P. A proposal for an appropriate central obesity diagnosis in Latin American population. *International Journal of Cardiology*. 2005 Nov 14; 110(2006): 263-264.
  - Hayashi T, Boyko E, McNeely M, Leonetti D, Kahn S, Fujimoto W. Minimum Waist and Visceral Fat Values for Identifying Japanese Americans at Risk for the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*. 2007; 30: 120-127.
  - Vega RF, Arteaga JM, Lastra G, Polanía D, editores. Relación entre la grasa abdominal medida por dexa y factores de riesgo metabólico. Disponible en: <http://www.revmed.unal.edu.co/revista-fm/v51n1/v51n1a1.html>
  - Collazo Nuñez MC, Nasiff Hadad A, Pérez Caballero MD. Obesidad y lípidos. *Rev Cuba Med Gen Integr*. 1992 Mar; 8(1): 18-21.
  - Tagle Luzárraga M. Grados de obesidad y lípidos plasmáticos. *Educ Med Contin*. 1997 Agosto; 56. Disponible en: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=206550&indexSearch=ID>
  - Rodríguez Anzardo BR, Licea Puig M, Quesada Delgado X. Trastornos del metabolismo lipídico en un grupo de obesos. *Rev Cub Med*. 1988 Mar; 27(3):35-43.
  - Vales García M, Díaz FG, Llerena Martínez V, Sánchez Benavides M. *Rev Cub Med*. 1985 Jun; 24(6):599-608.
  - Lorenzo C. National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and WHO Definitions of Metabolic Syndrome as Predictors of Cardiovascular Disease. *Diabetes Care*. 2007 Feb 03. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/552000>
  - Skilton M. A comparison of the NCEP-ATPIII, IDF and AHA/NHLBI metabolic syndrome definitions with relation to early carotid atherosclerosis in subjects with hypercholesterolemia or at risk of CVD: Evidence for sex-specific differences. *Atherosclerosis*. 2007; 190(2): 416-422. Disponible en: <http://www.medscape.com/medline/abstract/16616756>
  - L. All-Cause Mortality Associated With Specific Combinations of the Metabolic Syndrome According to Recent Definitions. *Diabetes Care*. 2007; 30:2381-2387. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/abstract/30/9/2381>
  - Balkau B, Picard P, Vol S, Fezeu L, Eschwege E. Consequences of Change in Waist Circumference on Cardiometabolic Risk Factors Over 9 Years. *Diabetes Care*. 2007 Jun 08; 30(7): 1901-1903.
  - Medscape.com [homepage on the internet]. New York: Overweight and Abdominal Obesity in Particular a Worldwide Problem. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/564638>
  - Intramed.net [homepage on the internet]. Obesidad abdominal: un estudio multinacional [cited 2007 Oct 31]. Disponible en: [http://www.intramed.net/actualidad/art\\_1.asp?contenidoID=49782](http://www.intramed.net/actualidad/art_1.asp?contenidoID=49782)
  - París T. Obesidad y dislipidemias. *Gac Méd Méx*. 2004; 140(Supl. 2): 49-58. Disponible en: [http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id\\_articulo=27385&id\\_seccion=1903&id\\_ejemplar=2821&id\\_revista=48](http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=27385&id_seccion=1903&id_ejemplar=2821&id_revista=48)
  - Romero E. Factores de riesgo de dislipidemia en niños y adolescentes con obesidad. *Salud pública de México*. 2007; 49(2): 103-108. Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2565762>
  - Marcos N. Obesidad en la Adolescencia Su asociación con hipersulinemia y dislipidemias. *Archivos de Investigación Pediátrica de México*. 1999 Marzo; 1(4). Disponible en: [http://www.medinet.net.mx/conapeme/revistas/revista4/conapeme\\_revista4\\_artobesidad.htm](http://www.medinet.net.mx/conapeme/revistas/revista4/conapeme_revista4_artobesidad.htm)
  - Ford E. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among U.S. Adolescents Using the Definition From the International Diabetes Federation. *Diabetes Care*. 2008; 31:587-589. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/abstract/31/3/587>
  - Albert MJ. Prevalencia de la Hipertensión Arterial y alteraciones del peso corporal. 2007 Mar 13. Disponible en: <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/468/1/Prevalencia-de-la-Hipertension-Arterial-y-alteraciones-del-peso-corporal-CMF--13-2005-2006.html>
  - Maiz A. Consecuencias patológicas de la obesidad: Hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemia. *Boletín de la escuela de medicina*. 1997; 26(1). Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/boletin/html/obesidad/obesidad05.html>

## Nueva Influenza A H1N1: Presentación de 2 casos del Estado Bolívar

Genni Aguilar\*, Cruz Cordero\*\*, Rafael Agelvis\*\*\*

La Pandemia de Influenza Humana A H1N1 que padece la población mundial en este momento, obliga al gremio médico a producir la documentación necesaria para difundir la información en tiempo real, y así facilitar la toma de decisiones a nivel individual en el ejercicio médico, además, de poder crear pautas a nivel institucional y gubernamental. Para el momento de la consulta de los pacientes que se describen, en nuestro país la frecuencia se mantiene en ascenso. Por otro lado, la experiencia en la atención de los pacientes graves ha sido traumática, por la severidad, las pocas opciones terapéuticas y el estreno del gremio en la atención de la enfermedad. Conocer el comportamiento clínico de la Influenza humana A H1N1 en nuestro país es imperativo, por esta razón presentamos parte de la experiencia del estado Bolívar.

### Primer caso:

Se trata de paciente masculino de 25 años de edad, natural y procedente Upata, Estado Bolívar, sin antecedentes patológicos, quien consulta a centro privado el 20 de julio 2009, por presentar vómitos, diarrea y dolor abdominal. Es evaluado y se diagnóstica amibiasis intestinal para lo que se indica tratamiento con metronidazol a dosis usuales. Evolucionaba de manera satisfactoria durante unas horas, para luego presentar de forma súbita disnea con tos productiva y malestar general, es

reevaluado y se diagnostica neumonía bilateral. Se prescribe tratamiento sultamicilina. Evolucionaba de manera tórpida presentando fiebre persistente de 40°C, tos con expectoración hemoptoica y cianosis, intolerancia al decúbito y taquipnea (44 RPM) y saturación de 80-83%, por la cual es referido al Hospital de Uyapar, donde ingresa a hospitalización el 23/07/2009 en malas condiciones generales, con clínica y radiología de neumonía bilateral y los paraclínicos pertinentes fueron: 5300 leucocitos, y la fórmula neutrófilos 17% linfocito 78%, PCR: 140 mg/L. Por empeoramiento de la condición ventilatoria a pesar de medidas básicas, 24 horas más tarde es trasladado a la Unidad de Cuidados Intensivos (Imagen 1).

Imagen 1: Radiología de tórax de Ingreso



\* Intensivista, Hospital Uyapar - IVSS,

\*\* Epidemióloga - MPPS,

\*\*\* Epidemiólogo - Universidad Rómulo Gallegos

## NUEVA INFLUENZA A H1N1

En la unidad evoluciona tórpidamente se inicia ventilación mecánica modo A/C con FIO<sub>2</sub>: 1.0 PEEP de 20 cm H<sub>2</sub>O para una saturación al oxipulso de 90%. Ante persistencia de cuadro clínico y a pesar de tratamiento con antibiótico con terapia de amplio espectro moxifloxacino, vancomicina, Imipenem+cilastatín, fluconazol, dada la clínica inicial se plantea el diagnóstico de amibiasis pulmonar, y se indica cloroquina 250 mg BID; se solicita además, despistaje de AH1N1 y se inicia tratamiento con Oseltamivir para cumplir esquema BID por 7 días.

Persiste con una relación PaO<sub>2</sub>/ FIO<sub>2</sub> < 100-150 a pesar de aparente mejoría a la Rx de Tórax, presenta hipoxemia súbita refractaria con paro cardio-respiratorio que no responde a maniobras de reanimación. Fallece el día 30 /07/2009 (Imagen 2).

Imagen 2: Radiología de tórax en el momento de la muerte



La PCR – TR para Influenza Humana A H2N2 fue positiva el día 29/07/09

### Segundo caso:

Paciente femenino de 22 años de edad, natural y procedente del estado Bolívar, con historia de asma bronquial, sin control adecuado, sin otros antecedentes epidemiológicos. Inicia enfermedad actual el 17/07/09 con: fiebre de 39°C, rinorrea hialina, tos con expectoración mucoide, odinodisfagia, mialgias y astenia severa, a los 4 días se suma disnea severa por lo que consulta. Se diag-

nóstica crisis asmática severa, neumonía derecha y deshidratación moderada. En los paraclínicos presente leucocitosis sin desviación a la izquierda. Se mantiene con medidas farmacológicas dirigidas a los diagnósticos y se refiere a hospital de municipio Caroní a los 7 días de inicio de síntomas. Al ingreso al hospital se realiza toma de muestra para Influenza Humana A H1N1 y se da inicio al tratamiento antiviral con Oseltamivir a dosis 75 mgr. BID, por 7 días. Evoluciona tórpidamente con severa exacerbación de la disnea, tiraje universal y parámetros compatibles con distress respiratorio del adulto, es referido el 25/07/2009 a Centro de Diagnóstico Integral por requerir cuidados críticos donde es ingresada. Recibe ventilación mecánica y permanece por 7 días en similares condiciones tras los cuales fallece. Se reporta PCR – RT para Influenza Humana A H1N1 positiva (Imagen 3).

Imagen 3: Radiología de Ingreso



### Discusión

La mortalidad de la epidemia de influenza humana A H1N1 en adultos se ha asociado fundamentalmente con insuficiencia respiratoria y en principio, es similar frecuencia a la de la influenza estacional. Los pacientes presentados eran jóvenes, solo la paciente poseía el diagnóstico de asma mal controlada <sup>(1)</sup>.

La coincidencia de una enfermedad aguda



como la amibiasis intestinal, no se ha relacionado con peor pronóstico; sin embargo, puede enmascarar los síntomas generales de los pacientes. Además, debe tomarse en cuenta que un porcentaje de pacientes con la nueva influenza pueden consultar por síntomas gastrointestinales, en este particular, podría plantearse la doble etiología de estos síntomas. En este caso en particular, no existió ningún síntoma respiratorio y la fiebre era un elemento común para ambas enfermedades. No obstante, la rápida evolución de los síntomas respiratorios, indujeron a sospechar la enfermedad, con la confirmación etiológica posteriormente realizada <sup>(1)</sup>. No se encontró en la literatura asociación entre el diagnóstico de amibiasis e influenza. En este paciente se indicó la cloroquina como una agonista antiviral, dada la gravedad clínica. Actualmente no existe en la literatura estudios clínicos controlados que justifiquen el uso rutinario de esta combinación. En este caso la gravedad del paciente exigió el intento de optimizar medidas terapéuticas. Existen si, estudios in vitro, pero aún esta combinación no debe ser utilizada de rutina hasta contar con la evidencia adecuada <sup>(2,3)</sup>.

El asma fue probablemente la causa para una consulta tardía, dato que debe llamarnos la atención en la educación de los pacientes y en su evaluación clínica al presentar una crisis asmática, que en la actualidad el primer pensamiento debe dirigirse a la Influenza Humana A H1N1 como desencadenante de la descompensación y por lo tanto deben implementarse los cuidados dirigidos a la enfermedad, así como el estricto seguimiento y diagnóstico. El asma es un factor de riesgo conocido de larga data en la influenza y la OMS ha mantenido esta condición clínica como una situación de alerta <sup>(4)</sup>. En esta paciente la consulta tardía probablemente facilitó las complicaciones y evitó la instauración de un tratamiento a tiempo.

Debe plantearse también en pacientes con evolución tórpida quienes reciben tratamiento con oseltamivir a dosis adecuadas, la posible resistencia al antiviral, fenómeno que ya se ha encontrado en la literatura internacional y desconocemos en nuestro país actualmente <sup>(5,6)</sup>. Solo la realización sistemática del seguimiento a la respuesta terapéutica en

casos confirmados nos permitirá conocer si tiene nuestro país resistencia a los antivirales.

La presentación de estos dos casos, nos permiten evaluar los hallazgos radiológicos y su severidad relacionada con el curso clínico de la enfermedad. Es fácil plantearse el diagnóstico luego de evaluar las radiologías. Sin embargo, el reto está en un realizar un diagnóstico clínico más temprano que permita minimizar la severidad a través del tratamiento. No debe olvidarse la potencial infección bacteriana secundaria que puede intensificar la severidad y producir la muerte <sup>(7,8)</sup>.

La nueva influenza humana A H1N1, exige a los médicos tener una comunicación continua sobre la enfermedad y sus avances, además de la vigilancia clínica y virológica que permita identificar la evolución y característica del brote venezolano.

#### Referencias:

- 1.- New human influenza A (H1N1) virus infections in Mexico and other affected countries: clinical observations. *Weekly Epidemiological Record*, 2009, 84(21):185-196.
- 2.- Trani L, Savarino A, Campitelli L, Norelli S, Puzelli S, D'Ostilio D, et al Different pH requirements are associated with divergent inhibitory effects of chloroquine on human and avian influenza A viruses *Virology Journal* 2007, 4:39: en <http://www.virologyj.com/content/4/1/39>
- 3.- Ooi E, Seok Wei Chew J, Phang Loh J, Chua R. In vitro inhibition of human influenza A virus replication by chloroquine *Virology Journal* 2006, 3:39 en <http://www.virologyj.com/content/3/1/39>
- 4.- Recommendations for Prevention and Control of Influenza Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee September 1986. *Ann Intern Med.* 105; 3: 399 - 404.
- 5.- Oseltamivir-resistant 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in two summer campers receiving prophylaxis — North Carolina, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009 Sep 11; 58:969
- 6.- Dharan N, Gubareva L, Meyer J, Okomo-Adhiambo M, McClinton R, Marshall S. Infections With Oseltamivir-Resistant Influenza A(H1N1) Virus in the United States *JAMA.* 2009; 301;10: 1042 - 46
- 7.- Morens DM, Taubenberger, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 2008;198:962--70.
- 8.- Brundage JF, Shanks GD. Deaths from bacterial pneumonia during the 1918--19 influenza pandemic. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1193--9.