

# Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad  
Venezolana de Medicina Interna

Volumen 24

Nº 2

2008

## CONTENIDO

### EDITORIAL

#### La investigación en Medicina Interna en Venezuela

Carlos Moros Ghersi. .... 75

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

#### El edema agudo de pulmón

Enrique Vera. .... 80

### MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD

#### Análisis del funcionamiento en Venezuela de los Comités de Ética en Investigación (CEI) a comienzos del siglo XXI

Juan Marques. .... 87

### TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

#### 1. Estrés oxidativo en familiares sanos de pacientes diabéticos tipo 2 y con síndrome metabólico

José Félix Oletta Pimentel, Jair Vargas, Luis Enrique López Gómez, Oswaldo Obregón, José Félix Oletta López,

Mary Lares, Consuelo Medina, Marta Isturiz. .... 96

#### 2. Relación entre la circunferencia abdominal e hipertensión arterial

María R. Hernández Rangel, Victoria J. Stepenka, José C. Rincón,

Oscar A. Hevia, Yoleida Rivas. .... 109

#### 3. Efectos clínicos de la L-Arginina en el Ictus Isquémico Agudo

Igor Dlujnewsky, Marcos Troccoli, Carmen Zambrano. .... 116

### ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MEDICINA INTERNA EN VENEZUELA

#### Utilidad del índice tobillo/brazo en la evaluación de la enfermedad aterotrombótica en Venezuela

Grupo de estudio VEN – AGHATA, Venezuela. .... 124

### PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

#### Leishmaniasis Mucocutánea Recidivante tratada con Anfotericina B

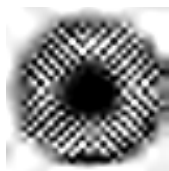
Alida M. Navas C., Marisol Sandoval, Ana Batistini, Jhonny Barreto. .... 130

### INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

II

Fe de Errata

108



Sociedad  
Venezolana de Medicina Interna

Junta Directiva Nacional  
2007 - 2009

**Presidente**

MARIO J. PATIÑO

**Vicepresidente**

JOSE A. PAREJO

**Secretaria General**

MARIA E. MONSALVE

**Tesorera**

MARITZA DURAN

**Secretaria de Actas**

GRACE GIESEN

**Bibliotecaria**

MARIA INÉS MARULANDA

**Vocales**

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

**REVISTA ÓRGANO OFICIAL**

**EDITORA**

EVA ESSENFELD DE SEKLER

**Comité de Redacción**

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

Consejo consultivo permanente  
Presidentes de los capítulos

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

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

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

# Medicina Interna

## Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna

Volumen 24

Nº 2

2008

### C O N T E N I D O

<b>INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES</b> .....	II
<b>EDITORIAL</b>	
<b>La investigación en Medicina Interna en Venezuela</b>	
Carlos Moros Ghersi .....	75
<b>ARTÍCULOS DE REVISIÓN</b>	
<b>El edema agudo de pulmón</b>	
Enrique Vera .....	80
<b>MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD</b>	
<b>Análisis del funcionamiento en Venezuela de los Comités de Ética en Investigación (CEI) a comienzos del siglo XXI</b>	
Juan Marques .....	87
<b>GALERÍA DE IMÁGENES</b>	
1. Enfermedad de Raynaud	
2. Embolismo arterial	
Juan José Daza R .....	94
<b>TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN</b>	
<b>1. Estrés oxidativo en familiares sanos de pacientes diabéticos tipo 2 y con síndrome metabólico</b>	
José Félix Oletta Pimentel, Jair Vargas, Luis Enrique López Gómez, Oswaldo Obregón, José Félix Oletta López, Mary Lares, Consuelo Medina , Marta Isturiz .....	95
<b>Fe de Errata</b> .....	107
<b>2. Relación entre la circunferencia abdominal e hipertensión arterial</b>	
María R. Hernández Rangel, Victoria J. Stepenka, José C. Rincón, Oscar A. Hevia, Yoleida Rivas .....	108
<b>3. Efectos clínicos de la L-Arginina en el Ictus Isquémico Agudo</b>	
Igor Dlujnewsky, Marcos Troccoli, Carmen Zambrano .....	115
<b>ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MEDICINA INTERNA EN VENEZUELA</b>	
<b>Utilidad del índice tobillo/brazo en la evaluación de la enfermedad aterotrombótica en Venezuela</b>	
Grupo de estudio VEN – AGHATA, Venezuela .....	123
<b>PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS</b>	
<b>Lehishmaniasis Muco cutánea Recidivante tratada con Anfotericina B</b>	
Alida M. Navas C., Marisol Sandoval, Ana Batistini, Jhonny Barreto .....	129

---

# Medicina Interna

## INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

### 1. Política Editorial

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

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

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

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

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

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

### 2. Manuscritos para la publicación

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

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

#### 2.2. Instrucciones a los autores

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

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

Este tipo de artículo debe tener el siguiente formato en papel tipo bond 20, tamaño carta, a doble espacio y con márgenes de 25 mm. Debe enviarse un original y dos copias con un máximo de 15 páginas, acompañado de la versión impresa del artículo en un CD y tres copias de cada figura. Todas las tablas y figuras deben ser reportadas en el texto y organizadas en números arábigos consecutivos.

Se aconseja el siguiente orden:

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

**Resumen y palabras clave:** El resumen no debe

tener más de 200 palabras. Debe sintetizar el tipo y propósitos del estudio, métodos, resultados y conclusiones. Se deben incluir no menos de tres ni más de diez palabras clave, utilizando para ello los términos de Medical Subject Headings (MeSH) o encabezamiento de materia médica del Index Medicus Internacional.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 3. Estilo de las citas

Las citas bibliográficas deben hacerse siguiendo las normativas internacionales publicadas:

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

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

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

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

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

### 4.1. Artículos de revistas periódicas:

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

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

---

## INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

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

### 4.2. Referencias de libros

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

### 4.3. Referencias electrónicas

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

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

## La investigación nacional en Medicina Interna en Venezuela

Carlos A. Moros Ghersi\*

La revista Medicina Interna, ha sido sin duda alguna, el vehículo fundamental para la publicación de los trabajos científicos de los miembros de la sociedad y muy especialmente, para la edición de las Tesis de Investigación (TEI) de los cursantes de los postgrados de la especialidad. Sin su existencia, muchos de ellos no hubieran encontrado de manera concreta, una vía para convertirse en documentos escritos que llevaran a la comunidad científica el aporte de sus esfuerzos y de su tesonero trabajo en el campo de la creación de conocimientos. Como lo hemos expresado en un artículo anterior<sup>1</sup>, la investigación que no se publica no tiene incidencia plena en el área en la que se ha producido, o como anota Rodríguez L<sup>2</sup>, “la investigación que no se publica, no existe”.

Hasta 1985, no tenía la Sociedad Venezolana de Medicina Interna la posibilidad de publicar en la forma como se hace ahora, el producto de la labor de los internistas de Venezuela, y esa fue, entre otras, una de las razones que estimularon su creación<sup>3</sup>, por lo cual su vigencia y su futuro deben ser un punto central de las directivas de nuestra asociación, como realmente ha venido ocurriendo, y más aún, debe incrementarse todo lo referente al apoyo financiero, logístico y de recursos humanos que ella amerita.

En el año 1996, la Sociedad dedicó el tema central de su Congreso N° IX, realizado en Maracaibo, a la investiga-

ción en la especialidad. Esta ponencia fue coordinada por Rafael Vargas Arenas, prematuramente fallecido, y quien rindió siempre una gran labor en esos menesteres. Dicha ponencia fue publicada en esta revista<sup>4-10</sup>. Pero, aparte de esa acción específica sobre el tema, nuestra Sociedad, ha tenido permanentemente una actitud determinante en estimular y cooperar en la consecución de esos objetivos.

En el presente editorial, trataremos de evaluar la productividad de la investigación en Medicina Interna en Venezuela, sobre la base de los artículos de nuestra revista pertenecientes a la sección denominada Trabajos de Investigación, así como también a las concernientes a la presentación de casos clínicos y a la publicación de los trabajos libres de los congresos. Otros documentos a los cuales nos referiremos, son los trabajos libres de los congresos de Medicina Interna derivados de las memorias de los mismos, ya evaluados en trabajo especial sobre la materia<sup>9</sup> y a las revisiones publicadas sobre las Tesis Especiales de Investigación (TEI) presentadas en las Jornadas de Egresandos de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna y a aquellas aprobadas por la Facultad de Medicina de la UCV.

Muy relevante es lo atinente a la evaluación de las Jornadas de Egresandos que coordina la sociedad, instauradas durante la gestión de Eddie Kaswan como presidente. Ellas, como bien ha sido reportado, han constituido un escenario de relevante importancia para cumplir con los objetivos de la institución sobre el tema<sup>11-13</sup>.

En cuanto al análisis de los artículos de la Revista Medicina Interna, los resultados son los siguientes:

---

\* Ex Presidente de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Hospital José María Vargas. Caracas, Venezuela

---

## EDITORIAL

A) En relación a la sección de Trabajos de Investigación, expondremos los resultados de todas las publicaciones desde 1985 hasta el año 2007. En el lapso 1985-1995, acorde al estudio que realizamos anteriormente<sup>9</sup>, sobre los once volúmenes publicados hasta entonces, se encontraron 95 artículos originales. De ellos, 86,3% fueron trabajos prospectivos apoyados en la tecnología médica y en instrumentos de complejidad de costos medios y altos y el 13,70% fueron retrospectivos de tipo descriptivo-analítico. Otros detalles aparecen en el artículo.

En el período 1996-2007, que comprende los volúmenes del 11 al 22 de la Revista Medicina Interna, acorde al estudio que he hecho en la ocasión de este editorial, se han publicado 114 trabajos originales. Sólo en los números 2 de 1996 y 2 de 2006, años aniversarios de la sociedad, no se publicó este tipo de trabajos porque se dedicaron a esas conmemoraciones.

De los 114 trabajos examinados, 102(89,74%) correspondieron a trabajos prospectivos también, como los descritos en la anterior serie, obtenidos también a través de la aplicación de tecnología médica y de similares instrumentos de complejidad de costos medios y altos; y 12(10,26%) fueron trabajos retrospectivos de tipo descriptivo-analítico.

Los 209 artículos de este género correspondientes a los dos períodos citados abarcan un amplio campo de la Medicina Interna y tienen la especial connotación de ser aportes investigativos nacionales calificados en relación a muy diversas facetas de las diferentes patologías que analizan, basados en exploraciones de laboratorio (métodos, parámetros bioquímicos, estructurales y fisiológicos), métodos de diagnóstico (innovaciones, análisis crítico, experiencias), evaluación de medicamentos, evaluación de procedimientos quirúrgicos, trabajos epidemiológicos.

En la serie correspondiente al período 1996-2007, las cinco patologías estudiadas con mayor frecuencia por los internistas fueron: Diabetes Mellitus 22 veces (19,29%), VIH-SIDA 11(9,64%), Hipertensión Arterial 11(9,64%), enfermedades vasculares cerebrales 5(4,38%), y Lupus Eritematoso Sistémico y otras enfermedades autoinmunes 5(4,38 %). Sólo dos estuvieron destinados a educación médica.

### B) Presentación de Casos Clínicos:

En el período 1985-1995, la Revista Medicina Interna

publicó 37 artículos sobre presentación de casos clínicos<sup>9</sup> y en el lapso 1986-2007, acorde al estudio que he llevado a cabo, se encontraron 45 para un total de 82 publicaciones de este tipo. Estos aportes versan sobre muy diferentes patologías, de atípicas presentaciones clínicas y en general de aspectos de gran interés clínico para la comunidad médica.

C) En relación a los trabajos libres presentados en los congresos venezolanos de Medicina Interna, que sin duda representan trabajos de investigación clínica, de acuerdo a las pautas que los reglamentan, se encontraron dos publicaciones, la primera se refiere a la que tuve la ocasión de presentar en Maracaibo<sup>9</sup>. La segunda, está contenida en la Revista Medicina Interna del año 2000 que abarca los trabajos libres preseleccionados y premiados en el XI Congreso Venezolano de Medicina Interna<sup>14</sup>. No encontramos otras publicaciones sobre la materia, no obstante, el importante grupo de trabajos libres o posters que se presentan en esos eventos de la sociedad.

En lo que respecta a los contenidos de la Ponencia Central del IX Congreso efectuado en Maracaibo<sup>9</sup>, se pudieron evaluar 645 Trabajos Libres correspondientes a los Congresos Nacionales de Medicina Interna N<sup>o</sup>s V, VI y VIII contenidos en las memorias de dichos eventos o publicados en la revista, y provenientes de diferentes regiones del país.

Si bien los resultados se encuentran en el trabajo, ya publicado, es importante anotar algunos aspectos que considero imperativo destacar. En primer término, que el 48,21% fue de índole prospectiva, no obstante la tendencia a presentar de manera frecuente descripción de casos clínicos.

En segundo lugar, que si bien es cierto que el mayor porcentaje de ellos eran derivados de los hospitales de la capital de la república, al individualizar las instituciones en cuanto a su productividad, el Hospital Universitario "Ángel Larralde" de Valencia y el Hospital Central de esa misma localidad, ocuparon posiciones importantes en cuanto a número de trabajos expuestos, lo cual sin duda alguna refleja que el interés en la investigación en nuestro campo para el momento en el cual se hizo la evaluación, abarcaba diversas regiones, asunto que sin duda se ha incrementado.

En lo tocante al estudio de los trabajos preseleccionados y premiados en el XI Congreso publicados en la revis-

ta<sup>15</sup>, se encontró una casuística de 21 trabajos. De ellos, nueve provinieron de los hospitales de Caracas, (Hospital Universitario 4, Hospital Vargas 3, Hospital Domingo Luciani 1, Hospital José Ignacio Baldó 1), seis provinieron del estado Zulia : Hospital General del Sur, 5, Facultad de Medicina LUZ, 1. Tres del estado Bolívar: Hospital Ruiz y Páez, 3. Uno del estado Yaracuy: Hospital Dr. Plácido Daniel Rodríguez Rivero. Uno del estado Anzoátegui: Hospital Domingo Guzmán Lander y uno del estado Lara: Hospital Hospital Central Universitario Antonio María Pineda. De ellos, 17 (80,95%) fueron de índole prospectiva y cuatro retrospectivos. Las dos patologías estudiadas con mayor frecuencia fueron: Hipertensión Arterial 6 veces (28,57%) y Diabetes Mellitus 4 veces(19,04%).

D) Otros documentos evaluados, corresponden a los trabajos de investigación presentados en las Jornadas de Egresandos. que se generan en los departamentos y servicios de Medicina Interna de los hospitales. Un grupo importante de los 209 trabajos originales publicados en la revista ha comprendido los Trabajos Especiales de Investigación (TEI) de los cursantes de postgrado, pero el artículo de Eva E. de Sekler y Trina Navas<sup>15</sup>, nos permite una apreciación global de los mismos, ya que las autoras analizaron 607 del total de las tesis presentadas en las Jornadas de Egresados desde su período inicial en 1983 hasta el año 2005, casi en su totalidad realizadas por residentes pertenecientes a los hospitales de Caracas. Sekler y Navas estudiaron las áreas de investigación a las que estuvieron destinadas y encontraron lo siguiente: 32% fueron trabajos clínicos y otros, 22% marcadores, 20% SIDA, 9% epidemiológicos, 5% Ciencias Básicas y 2% Ejercicio de la Medicina Interna. Otro estudio realizado por Vargas Arenas<sup>8</sup>, que comprendió la evaluación de las patologías estudiadas por 107 cursantes, cuyas tesis fueron aprobadas en la Facultad de Medicina de la UCV entre 1987 y 1995 (no todos los TEI son presentados en las Jornadas de Egresandos, ya que la participación de los cursantes en esos eventos es voluntaria). Vargas anota, que las cinco patologías estudiadas con mayor frecuencia fueron: Diabetes Mellitus, VIH-SIDA, Hipertensión Arterial, Enfermedad Coronaria y Lupus Eritematoso Sistémico y otras enfermedades autoalérgicas. Señala además, que las cinco áreas estudiadas con mayor frecuencia fueron: Cardiovascular 22 veces (21.15%), Infectología 22 (21.15%), Ciencias Básicas 16(15.38%), Endocrinología y Metabolismo 14 (13.46%) y Hematología 10 (9.61%).

Los resultados del análisis hecho en este editorial demuestran interesantes aspectos relativos a la investigación en Medicina Interna en Venezuela, entre los cuales considero importante destacar los siguientes:

1) Existe un manifiesto interés de los internistas por la investigación clínica, la cual, con grados variables de desarrollo se realiza en un número significativo de las entidades federales del país. En relación a la exposición que he llevado a cabo, sobre los diferentes tipos de artículos científicos revisados, podemos apreciar que los 209 trabajos originales, son en su gran mayoría de tipo prospectivo, lo cual le imprime una connotación de calidad a las investigaciones realizadas, lo que se complementa con el hecho de que se comprueba su apoyo en tecnología médica y en instrumentos de complejidad. Igualmente se puede evaluar, que en una proporción importante de ellos, existe una relación cooperativa entre la investigación clínica y la básica, lo cual configura una trascendente interrelación. Los trabajos retrospectivos estudiados, conforman un análisis descriptivo y crítico sobre diversas patologías muy frecuentes en Medicina Interna y cumplen cabalmente las normas de calidad.

2) En cuanto a la publicación de presentaciones de casos clínicos que suman 82, denota que ha habido una apreciación adecuada de su importancia, ya que es una sección presente en revistas muy calificadas. La continuidad de esta acción ha posibilitado un número significativo de artículos sobre el particular. Dichas publicaciones tienen la significación de informar sobre presentaciones atípicas de las diversas patologías, descripción de casos poco frecuentes o no publicados anteriormente y en general a patologías muy variables en sus aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos.

3) El análisis de los trabajos libres de los congresos revela, además de las consideraciones que hemos efectuado arriba, un incremento de la calidad de los mismos. Por otro lado, demuestra dos hechos fundamentales: la iniciativa de la sociedad al promoverlos y la presencia de un interés en la investigación en Medicina Interna en muy diversos sectores del país, dada la diversidad de los sitios de donde provienen.

4) En lo que respecta a las series evaluadas por Sekler y Navas<sup>15</sup> y por Vargas<sup>8</sup> de los TEI presentados por los cursantes de postgrado, es relevante concluir que revelan una alta productividad de los postgrados universitarios



de Medicina Interna, y que por las revisiones arriba expuestas, son trabajos de muy apreciable calidad, hecho presente en el incremento cuantitativo que han tenido. El uso de marcadores, ya señalado en la serie evaluada por Vargas<sup>8</sup> en cinco de los trabajos y por Sekler y Navas<sup>15</sup> en 22 % de la serie por ellas evaluadas, reflejan como afirman estas dos autoras el interés del internista en aplicar la medicina basada en la evidencia en su práctica clínica. Tomando en consideración que los TEI han constituido el sector más importante de los artículos de la revista, se puede afirmar que configuran baluartes excepcionales en el proceso evolutivo de la creación de conocimientos en Medicina Interna en el país. También demuestran el esfuerzo y el interés sobre el tema, por parte de los directivos de los cursos, así como también de los servicios y departamentos de medicina de los hospitales universitarios que han permitido así el marco conceptual necesario para hacerlos posibles, y además, demuestran que hay una motivación, planificación y supervisión adecuadas por parte de los profesores de los postgrados y de los responsables de su conducción, así como una participación de primer orden de los tutores escogidos.

5) De acuerdo a las revisiones hechas, las patologías más estudiadas por los internistas son: Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial, VIH-SIDA, Enfermedades Vasculares Cerebrales, Enfermedad coronaria, Lupus Eritematoso Sistémico y otras enfermedades autoinmunes. Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial y VIH-SIDA, ocupan los primeros lugares. En cuanto a las áreas estudiadas con mayor frecuencia señaladas por Vargas Arenas<sup>8</sup> y Sekler y Navas<sup>15</sup> en la serie de los TEI por ellos estudiadas, comprenden: Cardiovascular, Infectología, Ciencias Básicas, Endocrinología, Metabolismo, Hematología y Epidemiología Clínica.

6) En los trabajos objetos de este estudio, hay muy pocos destinados a la investigación sobre los aspectos doctrinarios de la especialidad y sus aspectos docentes en pre y postgrado. En la serie de 607 TEI evaluados por Sekler y Navas<sup>15</sup>, sólo el 2% tuvo esa finalidad y en la revisión que tuve la ocasión de realizar sobre los volúmenes de la revista de 1986 a 2007, aparte de algunos de los ya citados derivados de la Ponencia Central del IX Congreso Nacional, sobre la Investigación en Medicina Interna, se encontraron también sólo dos. No hay duda de que si bien la revista Medicina Interna,

como ninguna otra de su género en el país, ha publicado numerosos trabajos doctrinarios, se hace necesario el estímulo y la motivación de este tipo de investigaciones, las cuales son realmente muy frecuentes en revistas extranjeras de Medicina Interna. Igualmente, es esencial en estas tareas en lo que atañe a los aspectos educativos. En la educación médica, como bien puntualiza Juan F. Pérez González<sup>16</sup>, hay “un vigoroso movimiento que ha sacudido las bases y las políticas de las escuelas de medicina de Europa y Norteamérica”. En lo atinente al postgrado, Mario Patiño<sup>17</sup> ha señalado los cambios que deben realizarse en ese nivel y el requerimiento de los cambios curriculares.

7) Por último, para la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, las publicaciones que he tenido la ocasión de revisar tienen una especial connotación. Por supuesto, es un estudio sobre los trabajos contenidos en la revista Medicina Interna, no abarca otro grupo de revistas en las cuales los internistas pudieran haber hecho aportes, pero como es la única en el país con esa denominación, es ciertamente la más representativa. El alcance de lo descrito sin duda revela el interés de la Sociedad sobre los aspectos investigativos de la especialidad, lo cual tiene sus expresiones más evidentes en la motivación que ha tenido este tema en sus congresos y jornadas, en las oportunidades que se ofrecen en dichos eventos para la presentación de trabajos de esa índole, en la creación y mantenimiento de las Jornadas de Egresados y en la fundación de la Revista Medicina Interna y su continuidad. La aparición de la sección denominada: Aspectos Epidemiológicos de la Medicina Interna en Venezuela, a partir del año 2005<sup>18</sup>, amplía el campo que se ofrece a los internistas. El establecimiento de una Sub-Comisión de Investigación en el Comité de Educación de la Sociedad, por decisión de la actual Junta Directiva es un hecho altamente positivo y de indudable pertinencia para las acciones a tomar.

La época en la cual nos ha correspondido vivir, con la aparición de la sociedad del conocimiento, que como afirma Arráiz Lucca<sup>19</sup> “llegó para quedarse”, ha imprimido un ritmo de cambios en todas las disciplinas como nunca antes había existido. En Medicina, este fenómeno es tan importante que Wyatt<sup>20</sup> considera que los conocimientos médicos se cuadruplican durante la vida del profesional. Y eso ocurre con mucha intensidad en una especialidad interdisciplinaria como la nuestra. Ese escenario exige la continuidad y el máximo progreso de

las labores que en materia de investigación se vienen realizando, y a las cuales hemos hecho referencia en este editorial, para que los internistas venezolanos puedan ser protagonistas y no espectadores de los dinámicos cambios que impulsa la sociedad del conocimiento.

#### REFERENCIAS

1. Moros Gheri, C.A.:Editorial 15 años de la revista ;Medicina Interna . Med Intern(Caracas) 2000; 16(3): 145-149
2. Rodríguez L, V: Las publicaciones científicas en la sub región andina .Acta Científica Venezolana 1992;43(6):321-322.
3. Moros Gheri, CA: Editorial. Med Inter(Caracas) 1985;1(1):5-6
4. Rodríguez Iturbe,B: Reflexiones sobre la investigación científica en Medicina Interna. Med Intern ( Caracas) 1996; 12(4):147-149
5. Hernández, MD: La investigación aplicada en Medicina Interna. Med Intern (Caracas) 1996; 12(4) 151-152
6. Navas Montero ,D: Modelos de investigación clínica con base epidemiológica en Medicina Interna.Med Intern (Caracas) 1996; 12(4): 153-157
7. Vargas Arenas, R: Conclusiones y Recomendaciones de la Ponencia Central “La Investigación en Medicina Interna” del IX Congreso de al especialidad celebrado en Maracaibo del 21 al 25 de Mayo de 1996. Med Intern (Caracas) 1996;12(4):162-164
8. Vargas Arenas, R: Investigación y Postgrado en Medicina Interna, Med Intern (Caracas) 1996; 12(4):159:161
9. Moros Gheri,CA: La visión de la labor investigativa del Internista a través de sus publicaciones en la Revista Mdicina Interna y de sus trabajos libres presentados en los últimos cuatro Congresos Venezolanos de la Especialidad. Med Intern (Caracas) 1996; 12(4):143-146
10. Moros Gheri, CA:Editorial. La Sociedad Venezolana de Medicina Interna y la investigación en la especialidad. Med Intern (Caracas) 1996; 12(4): 139-141)
11. Castro Alvarez,R: El trabajo especial de investigación(TEI) y las Jornadas de Egresandos en Medicina Interna. Med Intern (Caracas) 1996;12: 109-114
12. Tróccoli, M Las Jornadas de Egresando de los Postgrados de Medicina y su mayoría de edad. Med Intern (Caracas) 2003; 19(4):119.120
13. Navas,T:Las Jornadas de Egresandos de los Postgrados de Medicina Interna. Med Inter (Caracas) 2005; 21(4):183-184
14. Trabajos libres preseleccionados y premiados. XI Congreso Venezolano de Medicina Interna. Med Intern (Caracas) 2000;16(2):128-138
15. Sekler, E; Navas, T: Las Jornadas de Egresandos de los Postgrados de Medcina Interna como evidencia de la investigación del Médico Internista. Med Intern (Caracas) 2006; 22(2) 132-151
16. Pérez González, J.: Profesor, enséñate a ti mismo. Prólogo. En: Patiño M.; Marcano Amador H.; Hernández; E., Monsalve, ME. : Medicina Interna: Reflexiones sobre Educación Médica. Publicación de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. 2005-1ª Edición, pp 9-16
17. Patiño, M: Modelo socio-cognitivo: Teoría educativa de diseño curricular. Med Intern (Caracas) 2006; 22(1): 17-41
18. Aspectos Epidemiológicos de la Medicina Interna en Venezuela. Med Intern (Caracas) 2005; 21(4): 238
19. Arráiz Lucca, R: Recuerdos de Venecia y otros ensayos. Editorial Sentido, Colección ICARO. Caracas. Venezuela. 1ª edición.1999,pp 108
20. Wyatt, JC: Uses and sources of medical know ledge. Lancet 1991;338:1368-72.

## El edema agudo de pulmón

Enrique Vera\*

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico complejo que puede ser el resultado de cualquier enfermedad cardíaca funcional o estructural que afecta la capacidad del ventrículo izquierdo para llenarse o eyectar sangre<sup>1</sup>.

En el año 2005 se produjo el reporte especial, que hace referencia a los síndromes de falla cardíaca aguda (SFCA) como una entidad clínica que plantea grandes retos, tanto de diagnóstico como de manejo.

Se define el SFCA como un cambio rápido y gradual en los signos y síntomas de IC que resultan en la necesidad de terapia urgente<sup>2</sup>.

En la presente revisión se desarrollarán algunos aspectos relacionados con la epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento del edema agudo de pulmón (EAP) también denominado en la literatura inglesa como edema pulmonar agudo cardiogénico, en contraposición al no cardiogénico.

### Epidemiología

En Venezuela, para el año 2005 las enfermedades cardiovasculares constituyeron la primera causa de muerte, con 24.353 casos (20,73%)<sup>3</sup>.

En países desarrollados como Estados Unidos de América (EUA) la IC tiene una incidencia en personas

mayores de 65 años de 10/1000, estando presente el antecedente de hipertensión arterial en un 75%. En ese mismo país, para el 2005 egresaron 1.084.000 pacientes con el diagnóstico de IC, siendo realizadas 3,4 millones de visitas por este problema<sup>4</sup>. El costo aproximado de la atención es de 34,8 billones de dólares anuales, de los cuales aproximadamente un 70% se destinan a los episodios de descompensación aguda<sup>5</sup>. La mortalidad intrahospitalaria del EAP es variable, entre 10 y 20% para algunos grupos<sup>6</sup>, y en las grandes bases de datos de 4 a 7%<sup>3</sup>.

En un hospital terciario y académico como el Hospital Vargas de Caracas, se encontró que en el año 2004 la IC fue la cuarta causa de muerte con 5,9% (n=53) y como diagnóstico de egreso fue la décimo-primeras con 3% (n=83)<sup>7</sup>.

Existen dos bases de datos importantes de pacientes que acuden con IC agudamente descompensada: Euro Heart Failure, que recopiló información de pacientes en Europa y ADHERE en EU.

En la tabla N° 1 se aprecian los datos comparativos de ambos estudios<sup>2</sup>.

En un grupo de pacientes que ingresaron al Hospital Vargas de Caracas con diagnóstico de IC en el intervalo entre 1996 y 2000, el 59,75 % fue de género masculino, la edad promedio fue 60 años, 60% ingresaron en clase funcional IV de la New York Heart Association (NYHA) y las causas más frecuentes fueron la hipertensión arterial sistémica y la presencia de valvulopatía<sup>7</sup>.

### Mecanismos del edema agudo de pulmón

Los mecanismos que intervienen en esta forma de IC son

---

\* Hospital José María Vargas. Caracas, Venezuela

**Tabla 1**  
Epidemiología de la IC aguda en 2 bases de datos

	<b>Euro Heart Failure</b>	<b>ADHERE</b>
Género femenino (%)	47	52
Edad media (años)	71	75
IC previa (%)	65	75
Fración de eyección preservada (%)	54	40
Enfermedad cardíaca (%)	68	57
Hipertensión (%)	53	72
Diabetes Mellitus (%)	27	44
Fibrilación auricular (%)	43	31
Insuficiencia renal (%)	17	30
Disnea en reposo (%)	40	34
Disnea de esfuerzo	35	89
Crepitantes	--	67
Edema periférico	20	66
<b>Manejo Intrahospitalario</b>		
Diuréticos IV	87	70
Nesiritide	--	8
Inotrópicos IV	--	10
Cateter en arteria pulmonar	--	5
Angiografía coronaria	--	10
Revascularización	4	2
<b>Resultados</b>		
Mejoría (sintomáticos)	--	40
Mejoría (asintomáticos)	--	50
Pérdida > 2 kg de peso	--	50
Estancia (días)	8	4
Mortalidad intrahospitalaria	7	4
Mortalidad entre 60-90 d	6,5	--
Readmisiones entre 60-90 d	21	--

variados, entre ellos la aparición de insuficiencia mitral aguda o el empeoramiento de una preexistente, la disfun-

ción sistólica agregada transitoria o permanente y la exacerbación de disfunción sistólica por hipertensión (figura 1)<sup>8,9</sup>. También se pueden presentar taquiarritmias, especialmente fibrilación auricular, en pacientes con valvulopatías, y por supuesto la isquemia. Deben mencionarse las miocarditis y miocardiopatías que hacen su aparición como IC aguda. Por último, existen condiciones asociadas no cardiovasculares como enfermedad renal crónica, diabetes y anemia, que pueden jugar un papel importante.

**Figura 1**  
Factores que intervienen en el EAP



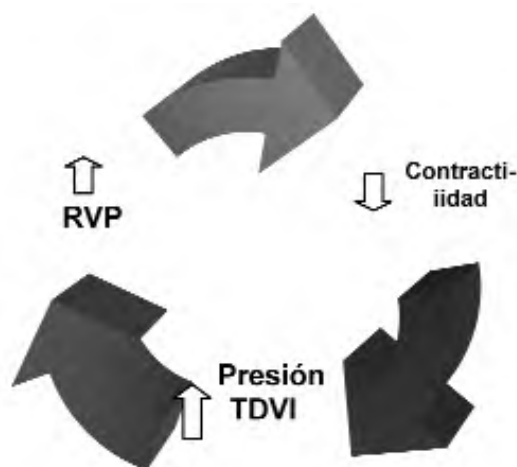
Desde el punto de vista mecánico la acumulación de líquido que ocurre en el intersticio pulmonar durante el EAP obedece a la ley de Starling<sup>10</sup>. En esta patología el papel fundamental lo desempeña la presión capilar media, que se encuentra muy elevada.

A 11 pacientes con edema agudo de pulmón se les realizaron mediciones hemodinámicas con colocación de cateter de Swan-Ganz y se encontró un índice cardíaco muy bajo ( $1,4 \pm 0,3$  L/min/Mt<sup>2</sup>), una presión en cuña elevada ( $33 \pm 9$  mmHg) y una resistencia vascular sistémica muy elevada ( $4144 \pm 800$  Dyn)<sup>11</sup>. Se considera la disfunción sistólica como explicación del EAP en este grupo (figura 2).

Una vez que la presión telediastólica del ventrículo izquierdo se eleva, lleva al edema pulmonar e hipoxemia, lo cual conduce a disminución de la contractilidad miocárdica. La falla ventricular izquierda, a su vez provoca aumento de la resistencia pulmonar, lo cual incide en el ventrículo derecho, provocando un aumento de la presión telediastólica del mismo.

Ghandi y colaboradores estudiaron 38 pacientes (24 mujeres) con EAP hipertensivo mediante ecografía doppler de color. Se encontró que la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo fue similar, tanto al momento de ingreso como al egreso, 18 pacientes presentaron una FE normal al ingreso y en 16 de ellos se mantuvo igual al egreso. En este grupo no se encontró trastorno de la motilidad ni nueva regurgitación mitral, planteándose la disfunción sistólica como la causa del EAP<sup>12</sup>.

**Figura 2**  
Mecanismos en el EAP con disfunción sistólica



RVP: resistencia vascular periférica;  
TDVI: telediastólica del ventrículo izquierdo.

Pierard y colaboradores estudiaron 26 pacientes con EAP reciente y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (edad promedio de 65 ± 11 años), que fueron comparados con un grupo sin EAP a través de la realización de ecocardiografía doppler cuantitativa de ejercicio, y encontraron cambios de regurgitación mitral isquémica<sup>13</sup>.

### Clínica

Se describen al menos tres entidades clínicas distintas:

1. Empeoramiento de IC crónica asociada con función sistólica preservada o disminuida (70% de todas las admisiones).
2. IC de novo, que puede ocurrir con un infarto agudo o en el contexto de una elevación súbita de la presión arterial (25% de todas las admisiones).
3. IC avanzada refractaria al tratamiento (5%) con disfunción severa del ventrículo izquierdo, asociado a un estado de bajo gasto que evoluciona de manera continua<sup>2</sup>.

El paciente se presenta con disnea y taquipnea intensas,

expectoración de fluido asalmonado y espumoso, sensación de muerte inminente, taquicardia, palidez, cianosis, diaforesis y gran ansiedad. La historia debe enfocarse en la posibilidad de isquemia, exacerbación de IC sistólica o diastólica, la presencia de disfunción valvular o arritmia.

Recientemente se ha destacado el uso previo de analgésicos antiinflamatorios como desencadenante de IC<sup>14</sup>.

En el examen físico se debe buscar la presencia de ingurgitación yugular, reflujo hepatoyugular, galope del tercer ruido, disnea, ortopnea y disnea paroxística.

En la tabla 2 se aprecia la sensibilidad y especificidad de algunas manifestaciones para el diagnóstico de EAP<sup>15,16,17,7</sup>.

**Tabla 2**  
Sensibilidad y especificidad de algunas manifestaciones de EAP

	Sensibilidad	Especificidad
Historia clínica	58 a 62%	91 a 100%
Ingurgitación yugular	39%	94%
Reflujo hepatoyugular	81%	80 a 100%
Galope del 3º	90 a 99%	9 a 51%
Disnea, ortopnea y crepitantes	47 a 56%	53 a 88%

Cuando en el mismo paciente se combinan la presencia de crepitantes pulmonares, tercer ruido izquierdo e ingurgitación yugular o reflujo hepatoyugular, la sensibilidad es de 81%, especificidad 80% y exactitud diagnóstica 81%, correlacionándose con una presión en cuña de la arteria pulmonar mayor de 18 mmHg<sup>18</sup>.

### Exámenes paraclínicos

#### Radiología del tórax

Es un examen útil y de bajo costo en la detección de congestión pulmonar, aunque en el paciente agudamente enfermo no aporta mucho a la determinación de la etiología. En un estudio realizado entre pacientes con IC severa (presión en cuña de 33 ± 6 mmHg; índice cardíaco de 1,8 ± 0,5 y fracción de eyección del ventrículo izquierdo de 0,18 ± 0,6) la radiografía de tórax mostró 32% hallazgos de congestión, 41% hallazgos mínimos de congestión y en 27% no mostró congestión<sup>19</sup>. En el programa europeo de IC se encontró en 70% de los pacientes signos de hipertensión venocapilar pulmonar o cardiomegalia<sup>20</sup>.

### Electrocardiograma

Es útil para la detección de isquemia, arritmias y trastornos de la conducción.

### Biomarcadores

Las mediciones de troponina han sido utilizadas rutinariamente en el diagnóstico de cardiopatía isquémica. Recientemente, en el grupo de pacientes de la base de datos ADHERE (IC agudamente descompensada) se encontró que la troponina elevada en el momento de la hospitalización se relacionó significativamente con una menor presión arterial sistólica, menor fracción de eyección y mayor probabilidad de muerte durante la hospitalización,  $p=0,001$  (Odds ratio 2,55 con un intervalo de confianza del 95% entre 2,24 y 2,87)<sup>21</sup>. La debilidad de la troponina es que puede estar elevada falsamente en sepsis, insuficiencia renal y otras enfermedades<sup>22,15</sup>.

El péptido natriurético cerebral tiene una buena correlación con las presiones en cuña y la diastólica final del ventrículo izquierdo. Niveles menores a 100 pg/mL en pacientes críticamente enfermos ayudan a excluir IC (valor predictivo negativo mayor a 90%), mientras que niveles mayores de 500 pg/mL tienen un valor predictivo positivo mayor del 90%. En pacientes con insuficiencia renal debe considerarse un nivel menor de 200 pg/mL para excluir IC, con niveles entre 100 y 500 no hay una buena discriminación diagnóstica<sup>15</sup>. El péptido natriurético cerebral es de utilidad para precisar el diagnóstico en el paciente que acude a la emergencia con disnea, pero no existe evidencia de que pueda sustituir la toma de la decisión clínica; su uso no ha demostrado una reducción de la tasa de mortalidad o rehospitalización a los 30 días, pero sí reduce el uso de las unidades de cuidados intensivos, la estancia y los costos hospitalarios<sup>14</sup>.

### Ecocardiograma

Es el estudio de elección en pacientes con EAP en quienes no se ha establecido la causa, ya que permite evaluar la función sistólica ventricular, la motilidad cardíaca y determinar la existencia de valvulopatías. Su sensibilidad para evaluar la función diastólica es menor que para la sistólica<sup>23</sup>. Presenta una concordancia del 86% con los resultados de la cateterización de la arteria pulmonar<sup>24</sup>. El ecocardiograma transesofágico puede ser útil en pacientes críticamente enfermos, sin embargo no está exento de complicaciones<sup>15</sup>.

### Cateterización de la arteria pulmonar

Es considerado el patrón de oro para determinar la causa

del EAP, ya que permite medir las presiones de llenado ventricular, gasto cardíaco, resistencia vascular periférica y pulmonar. Está indicada su realización en pacientes refractarios al tratamiento o en shock, sin embargo presenta una tasa de eventos adversos de 4,5 a 9,5 %<sup>14,15</sup>.

## TRATAMIENTO

### Medidas generales

Colocar al paciente en posición semisentada (piernas colgantes) y administrar oxígeno húmedo a través de una mascarilla, mientras se obtiene información de su historia y se toman signos vitales. Simultáneamente se cateterizan las vías venosas y se toman muestras para hematología y química sanguínea, incluyendo perfil isquémico. Una vez que mejoren las condiciones se podrá realizar radiografía de tórax.

### Nitroglicerina

Es un venodilatador (precarga) con propiedades sobre circulación coronaria a dosis bajas y arteriodilatador (postcarga) a dosis altas<sup>11</sup>. Si el paciente ingresa con cifras elevadas de presión arterial o sintomatología compatible con cardiopatía isquémica, puede administrarse nitroglicerina sublingual, siempre que la presión arterial se mantenga en niveles adecuados. Se recomienda en situación de emergencia 0,4 a 0,8 mgr cada 3 a 5 minutos. Por goteo IV se usa en situaciones subagudas a dosis de 0,2 a 0,4  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  y ajustando la dosis cada 5 minutos; está contraindicado en el shock cardiogénico y en presencia de hipotensión.

Se ha planteado que en muchas formas de EAP no existe un estado de sobrecarga hídrica, sino una gran vasoconstricción periférica con redistribución del líquido hacia el lecho pulmonar; esto ha resaltado el papel que juegan los vasodilatadores como los nitratos, en contraposición con la terapia basada en diuréticos, que implica alteraciones electrolíticas y desequilibrios renales que contribuyen con más morbilidad. Podría plantearse un manejo balanceado del EAP entre ambos grupos de medicamentos<sup>11</sup>.

### Captopril

El uso de Captopril sublingual demostró mejoría significativa ( $p<0,001$ ) a los 40 minutos en un score de distress para EAP y una tendencia (no significativa) a presentar menor falla respiratoria que necesitara intubación (9 vs 20%)<sup>14</sup>. No existen estudios adecuados que lo evalúen. El uso de vasodilatadores intravenosos como enalaprilat ha sido deletéreo en pacientes con IC.

### **Nitroprusiato**

Es eficaz, aunque poco usado, útil en presencia de IC y estenosis aórtica crónica, aunque requiere monitoreo de presión arterial invasiva. La dosis recomendada está entre 0,1 a 0,2 µgr/min ajustadas cada 5 minutos. Sus limitaciones son la aparición de toxicidad por tiocianatos, especialmente en pacientes con insuficiencia hepática o renal y la hipotensión y exacerbación de la isquemia<sup>14</sup>.

### **Diuréticos**

#### **Furosemida**

Estudios pequeños, no controlados y observacionales demuestran que disminuye la presión en cuña, la presión auricular derecha y el volumen latido; por otro lado aumenta la RVP. A los 15 minutos de su utilización reduce la precarga debido a venodilatación y aumento de la diuresis<sup>11</sup>. La dosis recomendada al inicio es 40 mgr IV a un ritmo de 4 mgr/min para evitar la ototoxicidad; 1 hora después de la dosis inicial se puede administrar 80 mgr, siendo la dosis máxima entre 250 y 2000 mgrs. La corta duración de su acción (4-5 horas) hace que deban administrarse varias dosis. Sus efectos adversos más importantes son la hipopotasemia, hipovolemia e hiperuricemia<sup>25</sup>.

La torsemida es un diurético que es comparable con furosemida en el tratamiento del EAP, aunque con una vida media más larga<sup>26</sup>.

#### **Tolvactan**

Es un antagonista de la vasopresina que induce una diuresis acuosa sin los efectos deletéreos sobre los electrolitos. El estudio ACTIF-CHF probó su uso en IC descompensada y produjo una mejora en el peso corporal, sin efecto sobre la mortalidad ni empeoramiento de la IC<sup>14</sup>.

#### **Morfina**

A pesar de que su uso está consagrado en la práctica clínica, no existen estudios de calidad acerca de esta droga. Actúa a través de la disminución de la precarga y en menor grado la postcarga y frecuencia cardíaca; también reduce la actividad simpática y la ansiedad. Es útil en presencia de isquemia miocárdica, y la dosis recomendada es entre 2 a 5 mg IV c/5 a 30 minutos (no existe dosis óptima). Sus efectos adversos más temidos son falla ventilatoria, bradicardia e hipotensión, especialmente en pacientes depletados de volumen<sup>11</sup>.

#### **Nesiritide**

Es un péptido natriurético cerebral recombinante que

tiene propiedades de veno y arteriolodilatador, aumenta la excreción de sodio y suprime tanto el sistema renina angiotensina aldosterona como el simpático<sup>27</sup>.

En un estudio, 127 pacientes con IC aguda con presión en cuña  $\geq 18$  mmHg e índice cardíaco  $\leq 2,7$  L/mt<sup>2</sup> fueron asignados al azar a recibir Nesiritide (0,015 o 0,030 µgr/Kg/min) o placebo IV por 6 horas. Los resultados mostraron una reducción significativa, tanto de la presión en cuña de la arteria pulmonar como de parámetros clínicos, que incluyeron disnea y fatiga<sup>28</sup>. Comparado con dobutamina, nesiritide produjo mejoría hemodinámica, sin embargo no hubo cambios en la presencia de disnea ni en la mortalidad a los 6 meses. Las tasas de rehospitalización a los 30 días disminuyeron.

No debe usarse en pacientes hipotensos y mal perfundidos, al igual que en estenosis aórtica y cardiomiopatía hipertrófica<sup>14</sup>.

### **Agentes inotrópicos intravenosos**

Su uso está reservado a pacientes que no responden al tratamiento convencional.

#### **Dobutamina**

Es un análogo sintético de la dopamina que está bien indicado en pacientes con falla ventricular izquierda, bajo índice cardíaco, presión telediastólica ventricular elevada y presión arterial media conservada ( $> 70$  mmHg). Tiene un efecto estimulador beta y alfa adrenérgico. Se usa a dosis de 2,5 a 5 µg/Kg/min, ajustándose entre 1 a 2 µg/Kg/min hasta una dosis entre 15 µg a 20 mg/Kg/min. Por su efecto beta adrenérgico puede desencadenar arritmias y su uso debe ser vigilado<sup>26</sup>.

#### **Dopamina**

Al igual que la dobutamina, tiene efectos estimuladores beta y alfa a dosis distintas y sobre los receptores dopaminérgicos. Se administra en dosis iniciales de 0,5 a 1 µgr/Kg/min, obteniéndose un efecto máximo sobre el volumen latido hasta 5 µgr/Kg/min y un efecto máximo renal hasta 7,5 µgr/Kg/min. Los efectos proarrítmicos aparecen cerca de 10 µgr/Kg/min. Su uso debe ser vigilado<sup>26</sup>.

#### **Milrinone**

Con la administración de este medicamento a pacientes con IC avanzada se obtuvo mejoría del índice cardíaco en 27% y reducción de la presión en cuña en 30%, se notó una tendencia al aumento de la actividad ectópica

manifestada por complejos ventriculares prematuros y dupletas; sin embargo, estos pacientes no requirieron reducción de la dosis de milrinone o el uso de antiarrítmicos. Su uso debe ser vigilado, al igual que otros inotrópicos<sup>28</sup>. En el ensayo clínico OPTIME CHF se estudiaron 951 pacientes con exacerbación de IC crónica, 48 recibieron milrinone y se encontró un aumento de la incidencia de empeoramiento de IC, arritmia nueva o hipotensión sintomática que amerita tratamiento. No hubo diferencias en puntos primario y secundario de estudio, con una tendencia no significativa a un aumento de las muertes y ocurrencia de arritmias.

### Levosimendan

Es agente intravenoso que aumenta la sensibilidad de la troponina c al calcio y provoca la apertura de los canales de potasio. Hemodinámicamente produce un aumento del índice cardíaco y del volumen latido, reduce la presión en cuña, auricular derecha, de la arteria pulmonar y también la presión arterial media. Su efecto persiste hasta 24 horas después de finalizar la infusión, y esto se relaciona con metabolitos activos<sup>14</sup>. El estudio REVI-VE con Levosimendan se realizó en 103 centros que incluyeron EUA, Australia e Israel, se incluyeron pacientes con IC descompensada a pesar del uso de diuréticos y una FE menor a 35%. Se les administró Levosimendan: bolus 12 mcg/Kg e infusión de 0,1 a 0,2 mcg/Kg/min comparado con placebo. Hubo mejoría de la disnea en un 33% (p=0,015) y una tendencia no significativa hacia la reducción de la mortalidad. Cuando se combinan los resultados de 3 ensayos clínicos (REVIVE, LIDO Y CASINO) se encontró una reducción significativa de la mortalidad<sup>29</sup>.

### Digoxina

Es un inotrópico débil, aunque su uso mejora agudamente el perfil hemodinámico y neurohumoral durante el reposo y ejercicio. De acuerdo a Opie y Gersh, para este momento no tiene indicación en la falla ventricular izquierda aguda, si es necesario emplear inotrópicos existen otros más potentes como dopamina, dobutamina, amrinone y milrinone. En el grupo de pacientes que presenten fibrilación auricular, EAP y no reciban digital, está bien indicado<sup>26</sup>.

### Ventilación no invasiva

Nava y colaboradores compararon 130 pacientes con EAP y falla respiratoria que recibieron CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) y tratamiento convencional

contra otro grupo que recibe únicamente tratamiento convencional. Los resultados mostraron que la tasa de intubación fue similar, al igual que la mortalidad hospitalaria. Por otro lado, hubo una mejoría más rápida de la disnea, frecuencia respiratoria y la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> en el grupo con BiPAP. En el subgrupo de pacientes que presentaron hipercapnia la tasa de intubación se redujo significativamente (29 a 6%, p=0,015). La tasa de infartos de miocardio fue similar entre ambos grupos<sup>30</sup>.

En un ensayo reciente se comparó la terapia standard con oxígeno con una estrategia de ventilación no invasiva, donde se empleó CPAP (continuous positive airway pressure), una modalidad de ventilación donde se utiliza presión positiva al final de la inspiración (5 a 15 cm de agua) versus de NIPPV (*Noninvasive Intermittent Positive-Pressure Ventilation*) con una presión inspiratoria entre 8 y 20 cm de agua, y espiratoria entre 4 y 10 cm de agua. El punto primario fue muerte o intubación a los 7 días, no hubo diferencia significativa en la mortalidad a los 7 días entre los que recibieron terapia standard con oxígeno y ventilación no invasiva en cualquiera de las dos modalidades; no hubo diferencia en el punto final combinado (muerte y necesidad de intubación) entre los dos grupos con ventilación no invasiva; por último, la estrategia no invasiva se asoció con mejoría una hora después del inicio del tratamiento de la disnea, frecuencia cardíaca, acidosis e hipercapnia. No hubo efectos adversos relacionados con el tratamiento<sup>31</sup>.

### REFERENCIAS

1. ACC/AHA 2005. Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adults. www.acc.org
2. Gheorghiadu M, Zannand F, Sopko G et al. Acute Heart failure syndromes. *Circulation* 2005;112 :3958-3968.
3. Anuarios de epidemiología y estadísticas del MSDS. 2005. www.msds.gov.ve
4. Rosamond W et al. Heart disease and stroke statistics. 2008 update. *Circulation* 2007;115(5):e86.
5. Yu CM, Bleeker GB, Fung J et al. Left ventricular reverse remodelling but no clinical improvements predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2005;112:1580-1586.
6. Girou E, Brun-Buisson C, Taillé S, Lemaire S, Brochard L. Secular trends in nosocomial infections and mortality associated with non-invasive ventilation in patients with exacerbation of COPD and pulmonary edema. *JAMA* 2003;290:2985-91
7. Vera E. Aproximación al diagnóstico de la insuficiencia cardíaca. *Medicina Interna (Caracas)* 2005;21(4):185-192
8. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000;101:2118-21.



---

## EL EDEMA AGUDO DE PULMÓN

9. Grosman W. Defining diastolic dysfunction. *Circulation* 2000; 101:2020-2021.
10. Harrison's Principles of internal medicine, 16th edition. Cap 29, p 204.
11. Cotter G, Kaluski E, Moshkovitz et al. Pulmonary edema: new insights on pathogenesis and treatment. *Current Opin Cardiol* 2001;16:159-163.
12. Ghandi SK, Powers JC, Nomeir AM, et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *New England Journal of Medicine* 2001;344:17-22.
13. Piérard LA, Lancellotti P. The role of ischemic mitral regurgitation in the pathogenesis of acute pulmonary edema. *New England Journal of Medicine* 2004;351:1627-34.
14. Sharma M, Teerlink JR. A rationale approach for the treatment of acute heart failure: current strategies and future options. *Current opinion in cardiology* 2004;19:254-263.
15. Ware LB and Matthay MA. Acute pulmonary edema. *New England Journal of Medicine* 2005;353:2788-96.
16. Ewy GA. The abdominojugular test: technique and hemodynamic correlates. *Annals of Internal Medicine* 1988;109:456-460.
17. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989;261:884-888.
18. Butman SM, Ewy GA, Standen JR et al. Bedside cardiovascular examination in patients with severe chronic Heart failure: importance of rest or inducible jugular venous distension. *Journal of American College of Cardiology* 1993;22:968-974.
19. Mahdyoon H, Klein R, Eyer W et al. Radiographic pulmonary congestion in end stage congestive heart failure. *American Journal of Cardiology* 2003;63:625.
20. Cleland JG, Swedberg K, Follath F et al. The Euroheart failure survey. *European Heart Journal* 2003;24:442-463.
21. Frank Peacock IV W, De Marco T, Fonarow G, et al. Cardiac troponin and outcome in acute Heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2117-26.
22. Ammann P, Fehr T, Minder EI et al. *Intensive Care Med* 2001;27:965-9.
23. Dabbah S, Reisner SA, Aronson D, Agmon Y. Left ventricular filling hemodynamics in patients with pulmonary edema and preserved versus reduced left ventricular ejection fraction: a prospective echocardiography study. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2006;19( 6):733-43.
24. Duane PG, Colice GL. Impact of non-invasive studies to distinguish volume overload from ARDS in acutely ill patients with pulmonary edema: analysis of the medical literature from 1966-1998. *Chest* 2000;118:1709-17.
25. Opie L, Gersh B. *Fármacos en cardiología*. 5ta edición. McGraw-Hill Interamericana. p 108-109.
26. Stringer KA, Watson W, Gratton M, Wolfe R. Intravenous torsemide as adjunctive therapy in patients with acute pulmonary edema. *Journal of clinical pharmacology* 1994. 34 :11;1083-7.
27. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, et al. Intravenous nesiritide a natriuretic peptide in the treatment of decompensated congestive heart failure. *New England Journal of Medicine* 2000;343:246-53.
28. Anderson JL, Askins JC, Gilbert EM et al. *American Heart Journal* 1986;111:466-474.
29. Packer M. REVIVE II: multicenter placebo-controlled trial of levosimendan on clinical status in acutely ill decompensated heart failure. *American Heart Association 2005 Scientific sessions*. [www.medscape.com/viewarticle/523043](http://www.medscape.com/viewarticle/523043)
30. Nava S, Carbone G, DiBattista N et al. Noninvasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter randomized trial. *American Journal of critical care medicine* 2003;168:1432-1437.
31. Gray A, Goodacre S, Newby D et al (Grupo 3CPO). Non invasive ventilation in acute pulmonary edema. *New England Journal of Medicine* 2008;359:142-51.

## Análisis del funcionamiento en Venezuela de los Comités de Ética en Investigación (CEI) a comienzos del siglo XXI

Juan Marques \*

### RESUMEN

**Introducción:** La ética constituye un punto crítico para asegurar la calidad de la investigación clínica. **Objetivo:** Conocer el funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación (CEI) y sugerir mejoras potenciales. **Métodos:** Se analizaron 30 CEI de instituciones públicas y privadas sobre la base de encuestas abiertas de selecciones múltiples que fueron planteadas en entrevistas personales. Se aplicó estadística descriptiva con análisis de una variable. **Resultados:** Aunque en todos los centros analizados se está llevando a cabo investigación clínica, solamente 50% de ellos CEI. El 100% de los comités tiene un formulario de solicitud para la presentación de protocolos. Solamente 40% de los CEI en Venezuela reportan más de 80% de sus miembros con entrenamiento previo en bioética. El 27% de los comités no tiene un lugar específico para sus reuniones. Los criterios de aprobación no son homogéneos; 53% de los comités aprobaron los protocolos por decisión unánime. El 13% de los comités no tiene un lugar específico para archivar documentación. Solamente 80% analizan la descripción del proceso para obtener el consentimiento informado. Sólo 27% de los comités tiene un registro de ingresos y gastos. El tiempo de aprobación promedio es de 33,5 días. **Conclusiones:** Si bien existe un desarrollo importante de CEI en Venezuela, resulta claro que se necesitan algunas mejoras críticas para alcanzar el cumplimiento de pautas internacionales. Si no se hacen ajustes, se pone en riesgo la calidad de la investigación clínica en Venezuela, con potencial impacto sobre los pacientes, la introducción de nuevos protocolos y la publicación de los estudios desarrollados en Venezuela.

\* FACC, FESC, Master en Medicina Farmacéutica, Director Médico de Pfizer, Venezuela

**Palabras clave:** comités de ética, ética, bioética, investigación clínica

### ABSTRACT

**Background:** ethics is a critical issue in the quality of clinical research. **Objective:** To know how the functioning of Research Ethical Committees (REC) will help understand the situation and suggest potential improvements. **Methodology:** 30 REC from public and private medical institutions were analyzed by applying open surveys of multiple selection questions in a personal interview. Descriptive statistics with univariate analysis were used for analysis. **Results:** Only 50% of the institutions have a REC of clinical research ongoing in all of them. 100% of committees have a request form for protocol submission. Only 40% of REC in Venezuela report that more than 80% of their members have a previous training in bioethics. 27% of the committees do not have a specific place for their meetings. Approval criteria are not homogenous, 53% of the committees approved the protocol by unanimous decision. 13% of the committees do not have a specific place for archiving documentation. Only 80% analyze the description of the process to obtain the informed consent. Only 27% of the committees have a record of incomes and expenses. Time for approval is 33.5 days in average. **Conclusions:** Even though there is an important development in REC in Venezuela, it is clear that some critical improvements are needed in order to achieve accomplishment of international guidelines. If no adjustments are done, the quality of clinical research in Venezuela is at risk with potential impact in the patients involved, introduction of new protocols, and publication of clinical trials developed in Venezuela.

**Key words:** Ethics committees, bioethics, clinical research

### INTRODUCCIÓN

Los comités de ética son un recurso necesario para garantizar la integridad ética en investigación humana. Los aspectos éticos de la práctica médica han constituido una preocupación importante, incluso en civilizaciones antiguas. El Código de Hammurabi estableció cierta ética para la práctica médica 2.500 años A.C.<sup>1,2</sup>. Desde su establecimiento, el Juramento Hipocrático representa un avance importante en ética médica<sup>1,2</sup>. Durante el siglo XX se tomaron algunos pasos importantes a efectos de promover y regular la bioética en investigación médica, incluyendo la Declaración de Helsinki<sup>3</sup>, el reporte Belmont<sup>4</sup>, CIOMS<sup>5</sup>, la Conferencia Internacional para Armonización<sup>6</sup> y, recientemente, la Declaración de la UNESCO sobre Bioética y Derechos Humanos<sup>7</sup>. En Venezuela, el Dr. Luis Razetti presentó a la Academia Venezolana de Medicina en 1908 un código de ética, que si bien sigue siendo el código ético de referencia para los médicos venezolanos, no describe ningún aspecto de investigación<sup>8,9</sup>.

Los ensayos clínicos, un avance relativamente reciente en la práctica de la medicina, han permitido la evaluación de tratamientos<sup>10</sup>. En Venezuela, la investigación clínica es bien reconocida y tiene reconocimiento internacional; sin embargo, al igual que en otros países en vías de desarrollo, existen algunas dudas acerca del funcionamiento de los comités de ética según pautas internacionales.

Si bien en Venezuela no existen reglas para la constitución y operación de los comités existentes, la promulgación en 2001 de la Ley Constitucional de Ciencia, Tecnología e Innovación (Decreto Gubernamental 1290, 8 de mayo de 2001) propone códigos de Ética, Bioética y Protección del Medio Ambiente relacionados con las prácticas científicas, tecnológicas y de innovación. Por otra parte, la Ley de Salud del Departamento de Salud y Desarrollo Social establece la creación, regulación y el control de los comités de Bioética por este departamento, pero se encuentra sometida a discusión desde el 23-11-2004; aprobada en primera discusión el 14-12-2004, todavía no ha recibido aprobación final y, por lo tanto, aún no ha entrado en vigencia<sup>12</sup>.

Venezuela es uno de los países que participaron en la "Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos" aprobada por aclamación en la Conferencia General de la UNESCO el 19 de octubre de 2005. De acuerdo con esta declaración "Se deben establecer, promover y apoyar comités de ética independientes, multidisciplinarios y pluralistas..." (artículo 9)<sup>7</sup>. La misma declaración indica que "Los Estados deben fomentar el establecimiento de comités

de ética independientes, multidisciplinarios y pluralistas..." (artículo 22)<sup>17</sup>. La firma de este acuerdo coincide con las leyes venezolanas; sin embargo, hasta la fecha las autoridades no han promovido de manera directa la constitución formal de comités de ética. La constitución de CEI venezolanos es el resultado de iniciativas individuales o institucionales, las cuales no están coordinadas a escala nacional.

### MÉTODOS

Se analizaron los diferentes tipos de CEI que están funcionando en Venezuela, relacionados con instituciones privadas y públicas que están haciendo investigación clínica o tienen capacidad para hacerla. Se basó en encuestas abiertas de selecciones múltiples planteadas en entrevistas personales a miembros de los comités de ética. La encuesta fue respondida por uno de los miembros de cada comité.

### Muestra

El número total de hospitales en Venezuela es 612; 278 son públicos y 334 instituciones privadas. De los hospitales públicos, 29 (10%) son considerados tipo "IV", lo cual significa hospitales con todas las especialidades de la medicina, personal bien entrenado y altamente calificado, usualmente relacionados con escuelas universitarias de medicina, y capaces de desarrollar investigación clínica. Del número total de hospitales tipo "IV" analizamos 20, que representan 7% del total de hospitales públicos en Venezuela, pero 69% de las instituciones públicas tipo IV. De las instituciones privadas, alrededor de 5%<sup>16</sup> son de tipo "IV". Analizamos 10, que representan 3% del total de hospitales públicos y 62% de las instituciones privadas tipo "IV". La muestra fue tomada de acuerdo con experiencias previas en estudios clínicos o alguna relación con universidades. Según las muestras, los hospitales analizados en el estudio fueron divididos en públicos y privados (Apéndice 1).

### Análisis estadístico

Se aplicó estadística descriptiva con análisis de una variable. El análisis se expresa como números totales y porcentajes. Se hizo una comparación entre instituciones privadas y públicas. Los resultados finales fueron comparados con pautas internacionales (CIOMS, OMS y UNESCO). No se realizó análisis estadístico de significación entre instituciones públicas y privadas debido al bajo número de centros en cada grupo. Aunque se pudiera alcanzar alguna significación estadística, el error estadístico sería demasiado alto, con implicaciones importantes sobre la potencia del análisis.

### RESULTADOS

Del número total de hospitales (30), solamente 15 (50%)

tienen CEI. Nueve de 20 centros públicos (45%) y 6 de 10 centros privados (60%) tienen CEI.

En relación con los números totales de miembros, 73% de los CEI tienen entre 5 y 9 miembros, 20% tienen más de 10 y 7% menos de 5. Hay un promedio de 3 mujeres y 5 hombres por comité, sin diferencias importantes entre las instituciones públicas y las privadas. Solamente en 27% de los casos (29% de las instituciones públicas y 25% de las privadas) se alcanzó una relación de equilibrio entre 2:3 y 3:2. En la tabla 1 se presenta la composición de los CEI.

**Tabla 1**  
Composición del CEI

Profesión	Promedio general	%	Público	%	Privado	%
Médicos	5,1	70%	5,14	74%	5	67%
Enfermeros	0,5	7%	0,57	8%	0,5	6%
Abogado	0,5	7%	0,57	8%	0,58	5%
Especialista en Bioética	0,1	1%	0	0%	0,05	3%
Científica social	0,1	1%	0	0%	0,13	1%
Religioso	0,2	3%	0,19	1%	0,23	3%
Representante de la comunidad	0,3	4%	0,39	3%	0,38	5%
Otros	0,7	9%	0,57	6%	0,88	11%

El porcentaje de médicos representa 67% del total de miembros en CEI privados y 74% en los públicos. En la tabla 2 se presenta el entrenamiento previo en Bioética. El 68% de los miembros de CEI públicos y 46% de los privados han recibido algún entrenamiento en bioética. Solamente 73% de los CEI tienen un lugar para reuniones regulares (71% de los públicos y 75% de los privados).

**Tabla 2**  
Número de sus miembros que han recibido entrenamiento en Bioética

Rango	Casos	%	Público	%	Privado
< 40%	6	40%	2	29%	4
40% y 60%	2	13%	1	14%	1
60% y 80%	1	7%	1	14%	0
80% o más	6	40%	3	43%	3

Promedio: 4 personas por comité

Sólo 87% de los CEI tienen un lugar para archivar todos los documentos de cada protocolo (71% de los públicos y 100% de los privados). Solamente 73% de los comités han puesto en práctica el registro de las minutas de sus reuniones y sólo 73% tienen archivada la constitución del CEI, los procedimientos operativos y reportes anuales. El 60% tiene archivados los *curricula vitae* de todos sus miembros (tabla 3).

Aun cuando 100% de los CEI reporta que una de sus funciones es verificar el consentimiento informado, solamente 93% (100% de los públicos y 88% de los privados) requieren el consentimiento informado para el análisis de protocolos. No obstante, solamente 80% (86% de los públicos y 75% de los privados) analizan la descripción del proceso para obtener el consentimiento informado. El 100% de los CEI públicos considera los reportes de eventos adversos serios como una de sus funciones importantes, pero solamente 88% de los privados lo consideran una función importante. Solamente 47% de los CEI requieren y analizan la póliza de seguro del paciente. El 100% de los CEI públicos analiza el balance riesgo-beneficio, comparado con solamente 63% de los privados que lo hacen. El 47% de los comités tiene aprobado los protocolos solamente por decisión unánime.

Aunque la mayor parte de los comités tiene reuniones regulares, el promedio para la aprobación de protocolos es 33,5 ± 43,47 días (rango: de 5 a 180 días). El tiempo de aprobación es un poco más corto en los comités públicos: 22,3 ± 19 días (rango: 5-60 días), comparados con 50,3 ± 64,4 días (14-80 días) en los privados.

## DISCUSIÓN

Un resultado importante es que solamente 50% de las instituciones relacionadas o potencialmente relacionadas con investigación clínica tienen CEI disponibles. Eso representa un problema importante que debe ser tomado en cuenta por las autoridades locales, a fin de asegurar que cada centro disponible para investigación clínica tenga un CEI. Tan importante como la presencia del CEI es la necesidad de que cumpla con pautas internacionales. Ésta es la razón por la cual los resultados de la encuesta son comparados con las pautas actuales de CIOMS, UNESCO y OMS.

El número promedio de miembros de un comité de ética en Venezuela es 7, sin diferencias entre instituciones públicas y privadas. Las pautas de la UNESCO sugieren que aunque no hay un número óptimo de miembros, la cantidad de miembros podría estar entre 10 y 20, pero el número promedio de miembros en los países analizados por la UNESCO

Tabla 3  
Documentos que archiva su CEI

Documentos	Casos	%	Público	%	Privado	%
Constitución de CEI, procedimientos operativos y reportes anuales	11	73%	6	86%	5	63%
Cartilla de bienvenida de todos los miembros	9	60%	5	71%	4	50%
Registro de ingresos y egresos	1	27%	1	11%	3	38%
Pautas para solicitud de aprobación de un protocolo	13	83%	7	100%	6	75%
Programa de reuniones	10	67%	6	86%	4	50%
Minutas de las reuniones	14	93%	7	100%	7	88%
Copia de todo el material enviado por el investigador	11	73%	7	100%	7	88%
Correspondencia con los investigadores	14	93%	7	100%	7	88%
Copias de todas las decisiones y sugerencias para cada protocolo	13	87%	6	86%	7	88%
Documentación recibida durante el seguimiento	14	93%	7	100%	7	88%
Reportes finales de los estudios	11	73%	4	57%	3	38%
Reporte de suspensión o terminación temprana cuando aplique	13	87%	6	86%	7	88%

es 97. En general, Venezuela está un poco por debajo del promedio encontrado por el análisis de la UNESCO; sin embargo, generalmente tienen un número impar de miembros, lo cual ha facilitado su funcionamiento.

Las pautas de la OMS indican que el CIE debe ser de composición multidisciplinaria y multisectorial, incluyendo experiencia científica relevante, edad y distribución por sexo equilibradas, así como personas legas que representen el interés y las preocupaciones de la comunidad<sup>13</sup>. Considerando equilibrada una relación entre mujeres y hombres de 2:3 ó 3:2, solamente, 27% alcanzaron dicha relación. Hay un claro predominio de miembros médicos. El 67% de los miembros en las instituciones privadas son médicos, y en 68 comités los médicos representan más de 50% del total. En las instituciones públicas la situación es incluso más acentuada, porque en todos los comités los médicos representan más de 50% del total. En promedio, 74% de los miembros de los comités públicos son médicos.

Las pautas de la OMS indican que los miembros de los CIE necesitan entrenamiento inicial y continuo con respecto a ética y ciencia de investigación biomédica. Todos los miembros deben recibir por lo menos un entrenamiento de introducción sobre bioética<sup>13</sup>. Solamente 40% de los CEI en

Venezuela reportan que más de 80% de sus miembros (68% en las instituciones públicas y 46% en las privadas) han recibido algún entrenamiento en bioética, bastante lejos de la situación ideal.

Según las pautas de la OMS, el CIE debe establecer oficinas claramente definidas para el buen funcionamiento de la revisión ética. Resulta muy impresionante que 27% de los comités no tengan un lugar específico para reuniones regulares. También es impresionante que 13% de los comités no dispongan de un lugar para sus archivos. Ésta es una consecuencia clara de no tener un lugar para reuniones regulares. No queda claro por qué se piden documentos específicos cuando no existe la capacidad de archivarlos.

Las pautas de la OMS para comités de ética que revisan investigación biomédica, indican que los CIE deben establecer procedimientos operativos modelos públicamente disponibles, que describan la autoridad bajo la cual se ha establecido el comité, sus funciones y deberes, los requisitos que deben cumplir los aspirantes a miembros, los plazos y las condiciones de las designaciones, las oficinas, la estructura secretarial, los procedimientos internos y los requerimientos de quorum<sup>13</sup>. El comité de ética debe actuar según sus procedimientos operativos escritos. También

sugieren que podría resultar útil un reporte anual regular. Solamente 73% de los comités tiene documentación con respecto a su constitución, sus procedimientos operativos y reportes anuales. El 86% de las instituciones públicas los tienen, pero solamente 63% de las instituciones privadas.

Las pautas de la OMS indican que el CIE debe establecer requisitos específicos de quorum para revisar una solicitud y decidir acerca de ella. Estos requisitos deben incluir el número mínimo de miembros requerido para constituir quorum, pero también indicaciones de que ningún quorum debe consistir enteramente de miembros de una profesión o un sexo<sup>13</sup>. La encuesta muestra que 47% de los comités aprobaron protocolos solamente por decisión unánime. Si bien esta situación puede asegurar el conocimiento del protocolo por todos los miembros, también podría tener un impacto negativo sobre la velocidad de aprobación.

Según las pautas de la OMS, los CIE son responsables de establecer requerimientos bien definidos para la proposición y solicitud de revisión de un proyecto de investigación biomédica. Los requisitos de la solicitud incluirían formulario de solicitud, formato de presentación, documentación, número de copias, plazos de presentación de la solicitud en relación con fechas de revisión, persona de contacto, tiempo previsto para notificación de la decisión luego de la revisión, estructura de honorarios, etc.<sup>13</sup>.

Una preocupación especial se relaciona con el consentimiento informado: solamente 47% de los comités piensan que la evaluación del consentimiento informado es una función importante; 93% requiere el consentimiento informado para su evaluación, pero sólo 80% analiza la descripción del proceso para obtenerlo. El análisis del consentimiento informado es una de las funciones importantes de cualquier comité, debido a su relación con principios éticos que incluyen autonomía, ausencia de malicia, equidad, beneficencia y justicia.

También preocupa que sólo 47% de los comités analice la póliza de seguro e indemnización.

Existen algunas diferencias importantes entre instituciones públicas y privadas. El 71% de las instituciones públicas requiere consideraciones éticas relacionadas con la investigación, pero sólo lo hace 38% de las instituciones privadas. El 71% de las instituciones públicas requiere el material a ser empleado para mejorar el reclutamiento de pacientes, pero sólo lo requiere 38% de las instituciones privadas. Con respecto al curriculum vitae de los investigadores, 57% de las insti-

tuciones públicas lo requieren versus 75% de las instituciones privadas. Queda claro que no se aplican criterios similares.

La frecuencia de las reuniones de los CEI fue utilizada como un indicador de su funcionalidad, así como una aproximación indirecta de su desempeño. Las pautas de la OMS sugieren que la frecuencia depende de la carga de trabajo, pero lo más importante es que los CIE se deben reunir de manera regular en fechas programadas. El estudio revela que 33% de los comités no tienen un programa de reuniones regulares, con potencial impacto sobre su buen funcionamiento. Aun cuando 87% de los comités públicos tienen un programa de reuniones, sólo lo tienen 50% de los privados. También, 20% de los comités solamente se reúnen cuando es necesario aprobar un protocolo. 20% de los comités públicos se reúne cada semana; ninguno de los privados lo hizo.

Si bien no existen pautas que sugieran la duración ideal de una aprobación, resulta claro que cuanto más rápidamente sea aprobado el protocolo, mayor va a ser la probabilidad de participar en ensayos clínicos internacionales. De acuerdo con pautas venezolanas, solamente es posible solicitar la aprobación de las autoridades sanitarias después que el protocolo ha sido aprobado por el comité de ética de la institución donde se va a llevar a la práctica. Según nuestra investigación, el tiempo promedio para aprobación es 33,5 días; 22 en las instituciones públicas y 50 en las privadas. El rango es muy amplio, de 7 a 180 días. En Sudáfrica el tiempo promedio de aprobación es 5 semanas (35 días); rango: 10 días a diez semanas<sup>14</sup>, muy similar al de Venezuela. En España, el análisis de 15 comités de ética muestra un tiempo promedio para aprobación de 75 días, con un rango de 57 a 105 días<sup>15</sup>.

Según las pautas de la OMS, toda documentación y comunicación de un CIE debe estar fechada, registrada y archivada siguiendo procedimientos escritos.

En general, los comités venezolanos archivan los documentos más importantes sugeridos por las pautas; no obstante, hay algunas excepciones. El 60% de los comités archiva los curricula vitae de sus miembros, con un alto impacto potencial sobre cualquier actividad de auditoría. El 27% archiva el balance de ingresos y egresos, y el 73% archiva el reporte final del estudio clínico. El 20% de los comités no registra sus minutas de manera regular.

En conclusión, si bien existe un desarrollo importante de CEI en Venezuela, resulta claro que se necesitan algunas

---

## ANÁLISIS DEL FUNCIONAMIENTO DE LOS COMITÉS DE ÉTICA

mejoras críticas para asegurar la disponibilidad de CEI en cada institución relacionada, o potencialmente relacionada, con ensayos clínicos, y que cumplan con pautas internacionales. Está claro que, de acuerdo con nuestros resultados, la situación actual de los comités de ética en Venezuela no está completamente alineada con las pautas internacionales. Si no se hacen ajustes, se pondrá en riesgo la calidad de la investigación clínica en Venezuela, con potencial impacto sobre la introducción de nuevos protocolos. Es necesario el análisis de la situación y el soporte de las autoridades respectivas para que tengamos comités con calidad internacional en todas las instituciones que hacen investigación clínica en Venezuela. Entrar en el siglo XXI debe ir unido al deseo de optimizar la investigación clínica en Venezuela, lo cual tiene como uno de sus pilares fundamentales a la ética.

### **Puntos positivos**

Incluso sin ayuda o pautas de las autoridades sanitarias, se ha creado un número de CEI por generación espontánea. Parece como si, debido a regulaciones internacionales, cada institución hubiera tratado de cumplirlas para estar en capacidad de desarrollar investigación clínica.

El 100% de los comités tiene un formulario de solicitud para la presentación de protocolos. Esto es muy útil, no solamente para asegurar la homogeneidad de los requisitos, sino también para el seguimiento.

El tiempo de aprobación promedio de los comités de ética nacionales es similar al de otros países.

### **Puntos negativos**

Aun cuando todos los centros desarrollan algún tipo de investigación clínica, sólo 50% de los centros analizados tienen el CEI activo y bien organizado. Resulta crítico que algunos centros estén haciendo investigación clínica sin disponer de CEI. Apenas 40% de los CEI en Venezuela reporta más de 80% de sus miembros con entrenamiento previo en bioética.

El 27% de los comités no tiene un lugar específico para sus reuniones. El 13% de los comités no tiene un lugar específico para archivar documentación.

Los requisitos o elementos necesarios para la aprobación de protocolos no son homogéneos, probablemente debido a la falta de pautas nacionales. Los criterios de aprobación no son homogéneos; 53% de los comités aprobaron los protocolos por decisión unánime. Para la investigación clínica, la

decisión unánime es la situación ideal.

Una de las funciones importantes de los CEI es asegurar que se analicen todos los asuntos relacionados con el consentimiento informado de acuerdo con pautas internacionales. En Venezuela, el 80% analiza la descripción del proceso para obtener el consentimiento informado.

Las actividades de los CEI implican costos que es necesario analizar, para evitar en un futuro próximo problemas económicos que puedan tener impacto sobre el funcionamiento correcto del comité. El 27% de los comités tiene un registro de ingresos y egresos.

El rango del tiempo de aprobación es muy grande, existiendo comités que toman hasta 180 días para aprobación de un protocolo, lo cual está totalmente fuera del promedio en diferentes países.

Finalmente, el desarrollo de los CEI en Venezuela ha sido un proceso de abajo hacia arriba. La mayor parte de ellos se han generado de manera “espontánea”, tratando de cumplir regulaciones internacionales. Hasta la fecha no se han desarrollado pautas nacionales. En este momento parece necesario que pautas de las autoridades nacionales promuevan y apoyen la creación de comités de ética regionales o nacionales. Se podría proporcionar algún tipo de apoyo de las autoridades nacionales a los comités de ética locales, incluyendo educación y soporte administrativo, para asegurar el cumplimiento de pautas internacionales.

Cada CEI necesita promover la educación bioética de sus miembros para asegurar que la discusión esté basada en principios bioéticos y no en sus propios sentimientos o experiencias previas. La industria farmacéutica necesita promover foros y simposios para promover la educación bioética.

De manera similar a lo propuesto en el Reino Unido<sup>16</sup>, la potencial creación de una red de CEI podría resultar útil a efectos de ofrecer apoyo y asesoramiento para desarrollar y establecer grupos de ética clínica.

En Venezuela disponemos de médicos bien entrenados, capaces de trabajar en investigación clínica de nivel internacional. Pero aunque los médicos tengan el entrenamiento necesario para realizar la investigación, si los CEI no funcionan de acuerdo con pautas internacionales, el trabajo no va a ser aceptado. El cumplimiento de nuestras recomenda-

ciones será útil para mantener nuestra competitividad y el reconocimiento internacional en investigación clínica.

#### APÉNDICE

Hospitales privados incluidos (10): Caracas (Centro Médico de Caracas, Centro Médico Docente La Trinidad, Hospital de Clínicas Caracas, Policlínica Metropolitana, Urológico San Román), Valencia (Centro Clínico Guerra Méndez), San Cristóbal (Policlínica Táchira, Centro Clínico San Cristóbal), Maracaibo (Hospital Privado El Rosario), Mérida (Hospital de Clínicas Milla).

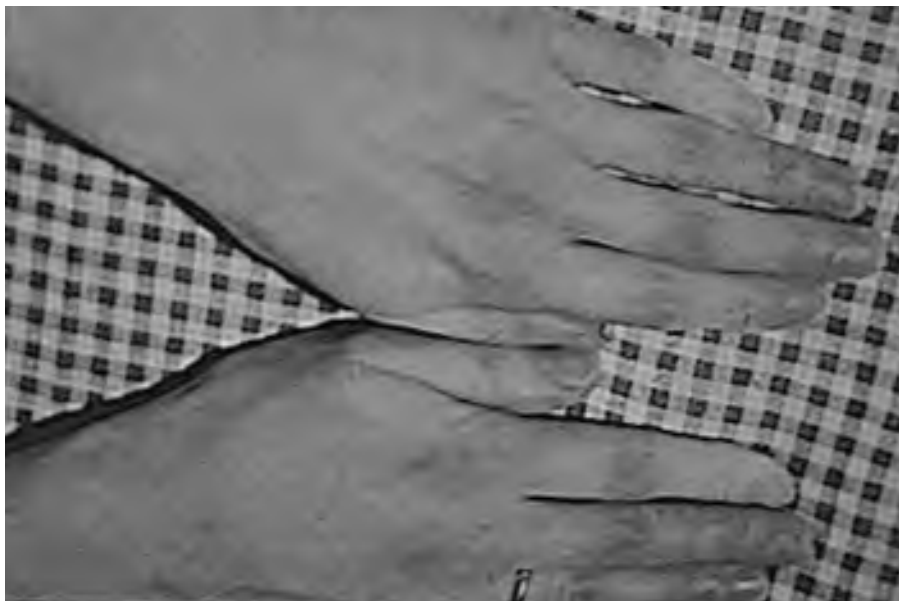
Hospitales públicos incluidos (20): Caracas (Hospital Universitario, Hospital Miguel Pérez Carreño, Hospital Vargas, Hospital Domingo Luciani, Hospital Los Magallanes de Catia, Hospital José Ignacio Baldó, Hospital San José de Maiquetía), Valencia (Hospital Central de Valencia), Mérida (Hospital Universitario de Mérida), Barquisimeto (ASCARDIO, Hospital Luis Gómez López), Puerto La Cruz (Hospital Guzmán Lander), Maracaibo (Hospital Coromoto, Hospital Universitario), Ciudad Bolívar (Hospital Ruiz y Páez, Hospital Manuel Piar), San Félix (Hospital Roscio, El Callao), Maracay (Hospital Central de Maracay), San Cristóbal (Hospital San Antonio Táriba), Maturín (Hospital Metropolitano).

#### REFERENCIAS

- Hariharan S, Jonnalagadda R, Walrond E, Moseley H. Knowledge, attitudes and practice of healthcare ethics and law among doctors and nurses in Barbados. *BMC Med Ethics*. 2006; 7: 7.
- Acuña H. Ética Médica y educación médica. *Educ Méd salud* 1981; 15 (1): 1-7
- World Medical Association. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (aka the Declaration of Helsinki). 2004. Disponible en: <http://www.wma.net/>
- National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research (Belmont Report). 1979. Disponible en: <http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/belmont.html>. (Último acceso: Sep. 7, 2007)
- Council for International Organizations of Medical Sciences. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. 2002. Disponible en: [www.cioms.ch](http://www.cioms.ch). (Último acceso: Sep. 7, 2007)
- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use Steering Committee. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Guideline for Good Clinical Practice (E6). 1996. Disponible en: <http://www.ich.org/> (Último acceso: Sep. 7, 2007)
- Universal Declaration on Bioethics and Human Rights. Unesco [www.unesco.org/shs/bioethics](http://www.unesco.org/shs/bioethics) (Último acceso: Sep. 7, 2007)
- Martin Piñate, Felipe. De Razetti a Potter. *Gac Méd Caracas*, dic. 2005, vol.113, no.4, p. 506-518. ISSN 0367-4762.
- Puigbo, Juan José. Discurso con motivo de la toma de posesión de la Presidencia de la Academia Nacional de Medicina. *Gac Méd Caracas*, jul. 2002, vol.110, no.3, p.401-422. ISSN 0367-4762.
- Bernard A Fischer, IV. A Summary of Important Documents in the Field of Research Ethics. *Schizophrenia Bulletin* 2006; 32 (1): 69-80
- Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela No. 5555 del 13 de Noviembre de 2001, decreto número 1290 <http://www.asambleanacional.gov.ve/ns2/leyes-habilitante/L-57CIENCIA,TECNOLOGIAEINNOVACION.pdf>
- Apitz Castro, Rafael. Comités de bioética. *Gac Méd Caracas*, ene. 2002, vol.110, no.1, p.110-113. ISSN 0367-4762
- International Committee of Medical Journal Editors (aka the Vancouver Group). Uniform Requirements for Writing Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. 2004. Disponible en: <http://www.icmje.org/>.
- Moodely K, Myer L. Health research ethics committees in South Africa 12 years into democracy, *MBC Medical Ethics* 2007; 8: 1
- Hernández G. Los 9 problemas que enlentecen el inicio de un ensayo clínico ¿Necesitamos crear una plataforma multidisciplinaria de Investigación clínica para solucionarlo? *Investig Clin Farm* 2006 (3): 41-45
- Slowther A, Johnston C, Goodall J. Development of clinical ethics committees. *BMJ* 2004; 328: 950-952



*Juan José Daza R.\**



Enfermedad de Raynaud. Mujer joven con intensa palidez digital después de exponerse al frío; sin hallazgo etiológico específico



Embolismo arterial. Hombre de mediana edad, que sufre hipertensión arterial, e hiperlipidemia; posteriormente dolor y gangrena del 1° dedo del pie

---

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

## Estrés oxidativo en familiares sanos de pacientes diabéticos tipo 2 y con síndrome metabólico

José Félix Oletta Pimentel, Jair Vargas, Luis Enrique López Gómez, Oswaldo Obregón, José Félix Oletta López, Mary Lares, Consuelo Medina, Marta Istúriz \*\*

### RESUMEN

**Introducción:** El estrés oxidativo, (imbalance entre la producción de los radicales libres generados por el metabolismo aeróbico, y los mecanismos antioxidantes que los contrarrestan), ha sido implicado como mecanismo fundamental en la aparición de disfunción endotelial, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y el desarrollo de enfermedad cardiovascular. **Objetivo:** evaluar si existía o no evidencia de estrés oxidativo, mediante la identificación de malondialdehído sérico (MDA), como producto de peroxidación lipídica, en sujetos sanos con antecedentes de DM2 y comparar los resultados con los de sujetos sanos sin antecedentes de DM2 y con los de individuos con síndrome metabólico (SM). Evaluamos 74 personas de ambos sexos, entre 15 y 50 años de edad, divididos en 3 grupos. 1-Control de sanos (26), 2-Sanos con familiares con DM 2 (29) , 3- SM (19). Determinamos aspectos clínicos y de laboratorio: IMC, circunferencia abdominal, glicemia, colesterol, HDL-c, LDL-c, colesterol no HDL, triglicéridos, insulina, HOMA, BUN, creatinina, PCR y MDA. **Resultados:** los valores de MDA fueron significativamente mayores en el grupo de individuos con SM. No hubo diferencia significativa entre los individuos sanos y los sanos con familiares DM2, a pesar de que en estos últimos, los valores fueron más elevados. Niveles disminuidos de

HDL-c se correlacionaron débilmente en forma inversa con los niveles de MDA. Los valores de PCR fueron mayores en los pacientes con SM, pero no hubo diferencias con los grupos de personas normales.

**Conclusiones:** los pacientes con SM presentaron en forma precoz, evidencia de estrés oxidativo elevado, aun antes de la elevación de biomarcadores de inflamación como la PCR. No pudimos demostrar evidencia de estrés oxidativo en individuos sanos con familiares DM2.

**Palabras clave:** diabetes mellitus tipo 2, síndrome plurimetabólico, estrés oxidativo, malondialdehído.

### ABSTRACT

**Background:** oxidative Stress, (Imbalance between the production of free radicals, generated by aerobic metabolism, and the antioxidant mechanisms that resists them), has been implied as a fundamental mechanism in the appearance of endothelial disfunction, insulin resistance, diabetes mellitus 2 (DM2) and the development of cardiovascular disease.

**Objective:** to evaluate if there is any evidence of oxidative stress by means of the seric malondialdehyde (MDA) identification, as a biomarker product of lipid peroxidation, in healthy subjects with a family history of DM2 and compare the results with those of healthy subjects without this history, as well in individuals with Metabolic syndrome. There were evaluated 74 subjects between 15 and 50 years old, who were divided in 3 groups. 1-Healthy (26). 2-Healthy with relatives with DM 2 (29). 3- MS (19). We determined clinical aspects and of laboratory: BMI, abdominal

\* Mención Honorífica del Premio Carlos Moros Ghersi, Jornadas de Egresandos de Medicina Interna, Sociedad Venezolana de Medicina Interna, Noviembre 2006

\*\* Hospital Vargas de Caracas y Hospital Central de las Fuerzas Armadas, Dr Carlos Arvelo. Caracas, Venezuela.

*circumference, glucose, cholesterol, HDL-c, LDL-c, non-HDL cholesterol, triglycerides, insulin, HOMA, BUN, creatinine, C-Reactive Protein (CRP) and MDA. Results: The values of MDA were significantly higher in the group of individuals with MS. There was no significant difference between the healthy individuals and the healthy ones with relatives DM2, although in the the last group, values were high. Low levels of HDL-c correlated inversely and weakly with the MDA levels. The levels of CRP were higher in the patients with MS but there were no significant differences with the group of healthy individuals. Conclusions: Patients with MS presented early evidence of elevated oxidative stress, even before a significant elevation of inflammation biomarkers like the CRP occurred. We could not demonstrate evidence of oxidative stress in healthy individuals with diabetic relatives.*

**Key words:** *diabetes mellitus type 2, metabolic syndrome, oxidative stress, malondialdehyde.*

## INTRODUCCIÓN

Los organismos aeróbicos poseen mecanismos para la defensa contra los productos oxidantes reactivos<sup>1,2</sup>, tales como los radicales superóxido e hidroxilo y el peróxido de hidrógeno, producidos durante el metabolismo aeróbico; éstos producen daño a biomoléculas claves como el ácido desoxirribonucleico, proteínas, lipoproteínas, otros lípidos y la glucosa entre otras<sup>2-5</sup>. Estos mecanismos de defensa están a cargo de sistemas enzimáticos, siendo los más importantes la superóxido dismutasa (SOD), la glutatión peroxidasa y la catalasa, cuyas funciones son dependientes de iones metálicos, particularmente Cu<sup>++</sup>, Mn<sup>++</sup>, Se y Zn<sup>++</sup>, y de sistemas no enzimáticos donde destacan las vitaminas C y E, y en menor grado los beta carotenos<sup>3</sup>. Su mecanismo de acción consiste en controlar la producción excesiva de radicales libres, neutralizar su acción y, además reparar el daño causado por ellos<sup>2</sup>.

Se puede definir estrés oxidativo como "el imbalance entre la producción de los radicales libres producto del metabolismo aeróbico, su efecto en el organismo y los mecanismos antioxidantes que los contrarrestan", y puede determinarse midiendo los niveles de malondialdehído (MDA) en los eritrocitos o en el plasma o los niveles plasmáticos de 4-hidroxi-nonenal,(4-HN), ambos indicadores de peroxidación lipídica<sup>3</sup>.

En diversos estudios se ha asociado el estrés oxidativo, con la patogenia de enfermedades crónicas como la aterosclerosis, artritis reumatoidea, enfermedad de Alzheimer y la diabetes mellitus<sup>6,7</sup>; también se ha asociado con el envejecimiento tisular<sup>8</sup>.

La asociación del estrés oxidativo con la diabetes mellitus aún no ha sido aclarada completamente. No se ha definido si el aumento del estrés oxidativo tiene un papel primario en la patogénesis de las complicaciones crónicas de la diabetes, o si por el contrario se trata de un indicador secundario de daño tisular<sup>6,9</sup>.

Se ha medido el estrés oxidativo en familiares sanos de pacientes con diabetes tipo 1<sup>9</sup>, obteniéndose resultados interesantes, ya que los marcadores de estrés oxidativo encontrados fueron significativamente mayores que los del grupo control, hallazgo precoz vinculado con el origen genético de los trastornos asociados a la diabetes tipo 1, que antecede a la aparición de lesiones vasculares. No hemos encontrado estudios similares realizados en familiares sanos de pacientes diabéticos tipo 2. También se ha medido la peroxidación lipídica y los sistemas antioxidantes en diabéticos tipo 2, comparándolos con un grupo control de sujetos sanos; los resultados mostraron diferencias significativas entre ambos grupos<sup>10</sup>.

Actualmente, el número de nuevos casos del síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2, a nivel mundial ha aumentado de manera significativa, lo cual representa un grave problema de salud pública por la elevada morbimortalidad que generan y por los grandes costos que requieren el control y tratamiento de estas enfermedades y sus complicaciones. Esto nos ha motivado a medir el nivel de estrés oxidativo en familiares de primero y segundo grados de consanguinidad de pacientes diabéticos tipo 2 (sanos y con síndrome metabólico) y compararlos con un grupo control de sujetos sanos. De encontrarse elevaciones significativas de marcadores de estrés oxidativo, en los grupos de estudio, estas pruebas podrían incluirse en la identificación precoz de factores de riesgo para diabetes mellitus 2 y sus complicaciones, y justificar el uso de terapia antioxidante como prevención primaria para evitar o al menos retardar la aparición de la diabetes mellitus 2 y sus complicaciones en sujetos en riesgo.

### Objetivos

Evaluar si existe o no diferencia en los niveles de estrés oxidativo entre los sujetos sanos con y sin antecedentes familiares de DM2, y de ambos grupos con los individuos con síndrome metabólico que tienen familiares diabéticos tipo 2, en primero y segundo grados de consanguinidad.

Identificar si los marcadores de estrés oxidativo están aumentados en sujetos sanos no diabéticos, con familiares diabéticos tipo 2 en primero y segundo grados de consanguinidad.

Identificar si los marcadores de estrés oxidativo están aumentados en sujetos con síndrome metabólico, con familiares diabéticos tipo 2 en primero y segundo grados de consanguinidad.

Identificar si existe o no relación entre valores elevados de marcadores de peroxidación lipídica con alguna otra de las variables en estudio.

### Hipótesis

Los sujetos sanos y los sujetos con síndrome metabólico, ambos, con familiares diabéticos tipo 2 en primero y segundo grados de consanguinidad, en estudio, presentarán niveles elevados de los marcadores de peroxidación lipídica, lo cual implicaría la existencia de estrés oxidativo en la etapa precoz de la patogénesis de las complicaciones crónicas de la diabetes tipo 2, y no sólo como expresión tardía de daño tisular secundario.

### MÉTODOS

#### Diseño de la investigación

Basándonos en los objetivos de la investigación, realizamos un estudio prospectivo, comparativo de casos y controles, no experimental (donde no se manejaron de manera intencional las variables).

#### Recursos humanos y materiales

El universo de estudio para evaluar nuestra hipótesis fue una población finita y se encontró referida a familiares en primer o segundo grados de consanguinidad de pacientes diabéticos tipo 2, tanto sanos como con síndrome metabólico, los cuales se compararon con un grupo de sujetos sanos sin antecedentes familiares de diabetes mellitus 2. Para ello, diseñamos un instrumento de evaluación donde se anotaron datos de identificación, antecedentes personales y familiares, con opción a marcar con "x" lo positivo, además se registraron los hallaz-

gos del examen físico y los resultados de laboratorio.

**La selección de los individuos sanos se basó en los siguientes criterios de inclusión y exclusión:**

#### Criterios de inclusión

- Etnia: Todos los grupos étnicos.
- Género: masculino y femenino.
- Edad: Entre 25 y 50 años, ambos inclusive.
- Estado de Salud: Sujetos sanos, sin expresión clínica ni de laboratorio de diabetes mellitus 2.
- Antecedente Familiar: No tener antecedente directo (padres e hijos, abuelos y nietos) con diabetes mellitus 2, independientemente del tiempo de duración de la enfermedad.

#### Criterios de exclusión

- Diabetes Mellitus tipo 1 y tipo 2
- Obesidad (IMC > 27.5Kg/m<sup>2</sup>)
- Síndrome metabólico.
- Otras patologías relacionadas a resistencia a la insulina (Síndrome de Ovario Poliquístico)
- Otras enfermedades sistémicas activas como:
- Cáncer.
- Enfermedades infecciosas: VIH o tuberculosis.
- Cardiovasculares: cirugía cardíaca, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial esencial accidente cerebrovascular, arteriopatía periférica.
- Gastrointestinales: cirrosis hepática, hepatitis o pancreatitis por alcohol, cirugía abdominal < 6 meses (excepto apendicitis y colecistectomía laparoscópica).
- Renal: Creatinina > 1,4 mg/dL (hombre) y > 1,3 mg/dL (mujer).
- Pulmonar: enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma bronquial.
- Inmunológicas: Artritis Reumatoidea, Lupus Eritematoso Sistémico, síndrome de hipercoagulabilidad, otras colagenosis.
- Neurológicas: Enfermedad de Alzheimer y enfermedades desmielinizantes.
- Tabaquismo activo.
- Consumo activo de alcohol.
- Suplementos dietéticos de vitaminas o antioxidantes en el último mes.
- Embarazo o sospecha de embarazo.
- Pérdida de peso mayor de 10% en últimos 6 meses por cualquier razón (excepto pérdida de peso post-parto).

- No estar de acuerdo con el protocolo o no llenar el consentimiento informado.

### **Distribución de los grupos**

Al llenar la encuesta y realizarse los exámenes, los participantes fueron distribuidos en 3 grupos:

#### **Grupo control: sanos**

Individuos sanos seleccionados de la base de datos provenientes de la oficina de personal de empresas privadas o entidades públicas, elegidos al azar simple, que participaron voluntariamente y sin antecedentes de familiares en primer o segundo grados de consanguinidad de diabetes mellitus tipo 2 ni síndrome metabólico.

#### **Grupo de estudio 1. Sujetos sanos con antecedentes familiares de DM 2.**

Individuos sanos con los antecedentes familiares en primer o segundo grados de consanguinidad positivos para diabetes mellitus tipo 2. Obtuvimos la muestra de pacientes provenientes de la Unidad de Diabetes del Hospital Vargas de Caracas.

#### **Grupo de estudio 2. Individuos con síndrome metabólico y con antecedentes familiares de DM tipo 2 con antecedentes familiares de diabetes mellitus 2 en primer o segundo grados de consanguinidad, según los criterios del panel de expertos ATP III.**

Al igual que el grupo anterior, la muestra de pacientes se obtuvo de la Unidad de Diabetes del Hospital Vargas de Caracas.

### **Variables**

A todos los individuos se les midieron los valores de glicemia en ayunas, urea, creatinina y perfil lipídico mediante los métodos convencionales, e insulina en ayunas a través del método de quimioluminiscencia ACS 180 de Bayer. Se calculó el colesterol no HDL mediante la diferencia del colesterol total menos el HDL-c. Se determinó proteína C reactiva ultrasensible. Para la determinación de los valores de estrés oxidativo, a cada sujeto se le midieron los niveles séricos de MDA, utilizando para ello el kit comercial de Peroxidación Lipídica de CALBIOCHEM® utilizando el método de enzimático colorimétrico, por espectrofotometría, en condiciones de recolección similares. Las muestras fueron refrigeradas a  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  y luego procesadas en el Laboratorio de Investigaciones del Departamento de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del

Hospital Militar Carlos Arvelo de Caracas.

Se excluyeron del estudio en los grupos control y grupo de estudio 1, aquellos individuos con resistencia a la insulina, la cual determinamos utilizando el índice HOMA (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance)<sup>11,12</sup>.

### **INSULINA EN AYUNAS (mU/ml) x GLUCOSA EN AYUNAS (mmol/ L) 22,5**

Los valores que tomamos de referencia fueron:  $3,6 \pm 0,2$  para individuos sanos y  $8,6 \pm 1,3$  para individuos con resistencia a la insulina.

### **Aspectos éticos**

Cada uno de los participantes incluidos en el estudio aceptó voluntaria y conscientemente, por escrito, su conformidad de participar en el mismo. Para este fin se elaboró un modelo de consentimiento informado similar para todos los pacientes. Durante el tiempo que duró la investigación se siguieron los preceptos éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y sus revisiones posteriores, referidos a la investigación en seres humanos<sup>14</sup> y los correspondientes en el Código de Deontología Médica de Venezuela<sup>15</sup>. El estudio fue evaluado y aprobado por la comisión de Bioética del Hospital Vargas, constituida por miembros independientes a los investigadores, sin vínculos de interés con ellos ni con el propósito de la investigación.

### **6. Muestra**

Para el cálculo de la muestra se usaron como valores de referencias los resultados obtenidos por Obregón y col. en un trabajo donde compararon los niveles de MDA, entre diabéticos tipo 2 e individuos sanos y comunicación personal.

En ese estudio el valor promedio de MDA en diabéticos 2 fue de  $4,0 + 0,41 \pm \text{mol/ L}$  y en sanos de  $1,07 + 0,41 \pm \text{mol/ L}$ .

### **7. Análisis estadístico**

Con base a datos previos, se estimó una muestra de 25 pacientes en cada uno de los grupos de estudio, lo cual permitiría establecer una diferencia de 25% sobre los valores de referencia previos entre los sujetos sanos y aquellos con SM, con un poder de 90% y significancia de  $p \leq 0,05$ . Para la comparación de medias de los valores de MDA, se utilizó la prueba t, siempre y cuando las

distribuciones fueran normales o pseudonormales; en caso de no ser normales se utilizarían pruebas no paramétricas (*Sign rank test*).

Para establecer la relación entre la variables independientes o variables basales con los valores encontrados de MDA, se utilizó regresión lineal simple y multivariada, incorporando al modelo final las variables que en univariado fueron de significación; se agregaron las variables en la modalidad de paso a paso hacia adelante (*Forward Stepwise*) teniendo como criterio de entrada 0,1 y salida 0,05. La significancia del modelo final se probó con valor de Hosner Lomeshov. Todos los cálculos se realizaron con STAT 5.0 y el criterio general de significancia fue  $p \leq 0,05$  y los cálculos se realizaron a dos colas.

**RESULTADOS**

**Aspectos generales**

El estudio se realizó en una población de 74 personas, de los cuales 49 (66,22%) eran hembras y el resto 25 (33,78%) varones, con edades comprendidas entre los 15 y los 50 años, con un promedio de 32,53 años. Fueron divididos en 3 grupos tomando en cuenta los criterios preestablecidos de inclusión y exclusión. El grupo 1, control sanos, estuvo integrado por 26 personas (36.13%) y el grupo 2 estuvo constituido por 29 personas (39.19%) sanas con antecedentes familiares de diabetes mellitus 2, y un tercer grupo conformado por 19 individuos (25,67%) que reunían los criterios de síndrome SM de la ATP III y también tenían familiares con DM 2.

Todos fueron evaluados clínicamente, mediante peso, talla, índice de masa corporal, tensión arterial, circunferencia abdominal, además de un examen físico completo (Tabla 1). También se les determinaron valores de laboratorio generales tomados bajo condiciones similares: glicemia en ayunas, insulinemia en ayunas, HOMA, BUN, creatinina, colesterol, LDL-c, HDL-c, colesterol no HDL y triglicéridos. Se hizo la determinación cuantitativa de proteína C reactiva (PCR) y de malondialdehído (MDA) marcador de estrés oxidativo, elemento principal de investigación de nuestro estudio (Tabla 2).

**Aspectos clínicos**

El promedio de edad fue 32,53 años; no hubo diferencia significativa entre los grupos de sanos, pero sí entre éstos y el grupo de SM que eran mayores (  $p < 0,07$  y  $p$

**Tabla 1**  
Características clínicas de los grupos de estudio

Variable	Sanos	Sanos/DM	Síndrome Metabólico
n	26	29	19
Edad	30,42 ± 6,877	31,11 ± 6,915	37,33 ± 9,149
Sexo (F/M)	17/9	22/7	10/9
TA S (mm Hg)	106,23 ± 12,724	108,11 ± 9,745	126,13 ± 15,872
TA D (mm Hg)	66,77 ± 8,820	68,48 ± 7,1	80,72 ± 10,483
Peso (kg)	62,58 ± 10,615	62,38 ± 12,631	91,17 ± 13,807
Talla (cm)	1,654 ± 0,0894	1,679 ± 0,0914	1,664 ± 0,105
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22,627 ± 2,207	21,072 ± 3,512	32,858 ± 4,758
Circ. Abdominal (cm)	79,27 ± 11,571	80,48 ± 12,179	105,89 ± 10,466

**Tabla 2**  
Resultados de laboratorio en los grupos de estudio

Variable	Sanos	Sanos/DM	Síndrome Metabólico
BUN (mg/dl)	13,58 ± 4,356	14,52 ± 4,548	12,84 ± 2,544
Creatinina (mg/dl)	0,86 ± 0,153	0,84 ± 0,166	0,85 ± 0,168
Glicemia (mg/dl)	85,23 ± 9,977	84,24 ± 9,653	92,84 ± 11,654
Colesterol (mg/dl)	167,85 ± 29,015	168,03 ± 37,938	201 ± 44,111
LDL - C (mg/dl)	96,43 ± 29,484	99,60 ± 25,641	130,55 ± 37,784
HDL - C (mg/dl)	51,27 ± 8,151	53,11 ± 13,689	42,95 ± 9,151
Colesterol No HDL (mg/dl)	113,579 ± 29,197	114,655 ± 29,584	158,057 ± 44,369
Triglicéridos (mg/dl)	153,1 ± 33,960	82,93 ± 40,201	143,21 ± 71,037
Insulina (mIU/ml)	8,423 ± 7,805	8,742 ± 4,060	21,842 ± 15,556
HOMA	1,792 ± 0,741	1,704 ± 0,783	5,174 ± 4,096
PCR (mg/L)	0,342 ± 0,279	0,379 ± 0,161	0,421 ± 0,193
MDA (umol/L)	2,509 ± 1,607	2,731 ± 2,183	3,658 ± 2,646

<0,05) respectivamente. En cuanto al sexo, hubo un predominio del sexo femenino en todos los grupos con un porcentaje total de 66,21%. No hubo diferencia al comparar las variables clínicas (peso, talla, IMC, tensión arterial sistólica y diastólica y circunferencia abdominal) entre los grupos control y sanos/DM, (Tabla 2) pero

## ESTRÉS OXIDATIVO

al compararse contra el grupo de SM, encontramos diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) en todos estos parámetros excepto en la talla. (Tablas 3 y 4).

**Tabla 3**  
Comparación de las características clínicas entre Grupo sano y Grupo sano/DM

Variable	Grupo	n	Media/SD	p
Edad	Sanos	26	30.42 ± 6.877	0,69
	Sanos /DM	29	31.14 ± 6.545	
TAS (mmHg)	Sanos	26	106.23 ± 12.729	0,47
	Sanos/DM	29	108.41 ± 9.745	
TAD (mmHg)	Sanos	26	66.77 ± 8.820	0,43
	Sanos/DM	29	68.18 ± 12.631	
Peso (Kg)	Sanos	26	62.58 ± 10.615	0,05
	Sanos /DM	29	62.38 ± 12,631	
Talla (cm)	Sanos	26	1.654 ± 0.0894	0,54
	Sanos /DM	29	1.639 ± 0,0934	
IMC (K/m <sup>2</sup> )	Sanos	26	22,623 ± 2,207	0,57
	Sanos/DM	29	23,072 ± 3,517	
Circunf. abdominal (cm)	Sanos	26	79.27 ± 11.571	0,7
	Sanos/DM	29	80.48 ± 12,179	

**Tabla 4**  
Comparación de las características clínicas entre Grupo de sanos y Grupo con síndrome metabólico

Variable	Grupo	n	Media/SD	P
Edad (años)	Sanos	26	30.42 ± 6.877	0,05
	Sínd. metabólico	19	37.53 ± 9.149	
TAS (mmHg)	Sanos	26	106.23 ± 12.729	0,001
	Sínd. metabólico	19	128.42 ± 15.572	
TAD (mmHg)	Sanos	26	66.77 ± 8.820	0,001
	Sínd. metabólico	19	80.32 ± 10.983	
Peso (Kg)	Sanos	26	62.58 ± 10.615	0,001
	Sínd. metabólico	19	91.11 ± 13.903	
Talla (cm)	Sanos	26	1.654 ± 0.0894	0,74
	Sínd. metabólico	19	1.664 ± 0.105	
IMC (K/m <sup>2</sup> )	Sanos	26	22,623 ± 2,207	0,001
	Sínd. metabólico	19	32,858 ± 4,758	
Circ. Abdomen (cm)	Sanos	26	79.27 ± 11.571	0,001
	Sínd. metabólico	19	105.89 ± 10.466	

**Tabla 5**  
Comparación de características clínicas en Grupos Sanos/DM y con síndrome metabólico

Variable	Grupo	n	Media/SD	p
Edad (años)	Sanos-DM	29	31.14 ± 6.545	0,07
	Sínd. metabólico	19	37.53 ± 9.149	
TAS (mm Hg)	Sanos-DM	29	108.41 ± 9.745	0,001
	Sínd. metabólico	19	128.42 ± 15.572	
TAD (mm Hg)	Sanos-DM	29	68.48 ± 7.4	0,001
	Sínd. metabólico	19	80.32 ± 10.983	
Peso (Kg)	Sanos-DM	29	62.38 ± 12,631	0,001
	Sínd. metabólico	19	91,11 ± 13,903	
Talla (cm)	Sanos-DM	29	1.639 ± 0,0934	0,4
	Sínd. metabólico	19	1.664 ± 0.105	
IMC (K/m <sup>2</sup> )	Sanos-DM	29	23,072 ± 3,517	0,001
	Sínd. metabólico	19	32,858 ± 4,758	
Circ. Abdominal (cm)	Sanos-DM	29	80.48 ± 12,179	0,001
	Sínd. metabólico	19	105.89 ± 10.466	

### Aspectos de laboratorio

Al analizar los resultados de las pruebas de química sanguínea antes mencionadas, apreciamos un comportamiento similar al observado en los aspectos clínicos, no se encontró diferencia alguna entre el grupo control y el grupo de sanos/DM (Tabla 6), pero sí hubo claras diferencias estadísticamente significativas en los resultados de glicemia, colesterol, HDL-c, LDL-c, colesterol no HDL, triglicéridos, e insulina entre dichos grupos y el grupo de SM. No hubo diferencia alguna entre los tres grupos al comparar BUN y creatinina (Tablas 6, 7 y 8).

El HOMA como índice de insulinoresistencia, fue normal en el grupo control de sanos y de sanos/DM, no hubo diferencia entre los resultados de los grupos control sanos y sanos/DM, pero sí entre cada uno de éstos y el grupo de SM. ( $p < 0,001$ ).

En cuanto a la determinación de la PCR ultrasensible como marcador de inflamación, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos, pero se observó que los individuos con SM presentaron valores más elevados que los grupos con sujetos normales con y sin antecedentes de DM2 (tablas 6, 7, 8) y (Gráfico 3).

**Tabla 6**  
Comparación de las características de laboratorio entre grupos sanos y sanos/DM

Variable	Grupo	n	Media/SD	p
BUN (mg/dl)	Sanos	26	13,38 ± 4,356	0,43
	Sanos /DM	29	14,32 ± 4,548	
Creatinina (mg/dl)	Sanos	26	0,86 ± 0,155	0,70
	Sanos /DM	29	0,89 ± 0,166	
Glicemia (mg/dl)	Sanos	26	85,73 ± 9,977	0,71
	Sanos /DM	29	84,24 ± 9,653	
Colesterol (mg/dl)	Sanos	26	167,85 ± 29,013	0,09
	Sanos /DM	29	168,03 ± 31,038	
LDL - C (mg/dl)	Sanos	26	96,42 ± 29,484	0,66
	Sanos /DM	29	99,69 ± 25,641	
HDL - C (mg/dl)	Sanos	26	51,27 ± 8,161	0,78
	Sanos /DM	29	53,41 ± 13,689	
Colesterol no HDL (mg/dl)	Sanos	26	113,57 ± 29,197	0,86
	Sanos /DM	29	114,65 ± 29,584	
Triglicéridos (mg/dl)	Sanos	26	73,31 ± 33,960	0,43
	Sanos /DM	29	82,93 ± 40,201	
Insulina (mU/ml)	Sanos	26	8,423 ± 3,895	0,91
	Sanos /DM	29	8,342 ± 4,060	
HOMA	Sanos	26	1,792 ± 0,941	0,70
	Sanos /DM	29	1,761 ± 0,785	
PCR (ng/L)	Sanos	26	0,392 ± 0,161	0,83
	Sanos /DM	29	0,379 ± 0,911	
MDA (nmol/L)	Sanos S	26	2,309 ± 1,607	0,43
	Sanos DM	29	2,721 ± 2,183	

**Medida de estrés oxidativo**

La determinación de malonildialdehido (MDA), no mostró diferencia significativa (p 0,43) al comparar el grupo control de Sanos (2,309 ± 1,607) µmol/L y el grupo de Sanos/DM (2,721 ± 2,183) µmol/L. A pesar de no haber diferencia estadística, se evidenció que el valor de la media del grupo de Sanos/DM fue levemente mayor. (Gráfico 1). Cuando comparamos al grupo control de sanos (2,309 ± 1,607) µmol/L con el grupo con SM (3,658 ± 2,646) µmol/L, si se observó diferencia significativa (p 0,04). Llama la atención que al comparar el resultado entre los sanos/DM y el grupo con SM no se pudo determinar diferencia entre ambos (p 0,18).

**Tabla 7**  
Comparación de características de laboratorio entre Grupo de sanos y con síndrome metabólico

Variable	Grupo	n	Media/SD	p
BUN (mg/dl)	Sanos	26	13,38 ± 4,356	0,51
	Sínd. metabólico	19	12,81 ± 2,511	
Creatinina (mg/dl)	Sanos	26	0,86 ± 0,155	0,83
	Sínd. metabólico	19	0,82 ± 0,168	
Glicemia (mg/dl)	Sanos	26	85,23 ± 9,977	0,02
	Sínd. metabólico	19	92,84 ± 11,654	
Colesterol (mg/dl)	Sanos	26	167,85 ± 29,013	0,04
	Sínd. metabólico	19	201 ± 11,141	
LDL - C (mg/dl)	Sanos	26	96,42 ± 29,484	0,007
	Sínd. metabólico	19	130,53 ± 37,784	
HDL - C (mg/dl)	Sanos	26	51,27 ± 8,161	0,001
	Sínd. metabólico	19	42,95 ± 9,331	
Colest NO HDL (mg/dl)	Sanos	26	113,57 ± 29,197	0,001
	Sínd. metabólico	19	158,05 ± 44,369	
Triglicéridos (mg/dl)	Sanos	26	73,31 ± 33,960	0,001
	Sínd. metabólico	19	147,21 ± 71,097	
Insulina (mU/ml)	Sanos	26	8,423 ± 3,895	0,004
	Sínd. metabólico	19	21,842 ± 13,556	
HOMA	Sanos	26	1,792 ± 0,941	0,001
	Sínd. metabólico	19	5,194 ± 4,096	
PCR (ng/L)	Sanos	26	0,392 ± 0,279	0,7
	Sínd. metabólico	19	0,421 ± 0,193	
MDA (µmol/L)	Sanos	26	2,309 ± 1,607	0,04
	Sínd. metabólico	19	3,658 ± 2,646	

**Relación del MDA con el resto de las variables**

Para esto se realizó una tabla de regresión lineal (Tabla 8), donde se compararon todos los individuos en estudio y las variables, en contra de los valores de MDA. Los resultados obtenidos utilizando como significativo un valor de (p <0,05), consistieron en que las únicas variables aparentemente relacionadas al MDA fueron de manera positiva la variable grupo (p 0,039) y de mane-



**Tabla 8**  
Resultados de la regresión lineal de las variables clínicas y de laboratorio, con MDA como evento final

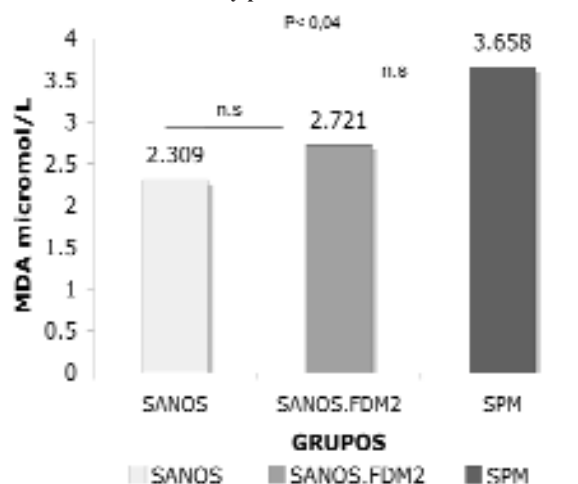
Variable	Coficiente	p
Grupo	0.65	0.039 *
Edad	0.03	0.25
Sexo	0.86	0.10
Tensión sistólica	0.005	0.74
Tensión diastólica	0.01	0.47
Talla	3.5	0.18
IMC	0.06	0.18
Circ. abdominal	0.02	0.06
BUN	0.0007	0.9
Creatinina	0.34	0.82
Glicemia	0.01	0.56
Colesterol	-0.01	0.11
LDL-C	-0.01	0.18
HDL-C	-0.04	0.04 *
COLEST NO HDL	-0.006	0.37
TRIGLICÉRIDOS	0.003	0.49
INSULINA	0.03	0.13
PCR	1.5	0.2
HOMA	0.14	0.12

ra negativa la HDL-c (p 0,04). No se encontró diferencia al comparar los valores de MDA distribuidos por sexo. Hembras  $2,52 \pm 1,7 \mu\text{mol/L}$ , Varones  $3,39 \pm 2,7 \mu\text{mol/L}$  con una p 0,105.

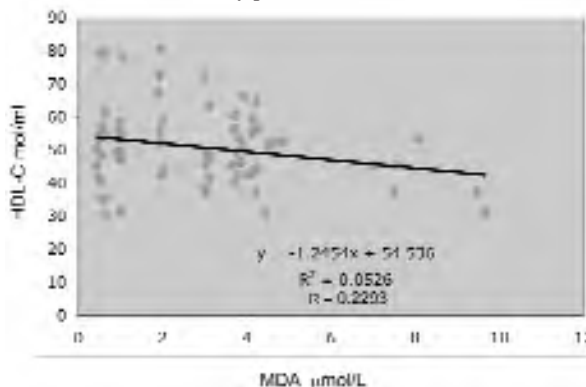
### DISCUSIÓN

En nuestro estudio, comparamos tres grupos de individuos, dos de ellos sanos, a quienes definimos como aquellos individuos que no padecieran ninguna enfermedad, y que en general todos sus parámetros de laboratorio estuvieran dentro de los límites normales. La

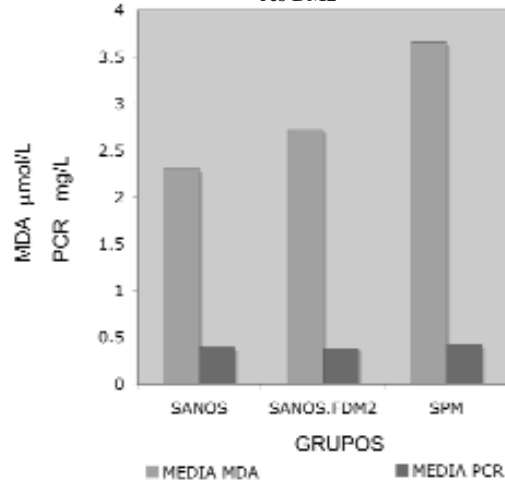
**Gráfico 1**  
Valores de MDA (x) en sujetos sanos con y sin familiares DM2 y pacientes con SPM



**Gráfico 2**  
Valores de MDA (x) en sujetos sanos con y sin familiares con DM2 y pacientes con SPM



**Gráfico 3**  
Valores de MDA (x) y PCR (x) en sujetos sanos con y sin familiares DM2



única diferencia aceptada entre ambos grupos de sanos fue que uno de ellos debía tener como antecedente DM2. Los individuos del tercer grupo fueron clasificados como portadores SM según los criterios de la ATP III<sup>16</sup>, con antecedente familiar de DM2.

Confirmamos que nuestros grupos de sujetos sanos eran comparables desde el punto de vista clínico y de laboratorio, y eliminamos la posibilidad de que variables adicionales pudieran influir en las diferencias de los resultados de MDA entre los grupos; pudimos constatar que ambos grupos de sanos se comportaron en forma similar en la totalidad de las variables clínicas y de laboratorio general.

No pudimos demostrar la existencia de estrés oxidativo en sujetos sanos con antecedente familiar de DM2, puesto de manifiesto mediante el aumento de los valores de MDA.

Los valores de MDA fueron significativamente mayores en el grupo de individuos jóvenes con SM que en los de los grupos control (sanos con y sin antecedentes de familiares con DM2), esto evidencia el estado de oxidación presente precozmente en estos pacientes como resultado de la disfunción endotelial, anticipándose a la elevación de marcadores de inflamación como la PCR.

Como era de esperar, en estos pacientes con SM estuvieron presentes todos los elementos involucrados en la generación de estrés oxidativo y disfunción endotelial, que acompañan a la resistencia a la insulina, evidenciada mediante elevados valores del índice HOMA cuya media fue de 5,17. El sobrepeso, la circunferencia abdominal, con una media de 105 cm, fueron hallazgos que expresan el aumento de la grasa intra abdominal, lipolíticamente activa, disfuncional y secretora de adipocitoquinas generadoras de estrés oxidativo y disfunción endotelial. Los elevados niveles de triglicéridos fueron expresión del aumento de ácidos grasos libres también involucrados en dicho proceso. Sin embargo, no encontramos elevación significativa de los valores de PCR en el grupo de pacientes con SM.

Destacamos que a pesar de que casi la totalidad de los individuos del grupo de SM fueron normotensos, las medias de tensión arterial tanto sistólica como diastólica resultaron significativamente mayores que en los otros grupos de sanos, lo cual podría explicarse por la

presencia de disfunción endotelial que afecta la regulación del tono vascular.

No pudimos demostrar nuestra hipótesis, según la cual existirían evidencias de estrés oxidativo en el grupo de pacientes sanos con familiares diabéticos tipo 2. Estos sujetos fueron comparados con los pacientes con SM y los valores de MDA fueron menores que los de éstos, y la diferencia entre ellos no fue significativa. Este grupo fue comparado, además, con el grupo control sin familiares diabéticos y tampoco mostró diferencia estadísticamente significativa en los resultados de MDA en suero, aunque pudo observarse en los primeros, valores mayores de MDA como expresión de peroxidación lipídica, como se aprecia en el gráfico 1. Es probable que dichos resultados pudiesen hacerse significativos si el número de observaciones de los grupos hubiese sido mayor, en cuyo caso, no podríamos argumentar que este hallazgo fuera explicable como consecuencia de resistencia a la insulina, porque los valores del índice HOMA (como aproximación matemática de este fenómeno), fueron normales en los sujetos sanos con familiares diabéticos tipo 2. La explicación podría encontrarse en otras causas, como en el componente genético de estos sujetos, que se vincularía de manera importante para explicar esta diferencia<sup>17,18</sup>.

Cuando hicimos la correlación de los valores obtenidos de MDA con el resto de las variables estudiadas, encontramos que sólo existió una débil correlación negativa y significativa con los valores de HDL-c; (Tabla 8 y Gráfico 2) interpretamos este hallazgo como que a niveles bajos de HDL-c, los niveles de MDA tienden a aumentar como consecuencia de un insuficiente estado antioxidativo. La explicación para esta relación viene dada por el hecho demostrado de una actividad antioxidante y antiinflamatoria de la HDL-c<sup>19</sup>. Esta actividad antioxidante es realizada a través de diferentes mecanismos. La HDL-c es la principal transportadora de hidroxiperóxidos lipídicos en animales y humanos<sup>19,20,21</sup>. La HDL-c también es portadora de enzimas (paraoxonasas) que destruyen los hidroxiperóxidos que oxidan los fosfolípidos presentes en las LDL-c<sup>19,22</sup>. También posee enzimas acetil-hidrolasas activadoras plaquetarias y lecitincolesterol acetiltransferasas (LCAT) que son capaces de remover fosfolípidos oxidados<sup>19,23</sup>. Otro interesante mecanismo de la HDL-c es que es capaz de inhibir la expresión de moléculas de adhesión inhibiendo a la esfingosina - quinasa endotelial, la cual forma parte

de la vía de activación del TNF $\alpha$ , inhibiéndose así la traslocación del (NF-kB) al núcleo celular, disminuyendo la expresión de moléculas de adhesión endoteliales<sup>24</sup>.

Otra variable clínica importante que correlacionamos con los valores de MDA fue la circunferencia abdominal, que no presentó en nuestra experiencia una *p* significativa (0,06) como pensábamos encontrar, pero sí un valor muy cercano. Esta medida, como expresamos anteriormente, refleja la cantidad de grasa intraabdominal de los individuos, es lipolíticamente muy activa, y mediante la secreción aumentada de adipocitoquinas como la TNF, entre otras, que inducen la traslocación del NF-kB y el consecuente aumento de estrés oxidativo, disfunción endotelial y aterogénesis<sup>25,26</sup>.

EL MDA es uno de los productos finales de la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados y de ésteres relacionados. La peroxidación lipídica es un mecanismo suficientemente comprobado de daño celular. Este proceso conduce a la producción de peróxidos lipídicos y sus productos derivados, y finalmente, a la pérdida de la función de las membranas y de su integridad. El MDA es un aldehído cuya dosificación ofrece un índice confiable de peroxidación lipídica. No obstante, el MDA no pareciera ser un buen marcador de estrés oxidativo en etapas precoces de la disfunción endotelial, a diferencia de lo que ocurre con la demostración de reactividad vascular anormal, que pareciera ser un marcador más sensible de disfunción endotelial en esta etapa, como ha sido evidenciado por Caballero y colaboradores<sup>17,18,27</sup>.

Los valores normales de referencia de MDA en la bibliografía revisada varían mucho de acuerdo al método utilizado para la determinación del mismo. En la mayoría de ellos se ha utilizado la técnica más sencilla, pero menos específica, del ácido tiobarbitúrico, donde se determina el MDA a partir de muestras sanguíneas tratadas con EDTA (anticoagulante) para obtener plasma, siendo los valores más bajos por este método en comparación con los obtenidos por nosotros que utilizamos suero (sin anticoagulante) y empleamos un método espectrofotométrico, más moderno y específico<sup>28-29</sup>.

En un reciente estudio danés, donde se validaron métodos para determinación de MDA, los autores concluyeron que los valores de MDA obtenidos de suero son significativamente más elevados que los obtenidos del

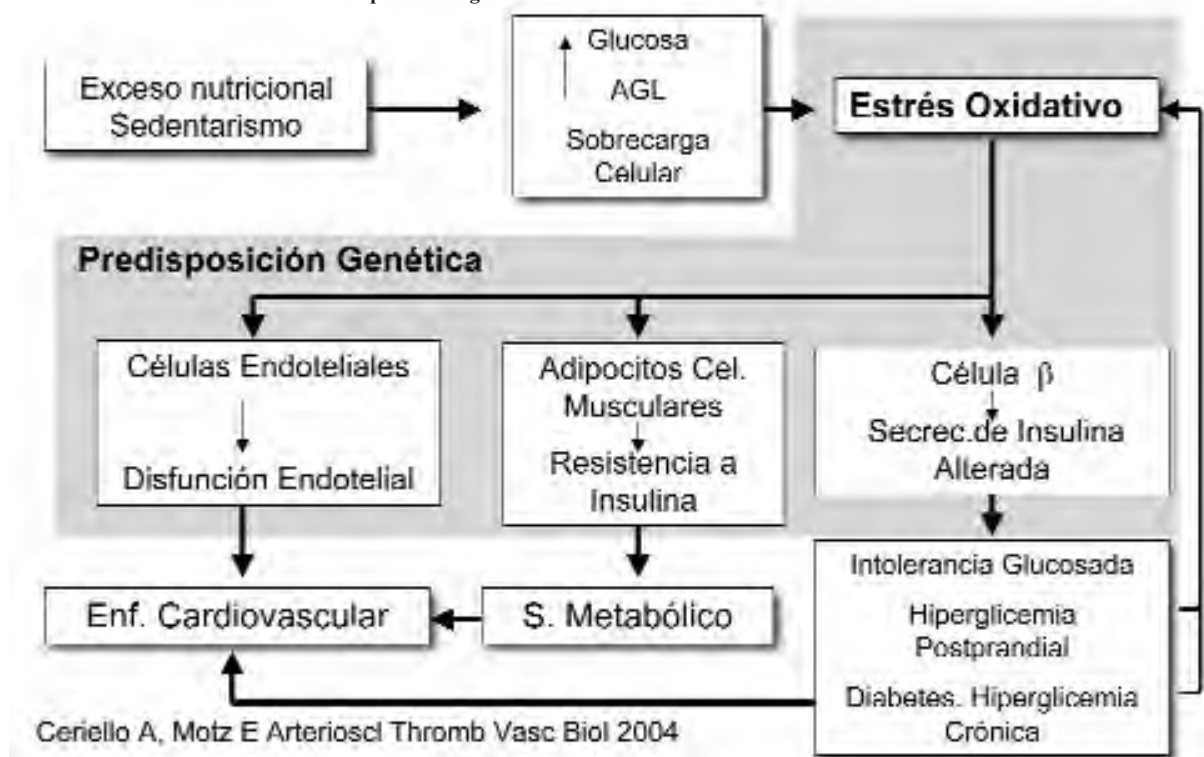
plasma, atribuyeron esta diferencia a la formación de lipoperóxidos producidos durante la coagulación de las muestras, lo cual podría explicar la diferencia de nuestros valores con los aportados en otros estudios. Los mismos autores demostraron que existe una gran variabilidad individual si se mide el MDA día a día, debido a la exposición a factores como humo de cigarrillo o consumo de alcohol, por lo que concluyen que el MDA no sería un buen biomarcador diagnóstico de peroxidación lipídica si se utiliza de forma individual, pero que es un buen indicador cuando se usa en grupos o poblaciones<sup>28</sup>. Un estudio realizado en Venezuela ha confirmado la elevación de MDA luego del consumo de cigarrillo<sup>30</sup>.

Los aportes principales de nuestra investigación son el haber confirmado en nuestro grupo de pacientes con SM, la existencia precoz de niveles aumentados de estrés oxidativo en individuos jóvenes (con una media de edad de 37,52 años), previa a la elevación de PCR como marcador de inflamación. A pesar de que no pudimos demostrar niveles anormalmente elevados de MDA como expresión de EO en individuos sanos con familiares con diabetes tipo 2, se pudo apreciar que estos sujetos tuvieron niveles más elevados que los individuos sanos sin familiares diabéticos tipo 2, lo cual deja abierto el campo investigativo para realizar futuros estudios y utilizar métodos más específicos para determinar productos de la peroxidación lipídica como los isoprostanos F2<sup>31-36</sup> y caracterizar subgrupos de población sujetos a riesgo o portadores precoces de estrés oxidativo.

Además, pudimos comprobar una correlación inversa, en donde a menores niveles de HDL-c aumentaron los valores séricos de MDA y por lo tanto de estrés oxidativo. Por último, los resultados de nuestra investigación apoyan la teoría planteada por Ceriello<sup>37</sup>, que propone que el estrés oxidativo es el mecanismo fisiopatológico común, punto de partida para el desarrollo de la resistencia a la insulina, diabetes mellitus 2 y la enfermedad cardiovascular.

Como limitaciones de nuestro estudio, podemos mencionar que el número de sujetos estudiados pudiese haber sido insuficiente para poder demostrar nuestra hipótesis. De igual manera, la distribución no Gaussiana de los valores de MDA nos imposibilitó la determinación del rango de valores normales del mismo. El hecho poco controlable de la exposición pasiva, involuntaria al humo del cigarrillo (tabaquismo pasivo) pudo haber

Figura 1  
Hipótesis integrada del estrés oxidativo hasta el daño vascular



contribuido a afectar los valores individuales de MDA<sup>28</sup>.

### CONCLUSIONES

Los individuos sanos con familiares diabéticos tipo 2, no presentaron mayores niveles de estrés oxidativo que los individuos sanos sin este antecedente familiar, aunque tuvieron valores más elevados de MDA, sin diferencia significativa, como expresión de peroxidación lipídica. Los mismos sujetos presentaron valores menores de MDA que los pacientes con SM, pero la diferencia entre éstos no fue estadísticamente significativa. En concordancia con estudios consultados, se demostró estrés oxidativo precoz en los individuos jóvenes que presentaron el diagnóstico de síndrome metabólico.

El estrés oxidativo de los individuos con SM, estimado mediante los valores de MDA en suero, estuvo presente aun sin la elevación de biomarcadores de inflamación como la PCR, y fue mayor si éstos presentaban niveles bajos de HDL-c, lo cual parece explicarse por el importante rol antioxidante y antiinflamatorio de esta lipoproteína.

No pudimos demostrar que la obesidad abdominal de

los sujetos con SM estuviera relacionada con niveles elevados de estrés oxidativo.

El método empleado en nuestro estudio para identificar precozmente EO mediante la generación de productos derivados de la peroxidación lipídica como el MDA, no resultó útil para diferenciar grupos normales con o sin antecedentes familiares de DM 2 o entre grupos normales con antecedentes familiares de DM2 y grupos de sujetos con SM. La distribución no gaussiana de los valores limitó la precisión del rango de valores normales. Esto constituyó una limitación del método para establecer el punto de corte entre valores normales y anormales, y por lo tanto no lo hace recomendable para futuros estudios.

No parece recomendable la determinación de MDA como parte del plan de estudio de estrés oxidativo y disfunción endotelial en pacientes individuales.

### REFERENCIAS

1. Apitz-Castro R, López F, Fernández A. Daño Vascular y Estrés Oxidativo en: Aterosclerosis al día IV. Asociación Venezolana de Aterosclerosis. AVA, Caricuao, Caracas, Venezuela 2000:115-124.

---

## ESTRÉS OXIDATIVO

2. Szaleczky E, Prechl J et al. Alterations in Enzymatic Antioxidant Defense in Diabetes Mellitus—a rational approach. *Postgrad Med F.* 1999;75:13-17.
3. Peng J, Graham L et al. Stress Proteins as Biomarkers of Oxidative Stress: effects of antioxidant supplements. *Free Radical Biology & Medicine.* 2000; 28, N°11:1598-1606.
4. Lapenna D, Ciofani G et al. Reaction Conditions Affecting the Relationship between Thiobarbituric Acid Reactivity and Lipid Peroxides in Human Plasma. *Free Radical Biology & Medicine.* 2001; 31 N°3: 331-335.
5. Davi G, Ciabattini G et al. In vivo Formation of 8-iso-Prostaglandin F<sub>2</sub> and Platelet activation in Diabetes Mellitus. Effects of Improved Metabolic Control and Vitamin E Supplementation. *Circulation* 1999; 99:224-229.
6. Baynes J, Thorpe S. Role of Oxidative Stress in Diabetic Complications, a New Perspective on an Old Paradigm. *Diabetes.* 1999; 48: 1-9.
7. Trevisan M, Browne R et al. Correlates of Markers of Oxidative Status in the General Population. *Am J Epidemiol.* 2001;154, N°4:348-356.
8. Droge W. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. *Physiological Reviews.* 2002; 82,N°1:47-95.
9. Matteucci E, Giampietro O. Oxidative Stress in Families of Type 1 Diabetic patients. *Diabetes Care.* 2000; 23 N°8: 1182-1186.
10. Núñez R, Socarrás E et al. Determinación de agentes antioxidantes séricos en Diabéticos tipo 2. *Med Intern.(Venez.)* 200;17,N°4:1-10.
11. Masanori E, Yashiki N et al. Homeostasis Model Assessment as a clinical index of insulin Resistance in Type 2 Diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care* 1999. 22:818-822.
12. Bermúdez V, Cano C et al. Homeostasis Model Assessment (HOMA) en pacientes diabéticos tipo 2. *Med Intern. (Caracas).* 2000;16,N°3 :1-6.
13. Bonora E, Kiechl S et al. Prevalence of insulin resistance in Metabolic disorders. *Diabetes* 1998;47 :1643-1649.
14. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Fifth Revision. *JAMA* 2000;284: 3043-3045.
15. Federación Médica Venezolana. Código de Deontología Médica. LXXVI Reunión Extraordinaria de la Asamblea. Caracas 29 de marzo de 1985.
16. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-2497.
17. Caballero A. Endothelial Dysfunction in Obesity and Insulin Resistance: A Road to Diabetes and Heart Disease. *Obesity Research.* 2003;11 N°11:1278-1289.
18. Balletshofer B, Rittig K; Enderle M, Volk A, et al. Endothelial Dysfunction Is Detectable in Young Normotensive First-Degree Relatives of Subjects With Type 2 Diabetes in Association With Insulin Resistance. *Circulation.* 2000; 101:1780-1784.
19. Barter P, Nicholls S, Rye K, Anantharamaiah GM, Navab M, Fogelman A. Antiinflammatory Properties of HDL. *Circulation Research.* 2004; 95:764.
20. Navab M, Anantharamaiah GM, Reddy ST, Van Lenten BJ, Ansell BJ, Fonarow GC, Vahabzadeh K, Hama S, Hough G, Kamranpour N, Berliner JA, Lusis AJ, Fogelman AM. The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *J Lipid Res.* 2004; 45: 993-1007.
21. Bowry VW, Stanley KK, Stocker R. High density lipoprotein is the major carrier of lipid hydroperoxides in human blood plasma from fasting donors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992; 89: 10316-10320.
22. Navab M, Berliner JA, Subbanagounder G, Hama S, Lusis AJ, Castellani LW, Reddy S, Shih D, Shi W, Watson AD, Van Lenten BJ, Vora D, Fogelman AM. HDL and the inflammatory response induced by LDL-derived oxidized phospholipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 481-488.
23. Forte TM, Subbanagounder G, Berliner JA, Blanche PJ, Clermont AO, Jia Z, Oda MN, Krauss RM, Bielicki JK. Altered activities of anti-atherogenic enzymes LCAT, paraoxonase, and platelet-activating factor acetylhydrolase in atherosclerosis-susceptible mice. *J Lipid Res.* 2002; 43: 477-485.
24. Xia P, Vadas MA, Rye KA, Barter PJ, Gamble JR. High density lipoproteins (HDL) interrupt the sphingosine kinase signaling pathway. A possible mechanism for protection against atherosclerosis by HDL. *J Biol Chem.* 1999; 274: 33143-33147.
25. Evans J, Goldfine I, Maddux B, Grodsky G. Oxidative Stress and Stress-Activated Signaling Pathways: A Unifying Hypothesis of Type 2 Diabetes. *Endocrine Reviews.* 2002; 23: 599-622.
26. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19:972-978
27. Caballero AE, Arora S, Saouaf R, et al. Micro and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes.* 1999; 48:1856-62.
28. Nielsen F, Mikkelsen B, Nielsen J, Andersen H, Grandjean P. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clinical Chemistry.* 1997; 43:7 1209-1214.
29. Calbiochem. User Protocol 437634 Rev. 25 October 2005 RFH Page 1 of 6. Disponible en: [www.calbiochem.com/pathways](http://www.calbiochem.com/pathways) consultado el 10 de febrero 2006.
30. Chávez J, Suárez G, González-Alvarado Z, Núñez R1, Socarras E, Amel, A, Cano C. Determinación de malondialdehído y óxido nítrico en individuos fumadores. *Med Intern. (Venez)* 2001, 17: N°2,1-7. Disponible en <http://www.svmi.org.ve/revistas/vol17n2/vol17n2.htm>
31. Roberts LJ, Morrow JD. Measurement of F<sub>2</sub>-isoprostanes as an index of oxidative stress in vivo. *Free Radic Biol Med* 2000; 28:505-513.

32. Morrow JD, Roberts LJ. The isoprostanes: unique bioactive products of lipid peroxidation. *Prog Lipid Res.* 1997; 36:1-21.
33. Cracowski, J.L. Isoprostanes: an emerging role in vascular physiology and disease? *Chem. Phys. Lipids.* 2004; 128: 75-83.
34. Musiek, E.S., Yin, H.Y., Milne, G.L. and Morrow, J.D. Recent advances in the biochemistry and clinical relevance of the isoprostane pathway. *Lipids.* 2005; 40, 987-994.
35. Pratico, D., Rokach, J., Lawson, J. and FitzGerald, G.A. F2-isoprostanes as indices of lipid peroxidation in inflammatory diseases. *Chem. Phys. Lipids.* 2004; 128: 165-171.
36. Roberts, L.J. and Fessel, J.P. The biochemistry of the isoprostane, neuroprostane, and isofuran pathways of lipid peroxidation. *Chem. Phys. Lipids.* 2004; 128: 173-186.
37. Ceriello A, Motz E. Is Oxidative Stress the Pathogenic Mechanism Underlying Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Disease? The Common soil Hipotesis Revisited. *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 2004; 24: 816-823.

Fe de Errata: Vol 23, Nº 4, 2007.

En el Trabajo de Investigación denominado Alteraciones del Fondo de Ojo en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y su relación con el índice de severidad, fue omitido involuntariamente el nombre de la Dra. Ivette Montes de Oca, quien es autora del estudio junto con la Dra. Rosana Agüero Catalá, por lo cual le pedimos excusas.

## Relación entre circunferencia abdominal e hipertensión arterial

María R. Hernández Rangel<sup>1</sup>, Victoria J. Stepenka<sup>1, 2</sup>, José C. Rincón, Oscar A. Hevia, Yoleida Rivas<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Objetivos:** Determinar la relación existente entre la circunferencia abdominal y la hipertensión arterial.

**Métodos:** Estudio descriptivo, transversal, prospectivo y aleatorio. Se realizaron mediciones antropométricas: circunferencia abdominal (CA), índice de masa corporal (IMC) así como presión arterial de reposo, en una muestra representativa de 204 mujeres y 108 hombres. Se definió hipertensión arterial como presión sanguínea >140/90 mmHg. **Resultados:** Se encontraron 33 mujeres (16%) y 32 hombres (29%) con hipertensión arterial. Se calcularon coeficientes de correlación de Pearson. Hubo una asociación estadísticamente significativa entre CA y presión arterial diastólica (PAD) y Media (PAM):  $p < 0.05$ , mientras que no se encontró una asociación significativa entre CA y presión arterial sistólica (PAS). Al estratificar la muestra según el IMC y CA, las mayores PAS y PAD se obtuvieron en sujetos con obesidad abdominal para ambos sexos, sin importar su IMC. Tanto hombres como mujeres con IMC normal pero con obesidad abdominal, tuvieron una elevación de la PAD comparable a los valores de PAD obtenidos en sujetos con el nivel más elevado de IMC (obesos). **Conclusiones:** La asociación entre obesidad y presión arterial puede ser explicada en gran parte por fenómenos relacionados a la variación concomitante en la cantidad de grasa abdominal, estimada por un simple parámetro clínico: la CA.

**Palabras clave:** Obesidad, Hipertensión, Circunferencia Abdominal.

### ABSTRACT

**Objectives:** To determine the relationship between waist circumference and arterial hypertension. **Methods:** A descriptive, transversal, prospective and randomized study. Anthropometric measurements: Waist Circumference (WC) and Body Mass Index (BMI) as well as resting blood pressure were obtained in a representative sample of 204 women and 108 men. Arterial Hypertension was defined as having a blood pressure > 140/90 mmHg. **Results:** There were 33 women (16%) and 32 men (29%) with arterial hypertension. Pearson correlation coefficients were calculated and there were significant associations between WC and Diastolic Blood Pressure (DBP) and with Mean Blood Pressure (MBP):  $p < 0.05$ , whereas no significant association was found between WC and Systolic Blood Pressure (SBP). When the sample was stratified on the basis of their BMI and WC, the highest SBP and DBP were obtained in subjects with abdominal obesity for both genders, regardless of their BMI. Non obese men and women with abdominal obesity were characterized by an elevation in DBP which was comparable to DBP values measured among obese men and women in the top level of BMI. **Conclusions:** the association between obesity and high blood pressure may be explained by phenomena related to the concomitant variation in the amount of abdominal fat, as estimated by a simple clinical parameter: WC.

**Keywords:** Obesity, Hypertension, Waist Circumference.

\* Premio al mejor Trabajo Especial de Investigación presentado en las III Jornadas de Egresados de Medicina Interna del Zulia "Dr. Hernan Ferreira Valbuena", Marzo de 2008.

\*\*1 Postgrado de Medicina Interna. Hospital General del Sur. Universidad del Zulia. <sup>2</sup>Instituto Zuliano de Diabetes

**INTRODUCCIÓN:**

La hipertensión arterial es una enfermedad que representa un problema de salud pública de gran importancia en el mundo, con una prevalencia de aproximadamente 50 millones de personas en los EEUU, describiéndose una prevalencia todavía más alta en la población negra, y debe ser vista como un desorden cardiovascular progresivo y complejo de etiología multifactorial<sup>1,2</sup>.

El séptimo reporte del comité nacional conjunto sobre la prevención, detección, evaluación y tratamiento de la presión sanguínea elevada (JNC-7) define la hipertensión arterial como la presión arterial sistólica mayor o igual a 140 mmHg ó presión arterial diastólica mayor o igual a 90 mmHg ó al uso actual de medicación antihipertensiva<sup>2</sup>.

En Venezuela, la prevalencia de hipertensión arterial varía entre 8.1% a 23.58% para ambos sexos, ocupando el lugar número 13 en las listas de morbilidad oficial<sup>3</sup>. Existe una mayor prevalencia de hipertensión arterial en pacientes obesos que entre sujetos de peso normal, sin embargo no todo paciente obeso es hipertenso (Kuczmarsky y col 1994). 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), dislipidemias y diabetes mellitus (DM), en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares<sup>6</sup>. Sin embargo, los diferentes diseños metodológicos de los estudios y, por otro lado, las distintas medidas antropométricas utilizadas para valorar la distribución del tejido adiposo hacen que los resultados y las asociaciones obtenidas no sean homogéneas<sup>7,8</sup>.

La evidencia para la fuerte relación entre enfermedad cardiovascular y obesidad se basa frecuentemente en los índices antropométricos (índice de masa corporal, índice cintura cadera y la circunferencia abdominal)<sup>9</sup>. El índice de masa corporal (IMC) es una medida del peso dependiente de la altura, y su uso es controversial porque la medición del grado de grasa no es consistente entre las poblaciones<sup>10</sup>. El índice cintura-cadera mide la disposición central de grasa, pero es un medidor débil de obesidad abdominal, sobre todo en individuos no obesos. La circunferencia abdominal mide la cantidad de grasa abdominal y no está profundamente influenciada por la altura, siendo el mejor predictor de enfermedad cardiovascular<sup>11,12,13</sup>.

Según las pautas del ATP III, la obesidad abdominal tie-

ne mayor correlación con factores de riesgo metabólicos que el aumento del índice de masa corporal, por lo que la simple medición de la circunferencia de la cintura se recomienda para identificar el peso corporal como componente del síndrome metabólico<sup>14,15,16</sup>. La obesidad abdominal o central se ha asociado recientemente con incremento de la tensión arterial<sup>17,18</sup>.

En el año 1995 Tomoshige Hayashi y colaboradores demostraron en un estudio poblacional, cruzado-seccional, en japoneses americanos, que en sujetos no diabéticos y que no usaran tratamiento antihipertensivo, el efecto de la grasa visceral (medida por la circunferencia abdominal) sobre la presión arterial sistólica o diastólica fue estadísticamente significativo e independiente de la edad y de los niveles de insulina plasmática en ayunas, usando múltiples análisis de regresión. En el año 2003 se publicó un estudio en 563 japoneses americanos, donde igualmente se concluyó que la obesidad visceral incrementa las probabilidades de desarrollar hipertensión arterial, independientemente de otros depósitos de tejido adiposo y de los valores de insulina plasmática<sup>19</sup>.

Un estudio realizado en 1998 en Perú, por Juan Villarreal Menchola y colaboradores evaluó la relación índice cintura-cadera y perímetro abdominal, con hipertensión arterial y diabetes mellitus en una población femenina, sugiriendo una relación entre indicadores de distribución de la grasa corporal con situaciones de riesgo cardiovascular<sup>20</sup>.

En 2005, Paul Poirier y colaboradores realizaron un estudio llamado "The Quebec Health Survey" en Canadá que incluyó 1944 individuos y evaluó el impacto de la circunferencia abdominal sobre la relación entre presión arterial e insulina, concluyendo que las variaciones en la circunferencia abdominal podrían explicar la asociación entre obesidad, insulina e hipertensión arterial, determinando a la circunferencia abdominal como factor pronóstico independiente de morbilidad cardiovascular<sup>21,22</sup>.

Como la prevalencia de obesidad varía entre razas, siendo mayor entre hispanoamericanos que entre blancos norteamericanos<sup>23,24</sup>, contribuyendo esto a disparidad en el riesgo cardiovascular, surge la necesidad de investigar en nuestro medio, el rol que desempeña la circunferencia abdominal sobre las cifras de presión arterial, pudiendo establecerse como un factor de riesgo modificable a tener en cuenta para la prevención de



---

## RELACIÓN ENTRE CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

una patología tan importante como lo es la hipertensión arterial<sup>25,26</sup>.

Dado que las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes hipertensos son la enfermedad coronaria y las enfermedades cerebrovasculares<sup>27,28</sup>, en el presente trabajo se planteó el objetivo de buscar la asociación entre los valores de circunferencia abdominal e hipertensión arterial en hombres y mujeres de nuestro medio, con la finalidad de incluir la medición de la circunferencia abdominal en nuestra práctica médica de rutina, y así ayudar a la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares.

### MÉTODOS

Se realizó una investigación de tipo descriptiva, no experimental y transversal<sup>29,30</sup>, conformada por 312 pacientes adultos de uno u otro sexo, con edades comprendidas entre 20 y 75 años, evaluados en la consulta de Prevención del Instituto Zuliano de Diabetes (INZU-DIABETES) del Hospital General del Sur en Maracaibo en el período de enero a julio del 2006.

Se incluyeron en el estudio, pacientes de uno u otro sexo, no diabéticos, con edad entre 20 y 75 años de edad, que manifestaron su voluntad de participar en el estudio.

Se excluyeron los pacientes que presentaran cualquier circunstancia que pueda alterar las variables antropométricas objeto de estudio y entidades que causen hipertensión arterial secundaria:

- Fisiológicas: embarazo, lactancia, adolescencia.
- Terapéuticas: tratamiento con corticoides, hormonas tiroideas, anorexígenos.
- Patológicas: insuficiencia renal aguda y crónica.
- Edema de cualquier etiología, síndromes endocrinos y neuroendocrinos.

Los datos se recogieron en un formulario tipo encuesta para cada paciente. Una vez seleccionado el paciente se le explicó el estudio y se solicitó su consentimiento.

Dentro de la evaluación física se determinó peso/ talla, IMC, circunferencia abdominal. La circunferencia abdominal (cintura) se midió con cinta métrica flexible a nivel del punto medio entre el borde inferior de las

costillas y la cresta ilíaca, pasando por el medio a nivel del ombligo, estando los sujetos en posición de pie<sup>21</sup>. Se consideró aumentada: en hombres:  $\geq 102$  cm y en mujeres  $\geq 88$  cm<sup>14</sup>.

El índice de masa corporal (IMC) se calculó de la siguiente forma: peso (Kg) dividido entre la talla (cm). Los pacientes se clasificaron según el IMC de la siguiente manera:

- Bajo peso:  $<18,5$  Kg/m<sup>2</sup>
- Normal:  $18,5 - 24,9$  Kg/m<sup>2</sup>
- Sobrepeso:  $25 - 29,9$  Kg/m<sup>2</sup>
- Obesidad
  - Clase I:  $30 - 34,9$  Kg/m<sup>2</sup>
  - Clase II:  $35 - 39,9$  Kg/m<sup>2</sup>
  - Clase III:  $>40$  Kg/m<sup>2</sup>

La presión arterial se midió en posición sentada luego de un descanso de 5 minutos, usando un esfigmomanómetro de mercurio, tomando el promedio de dos mediciones diferentes y clasificándola según la definición propuesta por el JNC-7<sup>2</sup>. Normal ( $<120/80$  mmHg). prehipertensión ( $120-139$  y  $80-89$  mmHg). HTA estadio 1 ( $140-159$  y  $90$  a  $99$  mmHg). HTA estadio 2 ( $>160/100$  mmHg).

Se les preguntó a los individuos acerca del diagnóstico previo de hipertensión arterial y el uso o no de medicación antihipertensiva.

### Análisis estadístico:

Se presentan medidas de dispersión de los resultados estadísticos bajo la forma de intervalos de confianza del 95% y se consideró como significativo un valor de  $p < 0.05$ . Se calcularon coeficientes de correlación de Pearson para cuantificar las asociaciones entre las variables. Para los tests estadísticos se utilizó el programa de computación InStat 2, el cual mediante tablas de contingencia analiza los resultados y aplica los tests necesarios.

### RESULTADOS

Entre enero y julio de 2006 se reclutaron 204 mujeres (65,4%) y 108 hombres (34,6%) para un total de 312 pacientes, con edades comprendidas entre 20 y 75 años. El promedio de edad de la población estudiada por sexo fue  $44.2 \pm 14.6$  años para las mujeres y  $46.4 \pm 14.4$  años para los hombres.

Con respecto a los valores antropométricos, el peso pro-

medio fue  $72.87 \pm 15.6$  Kg para las mujeres y  $74.08 \pm 16.1$  Kg. para los hombres y la talla promedio fue  $1.58 \pm 0.2$  m para las mujeres y  $1.62 \pm 0.08$  m para los hombres. El rango para el índice de masa corporal (IMC) fue de 28.82, donde las mujeres tuvieron un promedio mayor ( $29,2 \pm 5.9$  Kg/m<sup>2</sup>) que los hombres ( $27,9 \pm 4.7$  Kg/m<sup>2</sup>). Los valores promedio de circunferencia abdominal fueron  $93,91 \pm 14.1$  cm para las mujeres y  $94,5 \pm 13.1$  cm para los hombres, con un promedio general de 94.12 cm para la población estudiada. Las características generales antes mencionadas de la población estudiada se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1**  
Características generales de la muestra estudiada

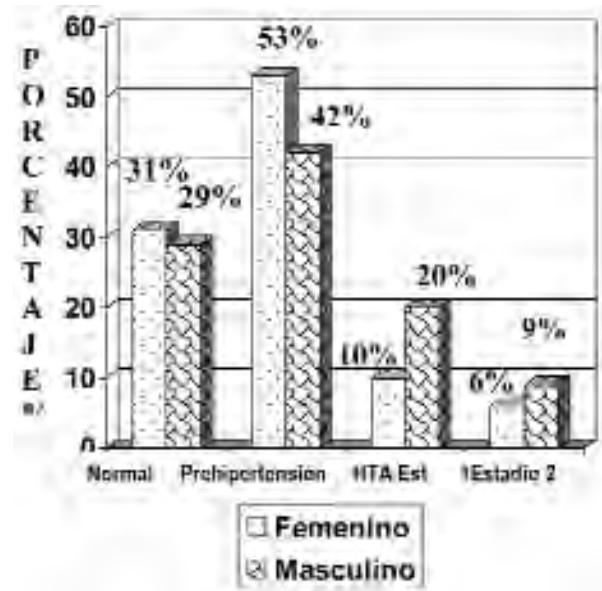
Características Físicas	Mujeres n=204	Hombres n=108
Edad (Años)	41.25 ± 14.6	46.4 ± 14.4
Peso (kg)	72.87 ± 15.6	74.08 ± 16.1
Talla (mts)	1.58 ± 0.2	1.62 ± 0.08
Índice de Masa Corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	29.28 ± 5.9	27.9 ± 4.7
Circunferencia Abdominal (cm)	93.91 ± 14.1	94.5 ± 13.1
Presión Arterial (mmHg)		
Presión Arterial Sistólica	118.2 ± 16	121.3 ± 12
Presión Arterial Diastólica	76.87 ± 8	78.3 ± 8

Promedio: ± DE

En el gráfico 1 se muestran las diferentes alteraciones encontradas en la presión arterial. Hubo 33 mujeres (16%) y 32 hombres (29%) con hipertensión arterial y 3 pacientes conocidos como hipertensos presentaban cifras de presión arterial normal (lo que indica un 4,4% de control de presión arterial para los 68 pacientes hipertensos encontrados). De los 65 pacientes con cifras de presión arterial elevadas, 10 mujeres y 8 hombres (27.6%) recibían tratamiento antihipertensivo. El mayor porcentaje se ubicó en el rango de prehipertensión con 53% (n = 108) para las mujeres y 42% (n = 45) para los hombres.

Hubo una correlación positiva entre las cifras de presión arterial y las de circunferencia abdominal. Aplicando coeficientes de correlación de Pearson, los resultados fueron estadísticamente significativos al establecer la relación entre circunferencia abdominal y

**Gráfico 1**  
Alteraciones de la Presión Arterial



presión arterial diastólica y presión arterial media en ambos sexos, todos con una  $p < 0.05$  (ver Tabla 2). Aunque hubo una correlación positiva entre la circunferencia abdominal y las cifras de presión arterial sistólica para ambos sexos, ésta no fue estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ ).

**Tabla 2**  
Correlación entre Circunferencia Abdominal (CA) y Presión Arterial Sistólica (PAS) Diastólica (PAD) y Media (PAM)

Parámetro	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)		PAM (mmHg)	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Circunferencia Abdominal	$r = 0.07$	$r = 0.04$	$r = 0.13(*)$	$r = 0.18(*)$	$r = 0.11(*)$	$r = 0.15(*)$

(\*)  $p < 0.05$  Coeficiente de correlación de Pearson

Para evaluar la contribución del IMC y la circunferencia abdominal (CA) a las variaciones de la presión arterial tanto sistólica como diastólica, se relacionaron los valores de presión arterial de acuerdo a la CA (presencia o no de obesidad abdominal) y al IMC entre hombres y mujeres (Gráficos 2, 3 y 4).

Para ambos sexos, las cifras de presión arterial más elevadas, tanto sistólica como diastólica en cada grupo (IMC), correspondieron a los individuos con obesidad abdominal. Además, tanto hombres como mujeres con IMC normal, pero con obesidad abdominal, tuvieron elevación en las cifras de presión arterial diastólica, la

RELACIÓN ENTRE CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Gráfico 2

Presión Arterial Sistólica (PAS) de acuerdo al Índice de Masa Corporal (IMC) y Circunferencia Abdominal (CA) en mujeres

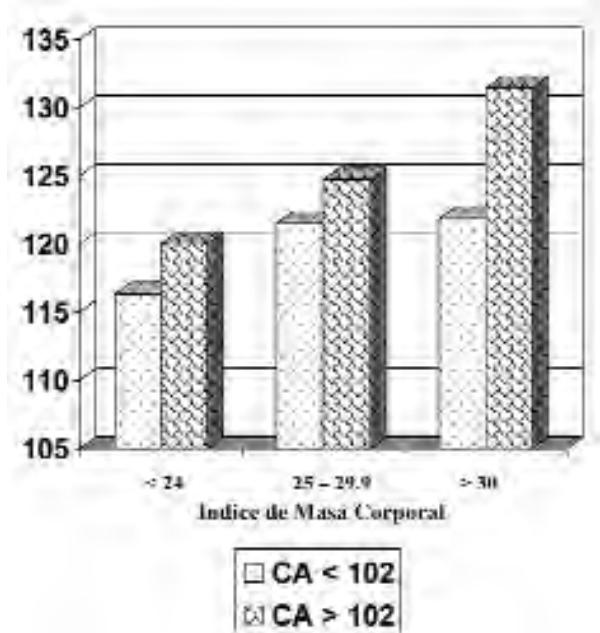
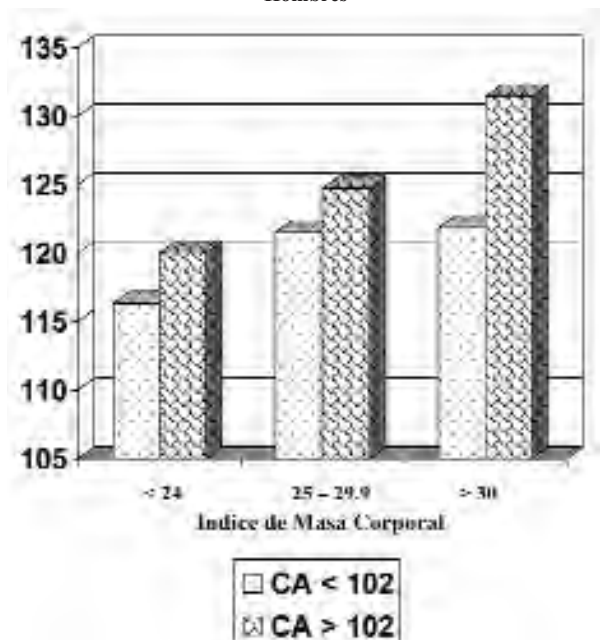


Gráfico 3

Presión Arterial Diastólica (PAD) de acuerdo al Índice de Masa Corporal (IMC) y Circunferencia Abdominal (CA) en Hombres

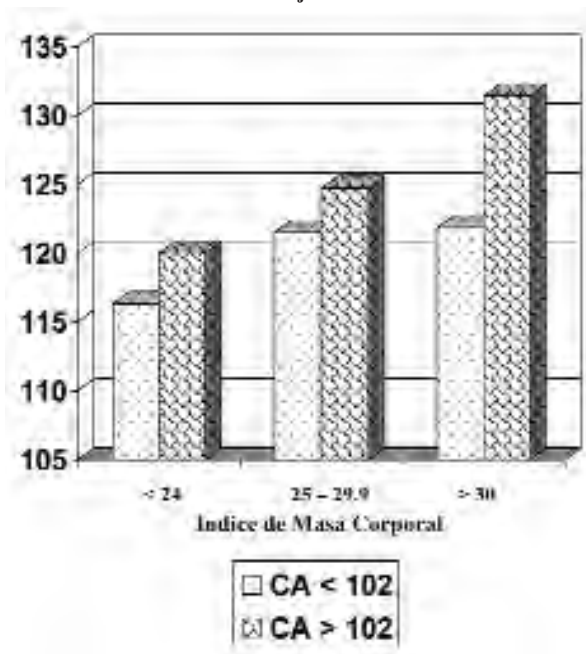


cual fue comparable a los valores de presión arterial diastólica entre hombres y mujeres obesos (IMC > 30 Kg/m<sup>2</sup>), siendo estos resultados estadísticamente signifi-

ficativos con una  $p < 0.05$  (Ver Gráficos 3 y 4). Todos estos resultados indican que la circunferencia abdominal tiene mayor influencia que el índice de masa corporal sobre la elevación de la presión arterial.

Gráfico 4

Presión Arterial Diastólica (PAD) de acuerdo al Índice de Masa Corporal (IMC) y Circunferencia Abdominal (CA) en Mujeres



DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio sugieren que la asociación entre obesidad y cifras de presión arterial<sup>21,27</sup> puede explicarse en gran parte por la variación en la cantidad de grasa abdominal, estimada por un simple parámetro: la circunferencia abdominal, ya que las mayores cifras de presión arterial se observaron en individuos con obesidad abdominal, aun teniendo un IMC normal. Al correlacionar la circunferencia abdominal con las cifras de presión arterial, hubo significancia estadística para la presión arterial diastólica y media, lo que soporta la hipótesis planteada al inicio de la investigación de que existe una relación positiva entre los valores de circunferencia abdominal y la hipertensión arterial.

Un estudio seccional cruzado, conducido por el centro general de investigaciones clínicas de la Universidad de Washington en el año 2003, que incluyó 563 americanos-japoneses, demostró que la obesidad abdominal se asoció con una mayor prevalencia a hipertensión, y este

hallazgo fue independiente de otras medidas como obesidad total y regional, niveles de insulina plasmática, glicemia e incluso, edad y sexo<sup>19</sup>.

La obesidad centroabdominal se determina midiendo la circunferencia de la cintura y su diagnóstico depende del sexo y del grupo étnico del paciente. Por ello se pueden utilizar valores de cohorte aceptados por consenso a partir de los resultados obtenidos en diferentes estudios<sup>14,31</sup>. Es importante destacar que en el presente estudio los valores tomados para definir obesidad abdominal fueron tomados del Tercer Reporte del Panel de Expertos del Programa de Educación Nacional del Colesterol (NCEP) sobre la Detección, Evaluación, y Tratamiento del Colesterol Sanguíneo Elevado en Adultos (Adult Treatment Panel III) publicada en el año 2001, el cual determina los valores de circunferencia abdominal para definir obesidad abdominal (> 88 en mujeres y > 102 en hombres)<sup>14</sup> basados en estudios realizados en la población de los Estados Unidos, quienes por factores étnicos difieren en cuanto a medidas antropométricas con los latinoamericanos, muestra de la presente investigación. Estas diferencias antropométricas podrían ser las responsables de las inconsistencias encontradas en el estudio con respecto a la relación entre circunferencia abdominal y cifras de presión arterial sistólica, cuyos resultados no fueron estadísticamente significativos.

Los resultados del estudio también demuestran cómo la medición de la circunferencia abdominal se constituyó en mejor predictor de hipertensión arterial que otra medida antropométrica muy usada, como lo es el índice de masa corporal, ya que al relacionar las cifras de presión arterial en individuos con el mismo IMC, dichas cifras fueron más elevadas en pacientes con obesidad abdominal e incluso, pacientes que no eran obesos, tuvieron cifras de presión similares a las de individuos obesos, sólo por el hecho de tener obesidad abdominal<sup>9</sup>.

Con respecto a los resultados secundarios del presente estudio, la prevalencia de hipertensión arterial presente se corresponde con la obtenida de investigaciones similares y con las reportadas en nuestro país<sup>3,19,21</sup>, teniendo en cuenta que en su mayoría se trató de una población relativamente joven con un promedio de edad de 45 años. Llama la atención el gran porcentaje de pacientes prehipertensos encontrados (53% mujeres y 42% hom-

bres) y el poco control de los pacientes hipertensos (4,4%), lo cual resalta la importancia de la educación de la población sobre los riesgos de la hipertensión arterial y los beneficios de los cambios en el estilo de vida para prevenir estos riesgos.

El estudio tiene limitaciones fundamentales, por cuanto la hipertensión arterial tiene etiología multifactorial<sup>31</sup>, y por lo tanto, cualquier estudio clínico que se realice para establecer la relación entre algunos de estos factores causales y la hipertensión arterial (en este caso obesidad abdominal e hipertensión arterial), debe controlar otras variables que puedan influir en los resultados obtenidos. En ese sentido, siendo la obesidad abdominal un componente fundamental del síndrome metabólico, es necesario ajustar el resultado según otros componentes de este síndrome que también tienen relevancia sobre las cifras de presión arterial, como lo son la dislipidemia o la insulino-resistencia<sup>5,14,29</sup>. Sin embargo, no deja de ser interesante el estudio, por cuanto establece una asociación positiva entre la obesidad abdominal como único parámetro clínico y las cifras de presión arterial.

#### Agradecimientos

Al Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación FONACIT y a la Organización Panamericana de la Salud OPS, por su colaboración en parte del presupuesto del presente trabajo.

#### Dirección

Urbanización "Coromoto", Av. 43 con calle 166 # 43-27. Municipio San Francisco. Estado Zulia. Venezuela. Teléfono: 0261-7317062 416-7614389. e-mail: guorosana@hotmail.com

#### REFERENCIAS

1. Williams GH. Hypertensive Vascular Disease. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed. New York: McGrawHill; 1998. 1380-94.
2. U.S. Department of Health and Human Services. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. National Institutes of Health. National heart, lung and blood Institute, National High blood Pressure Education Program. NIH Publication N° 045230. August 2004.
3. Armas MJ. Estado de la Hipertensión y la Salud Cardiovascular en Naciones Latinoamericanas. In: Velasco M, Hernandez R, editors. Manual de Hipertension arterial al día. 3a ed. Venezuela: McGrawHill Interamericana; 2001. p. 4-7.

---

## RELACIÓN ENTRE CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

4. Botey A, Revert L. Hipertensión Arterial. In: Aguado JM, Aguilar J, Aguirre C, García A, García C, Agustí A, Alarcón A, Alcazar R, Alegre V, Alfaro A, editores. Farreras, Rozman. Tratado de Medicina Interna. 14ª ed. Barcelona España: Mosby-Doyle; 1996. p. 667-84.
5. Jakicic Ch, John M, Clark K, Coleman E, Donnelly J, Foreyt J, Melanson E, Volek J, Volpe S. Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2001; 33 (12): 2145-56.
6. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM. Increasing prevalence of overweight among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *JAMA* 1994; 272: 205-211.
7. Berrios X, Jadue L, Zenteno J, Ross M, Rodríguez H. Prevalencia de Factores de Riesgo de Enfermedades Crónicas. Estudio en la población general de la región metropolitana. *Rev Méd Chile* 1990; 118: 597-604.
8. Caballero, B. A Nutrition Paradox – Underweight and Obesity in Developing Countries. *The New England Journal of Medicine* 2005; 352 (15): 1514-16.
9. Jansen I, Peter K, Ross R. Body Mass Index, Waist Circumference and Health Risk. Evidence in Support of Current National Institutes of Health Guidelines. *Arch Intern Med.* 2002; 162 (18): 2074-79.
10. Malagón C. Manual de Antropometría. 2da ed. Colombia: Editorial Kinesis; 2001. 112 p.
11. Brochu M, Starling RD, Tchernof A, Matthews D, García E, Poehlman E. Visceral Adipose Tissue Is an Independent Correlate of Glucose Disposal in Older Obese Postmenopausal Women. *Clin J Endocrinol Metab.* 2000; 85 (7): 2378-84.
12. Okosun I, Cooper R, Rotimi Ch, Osotimehin B, Forrester T. Association of Waist Circumference with Risk of Hypertension and type 2 Diabetes in Nigerians, Jamaicans and African-Americans. *Diabetes Care.* 1998; 21 (11): 1836-42.
13. Eckel R, Grundy S, Zimmet P. The Metabolic Syndrome. *The Lancet* 2005; 365 (16): 1415-28.
14. National Cholesterol Education Program. Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. NIH Publication N° 02-5215. September 2002.
15. Tsai P, Ke, TL, Huang Ch, Tsai JCh, Chen PL, Wang S, Shyu Y. Prevalence and determinants of prehypertension status in the Taiwanese general population. *Journal of hypertension* 2005; 23 (7): 1355-60.
16. Engeli S, Bohnke J, Gorzelnik K, Janke J, Schling P, Bader M, Luft FC, Sharma A. Weight loss and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Hypertension* 2005; 45:356-62.
17. Irace C, Cortese C, Fiaschi E, Carallo C, Sesti G, Farinara E, Gnasso A. Components of the Metabolic Syndrome and Carotid Atherosclerosis. Role of elevated Blood Pressure. *Hypertension.* 2005; 45:597-601.
18. Berglund G, Lungman S, Hartford M, Whillemsen L, Björntorp P. Type of Obesity and Blood Pressure. *Hypertension.* 1982; 4 ( 5): 692-96.
19. Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL, McNeely MJ, Newell-Morris L, Kahn S, Fujimoto W. Visceral Adiposity and the prevalence of hypertension in Japanese Americans. *Circulation.* 2003; 108:1718-23.
20. Zuzunaga A, Villarreal J. Índice cintura-cadera y perímetro abdominal: su relación con la hipertensión arterial y la diabetes mellitas en una población femenina. *Rev Méd Chile.* 1997; 125: 1217-24.
21. Poirier P, Lemieux I, Mauriege P, Dewailly E, Blanchet C, Bergeron J, Despres JP. Impact of Waist Circumference on the Relationship Between Blood Pressure and Insulin. The Quebec Health Survey. *Hypertension* 2005; 45: 363-67.
22. Maas R, Booger R. Old and New Cardiovascular Risk Factors: from unresolved issues to new opportunities. *Atherosclerosis Supplements* 2003; 4 (4): 5 - 17.
23. Grundy S. Obesity, Metabolic Syndrome and cardiovascular disease. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004; 89 (6):2595-2600.
24. Brown C, Higgins M, Donato K, Rohde FC, Garrison R, Obarzanek E, Ernst ND, Horan M. Body Mass Index and the Prevalence of Hypertension and Dyslipidemia. *Obesity Research* 2000; 8 (9): 604-19.
25. Roldan C, Campo S. Evaluación del Riesgo Cardiovascular y nuevos factores de riesgo de Aterosclerosis. *Sociedad Española de Hipertensión.* 2005; 22(5): 195-203.
26. Niskanen L, Laaksonen D, Nyyssonen K, Punnonen K, Valkonen VP, Fuentes R, Tuomainen TP, Salonen R, Salonen JT. Inflammation, Abdominal Obesity, and Smoking as predictors of Hypertension. *Hypertension.* 2004; 44:859-865.
27. Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J. Obesity. *The New England Journal of Medicine.* 1997; 337 (6): 396-407.
28. Smith SC, Clark LT, Cooper RS, Daniels SR, Kumanyika SK, Ofili E, Quinones MA, Sanchez EJ, Saunders E, Tiukinohoy S. Discovering the Full Spectrum of Cardiovascular Disease. Minority Health Summit 2003. Report of the Obesity, Metabolic Syndrome, and hypertension writing Group. *Circulation.* 2005; 111:134-39.
29. Tamayo y Tamayo M. El proceso de la Investigación científica. 3ª ed. México: Limusa Noriega editores; 1999. 229.
30. Sabino C. El proceso de Investigación. Una Introducción Teórico-Práctica. 4ª ed. Caracas Venezuela: Editorial Panapo; 2002. 2126
31. Jordan J, Engeli S, Redon J, Sharma AM, Luft F, Narkiewicz K, Grassi G. European Society of Hypertension Working Group on Obesity: background, aims and perspectives. *Journal of Hypertension* 2007, 25 (4):897-900.

## Efectos clínicos de la L-Arginina en el Ictus Isquémico Agudo

Igor Dlujnewsky, Marcos Troccoli, Carmen Zambrano \*

### RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la eficacia clínica y la seguridad de la L-arginina como neuroprotector en Ictus Isquémico Agudo (IIA). **Métodos:** fueron evaluados 77 pacientes con IIA, de la emergencia del Hospital "Dr. Domingo Luciani" (Caracas); De ellos, 60 fueron incluidos. El estudio fue de tipo experimental, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: Grupo A o de tratamiento con L-Arginina y Grupo B, que recibió placebo. A todos los pacientes se les confirmó el diagnóstico clínico de IIA, con neuroimagen y la evaluación fue complementada con la escala neurológica de NIHSS al ingreso, a los siete días y al mes de ocurrido el evento. Se administró por vía oral o por sonda nasogástrica una dosis del medicamento de 1000 mgrs /día, durante 7 días y luego 500 mgrs /día hasta completar los 30 días. A todos los pacientes incluidos en la muestra se les ordenaron medidas usuales de prevención secundaria. **Resultados:** En los pacientes del grupo A se observó un efecto clínico beneficioso de la L-Arginina estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ). Hubo una disminución de la gravedad de los pacientes medida con la escala de NIHSS de 16,9%, al mes de tratamiento. En un paciente se presentó, como efecto adverso, angioedema labial, al 7º día de tratamiento, el cual se resolvió espontáneamente al suspender el medicamento. **Conclusión:** se evidenció un efecto beneficioso con el uso de la L-Arginina en el IIA y muy pocos efectos adversos.

**Palabras Claves:** L-Arginina, Neuroprotección, Ictus isquémico, Disfunción endotelial, Escala NIHSS.

### ABSTRACT

**Objective:** to determine the clinical efficacy and safety of the L-Arginine as a neuroprotector in ischemic stroke. **Methods:** We evaluated 77 patients with ischemic stroke, admitted at the Hospital "Dr. Domingo Luciani", Caracas-Venezuela. Sixty patients completed the inclusion criteria. The study was a randomized, placebo-control, double blind trial. The patients were divided into two groups: Group A received L-Arginine and Group B received placebo. The clinical evaluation was complemented with the neurological scale of NIHSS at admission, on day 7 and 1 month after. L-Arginine was administered orally or by probes, at a dosage of 1000mgrs/day, during 7 days, followed by 500mgrs daily, until completing 30 days. All the patients received secondary prevention treatment. **Results:** Group A patients showed a better outcome, measured with the NIHSS scale at the end of the first month of treatment. There was a decrease of the stroke severity of 16,9% ( $p < 0,05$ ). One patient had angioedema as a side effect of the L-Arginine on the 7th day which disappeared spontaneously when the drug was stopped. **Conclusions:** This study suggests a beneficial effect the L-Arginine in Acute Ischemic Stroke with few adverse effect.

**Keywords:** L-Arginine. Neuroprotection. Ischemic stroke. NIHSS. Endothelial dysfunction.

\* Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani". Programa Ictus. Caracas, Venezuela.

## INTRODUCCIÓN

El Ictus isquémico agudo (IIA) constituye la tercera causa de muerte a nivel mundial<sup>1</sup>. La prevalencia de esta enfermedad en el Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani” de Caracas en el año 2.005 fue de 256 Ictus, de los cuales 177 (69,14%), fueron isquémicos agudos. La edad media de estos pacientes fue de 67 años para el género femenino y de 54 años para el género masculino, con una estancia hospitalaria entre 2 y 8 días. Murieron 27 pacientes (16,9%).

El IIA se define como un daño neurológico agudo, que resulta de diversos procesos patológicos que involucran el flujo sanguíneo cerebral. La disfunción endotelial está asociada con diversas manifestaciones de las patologías cardiovasculares, interviniendo en la génesis de la hipertensión arterial sistémica, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad coronaria y el IIA, lo que convierte al endotelio en un objetivo terapéutico<sup>2,3</sup>.

La función más conocida del endotelio es el mantenimiento de un tono vascular en la proporción exacta para conservar la presión arterial en valores normales y permitir la perfusión tisular. Esta función vasodilatadora la ejerce el endotelio a través de la síntesis y secreción de un factor de relajación que ha sido identificado como el Óxido Nítrico (ON), el cual es secretado fundamentalmente por el lado parietal del endotelio y es sintetizado a partir del sustrato de la L-Arginina<sup>4,9</sup>.

El tratamiento del Ictus Isquémico Agudo está dirigido a dos vías fundamentales: restablecer la perfusión del tejido cerebral isquémico y administrar las medidas de neuroprotección<sup>10-16</sup>.

La neuroprotección deberá ser aplicada mientras exista una zona de penumbra isquémica, es decir, cuando todavía haya la posibilidad de limitar la progresión del daño isquémico. Sin embargo, la duración de la viabilidad tisular, o ventana terapéutica, no ha sido establecida con certeza en el cerebro humano, aun cuando se acepta que las medidas terapéuticas son más efectivas en las primeras 6 horas de iniciado el Ictus<sup>17-26</sup>.

El óxido nítrico es un gas inorgánico, permeable, difusible, con gran capacidad reactiva y constituye el primero de una nueva clase de sustancias moduladoras. El ON es sintetizado a partir del aminoácido L-Arginina por medio de la acción de la enzima sintetasa del óxido

nítrico (NOS). En situaciones fisiológicas, el ON actúa como un mensajero neuronal. En la actualidad se conocen tres isoformas de la NOS: la neuronal (nNOS), la endotelial (eNOS) y una forma inmunológicamente inducida (iNOS); sin embargo, la producción de ON mediada por la eNOS actúa como neuroprotector, induciendo la relajación de la fibra muscular lisa y el mantenimiento del flujo sanguíneo cerebral (FSC) regional<sup>27-37</sup>.

El óxido nítrico se libera por la conversión del aminoácido L-arginina en L-citrulina. Para la síntesis de ON, además de la L-arginina como sustrato, se requiere de la presencia de calmodulina (CaM) y de 4 cofactores: flavin mononucleótido (FMN), flavin adenina dinucleótido (FAD), tetrahidrobiopterina (TBH) y de nicotinamida adenina dinucleotidofosfato (NADPH). Esta reacción es catalizada por la enzima óxido nítrico sintetasa y puede ser inhibida por derivados estructurales de dicho aminoácido: la N-mono-metil-L-arginina (LNMMMA), la N-nitro-L-arginina metiléster (LNAME) y otros<sup>33-37</sup>.

En cuanto a la estimación del tamaño de la muestra: de 177 pacientes con Ictus Isquémico Agudo (IIA) que acudieron a la emergencia durante el año 2005, se calculó una muestra de 60 pacientes para un intervalo de confianza de 95%, con un valor de p de 0.05<sup>38,39</sup>. Para evidenciar un cambio significativo en al menos un 10% en la escala NIHSS, suponiendo un nivel de significación de contraste del 5% y una potencia estadística de 80%, fueron necesarios 30 pacientes en el grupo de tratamiento y 30 pacientes en el grupo control, para comprobar la eficacia clínica del medicamento.

## MÉTODOS

### Diseño del estudio

El estudio realizado fue de tipo experimental, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en el Departamento de Medicina Interna del Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani” una duración 6 meses, con fecha de inicio el 22 de mayo del 2006.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos: Grupo A, de tratamiento con L-Arginina y Grupo B, que recibió placebo. Para asegurar el desarrollo del doble ciego, los pacientes fueron asignados al grupo de tratamiento o placebo, siguiendo una tabla de números aleatorios dirigido por la Unidad de Estudios Clínicos y de Fórmulas Magistrales de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela (UCV). La aleatori-

zación de la muestra fue realizada por la misma Unidad de Fórmulas Magistrales, la cual fue conocida únicamente al final del estudio. El depósito del medicamento y el placebo se ubicaron en la Farmacia Central del Hospital Dr. Domingo Luciani.

### Procedimientos y técnicas

Antes de entrar en el sistema de aleatorización, todos los pacientes fueron sometidos a los siguientes exámenes: tomografía de cráneo y/o resonancia magnética, hematología, bioquímica sanguínea, Rx de tórax y electrocardiograma. Si clínica e imagenológicamente se confirmaba el diagnóstico de un Ictus Isquémico y el paciente llegaba al hospital en las primeras 48 horas de iniciado el cuadro clínico, se consideró elegible para el estudio. El paso siguiente fue solicitar el consentimiento informado del paciente o de su familiar directo. Todos los pacientes recibieron las medidas terapéuticas usualmente empleadas en los pacientes con Ictus isquémicos: aspirina, heparina de bajo peso molecular y demás tratamientos de las co-morbilidades, dirigidos a prevenir o tratar complicaciones.

A continuación se describe el protocolo de administración del medicamento en estudio, al igual que el placebo mediante el esquema de aleatorización:

1. Realización de la historia clínica del paciente que presenta un IIA, y aplicación de la escala neurológica de NIHSS.
2. Confirmación del tiempo exacto del inicio de los síntomas.
3. Confirmación diagnóstica por neuroimagen. Control de neuroimagen entre el 2º y 5º días.
4. Confirmación de los criterios de inclusión.
5. Obtención del consentimiento informado del paciente o familiar directos.
6. Administrar la cápsula de L-Arginina por vía oral o por sonda nasogástrica a una dosis de 1000mgrs/día, durante 7 días y luego 500 mgrs orden día hasta completar los 30 días, asegurándose que el inicio de tratamiento ocurra en las primeras 48 horas de iniciado el ictus isquémico.
7. Control clínico del estado general del paciente y evaluación neurológica cada 8 horas las primeras 72 horas y luego diario hasta el egreso.
8. Evaluación de escala de NIHSS que involucra 12 áreas neurológicas. Su máxima puntuación es 31 puntos. Esta escala se aplicó como punto

de corte del estudio al momento de ingreso del paciente, a los 7 días de recibir el tratamiento y luego al mes de ocurrido el evento. El NIHSS fue realizado por médicos expertos pertenecientes al Programa Ictus del Servicio de Medicina Interna del Hospital Dr. Domingo Luciani que no conocían las aleatorizaciones de las muestras.

A los pacientes seleccionados se les practicaron otros exámenes auxiliares: ecocardiograma, dúplex de vasos supra aórticos y estudios hematológicos o inmunológicos especiales para la identificación de la causa del Ictus.

### Recursos humanos

Integrantes del Departamento de Medicina Interna del Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani" y su Unidad de Ictus, la cual consta de cuatro (4) camas atendidas por 4 médicos residentes, 2 médicos especialistas y 12 enfermeras.

### Preparación de medicamentos

La preparación de las cápsulas estuvo a cargo de de la Unidad de Estudios Clínicos y Fórmulas Magistrales de la Facultad de Farmacia de la UCV. Esta unidad envasó tanto la L-Arginina como el placebo en cápsulas de gelatina N° 0, bicolors, a través de la máquina CAP-SUNORM 2000, colocándolas en envases idénticos de 37 cápsulas. Se siguieron estrictas normas higiénicas y rótulos adecuados para la prescripción de las muestras.

Como placebo se utilizó lactulosa en polvo, cápsulas de 500 mgrs, y para la L-Arginina cápsulas en polvo de 500 mgrs cuyo nombre comercial es L-arginine®, fabricado por Laboratorios Swanson Health Products (<http://www.swansonvitamins.com>) # SW852, ubicado en la ciudad de Fargo-Dakota del norte, Estados Unidos de América, patente # 6,608,109 y autorizado por la U.S. Food & Drug Administration.

### Criterios de inclusión

Diagnóstico clínico de Ictus y comprobación por neuroimagen. Tiempo de inicio de síntomas menor de 48 horas. Edad mayor de 18 años.

### Criterios de exclusión

Hipercalcemia, síndromes diarreicos, obstrucción intestinal, ataque isquémico transitorio, hemorragia digestiva superior, traumatismo craneo-encefálico, alergia a la arginina, emba-



## EFFECTOS CLÍNICOS DE LA L-ARGININA

razo y lactancia, ictus isquémicos con transformación hemorrágica, insuficiencia renal aguda o crónica, asma.

### Análisis estadístico

Las comparaciones previas y posteriores a la escala NIHSS se hicieron usando prueba "t" pareada. La normalidad de los datos se comprobó usando la prueba Kolmogorov-Smirnoff. A las variables categóricas no ordenadas entre grupos se les aplicó la prueba chi-cuadrado de Pearson con corrección de continuidad. En el caso de las variables categóricas ordenadas se empleó la prueba gamma basada en la distribución chi-cuadrado. Se consideró un valor estadísticamente significativo si  $p < 0,05$ .

### RESULTADOS

En el período de mayo a agosto 2.006, acudieron 77 pacientes con Ictus Isquémico Agudo a la emergencia, y de ellos, 60 pacientes llenaron los criterios de inclusión.

En cuanto a las características demográficas de los 60 pacientes estudiados y distribuidos al azar en dos grupos: A, aquéllos que recibieron el medicamento L-arginina y B, aquéllos que recibieron placebo, no presentaron diferencias significativas (Tabla 1).

Tabla 1  
Características demográficas de la muestra

Variables	L-arginina (n = 30)		Placebo (n = 30)		P
	n	%	n	%	
Edad (años)	61,1 ± 16,2		67,3 ± 11,7		0,147
Sexo					0,301
Masculino	16	53,3	12	40	
Femenino	14	46,7	18	60	

Valores de la edad expresados como media ± desviación estándar

En cuanto a los factores de riesgo de IIA, la hipertensión arterial sistémica, el hábito tabáquico y las cardiopatías fueron los más frecuentes en ambos grupos sin diferencias significativas (Tabla 2).

Al analizar la distribución según el subtipo de IIA, evidenciamos que el ictus de pequeños vasos (lacunar) fue el más frecuente, seguido del ictus por cardioembolia, con una distribución más o menos similar en los grupos A y B (Tabla 3).

La localización del Ictus en ambos grupos aparece en la Tabla 4.

Tabla 2  
Distribución según factores de riesgo

Factores de riesgo	L-arginina (n = 30)		Placebo (n = 30)		P
	n	%	n	%	
HTA	27	90	29	96,7	0,301
Diabetes mellitus	5	16,7	7	23,3	0,519
Alcohol	10	33,3	5	16,7	0,136
Dislipidemias	12	40	5	16,7	0,086
Cardiopatías	21	70	20	66,7	0,781
Hábito tabáquico	24	80	20	66,7	0,243

Valores "p" obtenidos de la prueba chi-cuadrado de Pearson con corrección de continuidad.

Tabla 3  
Distribución según tipo de Ictus

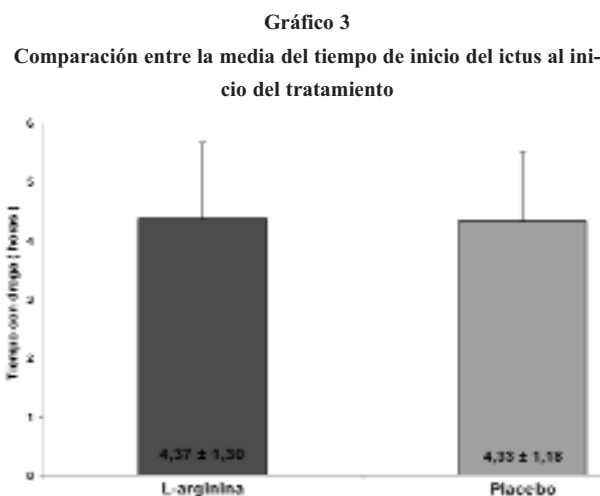
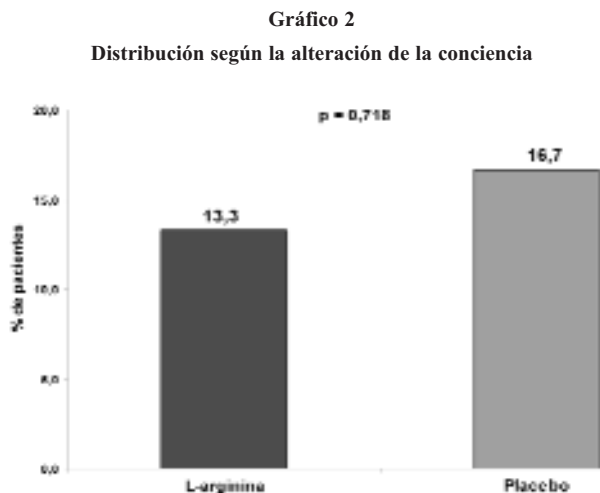
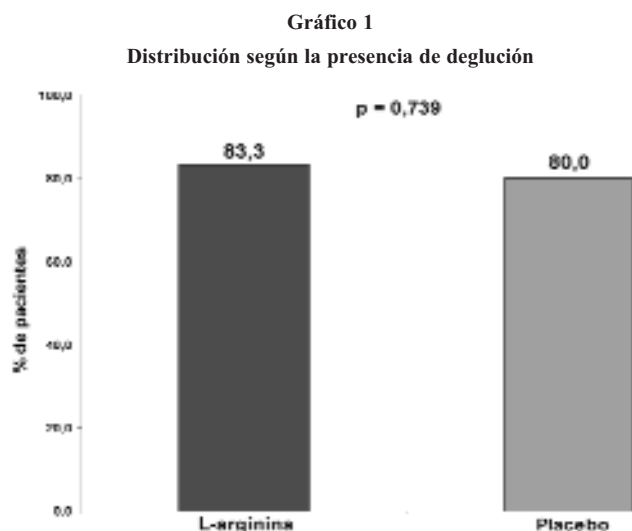
Tipo de ictus	L-arginina (n = 30)		Placebo (n = 30)		P
	n	%	n	%	
Pequeños vasos	17	56,7	17	56,7	1
Cardioembólico	8	26,7	8	26,7	1
Grandes vasos	2	6,7	5	16,7	0,228
Indeterminado	3	10	0	0	0,076
Causas específicas	0	0	0	0	-

Tabla 4  
Distribución según localización del Ictus

Localización del ictus	L-arginina (n = 30)		Placebo (n = 30)		P
	n	%	n	%	
Lóbulo frontal	1	3,3	1	3,3	1
Lóbulo parietal	14	46,7	10	33,3	0,071
Multilobar	2	6,7	2	6,7	1
Lóbulo temporal	7	23,3	8	26,7	0,176

Valores "p" obtenidos de la prueba chi-cuadrado de Pearson con corrección de continuidad.

Para la distribución según la presencia de la deglución y alteración de la conciencia, no hubo diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos de estudio (Gráficos 1 y 2).



**Tabla 5**  
Cambios del NIHSS según el grupo de estudio

Grupo	Ingreso	7 días	1er mes
L-arginina	6,47 (3 - 11)	5,40 (0 - 21)	3,38 (1 - 8)
Placebo	7,37 (1 - 21)	6,14 (1 - 20)	4,54 (1 - 18)

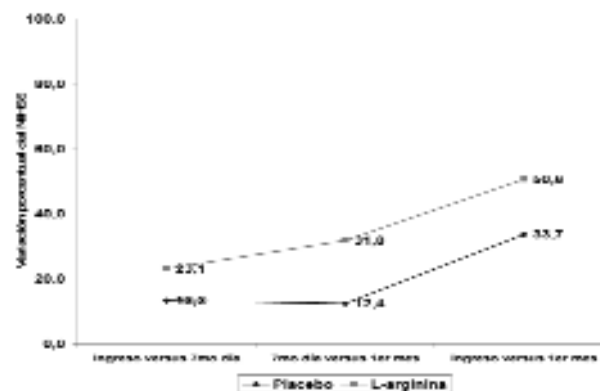
En la variación porcentual del NIHSS según el tratamiento, se evidenció que para el grupo B (placebo) entre el ingreso y el séptimo día fue de 13,4 % y para el grupo A (L- arginina) de 23,1 %. La comparación entre el ingreso y un mes después de iniciar el tratamiento. La diferencia del puntaje del NIHSS fue de 33,7 % para el grupo B (placebo) y de 50,6% para el grupo A (L-Arginina). Esta diferencia de 16,9% fue estadísticamente significativa,  $p < 0,05$  (Gráfico 5).

La comparación de la media del tiempo del inicio de ictus al inicio de tratamiento, fue para el placebo  $4,37 \pm 1,30$  horas y para la L-arginina:  $4,33 \pm 1,18$  horas, sin significancia estadística,  $t = 0,104$  y  $p = 0,918$  (Gráfico 3).

Tampoco hubo diferencia significativa entre ambos grupos estudiados, ya sea en los pacientes evaluados en la unidad de Ictus del hospital como de los pacientes evaluados en la sala general ( $\chi^2 = 0,136$ ,  $p = 0,712$ )

En lo que respecta al cambio del NIHSS, encontramos que al ingreso, el grupo A tenía un puntaje promedio de 6,47, a los 7 días 5,40; y al primer mes de tratamiento 3,38. Para el grupo placebo los puntajes promedio fueron 7,37, 6,14 y 4,54 respectivamente (Tabla 5).

**Gráfico 5**  
Variación porcentual del NIHSS según el grupo de tratamiento



La diferencia en la mortalidad de los grupos no fue significativa ( $p=0,301$ ). En el Grupo A murió un paciente (3,5%) por un Ictus por cardioembolia y en el Grupo B murieron 3 pacientes (10,3%), uno por causa neurológica y dos por causas sistémicas.

En un paciente se presentó, como efecto adverso de la L-Arginina, angioedema labial al séptimo día de tratamiento, el cual se resolvió espontáneamente al suspender el medicamento. Los demás pacientes no presentaron anomalías clínicas ni de laboratorio atribuibles a efectos secundarios de la L-Arginina.

### DISCUSIÓN

En el ictus isquémico agudo existen múltiples mecanismos de producción, y uno de los problemas fundamentales es la disfunción endotelial<sup>43,44</sup>.

En este estudio se usó el precursor de óxido nítrico L-Arginina en pacientes con IIA en las primeras 48 horas de iniciado el evento. Este agente ha sido utilizado en animales de experimentación, por vía intravenosa, como agente que mejora la función endotelial, evidenciándose una reducción del volumen del infarto cerebral<sup>45,46</sup>.

La comparación de la media del tiempo del inicio del ictus al inicio de tratamiento, no fue estadísticamente significativa. Tampoco hubo diferencia en los resultados en ambos grupos en relación a la edad y al género de los pacientes, ni en relación a la localización del Ictus y lugar de la hospitalización.

La seguridad de la L-Arginina fue buena. Un solo paciente que recibió este agente presentó un angioedema labial, el cual cedió espontáneamente al suspender la medicación. Los demás pacientes no presentaron anomalías clínicas ni de laboratorio.

La mortalidad observada en este trabajo entre los dos grupos de pacientes no fue estadísticamente significativa  $p>0,301$ . En el grupo A, de los pacientes que recibieron L-arginina, hubo una sola muerte. Se trataba de una paciente que ingresó al servicio de gastroenterología con la impresión diagnóstica de un adenocarcinoma gástrico con metástasis hepáticas, y además presentaba una fibrilación auricular. Esta paciente presentó un Ictus por cardioembolia. Las tres muertes ocurridas en el grupo B, a los cuales se le administró placebo, se debieron a cau-

sa neurológica en un paciente con un Ictus extenso y a causas cardiovasculares en los otros dos pacientes.

El puntaje de NIHSS al ingreso, tanto de los pacientes del grupo A, a los cuales se le administró la L-Arginina, como el de los pacientes del grupo B que recibieron el placebo, evidenció un grado comparable de gravedad de ambos grupos.

En este estudio se observó que la eficacia clínica de la L-Arginina en Ictus Isquémico Agudo (IIA), para mejorar la gravedad, medido según la escala de NIHSS al mes de la administración del tratamiento, fue superior en el grupo A, al compararlo con el grupo B que recibió placebo. Se evidenció una diferencia en la mejoría del puntaje de NIHSS del 16,9%, la cual fue estadísticamente significativa ( $p<0,05$ ).

Los resultados favorables obtenidos en este estudio pudieran deberse, en parte, a que el NIHSS de ingreso de ambos grupos de pacientes fue leve, por lo cual estos pacientes tienen una buena probabilidad de recuperación con las medidas generales y de prevención secundaria. Este estudio debe continuar para aumentar el número de pacientes y así obtener un mayor número de ictus isquémicos con NIHSS moderados y severos, y de esta forma validar los resultados.

En conclusión, se evidenció un efecto clínico beneficioso de la L-Arginina estadísticamente significativo. Hubo una disminución de la gravedad de los pacientes medida con la escala de NIHSS al mes de tratamiento en el grupo A que recibió L-Arginina, comparativamente con el grupo B, que recibió placebo de 16,9% ( $p<0,05$ ).

### REFERENCIAS:

1. Asplund K. Stroke in Europe: Widening gap between east and west. *Cerebrovascular Disease* 1996; 6:3-6.
2. Troccoli Marcos, Franklin M, Rodríguez M. *Revista del hospital Dr. Domingo Luciani. Estadística Ictus. Enero-Junio 2005*, 19-27.
3. Rebeca J. Nitric oxide. *Molecular Medicine Today* 1995, 1:358.
4. Palmer R, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxin factor. *Nature* 1987; 327: 524-26.
5. Palmer R, Rees D. L-arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium- dependent relaxation. *Biochem Biophys Res Commun.* 1988; 153:1251-1256.
6. Labiche L, Grotta J. Clinical trial for cytoprotection in stroke.

- Neuroradiol 2004; 1:46-70.
7. Forbergrovdt J, Memezawa H, Smith ML, Siesjö BK. Focal and perifocal changes in tissue energy state during middle cerebral artery occlusion in normo- and hyperglycemic rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992; 12: 25-33.
  8. Start J, Krishnakutty S, Richard E. et al. Effects of L-Arginine on atherogenesis and endothelial dysfunction due to second-hand smoke. *Hypertension*. 1999; 34:44-50.
  9. Zimmermann C, Martin W, Roman L. L-Arginine mediated vasoreactivity in patients with a risk of stroke. *Cerebrovascular Disease* 2004; 17:128-133.
  10. Deng YZ, Reeves MJ, Jacobs BS. IV tissue plasminogen activator use in acute stroke: experience from a state-wide registry. *Neurology*. 2006 66: 306-12.
  11. Vatankhah B, Dittmar MS, Fehm NP, Erban P, Ickenstein GW, Jakob W, Bogdahn U, Horn M. Thrombolysis for stroke in the elderly. *J Thromb Thrombolysis*. 2005, 20:5-10.
  12. Martinez - Vila E, Irimia P. Challenges of neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke treatment. *Cerebrovasc Dis*. 2005; 20 Suppl 2:148-58.
  13. Akwa Y, Allain H, Bentue-Ferrer D, Berr C, Bordet R, Geerts H, Nieoullon A, Onteniente B, Verclletto M. Neuroprotection and neurodegenerative diseases: from biology to clinical practice. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2005,19:226-39.
  14. Kim H, Deshane J, Barnes S, Meleth S. Proteomics analysis of the actions of grape seed extract in rat brain: Technological and biological implications for the study of the actions of psychoactive compounds. *Life Sci*. 2006 Jan 13.
  15. Lees KR, Zivin JA, Ashwood T, Davalos A, Davis SM, Diener HC, Grotta J, Lyden P, Shuaib A, Hardemark HG, Wasiewski WW; Stroke-Acute Ischemic NXY Treatment (SAINT I) Trial Investigators. NXY-059 for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2006; 354:588-600.
  16. Ho PW, Reutens DC, Phan TG, Wright PM, Markus R, Indra I, Young D, Donnan GA. Is white matter involved in patients entered into typical trials of neuroprotection. *Stroke*. 2005, 36:2742-4.
  17. Adams HP Jr, Brott TG, Crowell RM, et al. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American Heart Association. *Stroke* 1994; 25: 1901-1914.
  18. Chamorro A. La penumbra isquémica. La ventana terapéutica. *Neurología* 1999; (supl 4):35-40.
  19. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia: the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12: 723-725.
  20. Castillo J, Dávalos A, Naveiro J, Noya M. Neuroexcitatory amino acids and their relation to infarct size and neurological deficit in ischemic stroke. *Stroke* 1996; 27: 1060-1065
  21. Castillo J, Dávalos A, Noya M. Progression of ischaemic stroke and excitotoxic amino acids. *Lancet* 1997; 349: 79-83.
  22. Castillo J, Dávalos A, Lema M, Serena J, Noya M. Glutamate is a marker for cerebral ischemia in cortical but not deep infarcts. *Cerebrovasc Dis* 1997; 7: 245-250.
  23. Castillo J. Deteriorating stroke: diagnostic criteria, predictors, mechanisms and treatment. *Cerebrovasc Dis* 1999; (supl 3): 1-8.
  24. Castillo J. Bioquímica de la isquemia cerebral. *Neurología* 1999; (supl 4): 17-23.
  25. Castillo J, Dávalos A, Noya M. Aggravation of acute ischemic stroke by hyperthermia is related to an excitotoxic mechanism. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9: 22-27.
  26. Castillo J, Rama R, Dávalos A2. Nitric oxide-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31: 852-857.
  27. Baron JC. Mapping the ischaemic penumbra with PET: a new approach. *Brain* 2001; 124: 2-4.
  28. Pulsinelli W. Pathophysiology of acute ischemic stroke. *Lancet* 1992; 339:533-536.
  29. Choi DW. Calcium-mediated neurotoxicity: relationship to specific channel types and role in ischemic damage. *Trends Neurosci* 1988; 11: 465-469
  30. Samdani AF, Dawson TM, Dawson VL. Nitric oxide synthase in models of focal ischemia. *Stroke* 1997; 28:1283-1288
  31. Pretnar-Oblak J, Zaletel M, Zvan B, Sabovic M, Pogacnik T. Cerebrovascular reactivity to L-arginine in patients with lacunar infarctions. *Cerebrovasc Dis*. 2006; 21:180-6.
  32. Holowatz LA, Thompson CS, Kenney WL. L-arginine supplementation or arginase inhibition augments reflex cutaneous vasodilatation in aged human skin. *J Physiol*. 2006 4:
  33. Aimaretti G, Corneli G, Di Somma C, Baldelli R, Gasco V, Rovere S, Migliaretti G, Colao A, Tamburrano G, Lombardi G, Ghigo E, Camanni F. Different degrees of GH deficiency evidenced by GHRH+arginine test and IGF-I levels in adults with pituitary disease. *J Endocrinol Invest*. 2005, 28:247-52.
  34. Doutreleau S, Mettauer B, Piquard F, Schaefer A, Lonsdorfer E, Richard R, Geny B. Chronic but not acute oral L-arginine supplementation delays the ventilatory threshold during exercise in heart failure patients. *Can J Appl Physiol*. 2005, 30:419-32.
  35. Koga, MD, PhD, Y. Akita, MD, PhD, J. Nishioka, MD, S. Yatsuga, MD, N. Povalko, MD, Y. Tanabe, MD, PhD, S. Fujimoto, MD, PhD and Toyojiro Matsuishi, MD, PhD L-Arginine improves the symptoms of stroke-like episodes in MELAS. *Neurology* 2005; 64:710-712
  36. Hambrecht R, Hilbrich L, Erbs S, Gielen S, Fiehn E, Schoene N, Schuler G. Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of exercise training and oral L-Arginine supplementation. University of Leipzig, Heart Center, Division of Cardiology, Germany. *J Am Coll Cardiol*. 2000, 35:706-13.
  37. Bonita R, Beaglehole R. "Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after stroke." *Stroke* 1988, 19:1497-1500.
  38. Casagrande JT, Pike MC, Smith PG. "An Improved Approximate Formula for Calculating Sample Sizes for Comparing Two Binomial Distributions", *Biometrics*, 1978; 34:483-486.
  39. Casagrande JT, Pike MC, Smith PG. An Improved Approximate Formula for Calculating Sample Sizes for Comparing Two Binomial Distributions, *Biometrics*, 1978; 34:483-486.

---

## EFFECTOS CLÍNICOS DE LA L-ARGININA

40. Lees K. R., Zivin J. A., Ashwood T., Davalos A., Davis S. M., Diener H.-C., Grotta J., Lyden P., Shuaib A., Hårdemark H.-G., Wasiewski W. W., the Stroke–Acute Ischemic NXY Treatment (SAINT I) Trial Investigators . NXY-059 for Acute Ischemic Stroke N Engl J Med 2006; 354:588-600.
41. Lisandro A. García F, Vicário A. Nutrición, función cerebral y psiquiatría. ALCMEON 29. 1999, 8:
42. Cátedra de Urología Universidad de Buenos Aires .III Curso de Farmacología del Músculo Liso Urinario & Genital Masculino. Terapia adyuvante: Glangliósidos, L-Arginina, L-Carnitina, acido alflipoico [http://www.uro.org.ar/curso2000/Entrega\\_6/lasalle/lasalle.html](http://www.uro.org.ar/curso2000/Entrega_6/lasalle/lasalle.html)
43. Adams H, Adams R, Del Zoppo G, Goldstein LB; Stroke Council of the American Heart Association; American Stroke Association. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: 2005 guidelines update: a scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association (published corrections appear in Stroke. 2005; 36:1626 and Stroke. 2005; 36:1352). Stroke. 2005; 36: 916–923.
44. Castillo J. Fisiopatología de la isquemia cerebral. Rev Neurol 2000; 30:459-464.
45. E Morikawa, MA Moskowitz, Z Huang, T Yoshida, K Irikura and T Dalkara .L-arginine infusion promotes nitric oxide-dependent vasodilation, increases regional cerebral blood flow, and reduces infarction volume in the rat. Stroke. 25, 429-435.1994.
46. Zimmermann C, Wimmer M, Haberl RL. L-arginine-mediated vasoreactivity in patients with a risk of stroke. Cerebrovasc Dis. 2004; 17:128-33

## Utilidad del índice tobillo/brazo en la evaluación de la enfermedad aterotrombótica en Venezuela

Grupo de estudio VEN – AGHATA, Venezuela

### RESUMEN

**Introducción y objetivos:** El estudio venezolano VEN AGHATA se realizó para evaluar la utilidad de la medición del Índice Tobillo-Brazo (ITB) en el examen de pacientes en riesgo de enfermedad arterial periférica. **Métodos:** Se incluyeron 598 pacientes, 470 (78,6%) con enfermedad aterotrombótica previa conocida o que presentaban síntomas de la enfermedad, y 128 (21,4%) con factores de riesgo cardiovascular, seleccionados de 10 centros de las principales ciudades de Venezuela. Se recogieron los datos demográficos y la historia médica en una sola visita, además de la determinación del ITB. **Resultados:** Un ITB anormal ( $< 0,96$ ) se presentó en 63% de los pacientes con enfermedad manifiesta y en 39% de los pacientes con factores de riesgo cardiovascular. Se observó una relación positiva entre ITB bajo y el número de factores de riesgo presentes, número de lechos arteriales comprometidos y sitio de la enfermedad aterotrombótica. Más del 50% de los pacientes que no tenían diagnóstico previo de enfermedad arterial periférica presentaron ITB bajo. **Conclusiones:** El ITB es una herramienta útil en el diagnóstico de aterosclerosis en la población venezolana y debe ser parte rutinaria del examen clínico en sujetos en riesgo de enfermedad aterotrombótica sistémica.

**Palabras clave:** Aterotrombosis, Enfermedad arterial periférica, Factores de Riesgo, Índice Tobillo-Brazo, Lecho Arterial.

### ABSTRACT

**Background and objectives:** The Venezuelan study VEN -AGATHA was done in order to assess the usefulness of Ankle/Brachial Index (ABI) in the examination of patients with risk of peripheral arterial disease and included patients with previous vascular ischemic disease or current symptoms and patients at risk of vascular disease. **Methods:** The study included 598 patients, 470 (78.6%) with known atherothrombotic disease or with current symptoms, and 128 (21.4%) with classic cardiovascular risks, selected from 10 centers in major cities. Demographic data and medical history were collected in one visit including measure of ABI. **Results:** Abnormal ABI ( $< 0.96$ ) was presented in 63% of patients with previous cardiovascular disease and 39% of patients with cardiovascular risk factors. A positive relationship was observed between low ABI and the number of risk factors, number of arterial beds involved and location of atherothrombotic disease. More than 50% of patients without a previous diagnosis of peripheral arterial disease had low ABI. **Conclusions:** The ABI was a useful tool in the diagnosis of atherothrombosis in the Venezuelan population and should be a routine practice of physical examination in patients at risk of atherothrombotic disease.

**Key words:** Atherothrombosis, Peripheric Arterial Disease, Risk Factors, Ankle Brachial Index, Arterial bed.

---

Carlos F. Fernández, José A. Briceño, Violeta Gallardo, Miguel Álvarez, Antonio Franco, Luis Chacín, Gloria Vergara, Arturo Matos, Maricarmen Luna, Eber Ramírez, Ramez Constantino, Igor Donis, María Cristina Blanco, José A. Parejo, Freddy Díaz, Grecia Marcano, Kadio Arai, Marínés Marulanda, Luis Dávalos, Cruz Rodríguez, Josefa Feijoo, Carlos Ponte, Nelson Leal, Erika Iriza, Nina Chacín, Humberto Adrián, Lourdes Guevara, Carlos Tarazona, Juan C. Guédez, María T. Coutinho.

## INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis es un proceso crónico generalizado en arterias de mediano y gran calibre. Se inicia con disfunción del endotelio, que evoluciona progresivamente hasta formar las placas ateroscleróticas<sup>1</sup>. Cuando ocurre la ruptura de estas placas se produce la aterotrombosis<sup>2</sup>. Esta lesión se presenta en cualquier lecho arterial (coronario, cerebral o en arterias periféricas). Entre sus consecuencias están la angina inestable (AI), el infarto del miocardio (IM), la enfermedad vascular cerebral isquémica (EVC) y la enfermedad arterial periférica (EAP). La aterotrombosis afecta frecuentemente más de un lecho arterial simultáneamente<sup>4</sup>, y su presencia en un área arterial aumenta el riesgo de enfermedad en otras arterias<sup>5</sup>.

La aterotrombosis se asocia a la presencia de factores de riesgo (FR) clásicos como hipertensión arterial, diabetes, obesidad, tabaquismo y dislipidemia. Otros marcadores de riesgo descritos recientemente son la proteína C reactiva 6 y el grosor de la media-intima de la carótida<sup>7</sup>. La EAP es considerada un poderoso indicador de enfermedad aterotrombótica sistémica que se asocia con riesgo elevado de IM, EVC y muerte cardiovascular (aumento de 4 a 6 veces)<sup>8</sup>. Las diferentes series revelan que 14 a 22% de pacientes con EAP tienen enfermedad arterial coronaria (EAC) y entre 7 a 15% tienen enfermedad vascular cerebral simultáneamente, a pesar de lo cual la EAP frecuentemente es subdiagnosticada y subtratada<sup>4,9,10,11</sup>. En la actualidad, según el *National Council for Education and Prevention (NCEP)*, la EAP junto con la enfermedad carotídea, aneurisma de la aorta abdominal y diabetes es considerada como equivalente de riesgo cardiovascular con probabilidad  $\geq 20\%$  de riesgo de eventos cardiovasculares en los próximos 10 años<sup>12</sup>.

Uno de los parámetros para evaluar la perfusión arterial de la extremidad inferior es el Índice Tobillo-Brazo (ITB), procedimiento práctico, sencillo, rápido, no costoso, que mide la relación entre la presión sistólica del tobillo y la presión sistólica braquial<sup>13</sup>. Valores de ITB progresivamente más bajos se relacionan con la severidad de la obstrucción y son predictivos de morbilidad y mortalidad por eventos cardiovasculares<sup>14,15</sup>.

El presente estudio fue dirigido a evaluar la utilidad del ITB como parte del examen clínico rutinario en Venezuela, e incluyó pacientes con historia de eventos vasculares isquémicos o presencia de síntomas de enfer-

medad vascular, y pacientes sin enfermedad manifiesta, pero que presentaban factores de riesgo para enfermedad aterotrombótica.

## MÉTODOS

### Diseño y pacientes

El estudio VEN AGATHA fue un estudio multicéntrico, transversal, en el que participaron investigadores de diferentes especialidades: internistas, cardiólogos, cirujanos cardiovasculares, neurólogos, endocrinólogos, angiólogos y médicos generales. Los pacientes fueron reclutados entre junio de 2005 y mayo de 2006 luego de firmar un consentimiento informado. La participación por ciudades comprendió: Caracas, Maracaibo, Valencia, Barquisimeto, Maturín y Valera.

Se incluyeron dos grupos de pacientes: 1) pacientes sintomáticos con antecedentes o síntomas cardiovasculares actuales de: enfermedad vascular cerebral (EVC isquémica previa, ataque isquémico transitorio, endarterectomía o angioplastia carotídea, enfermedad coronaria (angina estable/inestable, infarto de miocardio, angioplastia coronaria o cirugía de injerto de desviación coronaria) o enfermedad arterial periférica (claudicación intermitente, ITB anormal previo, diagnóstico previo de lesión vascular, antecedente de revascularización arterial de miembro inferior) y 2) pacientes asintomáticos, sin antecedentes de enfermedad previa o síntomas actuales, pero mayores de 55 años y que presentarían dos o más factores de riesgo cardiovascular clásicos:

1. Diabetes (tipo 1 ó 2)
2. Hipertensión arterial (presión sistólica  $\geq 140$  mmHg y/o presión diastólica  $\geq 90$  mmHg, o tratamiento antihipertensivo actual)
3. Obesidad (índice de masa corporal -IMC-  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup> en hombres y  $\geq 28.6$  Kg./m<sup>2</sup> en mujeres)
4. Tabaquismo (actual o con antecedentes de  $\geq 10$  cajas por año)
5. Dislipidemia (colesterol total  $\geq 240$  mg/dl, o colesterol LDL  $\geq 160$  mg/dl, o colesterol HDL  $< 40$  mg/dl, o triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl, o uso actual de agentes hipolipemiantes)

Se excluyeron los pacientes con enfermedad cerebral de origen no aterotrombótico (ej. hemorragia intracraneal) o con síntomas y signos neurológicos debidos a causas no isquémicas.

### Procedimientos

1. Historia médica: y a través de ella los datos demográficos. La evaluación clínica se realizó en la misma visita con los métodos utilizados de rutina en cada centro, excepto para la determinación del ITB, el cual fue estandarizado para todos los centros.
2. Los paraclínicos tuvieron una vigencia de hasta tres meses.
3. A algunos pacientes se les realizó eco doppler carotídeo.

### Medición del ITB

Fue determinado a partir de la medición de las presiones arteriales en los brazos y tobillos con el paciente en posición supina. La presión sistólica en la arteria braquial en ambos brazos fue determinada con el uso de un mango de presión y doppler en la fosa antecubital. La presión sistólica de ambos tobillos (arterias tibiales posteriores y dorsal del pie) fue determinada con el uso de un mango de presión y doppler aplicado al tobillo justo proximal a los maléolos. Para cada determinación, el pulso fue localizado usando el doppler, posteriormente el mango de presión fue insuflado hasta la obliteración del pulso y luego fue desinflado lentamente. El valor de presión registrado fue el valor al que el pulso reapareció en el doppler. El ITB para cada pierna fue calculado por la relación de la presión sistólica en el tobillo y el valor más alto de la presión sistólica braquial. Cada centro recibió un instrumento doppler idéntico (Nicolet ELITE 110R no digital con sonda vascular de 5 MHz) para la determinación del ITB. El entrenamiento específico para la toma del ITB fue realizado en las reuniones de investigadores en cada centro. Se consideró un valor de ITB < 0.96 en cualquier pierna como evidencia de enfermedad arterial periférica y valores progresivamente más bajos de ITB como indicativos de obstrucción más severa. Se tomó este punto de corte con base en dos recientes estudios, que sugieren que valores menores a 1 ya son anormales, y que el valor de corte de < 0.9 clasifica erróneamente a pacientes con aterosclerosis leve como normales<sup>16,17</sup>.

### Análisis estadístico

Se realizó descripción estadística de las variables, las numéricas se presentan como medias aritméticas y desviaciones típicas y las nominales como porcentajes. Las comparaciones entre las medias aritméticas se realizaron con la t de Student para muestras no pareadas y los porcentajes con la prueba Z. La correlación de Pearson

se utilizó para comparar los porcentajes de ITB anormal según el número de lechos arteriales afectados.

### RESULTADOS

Se incluyeron 598 pacientes, de los cuales 470 estaban sintomáticos ( 78,6%) y 128 (21,4%) asintomáticos. Los datos demográficos se presentan en la tabla 1.

**Tabla 1**  
Características de los pacientes estudiados

	Total n=598	Sintomáticos n= 470	Asintomáticos n= 128
<b>Sexo %</b>			
Masculino	51,2	50,6	51,2
Femenino	48,3	49,4	48,7
<b>Origen étnico %</b>			
Negra	11,0	11,0	11,0
Blanca	76,1	76,7	75,8
Otra	12,8	12,3	13,2
Edad (Años)	63,7(±10,16)	63,4(±10,9)	64,8(±9,64)
Peso (Kg)	72,15(±15,42)	72,64(±15,5)	70,38(±14,92)
Altura (cm)	161,35(±9,0)	162,57(±9,5)	157,84(±9,1)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	27,61(±5,27)	27,44(±5,26)	28,21(±5,26)
FC (latidos/min)	74,17(±12,06)	73,73(±12,27)	75,78(±11,17)
PAS (mmHg)	140,73(±25,29)	139,70(±24,84)	144,51(±26,63)
PAD (mmHg)	80,98(±12,56)	80,71(±12,79)	81,98(±12,46)
<b>ECG (%)</b>			
Normal	27,9	24,6	39,8
Trastorno de conducción	24,4	27,4	13,2
Depresión del segmento S-T	12,2	13,4	7,8
Elevación del segmento S-T	7,6	9,7	
Onda T invertida	25,5	28,7	11,6
Onda Q	22,7	28,3	2,5
<b>Eco Doppler carotídeos %</b>			
Normal	51,3	38,1	4,5
Patológico	48,1	61,6	91,5
Estenosis >50%	14,1	18,6	4,5
Estenosis <50%	33,9	43,1	87,0
Esclerosis >70% o Esclerosis con obliteración	0,9	1,1	

IMC: Índice de Masa Corporal; FC: Frecuencia cardiaca; ECG: Electrocardiograma, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica

La mediana de la edad fue 63 años. El rango de edad de la muestra fue 26 a 96 años. En la muestra total, el



## UTILIDAD DEL ÍNDICE TOBILLO/BRAZO

51,2% fueron de sexo masculino; en los pacientes sintomáticos, 56,6% fueron hombres y en los asintomáticos 31,3%. Al comparar las diferencias porcentuales entre los grupos existió 2,4 veces más pacientes de raza blanca en el grupo de pacientes sintomáticos. No hubo diferencias étnicas en los pacientes asintomáticos. El promedio del índice de masa corporal fue 27 Kg/m<sup>2</sup> siendo ligeramente mayor (28.3) en los asintomáticos que en los sintomáticos (27.4).

No hubo diferencias significativas entre los grupos en ninguno de los parámetros del ECG. El eco doppler carotídeo se realizó en 84 pacientes sintomáticos y 22 asintomáticos, siendo normal en 38% de los sintomáticos. El 58,4% de los pacientes presentaron placas ateroscleróticas, produciendo estenosis mayor de 50% en el 14% de los casos.

Los principales factores de riesgo encontrados en los pacientes asintomáticos fueron: hipertensión arterial (78,9%), dislipidemia (62,5 %) y diabetes mellitus tipo 2 (56,3%). Entre los pacientes dislipidémicos, el 29% tuvo colesterol total elevado, 15% colesterol LDL elevado, 23% HDL por debajo de lo normal y 41% triglicéridos elevados. El 41,4% fueron obesos y el 29% fumadores o ex fumadores. Un mayor número de mujeres (45,5%) presentaron obesidad en comparación con los hombres (32,5%). Tres o más factores de riesgo estuvieron presentes en 97% de los pacientes. La mayor proporción de pacientes tuvieron 4 (25%) y 5 (27%) factores de riesgo.

El 61 % de los pacientes sintomáticos refirió historia previa o síntomas de enfermedad coronaria, 28.5% refirió historia o síntomas de enfermedad vascular cerebral y el 29.5% enfermedad arterial periférica.

En los pacientes con enfermedad coronaria, la categoría más común fue el infarto de miocardio (33.4%), angina estable (16.8%) y angina inestable (13.4%), mientras que en los pacientes con EVC, el accidente isquémico previo o ataque isquémico transitorio fueron los más comunes (28.3%). En los pacientes con EAP la claudicación intermitente fue la forma más común (14%).

Dos tercios de los pacientes presentaron un lecho arterial afectado y 18% presentaron 2 ó 3 lechos arteriales afectados. Los pacientes con enfermedad en un lecho arterial tuvieron el 18% de posibilidad de presentar enfermedad en otro u otros lechos arteriales.

Del total de la muestra incluida, 347 (58%) presentaron ITB < 0.96, siendo mayor el porcentaje en los pacientes

sintomáticos (297; 63,2%), que en los asintomáticos (50; 39%). En la mayoría de los casos los valores del ITB fueron diagnósticos de obstrucción leve y moderada (tabla 2).

Tabla 2

Índice tobillo-brazo: Pacientes sintomáticos y asintomáticos

	Total		Sintomáticos		Asintomáticos	
	Pacientes	%	Pacientes	%	Pacientes	%
Índice tobillo-brazo						
Normal (ITB ≥ 0.96)	221	41.97%	138	46.81%	73	60.68%
Obstrucción leve (ITB < 0.78)	224	42.47%	212	71.11%	42	32.81%
Obstrucción moderada (ITB < 0.67)	0	0.00%	87	29.00%	0	0.00%
Obstrucción severa (ITB < 0.50)	2	0.37%	2	0.67%	0	0.00%

En los pacientes asintomáticos se observó una correlación entre el ITB y el número de factores de riesgo. Así, el porcentaje de ITB anormal se elevó de un 33% en los sujetos con 2 factores de riesgo a 42% en los que presentaron ≥3 factores de riesgo.

En pacientes con enfermedad vascular previa o sintomáticos, el perfil de ITB se relacionó con el número y con el tipo de lechos arteriales afectados. Así, los pacientes con EAP presentaron el más alto porcentaje de ITB anormal (78,4%), mientras el 61% de los pacientes con enfermedad vascular cerebral y el 60% de los sujetos con enfermedad coronaria presentaron un ITB anormal. Si sólo un lecho fue el afectado 60.4% de los pacientes tuvieron alterado el ITB, cifra que subió a 76.6% en los individuos con dos o más lechos afectados. En los pacientes con EAP diagnosticada previamente 78% tuvieron un ITB anormal, mientras el 56,8% de los pacientes sin diagnóstico previo de EAP presentaron un ITB anormal.

La mayoría de los pacientes recibía algún tipo de medicación cardiovascular (tabla 3).

El uso de agentes antihipertensivos predominó en todos los pacientes (sintomáticos y asintomáticos), seguido de agentes inhibidores de la agregación plaquetaria e hipolipemiantes en los pacientes sintomáticos, e hipoglucemiantes en los asintomáticos. La razón entre el uso de antiplaquetarios en los pacientes sintomáticos, con respecto a los asintomáticos fue de 1,35. La terapia antiplaquetaria más común fue ASA en los dos grupos. En los pacientes asintomáticos el uso de antiplaquetarios fue mayor en los pacientes con tres o más factores de riesgo. En los pacientes sintomáticos se observó mayor indica-

ción de antiplaquetarios en aquéllos con enfermedad coronaria, y en los pacientes con dos lechos arteriales afectados.

**Tabla 3**  
Medicación referida por los pacientes

Medicación	Total		Asintomáticos		Sintomáticos	
	N	%	N	%	N	%
Agentes antihipertensivos	249	91,81%	115	89,84%	134	92,34%
Agentes vasodilatadores	198	73,11%	87	66,86%	111	79,36%
Agentes inhibidores de la agregación plaquetaria	266	77,93%	98	60,94%	168	82,52%
Agentes lipolipemiantes	367	61,37%	48	37,50%	319	67,87%
Terapia antiácida	270	10,12%	60	4,56%	211	15,02%

## DISCUSIÓN

La prevalencia mundial de muerte e incapacidad debido a eventos vasculares está creciendo en forma importante, por lo que la identificación y el tratamiento de pacientes en riesgo representan un reto médico de interés para la salud pública. El estudio VEN-AGATHA tuvo un protocolo similar al del estudio AGATHA Internacional<sup>10</sup>, el cual fue diseñado para evaluar la extensión de la aterotrombosis en pacientes con enfermedad vascular, y para evaluar la utilidad del ITB en el diagnóstico de pacientes con o en riesgo de enfermedad vascular. Los criterios para definir pacientes en riesgo fueron similares al de ese estudio, criterios de fácil detección, e incluyó solamente a sujetos mayores de 55 años, dado que es inusual encontrar enfermedad arterial periférica en personas más jóvenes<sup>18</sup>.

La aterotrombosis del lecho arterial periférico es frecuentemente silente desde el punto de vista clínico, y aunque es fácilmente detectado a través del ITB, es usualmente subdiagnosticada y subtratada, a pesar de que es bien conocido que la mortalidad cardiovascular en sujetos con EAP es mayor que la de sujetos sin EAP<sup>19</sup>.

El 39% de los pacientes asintomáticos con factores de riesgo y el 63% de los pacientes sintomáticos que no tenían diagnóstico de EAP presentaron ITB anormal (la mayoría en el rango de obstrucción leve), resultados que sugieren que el ITB es una prueba que permite la identificación temprana de sujetos con enfermedad aterotrom-

bótica. La mayoría de los pacientes asintomáticos tuvo tres o más factores de riesgo cardiovascular clásicos, y en estos pacientes la prevalencia de ITB anormal se relacionó con el número de factores de riesgo presentes. Así, los pacientes asintomáticos con 3 ó más factores de riesgo presentaron mayor porcentaje de ITB anormal. La diabetes fue el factor de riesgo, que presentó mayor ITB anormal, seguido por la hipertensión arterial. Estos resultados sugieren la necesidad de realizar el ITB a pacientes asintomáticos que presentan factores de riesgo cardiovascular. Se ha descrito que el tabaquismo tiene mayor asociación con EAP que con enfermedad arterial coronaria o vascular cerebral<sup>20</sup>, sin embargo en este estudio el ITB anormal no fue más frecuente en pacientes fumadores, lo que podría explicarse por el bajo número de pacientes fumadores incluidos en el estudio.

Los pacientes sintomáticos presentaron en su mayoría enfermedad arterial coronaria y el 63% presentaron un ITB anormal, lo que confirma la propuesta de que la enfermedad aterotrombótica es un proceso generalizado que afecta sistémicamente a la pared vascular. Así, los pacientes con compromiso de un lecho arterial tuvieron un 18% de probabilidad de tener enfermedad en otros lechos arteriales y el porcentaje de ITB anormal en los pacientes sintomáticos aumentó de acuerdo al número de lechos arteriales afectados.

La EAP tuvo el mayor porcentaje de ITB anormal. Sin embargo, no todos los pacientes con EAP presentaron ITB anormal, situación inesperada que pudo deberse al antecedente de realización de procedimientos quirúrgicos terapéuticos previos, los cuales han producido mejoría de la enfermedad. Sin embargo, en este estudio no es posible descartar la presencia de error en la evaluación del ITB o problemas técnicos en la toma del ITB, por ejemplo, la presencia de arterias rígidas en los pacientes diabéticos, situación que aumenta la posibilidad de falsos negativos.

En el estudio VEN AGATHA, al igual que en el AGATHA internacional, se observó una relación del ITB con el número de lechos afectados y con el tipo de lecho arterial afectado. La presencia de EAP se asoció con ITB anormal en 78% de sujetos, en 61% de los pacientes con compromiso vascular cerebral y en 60% de los pacientes con compromiso coronario. Los resultados del estudio AGATHA internacional fueron similares a los resultados del estudio VEN-AGATHA en la mayoría de los aspectos evaluados. Otro estudio observacional como el italiano PATHOS (Polyvascular Atherothrombosis: an observational survey)<sup>21</sup>, reveló que un 30% de pacientes con enfermedad

coronaria o vascular cerebral presentaron ITB bajo, mientras el estudio americano PARTNERS (*Peripheral Arterial Disease Detection, Awareness and Treatment in Primary Care*)<sup>22</sup>, encontró una alta prevalencia de EAP en pacientes asintomáticos de alto riesgo (29%), con casi 50% de los casos de EAP diagnosticados durante el estudio. Otros estudios, como el registro REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health)<sup>23</sup>, con resultados a dos años, confirmaron que la aterotrombosis es una enfermedad sistémica, y demostraron la utilidad de la evaluación de la EAP como un predictor de eventos vasculares isquémicos futuros.

### CONCLUSIONES

VEN-AGATHA demuestra que, en nuestra población, alrededor de 58% de los pacientes sintomáticos y asintomáticos evaluados presentaron Enfermedad Arterial Periférica. La mayoría de estos pacientes presentaron más de tres factores de riesgo, siendo el más frecuente la hipertensión arterial. Por lo tanto, recomendamos que el ITB debe formar parte de la evaluación clínica integral rutinaria, ya que contribuye al diagnóstico de enfermedad aterotrombótica, alertando al médico de la necesidad de una rápida intervención, como lo es el cambio en el estilo de vida y optimización del tratamiento farmacológico para los factores de riesgo clásicos, lo que posiblemente permitirá disminuir la incidencia de eventos vasculares y la mortalidad cardiovascular en la población venezolana.

### REFERENCIAS

1. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 1992; 326:242-50.
2. Nenci GG. Unifying concept of arterial vascular disease. *Eur Heart J.* 1999; 1 (Suppl A): A27-A30.
3. Schafer AI. Antiplatelet therapy. *Am J Med.* 1996; 101: 199-209.
4. CAPRIE Steering Committee. A randomized blinded trial of clopidogrel vs. aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996; 348:1329-39.
5. Drouet L. Atherothrombosis as a systemic disease. *Cerebrovasc Disease.* 2002; 13 (Suppl1):1-6.
6. Ridker PM, et al. Comparison of C reactive protein and low density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65.
7. Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes Gerald. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study. *Stroke.* 1997; 28:348-53.
8. Mc Daniel MD, Cronenwett JL. Basic data related to the natural history of intermittent claudication. *Ann Vasc Surg.* 1989; 3: 273-277.

9. O'Hare A, Katz R, Shlipak M, Cushman M, Newman A. Mortality and cardiovascular Risk across the ankle-arm index spectrum. *Circulation* 2006; 113: 388-93.
10. Fowkes G, Lip-Ping L, Tuta S, Kosack J. Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study. *Eur Heart J* 2006; 27:1861-67.
11. Belch J, Topol E, Agnelli G, Bertrand M, Califf R, Clement D, et al.. Critical Issues in Peripheral Arterial Disease: Detection and Management. *Arch Intern Med.* 2003; 163:884-92.
12. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Adult Treatment Panel III. Executive Summary. *JAMA.* 2001; 285:2486-97.
13. Yao IST. Pressure measurement in the extremity. In: Bernstein EF, ed. *Vascular Diagnosis.* 4th ed. St Louis: Mosby; 1993:169-75.
14. Resnick H, Lindsay R, Mc Grae M, Devreux R, Jones K, Fabsitz R., et al. Relationship of High and Low Ankle Brachial Index to All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality. The Strong Heart Study. *Circulation.* 2004; 109:733-39.
15. Leng, G, Fowkes F, Lee A, Dumber J, Housley E, Ruckley C. Edinburgh Artery Study. *British Med J.* 1996; 313:1440-1444
16. Sacks D, Bakal C, Beatty P, Backer G, Cardella J, Raabe R, et al. Position Statement on the use of the Ankle Brachial Index in the Evaluation of Patients with Peripheral Vascular Disease. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:S389.
17. Neumann A, Shemanski L, Manolio T, Cushman M, Mittelmaric M, Polak J, et al. Ankle-Arm Index as a Predictor of Cardiovascular Disease and Mortality in the Cardiovascular Health Study. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1999; 19:538-45.
18. Fowkes FG, Price J, Leng G. Targeting subclinical atherosclerosis. Has the potential to reduce coronary events dramatically. *BMJ* 1998; 316:1764.
19. Criqui MH, Langer RD, Pronek A, Feigelson HS, Klauber MR, Mc Cann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med.* 1992; 326:381-86.
20. Price J.F., Mowbray P.I., Lee, A.J. Rumley A., Lowe G.D., Fowkes F.G. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease; Edinburgh Artery Study: Edinburgh Artery Study *Eur Heart J.* 1999 20: 344-353
21. Urbinati S, Agnelli G, Cimminiello C, Meneghetti G, et al. Prevalence and prognostic role of ABI (ankle brachial index) in patients with high risk of cardiovascular events. The PATHOS (Polyvascular atherothrombosis: an observational study). *Eur Heart J* 2003;24(Suppl 1):Abstract 88
22. Hirsch A., Criqui M., Treat-Jacobson D. Regensteiner J. Creager M., Olin J., et al. Peripheral arterial disease detection, awareness and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286:1317-24
23. Bhatt D, Steg G, Ohman M, Hirsch A, Ikeda Y, Mas J, for the REACH Registry Investigators. *JAMA.* 2006; 295:180-189.

## Leishmaniasis Mucocutánea Recidivante tratada con Anfotericina B

Alida M. Navas C., Marisol Sandoval, Ana Batistini, Jhonny Barreto

### RESUMEN

La Leishmaniasis es una infección causada por un parásito protozoario intracelular, considerada como la segunda infección en importancia después de la Malaria. Se estima que existen a nivel mundial 12 millones de personas infectadas y 400 mil nuevos casos son reportados cada año. La Leishmaniasis Mucocutánea es una variante de la enfermedad, causada por el protozoario *L. Brasiliensis* y *L. Mexicana* que afecta piel y mucosas con el desarrollo de úlceras. El propósito de este estudio es presentar el caso de un paciente con úlceras en labio superior y nariz, que evolucionaron a la destrucción del cartilago nasal. El examen histopatológico diagnosticó una Leishmaniasis Mucocutánea. La respuesta al tratamiento con antimoniales pentavalentes fue tórpida con lesiones recurrentes, por lo cual se prescribió anfotericina B con buenos resultados.

**Palabras clave:** *Leishmaniasis mucocutánea, anfotericina B, Leishmaniasis recidivante*

### ABSTRACT

*Leishmaniasis is caused by an intracellular protozoan parasite and considered second in importance to malaria. It is estimated that there are 12 million persons infected in the world and 400 thousand new cases are*

*reported each year. Mucocutaneous Leishmaniasis is a variant of the disease, caused by the protozoa *L. Brasiliensis* and *L. Mexicana*. It affects the skin and mucosae with the development of ulcers. We present the case of a patient with ulcers in the upper lip and nose that evolved to destruction of the nasal cartilage. The biopsy diagnosed a Mucocutaneous Leishmaniasis. The response to treatment with pentavalent antimonials was torpid and ulcers relapsed, so that amphotericin was used to treat the patient.*

**Keywords:** *Mucocutaneous leishmaniasis, amphotericin B, relapsing Leishmaniasis*

### INTRODUCCIÓN

De acuerdo a lo expresado por los expertos de la OMS, la Leishmaniasis se presenta en 88 países del mundo y 6 de ellos han registrado el 90% de los casos: Irán, Arabia Saudita, Siria, Afganistán, Brasil y Perú. La forma tegumentaria es la más común en América del Sur. En Brasil, se ha incrementado la incidencia en los últimos 20 años y durante el año 2000 se notificaron 3.059 casos en humanos<sup>1</sup>. Chile es el único país que no ha reportado casos de leishmaniasis. En Venezuela la leishmaniasis se presenta en todo el territorio nacional, excepto el estado Nueva Esparta. Guayana es una región endémica de la enfermedad. La leishmaniasis es una infección parasitaria causada por varias especies de *Leishmania*.

En Venezuela las especies que causan leishmaniasis tegumentaria más frecuentemente son la *L. braziliensis* y *L. Mexicana*. Estas especies pueden infectar piel, mucosas o vísceras. La expresión clínica de la infección

---

\* Servicios de Medicina Interna y Dermatología del Hospital Universitario Ruiz y Páez. Ciudad Bolívar, Venezuela

se relaciona con determinantes importantes: el área geográfica donde se adquiere la infección, la especie infectante y el hospedero.

Existen tres entidades clínicas observadas en leishmaniasis tegumentaria: variante cutánea localizada, cutánea difusa y muco-cutánea. La presentación típica de la Leishmaniasis cutánea es una úlcera de bordes indurados y elevados, que suele iniciarse como una pápula eritematosa que posteriormente se ulcera. Puede haber adenopatías asociadas. En ocasiones puede tomar un aspecto impetigoide, liquenoide, tuberculoso o lupoide. La linfadenopatía regional suele preceder el surgimiento de la úlcera entre 1 a 12 semanas<sup>2</sup>.

La progresión de la enfermedad es generalmente lenta, con un período de latencia clínica de varios meses, hasta que surgen las lesiones cutáneas o mucosas. El 50% de los pacientes con leishmaniasis mucocutánea presentan las lesiones mucosas dos años después de la lesión cutánea inicial. Un tercio de los pacientes no tiene historia de lesiones cutáneas. El compromiso mucoso ocurre por diseminación hematógena, linfática o por extensión de una lesión cutánea cercana. Los factores que predisponen a leishmaniasis mucocutánea son: el sexo masculino, lesiones primarias grandes y múltiples y tratamiento inadecuado de las lesiones primarias. La enfermedad tiene predilección por el cartílago nasal con inflamación, infiltración y posterior perforación. Se puede observar mutilación del cartílago nasal, paladar, faringe, amígdalas y labio superior, con indemnidad del tejido óseo. El compromiso de estructuras del aparato respiratorio puede conducir a la muerte<sup>3,4</sup>.

El ciclo biológico requiere de un artrópodo vector y abarca dos etapas. Una etapa extracelular flagelada denominada promastigota y otra etapa intracelular obligada llamada amastigota. La saliva del vector contiene la forma promastigota, que es inoculada en el hospedero como el hombre y los roedores. Los parásitos invaden macrófagos u otras células del sistema reticulo-endotelial y adoptan la forma amastigota. Las células se multiplican, causando ruptura de la membrana celular y liberación al torrente sanguíneo de estas formas parasitarias. Existe un ambiente domiciliario o peri-domiciliario que mantiene el ciclo infeccioso. El vector más frecuente es un flebotomo del género *Lutzomia*. Cuando el vector hembra se alimenta de la sangre del animal infectado recibe a los amastigotas, que en su interior evolu-

cionan a promastigotas. El ciclo se completa cuando el insecto inocula en otro hospedero su carga parasitaria<sup>5</sup>. Los animales domésticos pueden desarrollar la infección con una clínica similar al humano. Después de un período de incubación de 2 semanas a varios meses, se presentan las manifestaciones clínicas. El diagnóstico de certeza es histopatológico. Existen métodos diagnósticos alternativos, entre los cuales están los cultivos en medios altamente especializados de especímenes obtenidos por biopsia, determinación de anticuerpos anti-leishmania y la reacción intradérmica de Montenegro que se realiza en áreas no endémicas<sup>6</sup>.

### CASO CLÍNICO

Se trata de paciente de sexo masculino de 48 años de edad, natural y procedente de Caicara del Orinoco, estado Bolívar, de ocupación agricultor y minero, padre de 5 hijos, portador de leishmaniasis mucocutánea diagnosticada en el año 2003, quien refiere inicio de enfermedad actual hace 4 años, cuando presenta aumento progresivo de volumen y deformidad de la pirámide nasal, rinorrea serosa, eritema local, que se extiende hasta labio superior; además, dolor local mal definido. Asimismo presenta nódulo en halux izquierdo, que evoluciona a úlcera en la cara dorsal del pie, con secreción serosa no fétida.

Por tales síntomas consulta en Ciudad Bolívar y se procede a realizar biopsia de mucosa nasal, cuyo resultado es informado como leishmaniasis mucocutánea. Se inicia tratamiento con antimoniato de meglumina, a dosis de 20mg/kg/día por 28 días. El cumplimiento fue irregular y sin respuesta adecuada. Se repite el tratamiento con antimoniales pentavalentes hasta por 5 ciclos, desde el año 2004 hasta 2007 en diferentes instituciones de salud del país, como el módulo del Perú en Ciudad Bolívar y en Santa Elena de Uairén. Asimismo cumple ciclo del tratamiento en el hospital de Boa Vista, Brasil. Por la progresión de las lesiones ya descritas es referido al Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Ruiz y Páez y es ingresado.

### Examen físico

Facies asimétrica por cicatriz oblicua en hemicara derecha de 10 cm de longitud. IMC: 23.29 Kg/m TA: 110 / 70 mmHg. Piel morena. En la piel que recubre la nariz se observa infiltración eritematosa con aspecto de piel de naranja, que se extiende hasta labio superior. En ojo derecho se observa cicatriz atrófica oblicua de 10 cm de

longitud a nivel supraciliar derecho, que se extiende de forma descendente hasta ángulo interno ipsilateral, con ptosis palpebral y opacidad corneana. Ojo izquierdo: sin lesiones. En la boca: edema a nivel de labio superior acompañado de eritema local, lengua eutrófica sin lesiones, mucosa oral sin lesiones. En la nariz :destrucción del tabique nasal con mucosa hiperémica, edematizada y múltiples lesiones ulcerativas de diámetro no mayor de 3 cm y escasa secreción serosa no fétida. Figuras 1 y 2.

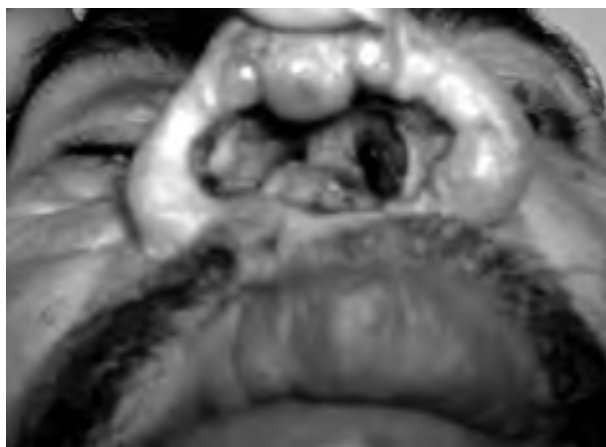
**Figura 1**

**Aspecto facial del paciente con leishmaniasis mucocutánea con compromiso d el tabique nasal y labio superior**



**Figura 2**

**Rinoscopia: destrucción casi completa del cartílago nasal**



En el halux izquierdo había un nódulo con úlcera en cara dorsal, de fondo seroso, de 1,5 cm de diámetro. El resto del examen físico sin alteraciones.

En los exámenes de laboratorio, se encontró anemia moderada microcítica hipocrómica. Función renal, eva-

luación cardiovascular y electrolitos sin alteraciones. En virtud de la evolución tórpida con 5 ciclos de tratamiento con antimoniales pentavalentes, se inicia tratamiento con Anfotericina B con vigilancia de función renal y electrolitos, y una dosis acumulada de 2grs, con evolución clínica favorable (Figuras. 3 y 4).

**Figura 3**

**Posterior a tratamiento (Hallux)**



**Figura 4**

**Posterior a tratamiento**



## **DISCUSIÓN**

El tratamiento con antimoniales pentavalentes ha sido tradicionalmente exitoso en pacientes con diversas formas de leishmaniasis. La dosis recomendada es de

20mg/kg/día por vía intramuscular o endovenosa durante 28 días en las formas visceral y mucocutánea. Los efectos adversos asociados a la administración parenteral de antimoniales pentavalentes incluyen artralgias, mialgias, dolor abdominal, elevación reversible de las aminotransferasas y disminución del recuento de células sanguíneas. Se han descrito cambios electrocardiográficos como elevación del segmento ST, inversión de la onda T y prolongación del intervalo QT<sup>7</sup>. La terapia debe interrumpirse en pacientes con alteraciones electrocardiográficas por el riesgo de presentar arritmias fatales. Estas complicaciones son más frecuentes en pacientes que reciben dosis diarias mayores de 30mg. Los antimoniales son efectivos y la mayoría de los estudios reportan niveles de éxito por encima del 90%, con un rango de curación que varía de 34% a 100% según el estudio<sup>8</sup>.

Sin embargo, se pueden encontrar pacientes que no responden a esta opción, ya que presentan eficacia moderada en el ataque sobre las mucosas. Otra posibilidad de fracaso se observa en la enfermedad avanzada o en la recurrencia de los síntomas. En estos pacientes se pueden usar diversas alternativas sistémicas<sup>5,6,8</sup>. La anfotericina B está indicada en los casos con lesiones muy extensas, con comorbilidad, edades extremas o que no responden adecuadamente a los antimoniales pentavalentes. Esta opción terapéutica no posee estudios controlados, aleatorizados con placebo, que permitan evaluar su eficacia en leishmaniasis mucocutánea; sin embargo, ha sido empleada exitosamente como droga de segunda línea.

La anfotericina B es tan eficaz como tóxica, y sus efectos adversos mejor conocidos son nefrotoxicidad e hipokalemia. Existe la forma liposomal que actúa específicamente sobre los macrófagos a nivel intracelular, reduciendo así su toxicidad, pero su uso está limitado por el alto costo. Otros tratamientos han sido empleados con resultados variables, entre ellos la pentamidina, alopurinol y ketoconazol. En el hospital Ruiz y Páez no se

cuenta con experiencia con las drogas citadas.

La inmunoterapia con la vacuna BCG más promastigotas de *Leishmania* se usa formalmente en la variante cutánea localizada. Adicionalmente, los pacientes con formas mucocutáneas mutilantes se benefician de la cirugía maxilofacial reconstructiva<sup>9</sup>.

En este paciente el uso de anfotericina fue exitoso y no se presentaron complicaciones propias de la droga, por lo que se considera una droga efectiva de segunda línea.

#### REFERENCIAS

1. Convit J., Ulrich M., Fernández C. The Clinical and immunological Spectrum of American Cutaneous Leishmaniasis. The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 1993; 87: 444-65
2. Veronesi R., Focaccia R. Leishmaniasis. En: Tratado de Infectología. São Paulo: Atheneu, 2da edición; 1997.p. 56-8
3. Anthonovich D. Cutaneous Leishmaniasis: A diagnostic challenge. J Am Acad Dermatol. 2004; 4: 100-3
4. Amin M. Cutaneous Leishmaniasis affecting the face: Report of a case. J Oral Maxillofac Surg. 2000; 58: 1066-9.
5. Jones J. Cutaneous Leishmaniasis in children – a case series. J Am Acad Dermatol. 2004; 3: 45-48
6. Costa J. Mucocutaneous leishmaniasis in a US Citizen. Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol Oral. Radiol Endod. 2003; 96: 573- 7.
7. Zoler M. New Treatments Improve Cutaneous Leishmaniasis Healing. Skin & Allergy News. 2004; 35(2): 24-9.
8. Sampaio R. Leishmaniose Tegumentar americana associada à AIDS: relato de quatro casos. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2002; 35(6): 651-4.
9. Vera L. Avaliação da influência da Infecção bacteriana secundária na evolução da leishmaniose cutânea em Corte de Pedra Branca, Bahia. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2001; 34(3): 233-7.