



Sociedad  
Venezolana de Medicina Interna

Junta Directiva Nacional  
2007-2009

**Presidenta**

TRINA NAVAS BLANCO

**Vicepresidente**

MARIO J. PATIÑO TORRES

**Secretaria General**

MARÍA EVELYN MONSALVE V.

**Tesorero**

JOSÉ A. PAREJO A.

**Secretaria de Actas**

CONNIE GARCÍA C.

**Bibliotecario**

LUIS R. GASLONDE B.

**Vocales**

YHAJIRA MONTEIRO

MARISOL SANDOVAL DE MORA

JOSÉ A. CABRERA MARTIN

MIGUEL CONTRERAS

HUMBERTO VALBUENA

**REVISTA ÓRGANO OFICIAL**

**EDITORIA:**

EVA ESSENFELD DE SEKLER

**Comité de Redacción**

CARLOS A. MOROS GHERSI

ROBERTO OCHOA

MARCOS TROCCOLI

RAMÓN CASTRO ÁLVAREZ

TRINA NAVAS BLANCO

MARIO J. PATIÑO TORRES

VIRGINIA SALAZAR

LUIS GASLONDE

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**

ATEPROCA C.A.

Tel. (+58-212) 793.5103

Fax: (+58-212) 781.1737

www.ateproca.com

E mail: ateproca@cantv.net

Revista indexada 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 23

Nº 2

2007

## CONTENIDO

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES ..... II

### EDITORIAL

**Programa final del XIV Congreso Venezolano de Medicina  
Interna**

Ramón Castro A..... 89

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

**Avances en el tratamiento de los linfomas**

Mercedes Prieto..... 91

### GALERÍA DE IMÁGENES CLÍNICAS

1. Gonococcemia

2. Púrpura de Henoch-Schönlein

Juan José Daza R..... 97

### MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD

**Análisis diacrónico de la educación médica como disciplina:  
Desde el informe Flexner**

Mario Patiño Torres..... 98

### TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

**El péptido natriurético auricular y el Doppler braquial  
como marcadores de disfunción endotelial**

José Miguel Velasco, Víctor Balducci..... 108

**Determinación de los niveles de adiponectina en pacientes con  
síndrome metabólico y su correlación con el HOMA**

Marcos M. Lima, Gabriel A. López, Abigail Marin, Francisco J.

Rosa..... 117

**Caídas en ancianos: nivel de su conocimiento y conducta preventiva**

Ramez Constantino Ch, Adriana N Meléndez M..... 124

**Estudio clínico y análisis de supervivencia de pacientes con cirrosis  
hepática coinfectados VIH/VHC**

Elizabeth Hernández M..... 134

### PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

**Asociación de las secuencias disruptivas de Klippel-Feil  
y Poland en el mismo paciente**

Marcos Lima, Gabriel Maimone, Nathalie Balladares, Marcos

Nazzoure, Dania Guerra .....146

---

---

# 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 condiciones 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.

### 2. Manuscritos para la publicación

**2.1. Tipos de manuscritos:** La revista MEDICINA INTERNA publica editoriales, artículos de revisión, artículos originales o experiencias personales, artículos sobre Medicina Interna, Salud Pública y Comunidad, reuniones anatomoclínicas, reportes de casos clínicos, noticias de la Sociedad, cartas al editor, etc. todo ello sin el compromiso rígido de que en cada número han de cubrirse todas y cada una de las secciones.

Cada autor debe clasificar su manuscrito 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 bibliográfica.

### 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 manuscrito debe ser mecanografiado 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, pacientes-métodos, resultados y conclusiones. Se deben incluir no menos de tres ni más de diez palabras clave, utilizando para ello los términos del *Medical Subject Headings* (MeSH) o encabezamiento de materia médica del Index Medicus Internacional.

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

**Pacientes y 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 mecanografiadas en hoja aparte, 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 microfotografías 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.

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

**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. Las notas clínicas:

Deben tener un orden similar a los trabajos originales y a los reportes de experiencias personales pero con una extensión menor.

### 2.2.3. 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 este tipo de artículo una extensa revisión bibliográfica sobre el tema en cuestión.

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

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

Los originales serán sometidos a revisión de los Árbitros que el Comité de Redacción estime pertinentes. A petición del autor, éste podrá corregir las pruebas de páginas.

Las separatas deberán solicitarse previamente a la impresión y ser sufragadas por el 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. Como citar recursos electrónicos (Consulta 30 de mayo de 1997).

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

**4. Ejemplo de citas usadas con mayor frecuencia:**

**4.1. Artículos de revistas periódicas:**

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

**4.2. Referencias de libros**

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

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

- Autores de capítulo: 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.cdc.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 manuscritos:** Dra. Eva Essenfeld de Sekler (Editora). Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Avenida Francisco de Miranda. Edificio Mene Grande. Piso 6, Oficina 6. Teléfono: 2854026. e.mail: [medicinainterna@cantv.net](mailto:medicinainterna@cantv.net)

## Programa final del XIV Congreso Venezolano de Medicina Interna

Ramon Castro A.\*

El programa final del XIV Congreso de Medicina Interna se ha estructurado tomando en cuenta la premisa fundamental de nuestra especialidad, es decir, su amplio campo de acción, y tomando en cuenta también la morbimortalidad más frecuente en Venezuela, para entrelazar los conceptos clásicos con los adelantos científicos y tecnológicos de la actualidad, sin perder el sentido ético, humanístico e integrador que caracteriza al médico internista.

Este programa es producto de la intensa y fecunda labor, tanto del Comité Científico como del Comité Organizador, que han tenido el extraordinario apoyo de la Junta Directiva del Capítulo Zuliano y de la Junta Directiva Nacional para lograr la convocatoria de profesores nacionales e internacionales de elevado nivel, que tendrán la responsabilidad de la realización de 25 simposia, 6 conferencias magistrales, 4 desayunos con el profesor, 8 almuerzo-conferencias, 2 reuniones anatomoclínicas, 11 reuniones con el experto, 1 tema de controversia, 1 sesión de “perlas clínicas” y la Ponencia Central. Mención especial merece la Reunión Anual del Capítulo Venezolano del Colegio Americano de Médicos —*American College of Physicians*— que se realizará, como tradicionalmente ha sido, en el marco de nuestro congreso, y cuya programación de un día completo está dedicada exclusivamente a emergencias médicas, tales como: síndrome coronario agudo, emergencias en hipertensión arterial, edema agudo pulmonar, enfermedad cerebrovascular hemorrágica, status epiléptico, insuficiencia hepática, pancreatitis aguda, hiperkalemia severa, taquicardias supra-ventriculares, cetoacidosis diabética y síndrome hiperosmolar, meningitis bacteriana, tormenta

tiroidea e intoxicación por carbamatos.

Los diferentes simposia que integran el programa general se realizarán en cuatro sesiones simultáneas, en horario matutino y vespertino, de manera que el asistente tenga suficientes opciones para seleccionar el de su preferencia; entre ellos: Medicina molecular, Enfermedades reumáticas, Enfermedades infecciosas, Actualización en imaginología, Enfermedades del aparato digestivo, Tópicos selectos en Medicina Interna, Actualización terapéutica en infecciones, Disfunción endotelial, Diabetes —Revisión extensa en dos sesiones— Hipertensión arterial, Antiagregación y anticoagulación en la práctica médica, VIH-SIDA, Calidad del medicamento, Sistema endocanabinoide y riesgo cardiometabólico, dislipidemia-hipertensión, Enfermedades renales, Enfermedades oncológicas, Enfermedades respiratorias, Obesidad, Insuficiencia cardíaca, Problemas endocrinológicos en medicina interna, Enfermedades trasmisibles como problema de salud pública, Enfermedades neurológicas y demencia.

Las conferencias magistrales serán en la modalidad de plenarias, es decir, auditorio exclusivo durante 45 minutos para temas de capital importancia o actualidad como Nanotecnología, Infecciones en el paciente inmunosuprimido, Incretinas y diabetes tipo 2, Síndrome metabólico, Cesación tabáquica, Evaluación médica periódica del adulto y Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los desayunos con el profesor son actividades destinadas a revisar un tema importante con una autoridad en la materia durante el horario del desayuno, lo cual servirá como inicio de la jornada

\*Presidente del Comité Científico.

de ese día, y permitirá actualizar o aclarar conceptos relacionados con hipotiroidismo, dislipidemias, nuevos IECA, etc.

Los almuerzos-conferencias son eventos, con profesores nacionales e internacionales de reconocida capacidad en investigación y docencia, donde se analizarán materias relevantes como Gastroparesia y diabetes, Importancia de la necesidad de alcanzar las metas en diabetes, Nuevas tecnologías en insulino terapia, Riesgo cardiovascular y Dolor crónico y neuropático.

Las Reuniones anatomoclínicas o Discusiones clinicopatológicas son clásicos y emblemáticos ejercicios de la medicina interna donde se pone en práctica el juicio clínico y la experiencia de un invitado, quien analiza el desconocido y complejo caso de un paciente a través de su historia clínica, para presentar al final sus impresiones diagnósticas, y luego serán confrontados con los diagnósticos definitivos aportados por el patólogo; tendremos dos formidables discusiones de esta naturaleza, que con toda seguridad resultarán muy amenas y de gran utilidad docente.

Las reuniones con el experto se realizan al final de una tarde y representan otra oportunidad para interactuar en forma directa con el experto, en temas como Toma de decisiones en pacientes con infección por VIH, Inmunizaciones en el adulto, Asma bronquial y Ansiedad y depresión.

El tema de Controversias en Medicina Interna versará este año sobre la polémica suscitada, a la luz de las evidencias, acerca del uso y utilidad de las vitaminas; en ese espacio se defenderán posiciones a favor y posiciones en contra, según el resultado de investigaciones basadas en la evidencia.

Las “Perlas clínicas” son verdaderas joyas de semiología, clínica y terapéutica que serán dictadas por maestros de la medicina interna, quienes nos deleitarán con tópicos de gran interés como Iluminación del diagnóstico mediante el pequeño signo semiológico, Decisiones clínicas en asma bronquial, Enfermedad valvular del adulto, etc.

La Ponencia Central de este congreso es El Internista en el Sistema de Salud; allí se hará una revisión exhaustiva acerca de la importancia y efectividad del médico internista en el sistema de salud,

inspirados en la tradicional indiferencia y subutilización de este valioso recurso humano por parte de los organismos dispensadores de salud; comprende las siguientes conferencias: 1. Eficacia y eficiencia del internista: experiencia mundial. 2. Percepción de la Medicina Interna entre los estudiantes de pregrado y los estudiantes de posgrado de la especialidad. 3. Ejercicio del Médico Internista en Venezuela. 4. El Internista en el Sistema de Salud Venezolano. 5. Proposición de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna para el ejercicio de la especialidad en Venezuela. Todas las exposiciones, incluyendo la propuesta final, serán condensadas en un documento titulado DECLARACIÓN DE MARACAIBO 2007, que suscrito por los ponentes, directivos, consejo consultivo de la sociedad, otros internistas del país y demás médicos que deseen adherirse a la propuesta, será publicada en la prensa nacional y enviada a las autoridades pertinentes, como muestra de nuestra preocupación y como aporte de soluciones a la delicada situación de la medicina interna y del médico internista, lo cual repercute en deterioro de las condiciones de salud de nuestros pacientes y de la comunidad en general.

Los Trabajos de Investigación serán presentados en la modalidad de carteles —Poster— lo cual facilita su análisis y divulgación por parte de los asistentes y del jurado calificador.

El Programa Social, atractivo y variado, corre paralelo con el programa científico a fin de mostrar las diversas manifestaciones de la cultura, arte, música, folklore y bellos paisajes de la geografía Zuliana, lo que, aunado a la hospitalidad de su gente, le harán disfrutar de un inolvidable congreso; incluye además la Ceremonia de Instalación, Conferencia Cultural —Los Misterios del Vino— y Ceremonia de Clausura, entrega de Premios y Reconocimientos y la Fiesta de Despedida.

El XIV Congreso de Medicina Interna cuenta con el aval académico de la ilustre Universidad del Zulia, Sociedad Latinoamericana de Medicina Interna, *American College of Physicians*, Colegio de Médicos del Estado Zulia y la Federación Médica Venezolana.

Esperanzados de brindarles lo mejor de un equipo de trabajo les esperamos, con un fraternal abrazo, en el Centro de Convenciones del Hotel Maruma de la ciudad de Maracaibo, del 22 al 26 de mayo de 2007.

## Avances en el tratamiento de los linfomas

Mercedes Prieto\*

### RESUMEN

En Estados Unidos de Norteamérica se diagnostican anualmente entre 55 000 y 60 000 nuevos casos de linfoma no Hodgkin, y unos 7 350 casos de linfoma de Hodgkin. Estos últimos con elevadas tasas de curación, por lo que el tratamiento actual va dirigido a evitar la toxicidad en estadios localizados o precoces, combinando radioterapia dirigida con escasos ciclos de quimioterapia. En estadios avanzados o en enfermedad resistente es necesario utilizar esquemas agresivos de poliquimioterapia.

Los linfomas no Hodgkin son un grupo heterogéneo de enfermedad linfoproliferativa, donde la histología y la estratificación del riesgo son elementos indispensables para establecer el tratamiento adecuado. La combinación de poliquimioterapia con inmunoterapia basada en anticuerpos dirigidos contra CD 20 es actualmente la indicación en linfomas de células B, que constituyen más del 85 % de los LNH. Los esquemas con nuevas drogas, radioinmunoterapia y trasplante de médula ósea son de utilidad en LNH resistentes, en recaídas o con factores de mal pronóstico.

### ABSTRACT

Approximately 7 350 new cases of Hodgkin lymphoma, and 55 000 to 60 000 cases of non-Hodgkin lymphomas (NHL), are diagnosed annually in the United States. More than 80 % of all Hodgkin lymphoma patients are expected to be long-term survivors and selection of the appropriate therapy is based on accurately assessing the stage of disease, so that, patients with early stage disease are treated with combined modality strategies using abbreviated courses of chemotherapy plus radiation therapy,

and more aggressive modalities will be used in advanced stages or for resistant disease. Treatment of non-Hodgkin lymphomas is based on the histology and extent of the disease. Follicular and diffuse large B-cell lymphomas are the two more frequent variants of NHL. Combined chemotherapy and immunotherapy are approved for first line treatment in NHL. New drugs, radioimmunotherapy and stem cell transplants will be used in relapses.

En 1832 Thomas Hodgkin describió una rara enfermedad con crecimiento de ganglios linfáticos y del bazo, y que a la larga resultaba mortal<sup>(1)</sup>. Transcurrieron más de 170 años para aclarar la naturaleza clonal de esta enfermedad y se reconociera como una verdadera malignidad que involucra a linfocitos B de origen centro germinal.

La típica célula de Reed-Sternberg, grande, binucleada y con nucléolos, expresando antígenos CD 30 y CD 15, es el eje en el que se basa el diagnóstico de estos linfomas, a pesar de su relativa escasez en el infiltrado tumoral, que se corresponde en su mayoría con un infiltrado de tipo reactivo, formado por linfocitos T que expresan CD 4 y CD 25, plasmocitos y macrófagos, con disminución de células T de tipo CD 8<sup>(2,8,11)</sup>.

La presencia de infección latente por el virus de Epstein Barr (VEB) se ha reconocido en más del 70 % de los linfomas de Hodgkin que ocurren en el centro de Asia (China y Japón) y en América Latina,

---

\* Médico Internista y Hematólogo, Servicio de Medicina 3, Hospital Vargas de Caracas Profesor de la Escuela de Medicina José María Vargas, Universidad Central de Venezuela

y, en 30 % de los casos del mundo occidental<sup>(3)</sup>. El virus juega un papel fundamental en el desarrollo de mecanismos de defensa por parte de las células tumorales para bloquear las vías de apoptosis que llevan a la muerte celular, así como para producir inmunosupresión, con bloqueo de la respuesta tipo Th1 que trata de eliminar las células tumorales. Estos mecanismos favorecen el desarrollo y supervivencia de las células del linfoma de Hodgkin (LH), del cual hoy en día reconocemos dos diferentes tipos, LH clásico, de origen posgerminal, con 4 histologías características: predominio linfocítico, celularidad mixta, esclerosis nodular y depleción linfocitaria. El segundo tipo fue identificado en 1994 y es el linfoma de Hodgkin nodular con predominio linfocítico (LHNPL) de origen germinal, con expresión de CD 20 y bcl-6<sup>(7,12)</sup>.

Más del 90 % de los LH ocurren entre los 16 y los 65 años, con una media de aproximadamente 35 años. Muy pocos casos ocurren en edades extremas. Hay un ligero aumento en el sexo masculino y una incidencia ajustada a la edad en Norteamérica de 2,7 casos por 100 000 habitantes, que contrasta con una mortalidad de 0,5 casos por 100 000 habitantes<sup>(9,10)</sup>.

El uso de esquemas de poliquimioterapia<sup>(11,13-16)</sup>, ha cambiado el pronóstico de la enfermedad, alcanzando actualmente una supervivida libre de enfermedad a largo plazo de hasta un 70 %, con supervivida total de 90 % (Figura 1).

Sin embargo, aún no curamos entre un 15 % y 30 % de los casos. La toxicidad a largo plazo de los esquemas de poliquimioterapia y la asociación con

radioterapia, producen morbimortalidad tardía dada por infertilidad, alteraciones tiroideas, insuficiencia cardíaca, respiratoria, y segundas neoplasias. El uso de radioterapia solamente, o de escasa intensidad en la quimioterapia, se asocia a recaídas inaceptables en una enfermedad potencialmente curable.

El mejor entendimiento de la enfermedad se ha asociado a mejor supervivida, por lo que la base del tratamiento del LH es elegir el esquema adecuado luego de establecer la extensión de la enfermedad e identificar factores de riesgo adversos que permiten clasificar al paciente en grupos de enfermedad localizada y grupos con enfermedad avanzada. Los primeros se benefician de recibir pocos ciclos de esquemas de quimioterapia con toxicidad reducida tipo ABVD y radioterapia dirigida. Para la enfermedad avanzada deben utilizarse esquemas de cuarta generación, tipo BEACOPP y Stanford V, que combinan poliquimioterapia con intensidad de dosis.

El esquema ABVD propuesto por el grupo italiano hace más de 20 años<sup>(14)</sup>, vino a aumentar en un 20 % las respuestas obtenidas con el MOPP, en desuso actualmente por la elevada incidencia de infertilidad y la toxicidad y oncogenicidad de la mostaza nitrogenada. La combinación de ABVD + MOPP o C-MOPP (esquema híbrido) no demostró superioridad sobre ABVD<sup>(15)</sup>. El grupo de Milán reporta supervivida libre de enfermedad a los 3 años de 96 % con 100 % de supervivida total.

El Grupo Alemán para el Estudio del Linfoma de Hodgkin (GHSG) desde hace más de 25 años viene presentando resultados alentadores con protocolos que incluyen múltiples drogas (BEACOPP) y aumento progresivo de dosis (BEACOPP escalando) con 92 % de supervivida libre de fallas a 3 años. Una complicación de este régimen de tratamiento es la incidencia precoz de segundas neoplasias<sup>(9)</sup>.

Los pacientes con recaídas tardías (más allá de 12 meses de remisión), recaídas tempranas, o que progresan bajo tratamiento pueden ser rescatados con esquemas de segunda línea tipo ICE, Dexametasona, ESHAP, etc., seguido de trasplante autólogo (Figura 2)<sup>(9,10)</sup>.

Los linfomas no Hodgkin (LNH), son un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides, con un comportamiento clínico, biológico y pronóstico diferente, dependiendo de la zona específica del

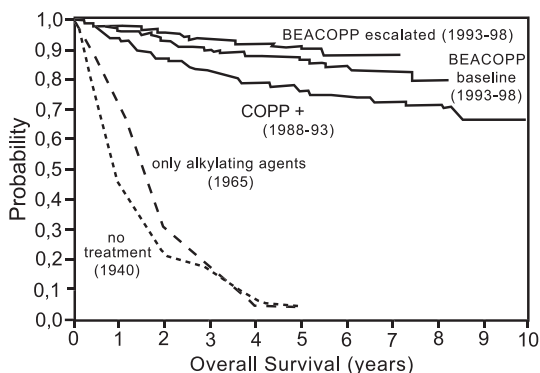


Figura 1. Evolución en el tiempo de linfomas de Hodgkin de acuerdo a tratamiento



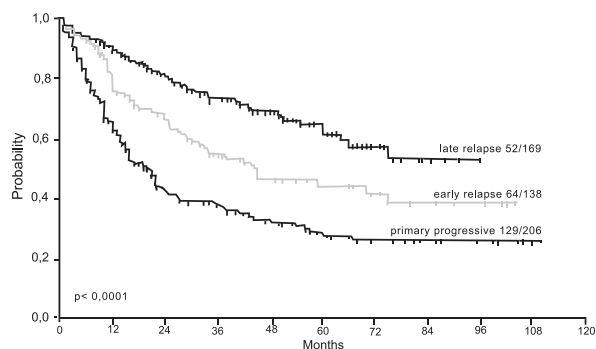


Figura 2. Sobrevida total en LH en recaída. GHSG 1988-1999.

ganglio linfático donde se origine la alteración clonal. (Figuras 3 a y b).

Los diferentes intentos por lograr una adecuada clasificación, simplemente reflejan la heterogeneidad de la enfermedad. En la década de los 70, la propuesta de *Working Formulation (WF)* fue muy importante y se utilizó por más de tres décadas, clasificando a todos los LNH dentro de linfomas de alto, mediano o bajo grado de malignidad. Esta forma de clasificación permitió unir la evolución clínica de los diferentes linfomas con las variantes histológicas y estrechó la brecha entre clínicos y patólogos. En los 90, el grupo REAL<sup>(7)</sup> y luego la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS-WHO) separa los LNH según su origen

linfoide B o T, y los agrupa en linfomas agresivos e indolentes, siendo ésta la clasificación vigente.

La incidencia de LNH es de 2 a 4 casos por 100 000 habitantes, y viene en aumento por razones aún no bien entendidas. La aparición de inmunosupresión asociada a infección por VIH y la mayor sobrevivencia de los pacientes con SIDA puede explicar en parte la mayor incidencia de variantes agresivas, pero las variantes indolentes también vienen aumentando a través de los años<sup>(4,5)</sup>. Dos tipos histológicos, el linfoma folicular y el linfoma difuso de células grandes, ambos linfomas de células B, una variedad indolente y otra agresiva, ocupan más del 60 % de todos los casos diagnosticados.

Los LNH de tipo T ocupan menos del 15 % de todos los linfomas, su clasificación demuestra la gran complejidad de este tipo de linfomas<sup>(6)</sup>.

En un 10 % de los casos, los LNH pueden ser originados en un órgano extraganglionar, siendo los más frecuentes localizados en las vías digestivas y SNC, este último fuertemente relacionado con SIDA. Otras localizaciones son hueso, médula ósea, pulmón, ojos, pulmón, piel, senos paranasales, testículos y linfomas asociados a derrames<sup>(21)</sup>.

Actualmente las tecnologías disponibles tal como inmunohistoquímica, citogenética, técnicas de biología molecular, y más recientemente estudio de genes a través de “micro array” permiten determinar con exactitud variantes histológicas con expresión de perfiles genéticos que son un área potencial de desarrollo de nuevos tratamientos<sup>(22)</sup>.

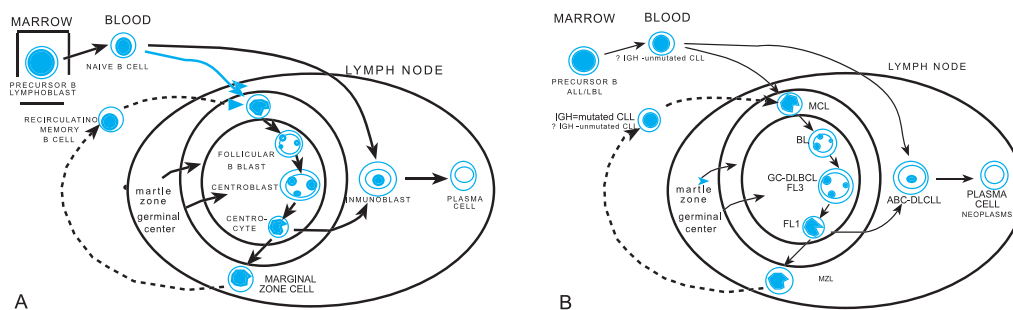


Figura 3a y 3b.

La presencia de factores de riesgo establecidos en el *Internacional Pronostic Index* (IPI score), permite identificar a pacientes con evolución favorable dentro del mismo grupo histológico. Estos fueron propuestos para los LDCG, modificados luego por Millar, pero sus resultados se extrapolaban a los linfomas foliculares. Más recientemente, el *Follicular International Pronostic Index* (FLIPI score) identifica tres grupos dentro de los linfomas foliculares, de buen, intermedio y mal pronóstico, con sobrevida total a los 10 años de 71 %, 51 % y 36 % respectivamente<sup>(17-19)</sup>.

El esquema de poliquimioterapia CHOP diseñado por De Vita en la década de los 70<sup>(20)</sup>, dio origen a diferentes esquemas con aparente mejor potencial curativo. En 1993, Fisher<sup>(23)</sup>, presenta las curvas de seguimiento, donde a la larga, ningún esquema demostró mejores tasas de sobrevida que CHOP (Figura 4).

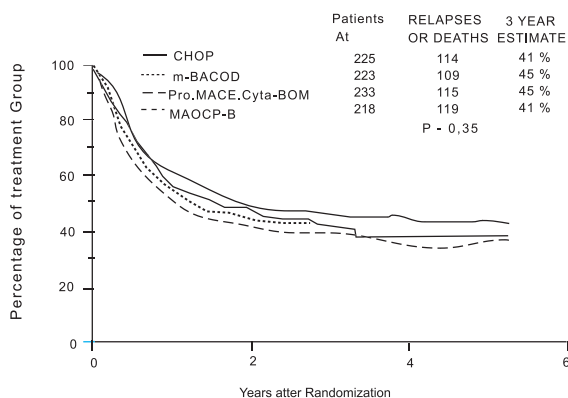


Figura 4. Sobrevida libre de falla de acuerdo a esquema de tratamiento Fisher y col. NEJM 1993; 328 (14): 1002.

La década de los 90 dio paso a tratamientos dirigidos según la expresión inmunofenotípica de las células malignas, la inmunoterapia, donde los linfomas de células B son manejados con anticuerpos dirigidos contra el antígeno CD20 expresado en su superficie. Los mejores resultados se obtienen combinándolos con poliquimioterapia por lo que la combinación de CHOP + Rituximab, un anticuerpo monoclonal híbrido, pasa a ser la terapia de primera línea en linfomas foliculares y luego en linfomas difusos de células grandes (LDCG)<sup>(24-26,30,31,35)</sup>.

Se ha desarrollado un anticuerpo monoclonal antiCD20 humanizado, con la finalidad de disminuir las reacciones adversas, sobre todo, el efecto de primera infusión. Un concepto reciente es prolongar la remisión en linfoma folicular, alejando la posibilidad de recaída, utilizando Rituximab periódicamente luego de lograda la remisión completa<sup>(28)</sup>. Estos esquemas de mantenimiento han sido exitosos y la pregunta actual es si se justifica seguir con el tratamiento luego de 2 años sin recaídas<sup>(29)</sup>. Recientemente, Maloney, del *Fred Hutchinson Cancer Research Center*, presentó en Atenas reportes favorables a favor de prolongar el mantenimiento por 3 años<sup>(32)</sup>.

También otros linfomas B, especialmente los linfomas difusos de células grandes (LDCG) son tratados con esta combinación de inmunoterapia y poliquimioterapia, aunque sus ventajas en menores de 60 años aún es controversial.

Más recientemente la radioinmunoterapia combina un anticuerpo que se une a la célula maligna y un radioisótopo capaz de extender su radiación a las células adyacentes. Actualmente dos moléculas, el tositumomab y el ibritumomab, son utilizados como tratamiento de segunda línea, reservado para aquellos que no responden o recaen luego de los esquemas convencionales<sup>(33,34)</sup>.

Algunas variantes histológicas agresivas, como linfoma de Burkitt y otras de mal pronóstico, como los linfomas del manto se benefician de esquemas intensivos de poliquimioterapia tipo CODOX-M/IVAC o HyperCVAD, solos o combinados con anti CD20.

La radioterapia tiene utilidad limitada en LNH, incluso en los localizados en el sistema nervioso central (SNC). Algunos grupos continúan utilizándola en estadios precoces con enfermedad localizada, siempre en combinación con quimioterapia<sup>(36,37)</sup>. En casos, de infiltración a SNC, se utilizan dosis altas de drogas que atraviesan la barrera hematoencefálica tal como el metotrexate. Otra opción es el uso de drogas de administración intratecal, desde el clásico esquema triple con dosis bajas de metotrexate, citosina arabinosa e hidrocortisona, hasta reportes recientes con usos de anti CD20 intratecal.

Ensayos con drogas nuevas tales como Temsirolimus y Bortezomib, se están llevando a cabo, tratando de

aumentar el potencial curativo. El Bortezomib posee un interesante mecanismo de acción, ya que a través del bloqueo de proteosomas permite prolongar la vida de proteínas cuya acción apoptótica resulta en muerte de las células tumorales. Actualmente es una droga aprobada para recaídas de mieloma múltiple<sup>(38)</sup>, y aún en etapa de investigación en linfomas del manto, linfomas de células T y en las recaídas de los linfomas foliculares. Nuevos anticuerpos monoclonales Galiximab (anti-CD80), anti CD20 humanizado (Hu-Max-CD20), y antiCD4 (Zanolimumab) muestran resultados alentadores.

Por último, el tratamiento de rescate en linfomas que recaen, o que progresan bajo tratamiento, contempla dosis altas de quimioterapia y rescate utilizando *stem cell* autólogo<sup>(39-42)</sup> o, en algunos casos seleccionados, trasplante alogénico de *stem cells*. Sin embargo reportes recientes reflejan un aumento del riesgo acumulado de segundas neoplasias relacionado con esta modalidad de tratamiento.

## REFERENCIAS

- Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. *Medico-Chirurgical Trans.* 1832;17:68-97.
- Glaser SL, Jarret RF. The epidemiology of Hodgkin's disease. *Baillieres Clin Haematol.* 1996;9:401-416.
- Weis LM, Stickler JG, Warnke RA, et al. Epstein Barr viral DNA in tissues of Hodgkin's disease. *Am J Pathol.* 1987;129:86-91.
- Franceschi S, Del Maso L, La Vecchia C. Advances in the epidemiology of HIV-associated non-Hodgkin lymphoma and other lymphoid neoplasms. *Int J Cancer.* 1999;83:481-485.
- Clarke CA, Glaser SL. Changing incidence of non-Hodgkin lymphomas in the United State. *Cancer.* 2002;94:2015-2023.
- Fifth International Workshop on chromosomes in Leukemia-Lymphoma: Correlation of chromosome abnormalities with histologic and immunologic characteristics in non-Hodgkin's lymphoma and adult T cell leukemia-lymphoma. *Blood.* 1987;70:1554-1564.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A Proposal for the International Lymphoma Study Group. *Blood.* 1994;84:1361-1392.
- Poppema S. Immunobiology and Pathophysiology of Hodgkin Lymphomas. Conferencia dictada durante la reunion de ASH. Atlanta,GA, Diciembre 2005.
- Diehl V, Josting A. 25 Years German Hodgkin Study Group. *Medizin&Wissen;* 2004.
- Vosé J. Lymphoma: Annual Update 2005. Postgraduate Institute for Medicine (PIM). *Clinical Care Options Oncology.* 2005.
- Ansell S, Armitage J. Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Neoplastic Hematology Mayo Clinic Proceedings.* 2006:97-104.
- Pinkus GS, Said JW. Hodgkin's disease, lymphocyte predominance type, nodular-further evidence for a B cell derivation: L&H variants of Reed-Sternberg cells express L26, a pan B cell marker. *Am J Pathol.* 1988;133:211-217.
- Longo DL, Young RC, Wesley M, et al. Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1986;4:1295-1306.
- Bonadonna G, Valagussa P, Santoro A. Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease: A report of 8-years results. *Ann Intern Med.* 1986;104:739-746.
- Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD or MOPP alternating with ABVD. *NEJM.* 1992;327:1478-1484.
- Ekstrand BC, Horning SJ. Hodgkin's disease. *Blood Rev.* 2002;16:111-117.
- International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognosis Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329:987-994.
- Foussard C, Desablens B, Sensebe L, et al. GOELAMS Group, France. Is the international Prognostic Index for aggressive lymphomas useful for low-grade lymphoma patients? Applicability to stage III-IV patients. *Ann Oncol.* 1997;8(Suppl 1):49-52.
- Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P. et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood.* 2004;104:1258-1265.
- De Vita VT Jr, Canellos GP, Chabner B, Schein P, Hubbard SP, Young RC. Advanced diffuse histiocytic lymphoma, a potentially curable disease result with combination chemotherapy. *Lancet.* 1975;1:248-250.
- Miller TP. The limits of limited stage lymphoma. *J Clin Oncol.* 2004;22:2982-2984.
- Ansell S, Armitage J. Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment *Neoplastic Hematology Mayo Clinic Proceedings.* 2006:105-115.

23. Fisher R, Gaynor E, Dhalberg S et al. Comparison of Standard Regimen (CHOP) with Three Intensive Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Hodgkin's Lymphoma. *NEJM*. 1993;328(14):1002-1006.
24. McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of patients respond to a four dose treatment program. *J Clin Oncol*. 1998;16:2825-2833.
25. Czuczman MS. CHOP plus rituximab chemoimmunotherapy of indolent B-cell lymphoma. *Semin Oncol*. 1999;26(5Suppl 14):88-96.
26. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B cell lymphoma. *NEJM*. 2002;346:235.
27. Marcus R, Imrie K, Beilch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood*. 2005;105:1417-1423.
28. Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA III, et al. Rituximab as first line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2002;20:4261-4267.
29. Habermann T, Welker, Morrison V, et al. Phase II trial of Rituximab-CHOP (R-CHOP) vs. CHOP with a second randomization to maintenance rituximab (MR) or observation in patients 60 years of age and older with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood*. 2003;102:6a.
30. Horning SJ. Follicular Lymphoma: Have we made any progress? *Ann Oncol*. 2000;11:23-27.
31. Press OW. Innovative new therapies for non-Hodgkin's lymphomas: Monoclonal antibodies and immunoconjugates. En: *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. Alexandria, Va: American Society of Clinical Oncology; 2000:328-337.
32. Maloney D. Should every patient with indolent lymphoma receive maintenance anti CD20 antibody therapy? Conference during 3<sup>rd</sup> European Congress on Hematologic Malignancies. Athens, Greece 23-25 february 2007.
33. Kaminski MS, Estes J, Zasadny KR, et al. Radioimmunotherapy with iodine (131)I tositumomab for relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: Updated results and long-term follow-up of the University of Michigan experience. *Blood*. 2000;96:1259-1266
34. Witzig TE, White CA, Gordon LI, et al. Final results of a randomized controlled study of zevalin radioimmunotherapy regimen versus a standard course of rituximab immunotherapy for B-cell NHL (abstract). *Blood*. 2000;96:831a. Abstract 3591.
35. Pfreundschuh M, Truemper L, Gill D, et al. First analysis of the completed mabthera international (MInT) trial in young patients with low-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) (abstract) *Blood*. 2003;102:6A. Abstract 8.
36. Horning SJ, Weller E, Kim K, et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol*. 2004;22:3032-3038.
37. Reyes F, Lepage E, Ganem G, et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *NEJM*. 2005;352:1197-1205.
38. San Miguel JF, Mateos MV, Pandiella A. Novel drugs for multiple myeloma. Educational program of the 11<sup>th</sup> congress of the European hematology association. Amsterdam June 15-18. 2006:2005-211.
39. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow Transplantation a compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *NEJM*. 1995;333:1540-1545.
40. Fisher RI. Autologous stem cell transplantation as a component of initial treatment for poor risk patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma: Resolved issues versus remaining opportunity. *J Clin Oncol*. 2002;20:4411-4412.
41. Milpied N, Deconinck E, Gallard F, et al. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem cell support. *NEJM*. 2004;350:1287-1295.
42. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: Results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol*. 2003;21:3918-3927.

*Juan José Daza R\**



Gonococemia. Pústulas hemorrágicas y dolorosas sobre base eritematosa en dedo y palma de la mano en adulto joven con fiebre, tenosinovitis y polialtralgias migratorias.



Púrpura de Henoch-Schönlein. Máculas eritematosas palpables en extremidades inferiores de varón joven que presenta hematuria y artritis.

---

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

## Análisis diacrónico de la educación médica como disciplina: Desde el informe Flexner

Mario J. Patiño Torres\*

Las diferentes teorías sobre el aprendizaje se sitúan a lo largo de un continuum en el que en un extremo se encuentra un paradigma centrado exclusivamente en el profesor y en el extremo opuesto estaría un paradigma centrado exclusivamente en el alumno. A lo largo de los últimos años estas dos posturas han venido acercándose, y cada vez hay más acuerdo en promover un modelo constructivista donde el estudiante se sitúe como centro del proceso de aprendizaje, construyendo significados de forma contextualizada y en interacción con sus pares, y donde el papel del docente deje de ser principalmente el de transmisor de información para pasar a ejercer una función más mediadora del aprendizaje<sup>1</sup>.

### El Modelo. Diagnóstico y Tratamiento.

La mayor parte de las facultades de medicina a nivel internacional han elaborado en el último siglo sus currícula sobre las nociones contenidas en el informe Flexner, que se publicó en el año de 1910<sup>2,3</sup> sobre la educación médica en Norteamérica. Los principales fundamentos de este informe son bien conocidos:

- Planes de estudios médicos en los que exista una clara división entre un período o ciclo inicial de disciplinas básicas seguido por otro dedicado a los estudios clínicos.

- La educación médica debe poseer un fundamento científico lo más sólido posible.
- Para asegurar los objetivos, los profesores de las facultades de medicina deben estar comprometidos con la investigación.
- Cualesquiera que sean las deficiencias asociadas a la enseñanza teórica, el papel de ésta en los niveles biomédico y clínico es fundamental.
- El proceso de entrenamiento clínico de los estudiantes debe asegurarse mediante el contacto de los mismos con los pacientes asistidos en los hospitales universitarios.

La concepción de la enseñanza de la medicina así esbozada ha tenido una influencia considerable en el mundo y explica por qué los objetivos de la educación médica han sido durante casi cien años y continúan siendo en muchos casos, el conocimiento de los contenidos científicos de la medicina en el mayor nivel posible, y la adquisición de un desarrollo profesional mediante el estudio y la atención de pacientes hospitalizados, afectados por lo general de problemas médicos complejos.

Como consecuencia de ello, la enseñanza teórica impartida en las facultades ha sido y sigue siendo de gran calidad. La primacía del espíritu científico en las facultades explica asimismo por qué la selección del profesorado se realiza sobre la base de los méritos en el orden científico más que en el docente o asistencial. Esta influencia en la práctica de la

---

Profesor de Clínica Médica, Escuela de Medicina "Luis Razetti",  
UCV.

Centro de Investigación y Desarrollo de la Educación Médica  
(CIDEM), Facultad de Medicina. UCV.  
mjpatino@reacciun.ve

educación médica del siglo XX, parece ser la responsable del progreso alcanzado por la medicina clínica en los últimos 60 años, así como de la complejidad tecnológica actual que conforma el ejercicio de la medicina en la mayoría de los sistemas nacionales de salud<sup>4</sup>.

A pesar de que sus ideas han influido durante casi un siglo la educación médica, Abraham Flexner no fue médico, sin embargo, esto no le impidió entender que el conocimiento científico y la formación clínica considerados por él como los pilares básicos de la educación médica, no agotan el conjunto de funciones inherentes al ejercicio de la medicina.

Haciendo referencia en su informe de 1910 al papel creciente de la función del médico en los ámbitos preventivos y sociales, como una proyección de lo que serían las exigencias actuales. Consideró adicionalmente otros aspectos de total relevancia para la educación médica contemporánea, como fueron:

- Se debe estimular el aprendizaje activo.
- Se debe limitar el aprendizaje de memoria, basado en las conferencias y clases magistrales.
- Los estudiantes no deben aprender solamente hechos, sino desarrollar el pensamiento crítico y la habilidad de resolver problemas.
- Los educadores deben enfatizar en los estudiantes/médicos, que el aprendizaje es una tarea para toda la vida.

Estas otras ideas, también del informe Flexner, formaron parte de un grupo de recomendaciones cuyo grado de implementación ha tenido en la educación médica resultados muy limitados, probablemente porque se ha invertido mucho en la reforma científica de la educación médica y poco en la reforma educativa de las escuelas de medicina<sup>2</sup>.

Apoyada en los aspectos fundamentales del informe Flexner y desconociendo estas otras recomendaciones del mismo, la educación médica de gran parte del último siglo y de la mayoría de las escuelas de medicina a nivel mundial, se ha basado en el modelo de “Diagnóstico y Tratamiento”<sup>5</sup>, con el énfasis puesto en los aspectos técnicos de la medicina y en enseñar a instaurar tratamientos etiológicos.

La más evidente deficiencia del modelo “Diagnóstico y Tratamiento”, como del paradigma de investigación biomédico en el que se sustenta, es que cuando es simplistamente interpretado, fragmenta al paciente como persona en una colección de órganos y sistemas, dejándose de percibir las dimensiones psicológica, espiritual y social de la persona sana y enferma. Esto tiene como consecuencias una distorsión de la relación médico-paciente; una limitación para el adecuado entrenamiento en las complejidades médicas y sociales de la salud, enfermedad aguda y crónica e invalidez; un descuido en la promoción de salud y la prevención de la enfermedad; y el conceder un lugar secundario para las humanidades en la medicina. Esta aproximación científica excesivamente reduccionista de la salud y la enfermedad puede opacar más que revelar<sup>1</sup>.

Frente a este modelo tradicional de las facultades de medicina constituido por el binomio ciencia básica + formación clínica hospitalaria, se plantea un amplio consenso sobre la necesidad de modificar los objetivos generales de la educación médica. Para orientar la formación hacia los ámbitos asistencial, preventivo y sanitario general; adecuar el contenido de los programas educativos a las necesidades y cambios sociales en materia de salud; reducir la enseñanza centrada en el profesor; fomentar el autoaprendizaje y el aprendizaje activo; introducir el principio de resolución de problemas; instruir a los estudiantes sobre la noción de valor; y establecer mecanismo de interconexión y continuidad entre la formación de grado, de posgrado y el desarrollo profesional continuado<sup>4</sup>. Este conjunto de ideas deberían irse traduciendo en un cambio en los modelos educativos de nuestras facultades de medicina.

En ese sentido, del contenido de la Declaración de Edimburgo de 1988 de la Federación Mundial de Educación Médica (*World Federation for Medical Education*)<sup>6</sup>, se destaca el hecho, que la formación clínica adquirida por los estudiantes de medicina en los grandes hospitales universitarios parece ser responsable de su preferencia por la tecnología y los conocimientos biomédicos o científicos más recientes; de la pérdida de su atención e interés por los aspectos sociales de la medicina como la promoción de la salud, la prevención de la enfermedad; y de una cierta obsesión por la curación de las enfermedades más que de una clara disposición hacia la atención integral de la persona sana y

enferma. Contrariamente a lo que pudiera pensarse en función de la orientación de muchos currícula actuales, los problemas médicos más prevalentes e importantes para los individuos y la sociedad no son, por su frecuencia, los de mayor dificultad o complicación propios de los grandes hospitales universitarios.

En el tiempo transcurrido desde el informe Flexner se han producido cambios sustanciales en la práctica médica, que obligan a reevaluar los currícula en atención al desempeño que se espera de los médicos en los nuevos contextos. Han surgido nuevas exigencias, que deben ser consideradas, con el fin de adecuar la educación médica y con ella la formación profesional. Como elementos destacados de las nuevas exigencias, están:

- La importancia concedida a la atención primaria como estrategia fundamental para la promoción, conservación y recuperación de la salud.
- La progresiva tendencia al tratamiento ambulatorio de diversas afecciones y a la disminución deseada de la estadía hospitalaria en otros casos.
- El valor creciente que se otorga a los aspectos sociales de la medicina.
- El creciente conocimiento, participación y responsabilidad de la comunidad en los aspectos relacionados con su salud.

Estos elementos conformarían los nuevos retos que deberán ser asumidos por los involucrados en la educación médica.

En los casi cien años transcurridos desde el informe Flexner, son diversos los aportes y los promotores de cambios para las facultades de medicina y la educación médica. El Dr. George Miller, considerado el padre de la educación médica moderna, contribuyó desde 1954 con todo un legado, relacionado con el cómo enseñar a aprender a los estudiantes y médicos en formación, aportando rigor a la ciencia menos dura de la educación aplicada a la formación de profesionales médicos<sup>7</sup>. De manera sistemática Miller introdujo formalmente la pedagogía en la educación médica; este legado como elemento de profesionalización del ejercicio docente ha tenido implicaciones y aplicaciones variables en las

escuelas médicas a nivel mundial. Una perspectiva de modificación profunda de los currícula y métodos de estudio en medicina fue presentada por Tosteson en 1990<sup>8</sup>, en un proyecto de reforma de la facultad de medicina de la Universidad de Harvard, sosteniendo que la modificación del currículum de medicina debería estar orientada hacia la consecución de un equilibrio entre las ciencias fundamentales, formación clínica, ciencias sociales y del comportamiento y las cuestiones éticas, promoviendo cambios importantes en los métodos y estrategias educativas, para ofrecer a los estudiantes la posibilidad de desarrollar capacidades como el pensamiento lógico entre otras y así alcanzar la competencia profesional. Proponía Tosteson un proceso educativo centrado en el estudiante y un proceso de aprendizaje basado en la solución de problemas como estrategia educativa.

Adicionalmente, los aportes de la investigación en las ciencias de la educación de las últimas décadas, han facilitado la aceptación cada vez mayor desde distintas escuelas de pensamiento, de modelos educativos constructivistas, fundamentados en las ideas de que aprender es algo que sólo puede hacer quien aprende y que el proceso de aprendizaje se realiza construyendo significados de forma contextualizada y en interacción. Así se deben hacer esfuerzos a través de los currícula por acercar al máximo los contextos de aprendizaje a la realidad profesional, donde se adquieren muchos aspectos esenciales de la competencia profesional: los valores de la profesión, las actitudes ante las enfermedades, los pacientes, la familia, los colegas, el trabajo en equipo, formar parte de una organización, etc. Se desea un proceso de aprendizaje, que se dé por la mediación del docente y la presentación de modelos que ayuden al estudiante en formación a responsabilizarse progresivamente de su práctica profesional, aceptando como un elemento primordial del proceso de aprendizaje a la reflexión sobre la propia práctica mediada<sup>9</sup>.

Schön en su teoría del profesional reflexivo, reconoce la vertiente técnica del conocimiento profesional, pero sugiere que la práctica profesional es un arte, más que algo técnico y racional, que su base de conocimiento está informada principalmente por el aprendizaje a partir de la experiencia contextualizada, de forma que, cada vez que se utiliza un conocimiento, éste se reaprende, se enriquece de contextualizaciones y se incrementa el saber



profesional<sup>10</sup>.

Por otra parte, la universidad y la educación médica de pregrado y posgrado tienen hoy una función social importante como elemento clave en los que descansa, en buena medida, la noción de contrato social y el principio de justicia social<sup>14</sup>. En consecuencia la educación médica debe mantener la conciencia sobre esta responsabilidad, individual y/o colectiva, en la formación de los futuros profesionales. Se debe estar dispuestos a formar los profesionales que la sociedad solicita, que no pide más que un profesional competente, y sacrificar si llega el caso, innecesarios componentes de nuestra importante área de especialidad o subespecialidad<sup>11</sup>. En tal sentido, la responsabilidad primaria de las facultades de medicina es la de asegurar la mejor formación de los egresados y hacer que estos puedan cumplir adecuadamente con las demandas sociales para la práctica de la medicina.

En este ambiente de gran dinámica como es el de la educación, es absurdo esperar que los modelos o concepciones educativas pudieran mantenerse inmodificables. Se avizora como una buena educación médica, aquella que pueda promover el movimiento desde un enfoque científico limitado hacia una percepción amplia del contexto humano y social de la salud y la enfermedad<sup>5</sup>. Lo cual justifica la búsqueda permanente de modelos alternativos para educar al médico.

### **Aprendizaje basado en problemas**

El aprendizaje basado en problemas (ABP) es uno de los modelos, métodos o estrategia educativas que surge como alternativa al modelo tradicional en educación médica, y que ha tomado más arraigo en las instituciones de educación superior y facultades de medicina en los últimos 50 años.

El modelo del aprendizaje basado en problemas (ABP) tiene sus primeras aplicaciones y desarrollo en la escuela de medicina de la Universidad de Case Western Reserve en Estados Unidos de Norteamérica y en la Universidad de McMaster en Canadá en la década de 1960. El crédito de la introducción del primer currículum de ABP le corresponde a la escuela de medicina de la Universidad de McMaster en Hamilton, Ontario, Canadá, el cual se inició en 1969 después de 3 años de planificación<sup>12</sup>. Poco después otras escuelas de medicina, la Universidad de

Limburg en Maastricht Holanda, la Universidad de Newcastle en Australia, y la Universidad de New Mexico en Estados Unidos, adoptaron el modelo de ABP de McMaster y desarrollaron su propia esfera de influencia. En América Latina, en la aplicación del enfoque, aparecen como pioneras varias universidades, entre las que se cuentan la Universidad Estatal de Londrina y la Facultad de Medicina de Marília en Brasil, la Universidad Nacional Autónoma y la Universidad de Monterrey en México, entre otras. En la actualidad, son varias las Universidades en Chile, Argentina, Colombia y Venezuela que a través de sus escuelas han adoptado el modelo pedagógico ABP, bien sea total o parcialmente y en muy diversas áreas del conocimiento<sup>13</sup>. El ABP se ha extendido en todas las regiones, a otras facultades y escuelas de ciencias de la salud, como la Escuela Universitaria de Enfermería de la Comunidad de Madrid, donde se implementa el modelo desde 1994<sup>14</sup>, así como a facultades de odontología, farmacia, medicina veterinaria, y a otras disciplinas como arquitectura, educación, ciencias políticas, ingenierías y derecho.

Este modelo se desarrolló con el objetivo de mejorar la calidad de la educación médica cambiando la orientación de un currículum basado en contenidos y exposiciones didácticas por parte del docente, a un currículum integrado, centrado en el alumno, donde es éste quien busca el aprendizaje que considera necesario para resolver los problemas que se le presentan, conjugándose en ello aprendizajes de diferentes áreas de conocimiento. El ABP es una estrategia educativa en la que tanto la adquisición de conocimientos como el desarrollo de destrezas y actitudes resultan importantes, el proceso se desarrolla en un grupo pequeño de alumnos que se reúnen con la guía de un tutor para analizar y resolver los problemas seleccionados o diseñados especialmente para el logro de ciertos objetivos de aprendizaje<sup>15</sup>. Durante el proceso de interacción de los alumnos para entender y resolver el problema se logra, además del aprendizaje del conocimiento propio de la disciplina o materia, el que puedan elaborar un diagnóstico de sus propias necesidades de aprendizaje, que comprendan la importancia de trabajar colaborativamente, que desarrollen las habilidades de análisis y síntesis de información, además de comprometerse con su propio proceso de aprendizaje y formación. El método tiene implícito en su dinámica de trabajo el desarrollo de las destrezas y actitudes necesarias para la mejora per-

sonal y profesional del alumnado<sup>16</sup>.

El ABP puede ser usado como un modelo curricular a lo largo del plan de estudios de la carrera de medicina, o ser implementado como una estrategia de trabajo a lo largo de un curso específico, e incluso como una técnica didáctica aplicada para la revisión de ciertos objetivos de aprendizaje de un curso. Se trata de una estrategia educativa centrada en el estudiante como protagonista de su propio aprendizaje, que le ayuda a crear una actitud favorable para el trabajo en equipo, capacitándole para la participación y el trabajo con otros, acontecimiento imprescindible en la formación de los profesionales de la salud en los que la realidad laboral y docente se sostiene sobre el trabajo colaborativo. En el ABP los estudiantes aprenden basándose en casos similares a los que se viven y vivirán en sus prácticas clínicas y en su futura realidad laboral; ese realismo le ayuda a elaborar la información, alejándole del aprendizaje teórico, sin referencia a la realidad, compartiendo en este aprendizaje la posibilidad de practicar y desarrollar las capacidades necesarias para su futuro desempeño profesional. El método permite a su vez la observación y el análisis de esas capacidades que durante el método docente tradicional no pueden llevarse a cabo. En este sentido, es un método que coloca al alumno en una situación activa de aprendizaje, es el propio estudiante el que decide que objetivos de aprendizaje va a cubrir con cada caso y cómo lo va a hacer, despertando la curiosidad del estudiante por indagar sobre los problemas, lo que en el futuro propiciará un espíritu investigador. Como vemos, el trasvase pasivo de la información que se establece a través del método tradicional queda superado en el ABP<sup>17</sup>.

El ABP se sustenta en diferentes corrientes teóricas sobre el aprendizaje humano y en particular en las teorías de aprendizaje de adultos<sup>18,19</sup>. Teniendo peso específico la teoría constructivista, y que de acuerdo con sus postulados en el ABP se siguen tres principios básicos:

- El entendimiento con respecto a una situación de la realidad surge de las interacciones con el medio ambiente.
- El conflicto cognitivo al enfrentar cada nueva situación estimula el aprendizaje.
- El conocimiento se desarrolla mediante el

reconocimiento y aceptación de los procesos sociales y de la evaluación de las diferentes interpretaciones individuales del mismo fenómeno.

De esta manera, el camino que toma el proceso de aprendizaje con los métodos y estrategias convencionales se invierte al trabajar con el ABP. Mientras tradicionalmente se expone primero la información y posteriormente se busca su aplicación en la resolución de un problema (representando un esquema lineal), en el caso del ABP primero se presenta el problema, se identifican las necesidades de aprendizaje, se busca la información necesaria y finalmente se regresa al problema (representando un esquema cíclico). En el recorrido que viven los alumnos desde el planteamiento original del problema hasta su solución, trabajan de manera colaborativa en pequeños grupos de 6 a 12 estudiantes, compartiendo en esa experiencia de aprendizaje la posibilidad de desarrollar y practicar capacidades y destrezas, de observar y reflexionar sobre valores y actitudes que en el método convencional expositivo difícilmente podrían ponerse en acción. En estas actividades grupales los alumnos toman responsabilidades y acciones que son básicas en su proceso formativo<sup>20,21</sup>. De este modo, las ideas, satisfacciones, incertidumbres, expectativas y corazonadas constituyen ingredientes de un proceso que tiene por lo pronto el mérito de transformar el trabajo de grupo en auténtico trabajo de equipo, promoviendo un ambiente de aprendizaje que podrá servir de preludeo al trabajo interdisciplinario y transdisciplinario, subrayándose de paso la diferenciación entre trabajo en equipo y trabajo en grupo, aquél comienza a ser valorado sobre éste desde el momento en que los/as estudiantes perciben que están compartiendo aspectos muy importantes, tanto del aprendizaje como de la vida individual.

Por su propia dinámica de trabajo el ABP genera un ambiente propicio para que se den aprendizajes muy diversos. Tanto el aprendizaje de aspectos propios de la disciplina, como la integración del conocimiento de otras disciplinas, y sobre todo el desarrollo de las metas como capacidades y valores, se verán estimulados en los alumnos por el reto de la resolución de un problema trabajando en forma colaborativa. Esta integración, en mayor o menor medida de los aprendizajes descritos estará determinada por la capacidad del tutor/a y por la

disposición del alumno/a a participar en esta forma de trabajo.

Como todo modelo educativo el ABP no deja de presentar problemas o limitaciones, de los cuales es necesario aprender<sup>22</sup>. Requiere de más tiempo y es más costoso, en el ABP no es posible transferir información de manera rápida como en métodos convencionales. Al trabajar con este método existe mayor necesidad de tiempo por parte de los alumnos para lograr los aprendizajes. También se requiere más tiempo por parte de los profesores para preparar los problemas y atender al alumnado en asesorías y retroalimentación. El ABP no puede ser considerado como un método rápido y al menos ese no es uno de sus objetivos. Por otra parte, más allá de su justificación original en cuanto a mejorar la capacidad de los estudiantes de razonar y comunicarse, es evidente que el ABP en los últimos años ha crecido más rápidamente como respuesta a la sobrecarga de la información en los planes de estudios de las escuelas de medicina, logrando disminuir la preocupación por la suficiencia de la base conocimiento profesional, resultado éste que puede todavía erosionar más la credibilidad futura del profesión médica. Por otra parte, hasta ahora hay información abundante sobre currícula basados en ABP en las ciencias básicas, sin embargo, hay poca información sobre su uso en el contexto clínico. Donde el ABP se ha descrito en el contexto clínico, este se ofrece a menudo como añadidura a las experiencias clínicas, como casos clínicos en formato escrito y no como parte integral de la experiencia clínica. Esto tiene como desventaja seria, el hecho de que no promueve la integración entre la teoría y la práctica, y no permite explotar completamente el escenario clínico como contexto rico para el aprendizaje<sup>23</sup>. Ante estas limitaciones, todas las experiencias curriculares innovadoras complementarias al ABP, siguen resultando oportunas para la educación médica.

### Educación basada en resultados

Desde finales del siglo XX, surgió con fuerza en el campo de la educación médica el concepto de Educación basada en resultados (*Outcome-Based Education*) que promueve la necesidad de establecer con claridad, de forma específica y concreta aquellas competencias que un médico debe reunir al final de cada uno de sus períodos de formación<sup>24</sup>. Así, la práctica del profesional de la medicina debe tener

un nivel de competencia adecuado en cada una de sus etapas, competencia que le permita al médico afrontar su responsabilidad con garantía, tanto para los usuarios del sistema sanitario como para él mismo. Este nivel de competencia profesional debe incluir no sólo los aspectos más rutinarios, de bajo nivel de competencia, sino también todos aquellos que se refieren a valores y cualidades personales. Identificando como el paso inicial para conocer si un profesional tiene el nivel adecuado de competencia, el haberlas definido previamente como los resultados de aprendizaje que debe reunir el estudiante al final de cada una de las etapas de su continuum educativo. En este modelo los resultados de aprendizaje (outcomes) y sus componentes definidos previamente, y sólo si se han definido previamente, constituirán los puntos de referencia para las actividades de evaluación.

La Educación basada en resultados es un enfoque educativo en el cual las decisiones que se han de tomar respecto a los contenidos del currículum o de un programa de formación, la metodología y la evaluación, vienen determinadas por las características del producto final. Así, los resultados definidos han de presidir la construcción y el desarrollo curricular y deben dar luz a los contenidos, a la metodología docente, a las estrategias educativas, a la distribución del tiempo disponible y a la evaluación. Exige que una vez se hayan identificado claramente las competencias como resultados de aprendizaje, sean explicadas a todos los agentes implicados, es decir estudiantes, profesores, sociedad, empleadores. En otras palabras, el producto define el proceso a realizar<sup>23</sup>.

La primera implementación de la Educación basada en resultados en educación médica de pregrado, se realizó en cinco facultades de medicina escocesas, bajo la coordinación de Harden R. del Centro para la Educación Médica de la Universidad de Dundee, donde han elaborado un modelo para la definición de la competencia, conocido como el “modelo de tres círculos”<sup>25,26</sup>. En este modelo se distinguen tres dimensiones de la competencia que se denominan círculos identificando como uno de sus fundamentos la teoría de la inteligencia múltiple de Gardner<sup>27</sup>: (Figura 1).

- Primer círculo. Competencia técnica o lo que el médico es capaz de hacer.

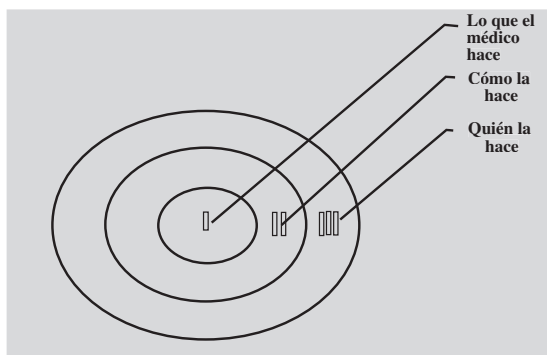


Figura 1. Un modelo de tres círculos representa los resultados de aprendizaje<sup>23</sup>.

- Segundo círculo. Competencia académica, emocional, analítica y creativa o cómo el médico aborda su práctica, corresponde al nivel conceptual y de pensamiento crítico.
- Tercer círculo. Competencia de desarrollo personal o el médico como profesional.

En total se definen doce dominios, cada uno relacionado con una de las tres dimensiones o círculos del modelo del Centro para la Educación médica de Dundee (Tabla 1).

La educación basada en resultados pone su énfasis en el producto final, definiendo la responsabilidad del estudiante y de la institución. La competencia así definida no especifica cómo deben enseñar los profesores, ni cómo deben aprender los alumnos, sino que fija tácitamente aquello que se debe aprender y aquello que debe ser evaluado. En este modelo tener una idea clara del producto deseado no significa imponer ninguna metodología o ser restrictivo con la metodología a utilizar para alcanzar los objetivos. Deja a discreción de cada Facultad el utilizar las metodologías y establecer los planes de estudios que considere adecuados para alcanzar el producto deseado<sup>28</sup>.

Desde su aplicación en las facultades de medicina escocesas, coordinado por el Centro para la Educación Médica de Dundee, la educación basada en resultados, como modelo curricular para la competencia médica se ha extendido, ubicándose en el ámbito europeo en otras facultades de medicina del Reino Unido, Holanda y los países escandinavos. En España las cuatro facultades de medicina de Cataluña, se incorporaron en un proyecto para definir las competencias finales de los licenciados en medicina durante los estudios de pregrado<sup>29,30</sup>, como parte de un proceso de implementación de los nuevos planes de estudios en la Facultad de Medicina de la

Tabla 1. Modelo de tres círculos / Educación basada en resultados<sup>23</sup>

I. Primera dimensión: lo que el médico es capaz de hacer.

1. Habilidades clínicas.
2. Procedimientos prácticos.
3. Estudio del paciente.
4. Manejo del paciente.
5. Promoción de la salud y prevención de la enfermedad.
6. Habilidades de comunicación.
7. Habilidades para obtener información y manejar la información.

II. Segunda dimensión: cómo aborda el médico su práctica.

8. Comprensión de las ciencias básicas, clínicas y sociales y los principios en que se fundamentan.
9. Actitudes adecuadas, comprensión de las responsabilidades éticas y legales.
10. Habilidades para la toma de decisiones, análisis, razonamiento y juicio clínico.

III. Tercera dimensión: el médico como profesional.

11. El médico como proveedor de servicios en el sistema sanitario.
12. Aptitud de desarrollo personal y transferencia de habilidades.

Universidad de Barcelona, iniciado en 1994<sup>31</sup>. De igual manera, muchas universidades de Estados Unidos, Canadá, Australia e Israel también tienen definidos sus objetivos institucionales, como competencias finales en términos de resultados de aprendizaje, asumiendo a la educación basada en resultados como modelo de adecuación a las recomendaciones de la Cumbre Mundial de Educación Médica de 1993<sup>32</sup>.

Se han descrito múltiples ventajas de la educación basada en resultados: potencia la responsabilidad del alumnado haciéndolo partícipe de manera activa en su proceso de aprendizaje; permite la aplicación de metodologías didácticas distintas en función de la materia y la dinámica del grupo; obliga a diseñar de manera práctica y coherente las materias, permitiendo la distinción entre lo esencial y lo no esencial, racionalizando los recursos y proporcionando mayor cohesión en el currículum formativo; potencia el papel del profesor como especialista en el diagnóstico y prescripción del aprendizaje, agente facilitador de recursos, permitiéndole ser consciente de cuál es su contribución al conjunto del currículum y su responsabilidad en el proceso de aprendizaje. Los resultados como competencias finales del alumno determinan aquello que deben aprender los estudiantes y aquello que debe ser evaluado, además de constituir el eje de todo el proceso de aprendizaje-enseñanza<sup>33</sup>.

Así, se presentan como rasgos fundamentales de la educación basada en resultados o competencias finales<sup>34</sup>: poner el énfasis en el producto final; ayudar a diferenciar lo esencial de lo que no es esencial; determinar lo que se ha de enseñar y evaluar; permitir definir la responsabilidad del alumno, del profesor y de la institución con respecto a la sociedad; permitir establecer un diseño curricular con sentido común. Por el contrario no establece: como deben enseñar los profesores; como deben aprender los alumnos; ni presupone restricción en la metodología.

El modelo de aprendizaje basado en resultados y su aplicación curricular está sustentado en una mezcla sofisticada de teorías educativas<sup>35</sup>. Sincretismo de supuestos cognitivos y constructivista como la teoría de las inteligencias múltiples de Gardner aplicada en el modelo de los tres círculos, el currículum en espiral basado en una aproximación constructivista al aprendizaje de Dewey y Bruner<sup>36,37</sup>, con fundamentos conductistas como la teoría curricular

de Tyler y el movimiento de los objetivos instruccionales de Bloom B., Mager R. de mediados del siglo pasado<sup>38-40</sup>. Situación susceptible de ser interpretada como una expresión de incoherencia epistemológica.

Las observaciones que se le hacen, a la educación basada en resultados derivan de la preocupación ante un modelo percibido como rígido, que impone limitaciones a la planificación y a los profesores, que limita la creatividad, que orienta en forma inapropiada el dominio; y que impone demandas excesivas a los docentes en lo que se refiere a la especificación de resultados, evaluación y registros. Talbot<sup>41</sup>, en su crítica del modelo alude a sus orígenes en la sociedad industrial, a los resultados de aprendizaje definidos en términos de competencias técnicas específicas, que deben lograrse antes de que los aprendices se muevan a la próxima fase. Rees<sup>42</sup> por su parte justifica sus observaciones al modelo, usando los fundamentos y postulados de las teorías educativas que lo sustentan, reivindicando el interés que debe darse al proceso educativo, poniendo como ejemplo el aprendizaje basado en problemas. Señala que la pre-especificación de los resultados de aprendizaje en los currículos de ABP pondría a esta aproximación en condición de comprometer su mayor racionalidad, que se halla en el funcionamiento en grupo y el aprendizaje autodirigido. Reafirmando que la defensa de la importancia de los procesos de aprendizaje permanece vigente<sup>43-45</sup>. Ahora, este debate sobre el proceso y los resultados no es nuevo en la literatura educativa, hubo un interés particular en el tema en la literatura curricular del Reino Unido a mediados de la década de los años 70 del siglo pasado, siendo Stenhouse<sup>46</sup> uno de los autores más influyentes en el debate, argumentando a favor del proceso, considerando que es el análisis, la valoración y la retroalimentación de la actuación lo que mejora la consecución de las metas educativas.

Por estar motivados por la búsqueda y la conveniencia de modelos integrales que permitan abordar los retos del paradigma complejo, se acepta como lógico y razonable el planteamiento de la complementariedad de las propuestas, de los modelos y teorías educativas, considerada por autores como Pridoux<sup>47</sup>, quien hace un llamado a mantener el debate en la realidad de la educación médica contemporánea y por venir, para que los efectos de ambos, del proceso y de los resultados, puedan

aprovecharse en la efectiva educación de un profesional competente para el cuidado de la salud de nuestras poblaciones, dondequiera que se les necesite.

## REFERENCIAS

- Nolla M, Palés J, Gual A. Desarrollo de las competencias profesionales. *Educación Médica*. 2002;5(2):76-81.
- Vicedo A. Abraham Flexner, pionero de la educación médica. *Educación Médica*. 2002;5(4):163-167.
- Flexner A. Medical education in the United States and Canada. A Report to the Carnegie Foundation for the advancement of Teaching. Bulletin N° 4. Boston: Updyke, 1910.
- Pedraza V. Las facultades de medicina y la formación de los médicos. *Educación Médica*. 1999;2(2):53-60.
- Callahand D. Medical education and the goals of medicine. *Medical Teacher*. 1999;20(2):85-86.
- The Edimburgo declaration. *Medical Education*. 1988;22:481-482.
- Hart I. In memoriam. Dr. George E. Miller, 1919 – 1998. *Educación Médica*. 1999;2(2):51-52.
- Tosteson D C. New pathways in general medical education. *N Engl J Med*. 1990;322:234-238.
- Nolla M. Aprendizaje y contextos reales. *Educación Médica*. 2002;5(4):161-162.
- Schön D. La formación de los profesionales reflexivos. Barcelona: Paidós, 1992.
- Gual A. ¿Es pertinente hoy hablar de profesionalismo en ciencias de la salud? *Educación Médica*. 2002;5(2):49.
- David T, Patel L, Burdett K, Ranganchari P. Problem Based Learning Medicine. Londres: Royal Society of Medicine Press Ltd; 1999.
- Dueñas VH. El aprendizaje basado en problemas como enfoque pedagógico en la educación en salud. *Colomb Med*. 2001;32(4):189-196. [Citado 02 Mayo 2004]. Disponible en: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/Vol32No4/aprendizaje.pdf>.
- Molina O J, García G A, Pedraz M A, Antón N M. Aprendizaje basado en problemas: una alternativa al método tradicional. *Revista de la Red Estatal de Docencia Universitaria*. 2003;3(2). [Citado 03 Mayo 2005]. Disponible en: [http://www.uc3m.es/uc3m/revista/DICIEMBRE2003/Activos/pdf/ja\\_molina.pdf](http://www.uc3m.es/uc3m/revista/DICIEMBRE2003/Activos/pdf/ja_molina.pdf).
- Barrows H. The Tutorial Process. Revised. Springfield: Southern Illinois University School of Medicine; 1992.
- Barrows H. Problem-Based Learning Applied to Medical Education. Revised. Springfield: Southern Illinois University School of Medicine; 2000.
- Venturelli J. Educación médica: Nuevos enfoques, metas y métodos (Medical Education: New approaches, goals and methods). Washington, Organización Panamericana de la Salud (Pan American Health Organization): PALTEX; 1997.
- Camp G. Problem-Based Learning: A Paradigm Shift or a Passing Fad? *Medical Education Online*. 1996; 1: 2. [Citado 16 Marzo 2004]. Disponible en: <http://www.med-ed-online.org/f0000003.htm#f0000003>.
- Norman G, Schmidt H. The psychological basis of problem-based learning: A review of the evidence. *Medical Education*. 1992;67(9):557-565.
- Schmidt H. Problem-based learning: Rationale and description. *Medical Education*. 1983;17:11-16.
- Walton H, Matthews M. Essentials of problem-based learning. *Medical Education*. 1989;23:542-558.
- Epstein R. Learning from the problems of problem-based learning. *BMC Medical Education* 2004;4:1. [Citado 23 Junio 2004]. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1472-6920/4/1>.
- Harden R, Crosby J, Davis M, PW Howie P, Struthers A. Task-based learning: The answer to integration and problem based learning in the clinical years. *Medical Education*. 2000;34:391-397.
- Harden RM, Crosby JR, Davis MH. AMEE Guide No. 14: Outcome-based education: Part 1- An introduction to outcome-based education. *Medical Teacher*. 1999;21(1):7-14.
- Harden R, Crosby J, Davis M, Friedman M. AMEE Guide No. 14: Outcome-based education: Part 5 - From competency to meta-competency: A model for the specification of learning outcomes. *Medical Teacher*. 1999;21(6):548-552.
- Simpson J, Furnace J, Crosby J, Cumming A, Evans P, Friedman Ben David M. The Scottish doctor learning outcomes for the medical undergraduate in Scotland: A foundation for competent and reflective practitioners. *Medical Teacher*. 2002;24(2):136-143.
- Gardner H. Inteligencias múltiples. Barcelona: Paidós, 1995.
- Palés J. La educación médica basada en las competencias finales del estudiante. *Educación Médica*. 2001;4(2):1.
- Pérez J, Vallés A, Caseras X, Gual A. Competencias profesionales que han de adquirir los licenciados en medicina durante los estudios de pregrado. *Educación*

- Médica. 1999;2:80-88.
30. Palés J, Vallés A, Cardellach F, Gomar C, Estrach M, Cots J. Habilidades y procedimientos clínicos básicos a adquirir por los estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona. *Educación Médica*. 2001;4(2):73-81.
  31. Palés J. Análisis del proceso de implementación de los nuevos planes de estudio de la licenciatura de medicina. *Educación Médica*. 1999;2(3):102-104.
  32. World Federation Medical Education. Proceedings of the World Summit on Medical Education. *Medical Education*. 1994;28(Suppl 1):1-171.
  33. Falcó A. Sobre la competencia profesional y la competencia del estudiante de enfermería. *Educación Médica*. 2004;7(1):42-45.
  34. Páles J, Gual A. Recursos educativos en ciencias de la salud. *Educación Médica*. 2004;7(Suppl 1):4-9.
  35. Davis M, Harden R. Planning and implementing an undergraduate medical curriculum: The lessons learned. *Medical Teacher*. 2003;25(6):596-608.
  36. Dewey J. La busca de la certeza: un estudio de la relación entre el conocimiento y la acción. México: Fondo de Cultura Económica; 1952.
  37. Bruner J. Actos de significado: Más allá de la revolución cognitiva. Madrid: Alianza Editorial; 2002.
  38. Tyler R W. Principios básicos del currículo. Buenos Aires: Troquel; 1986.
  39. Brady L. Outcome based education: Resurrecting the objectives debate. *New Education*. 1994;16(2):69-75.
  40. Harden R. Learning outcomes and instructional objectives: Is there a difference? *Medical Teacher*. 2002;24(2):151-155.
  41. Talbot M. Monkey see, monkey do: A critique of the competency model in graduate medical education. *Med Educ*. 2004;38:587-592.
  42. Rees C. The problem with outcomes-based curricula in medical education: Insights from educational theory. *Med Educ*. 2004;38:593-598.
  43. Colliver J. Effectiveness of problem-based learning curricula. *Acad Med*. 2000;200(75):259-266.
  44. Albanese M, Mitchell S. Problem-based learning: A review of literature on its outcomes and implementation issues. *Acad Med*. 1993;68:52-81.
  45. Vernon D, Blake R. Does problem-based learning work? A meta-analysis of evaluative research. *Acad Med*. 1993;68:550-563.
  46. Stenhouse L. Investigación y desarrollo del curriculum. Madrid: Morata; 1998.
  47. Prideaux D. Clarity of outcomes in medical education: Do we know if it really makes a difference? *Medical Education*. 2004;38:580-581.

## El péptido natriurético auricular y el Doppler braquial como marcadores de disfunción endotelial\*

José Miguel Velasco\*\*, Víctor Balducci\*\*

### RESUMEN

**Introducción:** La disfunción endotelial es muy frecuente y de severas consecuencias en pacientes con enfermedad cardiovascular, por lo cual su diagnóstico es de gran importancia médica. **Objetivos:** Con el fin de estudiar la función endotelial se determinaron valores de péptido natriurético auricular y se realizó ecosonograma Doppler braquial en un grupo de sujetos. **Métodos:** Se realizó una investigación tipo estudio de casos con comparaciones intergrupales de 20 pacientes con factores de riesgo cardiovascular y 10 sin ellos, sin discriminación de géneros, con edades comprendidas entre 30 y 40 años de edad. Los factores de riesgo tomados en cuenta en nuestro estudio fueron: dislipidemia, obesidad, tabaquismo, elevación de la PCR, y diabetes; incluyendo aquellos que presentaron 3 o más de estos factores. **Resultados:** La edad promedio fue de  $35 \pm 3,0$  años en el grupo de casos y  $32,1 \pm 1,8$  en el control, con una P significativa de 0,01. La relación hombre-mujer fue 3:1 en el grupo de casos y 1:1 en los controles. En cuanto a los valores de péptido natriurético auricular se obtuvo un 45 % de niveles elevados o alterados en los pacientes con factores de riesgo y 55 % en los pacientes control, con una P 0,24, resultando no significativa. También realizamos la comparación del eco Doppler braquial en ambos grupos, evidenciando un 90 % de resultados alterados en los pacientes con factores de riesgo, con una P 0,001 con una alta significancia estadística, en relación a un 10 % en los controles. **Conclusiones:** El péptido natriurético auricular no demostró ser un método útil en la evaluación de la función endotelial, mientras que el

eco Doppler braquial fue el método no invasivo más eficaz en la determinación de disfunción endotelial.

**Palabras clave:** Disfunción endotelial. Péptido natriurético auricular. Eco Doppler braquial.

### ABSTRACT

**Background:** In patients with cardiovascular diseases endothelial dysfunction is frequent and has severe medical consequences; for this reason the diagnosis is of great importance. **Objectives:** To study endothelial function through the measurement of Atrial Natriuretic Peptide (PNB) and Doppler of the brachial artery in a sample of 30 patients. **Methods:** We did a case study comparing two groups of patients of both genders, between 30 and 40 years-old with and without cardiovascular risk factors. The risk factors were: dyslipidemia, obesity, smoking, high PCR and diabetes. **Results:** PNB was high in 45 % of patients with risk factors and 55 % of those who did not carry them ( $P=0.24$ , non significant). Brachial Doppler was abnormal in 90 % of patients with cardiovascular risk factors ( $P=0.001$ , highly significant). **Conclusions:** Echo Doppler of the brachial artery was in this study the best non invasive diagnostic method to assess endothelial dysfunction, while PNB was not a useful method for this purpose.

**Key words:** Endothelial dysfunction. Natriuretic atrial peptide. Brachial echo Doppler.

\* Trabajo Especial de Investigación presentado en las Jornadas de Egresandos de Medicina Interna de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna Noviembre 2006.

\*\* Posgrado de Medicina Interna del Hospital General del Oeste "Dr. José Gregorio Hernández" Los Magallanes, Caracas, Venezuela.

### INTRODUCCIÓN

En los últimos años ha existido un cambio importante en el conocimiento sobre el papel que desempeña el



endotelio vascular en la regulación cardiovascular<sup>1</sup>.

Las células endoteliales, además del factor relajante derivado del endotelio (EDRF), también conocido como óxido nítrico (ON), producen otras sustancias vasodilatadoras como la prostaciclina y bradisininas, las cuales a su vez son causantes de otras sustancias con actividad vasoconstrictora como la endotelina<sup>1</sup>. Otras funciones en las que interviene el endotelio es en el proceso de angiogénesis, mediante la formación de factores de crecimiento que estimulan la proliferación del músculo liso, regula la permeabilidad capilar, secreta sustancias causantes de agregación y adhesión de las plaquetas y de atracción de monocitos a la pared vascular, actúa como mediador de factores de la coagulación y finalmente interviene en el mecanismo de respuesta del sistema inmunitario<sup>2,4</sup>.

La disfunción endotelial representa la pérdida de la capacidad del endotelio para modular el comportamiento fisiológico del lecho vascular, además de constituir un episodio temprano de aterosclerosis, que precede a la formación de la placa de ateroma<sup>4</sup>.

En 1984 fue descubierto el factor natriurético auricular o péptido natriurético auricular (PNA), una hormona peptídica sintetizada en las células musculares de la aurícula, que participa en la homeostasis hidrosalina y cuyo principal estímulo es la distensión de la aurícula derecha por sobrecarga de volumen; también se ha documentado su síntesis en otros órganos, pero en menor cantidad<sup>5</sup>.

El endotelio capilar es la estructura inmunológica más grande del organismo humano, pesa más que el hígado, mide más de 1 500 m<sup>2</sup> y es el órgano más importante, en peso, de la economía humana regulando el tránsito de 7 200 L diarios de sangre, permitiendo la salida del 0,05 % de líquidos hacia los tejidos vecinos. La célula endotelial, por tapizar el compartimiento vascular, debe considerarse como una célula sanguínea<sup>6</sup>.

El endotelio por su localización estratégica, su funcionamiento complejo y multifacético, se considera actualmente como un órgano vital para el organismo animal. Interviene en procesos de salud y enfermedad. La célula endotelial sintetiza, almacena y libera diferentes moléculas que cumplen funciones autocrinas, paracrinas y endocrinas. El recubrimiento endotelial ostenta diferentes

receptores que le permiten captar señales físicas, químicas, hormonales e inmunológicas que lo integran en el complejo psico-neuro-inmuno-endocrino del humano<sup>6</sup>. Por ello se le considera una paraneurona perteneciente al sistema neuroendocrino difuso.

La célula endotelial juega un papel importante en la regulación de la permeabilidad capilar, metabolismo de las lipoproteínas y envejecimiento tisular. Una de las características más sorprendentes del recubrimiento endotelial, es su capacidad de mantener la sangre en estado líquido aún en contacto prolongado con la pared vascular<sup>6,16</sup>; además tiene varias funciones esenciales para la salud, que se ejercen en su mayoría a través de mediadores químicos, la más conocida es el mantenimiento del tono vascular dilatado en la proporción exacta para conservar la presión arterial en valores normales y permitir la perfusión tisular<sup>7</sup>.

La disfunción endotelial está asociada con diversas manifestaciones de la patología cardiovascular. Interviene en la génesis de la hipertensión arterial (HTA), insuficiencia cardíaca (ICC) y la enfermedad coronaria, lo que convierte al endotelio en un objetivo estratégico para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular<sup>6</sup>.

Una de las características principales de los seres vivos es su capacidad para ajustarse a las condiciones del medio externo, a esta característica se la llama plasticidad y es vital para las células, ya que de no existir, sus posibilidades de sobrevivir serían muy escasas. El endotelio es el órgano que mejor ejemplifica estas características, teniendo la capacidad de 'percibir', escuchar o sentir los cambios que se producen y responder a ellos por medio de respuestas del sistema nervioso endocrino, el cual capta cambios del medio externo, ajusta el medio interno y permite la acción de cada célula de forma tal que la respuesta global se integre<sup>7</sup>.

La modulación del tono se establece por la interacción entre sustancias constrictoras, como la angiotensina II y la endotelina, y sustancias dilatadoras como el PNA y el EDRF u óxido nítrico. A este nivel del proceso regulador del tono, es el endotelio vascular la estructura encargada de intervenir activamente<sup>8</sup>.

Además de estas propiedades vinculadas con la

regulación del tono vascular, la situación estratégica del endotelio está ligada al constante mantenimiento de otros procesos homeostáticos que incluyen el equilibrio de factores procoagulantes y anticoagulantes, mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios, así como también estimuladores e inhibidores del crecimiento celular<sup>8</sup>.

Dado este conjunto de características, es fácil asumir el importante rol que juega el endotelio para la mantención de tan variados y delicados equilibrios. La pérdida de la función endotelial representa así un significativo riesgo de perturbación de la vasculatura<sup>8</sup>.

Hasta el momento se conoce la existencia de 3 tipos de péptidos natriuréticos: el péptido natriurético tipo A, que es liberado desde las aurículas en respuesta al aumento de la tensión parietal; el tipo B, es liberado a partir del aumento de la tensión parietal del ventrículo como consecuencia de la distensión del ventrículo y el tipo C, es una respuesta endotelial consecuencia de la dilatación endotelial. Este es un mecanismo merced al cual las vesículas intracelulares se generan por transcripción genética y se vuelcan en la circulación, lo que produce aumento de la natriuresis, disminuye la resistencia vascular periférica, suprime la activación del eje renina-angiotensina y suspende la activación de las endotelinas. Entonces, por una parte está la hiperactividad adrenérgica y la del eje renina-angiotensina aldosterona (SRAA) y por otra parte, por un mecanismo homeostático, aumentan las hormonas natriuréticas y vasodilatadores, en un intento de compensar la situación hemodinámica<sup>9</sup>.

La intensidad de la liberación del péptido natriurético es directamente proporcional a la dilatación y al estiramiento y la concentración sérica de estos, es de gran valor en el diagnóstico, pronóstico de progresión de enfermedad y de muerte súbita de los pacientes, así como también en la evaluación del resultado terapéutico, el cual se puede determinar por la disminución de su concentración sérica<sup>9</sup>.

Los péptidos natriuréticos ejercen sus efectos biológicos ligándose a receptores específicos en las superficies celulares endoteliales, epiteliales y en las células vasculares musculares lisas. El PNA y el PNB se unen a un receptor ligado a la guanilil ciclasa, el receptor RPN-A; mientras que el PNC o endotelial se une a otro receptor ligado a la guanilil

ciclasa, el receptor RPN-B. Los tres péptidos son removidos ("cleared") de la circulación por el receptor RPN-C y degradados por la enzima endopeptidasa neutra (EPN), ambos receptores y enzima, están ampliamente expresados en riñones, pulmones, y pared vascular. Los receptores RPN-A, RPN-B y RPN-C, actuando a través de la guanosina trifosfato (GTP) incrementan la generación del GMP cíclico (GMPc), siendo esta sustancia la responsable del efecto natriurético, de la vasodilatación arterial y venosa al abrir los canales de potasio y facilitar la hiperpolarización vascular, así como, de la inhibición del SRAA y de la liberación de endotelina, de la inhibición del crecimiento de las células vasculares musculares lisas y endoteliales y, del efecto anti-mitogénico. La vía del GTP también activa a la adenosina tri-fosfato (ATP) aumentando así el contenido intracelular del AMPcíclico (AMPc) facilitando así la vasorrelajación. Por otro lado, el ON no usa la vía del GTP, sino la de receptores unidos a guanilato ciclasa soluble (M), incrementando por esta vía la generación de GMPc. El sistema de los péptidos natriuréticos y del ON, pueden considerarse como un mecanismo dual de vías humorales que activan la generación de GMPc. Este concepto se confirma al observarse que el incremento del flujo sanguíneo producido en el antebrazo por el PNA, se reduce al bloquearse la producción del ON. En contraste, el efecto de la angiotensina II y de la endotelina incrementa la actividad de la fosfodiesterasa (FDE), enzima que produce disminución del GMPc y AMPc y en consecuencia dá lugar a efectos contrarios y competitivos con los de los péptidos natriuréticos. Aunque el incremento en los péptidos natriuréticos circulantes puede prevenir la retención de agua y sodio, la ICC progresiva se asocia a una relativa reducción en la producción del PNA en asociación con el fenómeno de escape del SRAA, conduciendo a un aumento en la retención de agua y sodio<sup>10</sup>.

Esta hormona es capaz de actuar para corregir los trastornos de volumen corporal y de la presión arterial, a través de una potente acción diurética y un efecto vasodilatador. Se ha obtenido evidencia que al activar a las células musculares con estos factores natriuréticos auriculares, se induce un claro aumento en los valores de GMP-cíclico y al introducir GMP cíclico exógeno a las células, se producían los mismos efectos que los que causaba el péptido natriurético auricular<sup>11,12</sup>.

La función endotelial ha sido mayormente evaluada como alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio, en parte basado sobre la presunción de que la vasoconstricción endotelio-dependiente, representa un marcador sustituto de otras funciones importantes del endotelio<sup>13</sup>.

Además, numerosos estudios han evaluado ahora la movilización, organización y función de células progenitoras endoteliales. Importantemente, la mayoría de los riesgos cardiovasculares son asociados a alteración de las células progenitoras endoteliales *in vitro*, que pueden resultar en reducción de la capacidad de reendotelización y revascularización en estos pacientes<sup>13</sup>.

La disfunción endotelial puede promover no solamente la inflamación, sino al contrario, la inflamación sistémica puede inducir disfunción endotelial. Esto ha sido convincentemente demostrado en un reciente estudio a gran escala con 600 niños con infección aguda, quienes tuvieron una sustancial alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio durante infecciones agudas.

La asociación de infecciones agudas con disfunción endotelial, puede explicar en parte la reciente observación del incremento sustancial de los eventos cardiovasculares con las infecciones respiratorias e urinarias agudas. Más aún, la inflamación inducida por la disfunción endotelial puede proveer, al menos en parte, una explicación para las recientes observaciones de pacientes con artritis reumatoide, una enfermedad inflamatoria sistémica, con un marcado incremento del riesgo de eventos cardiovasculares<sup>13</sup>.

Desde las primeras evaluaciones del rol del endotelio sobre la enfermedad cardiovascular, existían antecedentes del efecto vasodilatador producido por la acetilcolina en anillos aórticos de conejo con endotelio indemne, mientras que en ausencia de endotelio, se observaba un efecto vasoconstrictor. Además se había evidenciado que un gran número de vasodilatadores arteriales, incluyendo los agonistas colinérgicos muscarínicos como acetilcolina, ejercían su acción a través de la liberación de EDRF. En arterias coronarias de sujetos portadores de arteriosclerosis, se demostró la existencia de vasoconstricción paradójica secundaria a acetilcolina. Esta alteración sugiere por primera

vez que existe una disfunción endotelial, capaz de sobrepasar cualquier equilibrio entre sistemas constrictores y dilatadores, que normalmente influyen sobre las arterias coronarias<sup>14</sup>.

Actualmente se define la disfunción endotelial como la imposibilidad del vaso sanguíneo de aumentar su diámetro en respuesta a un estímulo conocido, ocasionado por una insuficiente generación de agentes vasodilatadores en el endotelio.

La disfunción endotelial puede ser evaluada clínicamente a través de mediciones de vasodilatación dependiente del endotelio, y también por marcadores plasmáticos como endotelina 1, factor de von Willebrand, trombomodulina y moléculas de adhesión de los monocitos. Sin embargo, ninguno de ellos, por sí solo, logra reflejar la indemnidad de la función endotelial. Hasta ahora, la evaluación más eficaz de la función endotelial se logra a través de la respuesta vasodilatadora a un estímulo farmacológico o mecánico<sup>14</sup>.

En las primeras evaluaciones de la función endotelial se estudió la dilatación de las arterias coronarias inducida por el dipiridamol en pacientes portadores de angina microvascular, en los que se determinó la existencia de la respuesta vasodilatadora. La evaluación de la respuesta a la isquemia en la arteria braquial de estos sujetos, también mostró una respuesta alterada, observando correlación en el deterioro de la respuesta en ambos territorios<sup>14</sup>.

Actualmente se dispone de un método no invasivo utilizando ultrasonido de alta resolución, para medir la dilatación mediada por flujo en la arteria braquial. Anderson y col., estudiaron a 50 pacientes sometidos a cateterización en los que se comparó la respuesta vasodilatadora coronaria a la acetilcolina con el cambio en el diámetro en la arteria braquial en respuesta a hiperemia (a través de *stress* tangencial), estableciendo una correlación entre la prueba invasiva y la no invasiva. Los mejores predictores de una reducción de la respuesta vasodilatadora en la arteria braquial fueron la disfunción endotelial en coronarias y la presencia de cardiopatía coronaria, lo que demostró la validez del método no invasivo en pacientes con riesgo coronario<sup>14</sup>.

En nuestra investigación planteamos determinar la medición del péptido natriurético auricular como otro marcador de disfunción endotelial y su utilidad

---

---

## PÉPTIDO NATRIURÉTICO AURICULAR

como técnica no invasiva en el estudio de esta patología. Los valores de péptido natriurético auricular se encuentran elevados en los pacientes con disfunción endotelial.

### Objetivos

Evaluar la utilidad del péptido natriurético auricular y del Doppler braquial como maracadores de disfunción endotelial.

- Definir las características clínicas y demográficas de los pacientes.
- Determinar los valores basales de péptido natriurético auricular en los pacientes y controles.
- Comparar los valores de péptido natriurético auricular en los pacientes casos y controles.
- Realizar Eco Doppler braquial a los pacientes casos y control.

### PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudiaron 30 pacientes, de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 30 y 40 años de edad, los cuales fueron divididos en 2 grupos:

1. Con factores de riesgo cardiovascular.
2. Sin factores de riesgo cardiovascular.

Se diseñó una investigación tipo estudio de casos con comparaciones intergrupales de pacientes con factores de riesgo cardiovascular, a los cuales se realizó determinación del péptido natriurético auricular y ecosonografía Doppler de la arteria braquial, para determinar disfunción endotelial.

### Criterios de inclusión

- Grupo I: Casos
- Pacientes que presentaran tres o más de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo, dislipidemia, elevación de la PCR, obesidad, diabetes.

- Grupo 2: Control
- Pacientes sin factores de riesgo cardiovascular.

### Criterios de exclusión para ambos grupos

- Pacientes con cardiopatía isquémica demostrada.
- Pacientes con HTA e insuficiencia cardíaca.
- Pacientes con insuficiencia renal.
- Pacientes en tratamiento con estatinas y/o anti-inflamatorios no esteroideos.
- Pacientes psiquiátricos.

Se incluyeron 20 pacientes en el grupo de casos y 10 pacientes, en el grupo control. Estos datos se obtuvieron a través de una encuesta dirigida, que evaluó los antecedentes personales y familiares de cada individuo, hábitos psicobiológicos, examen funcional por sistemas y examen físico. Posteriormente se realizaron los siguientes exámenes: niveles de colesterol, triglicéridos, HDL, VLDL, y LDL, también PCR cuantitativa. Para la determinación del péptido natriurético auricular se procedió a la toma de muestra de sangre (6 cm<sup>3</sup>) a cada paciente, para determinar los valores de péptido natriurético Pro – BNP, en ambos grupos de pacientes. Para la realización de la ultrasonografía Doppler de la arteria braquial se preparó al paciente, indicándole evitar la ingesta de comidas grasas en la noche previa al estudio, tener 8 horas de ayunas y no fumar antes del examen. Las mediciones se realizaron en una habitación con temperatura controlada a 22° C, en reposo, entre las 8:00 y las 10:00 am. El brazo no dominante del sujeto permaneció extendido e inmovilizado para permitir acceso a la arteria braquial con el transductor. La imagen de la arteria braquial se registró utilizando un transductor lineal con una frecuencia de 7,5 MHz. (GAIA 8800 – MT, Medison, Seúl, Korea). La imagen de la arteria braquial se obtiene 3 a 7 cm por encima del pliegue antecubital, captando una vista longitudinal de la arteria en un segmento de aproximadamente 5 cm. La ganancia del equipo se ajusta para obtener óptima delineación de la pared arterial (interfaz). Las mediciones se coordinan al final de la diástole. Se evalúa el porcentaje de

cambio en el diámetro arterial con respecto al diámetro basal (promedio de dos mediciones). También se toman mediciones de la íntima del vaso y el flujo de sangre a través del mismo. Luego de la determinación del diámetro basal de la arteria, se coloca un manguito de presión por debajo del nivel donde se coloca el transductor y se aplica una presión de 200 mmHg por 5 min, para luego soltar rápidamente la oclusión. Al minuto de liberada la oclusión, se realizan varias mediciones del diámetro arterial observando la dilatación en respuesta a la hiperemia, tomando como alterado aquellos en los cuales la dilatación no supere el 6 % del valor de base y no existan modificaciones en el flujo. Las mediciones del diámetro arterial se obtienen a partir del análisis del registro digital de la imagen. Durante cada etapa del procedimiento se registra el pulso y presión arterial del sujeto.

Una vez evaluadas todas las variables, se procedió a incluir los datos usando el programa SPSS 11.0 para Windows. Se calculó la media y desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las variables nominales, su frecuencia y porcentaje. Para los contrastes de las variaciones continuas se usó la prueba "t" de Student para muestras independientes; los contrastes de las variables nominales se basaron en la prueba Chi-cuadrado de Pearson con correlación de Yates y en la prueba exacta de Fisher. Se consideró un valor significativo si  $P \leq 0,05$  y altamente significativo si  $P \leq 0,01$ .

## RESULTADOS

Se analizaron 30 pacientes, 20 del grupo de casos y 10 en los controles. Las características generales de los pacientes evaluados se describen en la Tabla 1. La edad promedio fue de  $35 \pm 3,0$  en el grupo de casos y de  $32,1 \pm 1,8$  años, con una P estadísticamente significativa,  $P 0,01$ . Con respecto a el sexo, en el grupo casos, los hombres representan el 75 % del total y el grupo control estuvo compuesto por 50 % de cada sexo.

En cuanto a los factores de riesgo se observó que las P correspondientes a la comparación de los factores de riesgo dislipidemia y diabetes entre los pacientes y controles fueron estadísticamente significativas, no así con el resto de comparaciones, particularmente con la elevación de la PCR y la obesidad, como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 1

Características de los pacientes según grupo

Variables	Casos		Controles		P
	n	%	n	%	
Edad	$35,0 \pm 3,0$		$32,1 \pm 1,8$		0,011
Sexo					0,231
Masculino	15	75,0	5	50,0	
Femenino	5	25,0	5	50,0	

Edad expresada como media  $\pm$  desviación estándar

Tabla 2

Comparación de los factores de riesgo cardiovascular según los grupos

Variables	Casos		Controles		P
	n	%	n	%	
Tabaco	12	60,0	3	30,0	0,245
Dislipidemia	14	70,0	0	0,0	0,001
Elevación de la PCR	7	35,0	0	0,0	0,093
Obesidad	12	60,0	4	40,0	0,518
Diabetes	20	100,0	0	0,0	0,001

Contrastes entre grupos basados en prueba de corrección por continuidad.

Se realizó la comparación de los resultados del Eco Doppler en ambos grupos, evidenciando que el 90 % de los pacientes del grupo con factores de riesgo presentaron alteraciones en el mismo, con una  $P = 0,001$ , dato estadísticamente significativo, mostrado en la Tabla 3.

Tabla 3

Comparación del ecosonograma Doppler según los grupos

Ecosonograma Doppler	Casos		Controles	
	n	%	n	%
Alterado	18	90,0	1	10,0
Normal	2	10,0	9	90,0
Total	20	100,0	10	0,0

P exacta de Fisher = 0,001

## PÉPTIDO NATRIURÉTICO AURICULAR

Al relacionar los valores obtenidos de péptido natriurético auricular en cada grupo de estudio, se observó que el 45 % de los pacientes del grupo de casos tenía elevación o alteración de los valores y el restante 55 % tuvo valores normales, con una P de 0,24, no significativa estadísticamente. Mientras que en el grupo control el 80 % de los pacientes obtuvo valores normales. Tabla 4.

Tabla 4

Comparación del péptido natriurético según los grupos

Péptido natriurético	Casos		Controles	
	n	%	n	%
Alterado	9	45,0	2	20,0
Normal	11	55,0	8	80,0
Total	20	100,0	10	100,0
P exacta de Fisher = 0,246				

## DISCUSIÓN

Hace un par de décadas, el endotelio era considerado como una capa de células que sólo cumplía labores de revestimiento interno de los vasos sanguíneos. En los últimos años la investigación ha revelado que posee una variedad extraordinaria de funciones sobre el control del tono arterial, fibrinólisis, coagulación, y crecimiento vascular<sup>1,2</sup>.

Recientemente, la alteración de dichas funciones o disfunción endotelial, ha sido implicada en la génesis de la arteriosclerosis e isquemia miocárdica, como es referido en "Los péptidos natriuréticos y su efecto cardiovascular" por diversos autores<sup>7,8</sup>. La evidencia de que esta condición es reversible y por ende sus complicaciones, retardando la progresión de la arteriosclerosis y eventos cardiovasculares, estimula el interés en su estudio, tal y como lo manifiestan Iribara y col.<sup>14</sup>.

Existen en la actualidad estudios para evaluar la función endotelial, muchos de ellos, invasivos y pueden traer riesgos y complicaciones para el

paciente; además, son difíciles de repetir en forma seriada lo que dificulta su utilidad. Existen también métodos no invasivos, como la medición de vasodilatación dependiente del endotelio, y de marcadores plasmáticos; sin embargo, ninguno de ellos por sí solo logra reflejar la indemnidad de la función endotelial. Hasta ahora la evaluación más eficaz de la función endotelial se logra a través de la respuesta vasodilatadora a un estímulo farmacológico o mecánico<sup>14</sup>.

La ausencia de una evaluación eficaz, llevó al planteamiento de esta investigación, evaluando la indemnidad del endotelio por un método conocido como ultrasonido Doppler braquial y comparando los valores basales de péptido natriurético auricular en un grupo de pacientes, que hipotéticamente no tendrían disfunción endotelial, contra uno que sí lo tendría. De esta manera, estaríamos realizando una proposición de evaluación sencilla y escasamente invasiva de la función endotelial.

En cuanto a las características de la muestra encontramos que la edad promedio fue de  $35 \pm 3,0$  en el grupo de casos y  $32,1 \pm 1,8$  en el control, con una P 0,01 estadísticamente significativa, y una relación hombre-mujer 3:1 en los casos y 1:1 los controles.

Del grupo de pacientes con factores de riesgo cardiovascular, el 45 % presentó elevación de los valores de péptido natriurético auricular, siendo no significativo estadísticamente. Por otro lado, el 80 % de los pacientes sin factores de riesgo, tuvo valores normales de dicho péptido. A pesar de que la evaluación estadística reveló ausencia de relación significativa (P 0,24), encontramos una gran frecuencia de normalidad en el grupo sin factores de riesgo, señalando asociación clínica, pero sin relevancia estadística. Esto señala la probabilidad de evaluar mejores puntos de corte en nuevas investigaciones, para su aplicación como marcador de disfunción endotelial. De lo anteriormente expuesto podemos deducir que el péptido natriurético auricular no representa un estudio concluyente en la determinación de disfunción endotelial. Debemos comentar que no se encontraron investigaciones en los que se evaluara el péptido natriurético como un marcador de la función endotelial.

El 90 % de los pacientes del grupo con factores de riesgo cardiovascular, presentó alteraciones

ultrasonográfica de la arteria braquial, siendo este resultado estadísticamente significativo, lo que coincide con las observaciones de Ibarra y col. y Kook y col.<sup>14,15</sup>. Al evaluar el eco Doppler braquial del grupo sin factores de riesgo cardiovascular, encontramos que el 90 % tuvo resultados normales. De tal manera, que se impone la necesidad de implementar en la práctica clínica la evaluación de la disfunción endotelial a través de un método económico, no invasivo y eficaz como lo significa el eco Doppler braquial.

De las variables tomadas en cuenta para la inclusión de los pacientes en el grupo con factores de riesgo cardiovascular, se encontró que la dislipidemia y la diabetes, representaron parámetros estadísticamente significativos en relación con la presencia de alteraciones en el Eco Doppler, lo que podría explicarse por la relación existente entre estas patologías como lo mencionan Landmesser y col.<sup>7</sup>, quienes señalan la gran relevancia de la disfunción endotelial en los pacientes portadores de estas condiciones clínicas.

La PCR ultrasensible ha sido señalada como un indicador de disfunción endotelial por otros autores<sup>1</sup>. En esta investigación no se encontró relación estadísticamente significativa; sin embargo, la totalidad del grupo control tuvo este parámetro dentro de límites normales. La probabilidad de ausencia de significancia estadística, pudo relacionarse con el tamaño de la muestra y la asociación con el azar. Sería importante, reevaluar esta asociación con una muestra mayor y con el péptido natriurético auricular, para definir alguna asociación entre estos valores.

La obesidad, no tuvo relación estadística y la frecuencia fue elevada en ambos grupos. La obesidad suele ser uno de los factores de riesgo más prevalentes en la sociedad contemporánea. Es por ello que definir la posibilidad de marcadores precoces de disfunción endotelial, es muy importante para la evaluación a largo plazo de este grupo de pacientes. Conocer los valores en el tiempo del péptido natriurético auricular, en esta población, permitiría conocer el comportamiento del mismo y evaluar la posibilidad de marcador de disfunción endotelial, dibujando la historia natural de la enfermedad y podría facilitar la intervención médica en cuanto a prevención secundaria de forma más eficaz.

El péptido natriurético auricular, ha sido evaluado

en varias áreas de la medicina contemporánea. Su utilidad ha sido limitada y experiencias regionales han permitido conocer su utilidad en áreas como insuficiencia cardíaca<sup>17</sup>. Nuestra investigación no permitió demostrar su utilidad en cuanto a la disfunción endotelial; sin embargo, planteamos la posibilidad de rediseñar puntos de corte nuevos que permitan un mejor abordaje de esta molécula como marcador de disfunción endotelial.

### Conclusiones

1. El Eco Doppler braquial demostró ser el método de estudio no invasivo más eficaz en la determinación de disfunción endotelial.
2. En este estudio, el péptido natriurético auricular no demostró ser un método útil en la evaluación de la función endotelial.
3. Dislipidemia y diabetes fueron los factores de riesgo cardiovascular, cuya relación fue significativa en el grupo de pacientes, en nuestro estudio.

### Recomendaciones

1. El eco Doppler braquial debe ser realizado en pacientes diabéticos para determinar la presencia o no de disfunción endotelial.
2. El eco Doppler braquial es un método reproducible, que debe ser utilizado en la evaluación periódica de la función endotelial.
3. Los pacientes con dislipidemia y diabetes deben ser objeto de evaluación de disfunción endotelial
4. Evaluar nuevos puntos de corte para la evaluación del péptido natriurético auricular como marcador de disfunción endotelial.

### REFERENCIAS

1. Grass P, Aird W. "The Endothelium and Thrombosis". Serum Tromb Hemost. 2000;26:463-467.
2. Valenzuela G. Vasodilatación de la arteria humeral dependiente del endotelio y su relación con factores de riesgo cardiovascular. Rev Peruana Cardiol. 2004;19-28.

---

---

## PÉPTIDO NATRIURÉTICO AURICULAR

3. Campuzano R, Moya L, García A, et al. Asociación de la disfunción endotelial y el grosor mediointimal carotideo con los factores de riesgo coronario en pacientes sin evidencia clínica de aterosclerosis. *Sociedad Española de Cardiología*, 2003;56:05.
4. Opuril S, Zaman A, Calhorin D. A. Pathogenesis of Hypertension. *Ann Intern Med*. 2003;135:761-777.
5. Wilteles R, Matsuda N, Fowler M. B. Type B Natriuretic Peptide is Effective Therapy before Care. *Ann Int Med*. 2004;141:895.
6. Gamboa R, Vivas P. Los péptidos natriuréticos y su efecto cardiovascular. *Rev Peruana Cardiol*. 2002;28:1.
7. Landmesser U. Endotelial dysfunction in hypercholesterolemia. Mechanism, pathophysiological importance, and therapeutic interventions. *Sem Tromb Hemost*. 2000;26:529-538.
8. Fasce E. Disfunción endotelial e hipertensión 2003.
9. Martínez J. Péptido natriurético predictor de insuficiencia cardíaca. 2002.
10. Chen H, Jainchbury J, et al. The natriuretic peptide system in experimental heart failure. Subcutaneous brain natriuretic peptide and acute vasopectid inhibition. *Circulation*. 2002;105:999-1003.
11. Wang T, Levy D, Benjamin E, Varan R. The Epidemiology of asymptomatic left ventricular – Systolic dysfunction implications for screening. *Ann Intern Med*. 2003;138:907-916.
12. Mark D B, Felker GM, B. Type B Natriuretic Peptide. A Biomarker for all seasons. *N Engl J Med*. 2004;350:718-720.
13. Landmesser U, Drexler H. The clinical significance of endothelial dysfunction. *Curr Opin Cardiol*. 2005;20:547-551.
14. Irribarra V, Germain A, Cuevas A, et al. Disfunción endotelial como alteración primaria en las patologías vasculares. *Rev Med Chile*. 2000;128(6):659-670.
15. Kook H, Itoh H, Choi B. S, et al. Physiological concentrations of atrial regeneration in vitro. *Ann Heart Circulatory Physiology*. 2003;284:1388-1397.
16. López G, Luís E. Endotelio al Día. *Rev Med Intern*. 2000:164-176.
17. De Freitas CD, Torres D, Esenfeld-Sekler E. El péptido natriurético tipo B como marcador pronóstico de insuficiencia cardíaca en pacientes con síndrome coronario agudo. *Med Interna (Caracas)*. 2005;21:185-192.



## Determinación de niveles de adiponectina en pacientes con síndrome metabólico y su correlación con el HOMA

Marcos M. Lima, Gabriel A. López, Abigail Marin, Francisco J. Rosa

### RESUMEN

**Objetivo:** Determinar los niveles de adiponectina en pacientes con síndrome metabólico y su correlación con el fenómeno de insulino resistencia. **Métodos:** Estudio experimental, de tipo transversal, comparativo casos – controles, que determinó la prevalencia de síndrome metabólico en una muestra de 70 pacientes masculinos escogidos al azar, que acudieron a la consulta externa de medicina vial en Ciudad Bolívar con edades entre 25 – 65 años; también se determinaron los niveles de adiponectina en plasma de dicha población y se evaluó en ellos la resistencia a la insulina mediante el método Homeostasis Model Assessment. **Resultados:** De los 70 pacientes masculinos elegidos como muestra, 30 de ellos (42,85 %), cumplían con al menos 3 de los 5 criterios de inclusión de la ATP III para ser catalogados con síndrome metabólico. Se determinó la concentración plasmática de adiponectina y se encontró que era de  $10,45 \pm 2,14$  ng/mL, a diferencia de los pacientes control los cuales presentaron una concentración plasmática de  $70 \pm 3,20$  ng/mL observándose diferencias significativas entre ambos grupos ( $P < 0,01$ ). Adicionalmente estos pacientes exhibieron resistencia a la insulina cuantificada por el método Homeostasis Model Assessment a tal punto que los pacientes del grupo control presentaron un índice Homeostasis Model Assessment de 1,20 y los pacientes con síndrome metabólico un Homeostasis Model Assessment de 3,22. **Conclusiones:** Se encontró una alta prevalencia de Síndrome Metabólico en la población estudiada, así como una baja concentración plasmática

de adiponectina lo cual se correlacionó con un alto índice Homeostasis Model Assessment IR, quedando demostrado de esta manera que en los pacientes con este síndrome se presentaba el fenómeno de insulino resistencia el cual interfiere en el metabolismo de los carbohidratos y grasas.

**Palabras clave:** Síndrome metabólico. Adiponectina. Insulino resistencia.

### ABSTRACT

**Objectives:** To measure the plasma adiponectin levels in patients with metabolic syndrome and its relationship to insulin resistance. **Methods:** Transversal, comparative case - control study. We conducted a survey of 70 male patients chosen at random to determine the prevalence of metabolic syndrome; they were selected from an ambulatory setting in Ciudad Bolivar, Venezuela, ages 25 to 65 years- old. We used the enzyme linked immunoabsorbent assay method for the determination of plasma adiponectin levels and we also determined insulin resistance with the Homeostasis Model Assessment method. **Results:** From a sample of 70 male patients 30 (42.85 %) had 3 of the major components of the metabolic syndrome according to The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII). The plasma adiponectin levels in patients with metabolic syndrome were  $10.45 \pm 2.14$  ng/mL and  $70 \pm 3.20$  ng/mL in the control group with a significant difference between both groups and statistical significance ( $P < 0.01$ ). Additionally these patients exhibited insulin resistance determined using the Homeostasis Model Assessment method: in the control group the index was 1,20 and in the patients with metabolic syndrome the Homeostasis Model Assessment index was 3.22. **Conclusions:** We found a high prevalence of metabolic syndrome in the studied popula-

*tion, decreased plasma adiponectin levels which correlated with high index of Homeostasis Model Assessment IR. The insulin resistance believed was strongly associated with atherogenic dyslipidemia and interference with carbohydrate and fat metabolism.*

**Key words:** *Metabolic syndrome. Adiponectin. Insulin resistance.*

## INTRODUCCIÓN

La obesidad constituye el desorden nutricional más común en los países desarrollados, y se asocia con una alta mortalidad y morbilidad cardiovascular<sup>1,2</sup>. A pesar de esto, la relación entre la obesidad y la aterosclerosis coronaria ha sido causa de controversias durante muchos años. El estudio Framingham permitió demostrar la asociación entre la presión sanguínea, el colesterol total, el colesterol HDL, los triglicéridos y la diabetes como factores de riesgo de enfermedad coronaria y la obesidad contribuye de manera importante a la aparición de estos factores aterogénicos. Estudios posteriores sugirieron que la obesidad es un factor de riesgo independiente para la enfermedad arterial coronaria, aunque parte de la relación entre ambas viene dada por su capacidad de contribuir a la aparición de los factores de riesgo ya mencionados. Este conjunto de factores de riesgo lipídicos y no lipídicos de origen metabólico ha sido denominado síndrome metabólico el cual tiene una estrecha relación con la insulino resistencia<sup>3-5</sup>.

Los cinco criterios que han sido establecidos por el ATP III para identificar a los individuos con síndrome metabólico son: la obesidad abdominal, la hiperglicemia, la hipertensión, la hipertrigliceridemia, y niveles bajos de colesterol HDL. El objetivo de este panel de expertos fue identificar los individuos que tienen un mayor riesgo de padecer de enfermedades cardiovasculares y con esto iniciar cambios en el estilo de vida para disminuir este riesgo.

Actualmente se sabe que hay otras patologías que pueden ocurrir en pacientes con insulino resistencia tales como diabetes tipo 2, hipertensión, síndrome poliquístico de ovario, hígado graso no alcohólico y ciertas formas de cáncer<sup>5</sup>.

Matsuzawa y col. investigaron las características biológicas del tejido adiposo a través del análisis del perfil de expresión genética de la grasa visceral y la grasa subcutánea mediante genotecas de DNA complementario (cDNA), en las cuales el RNA mensajero está ampliamente reflejado. De aproximadamente 1 000 clones independientes, el 60 % de los genes ya estaba identificado como genes humanos conocidos. El restante 40 % de los genes no estaba identificado. Estos autores encontraron una alta frecuencia de genes que codificaban proteínas secretoras en el tejido adiposo, la mayor parte de ellas, importantes sustancias bioactivas a las cuales se les dio la denominación de adipocitoquinas. Entre la amplia variedad de moléculas bioactivas que es capaz de secretar el adipocito se encuentran la leptina, el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y el activador inhibidor del plasminógeno tipo 1 (PAI-1). La leptina y el TNF- $\alpha$  se han reconocido como sustancias bioactivas del tejido adiposo que controlan la función de otros órganos; sin embargo, el gen que mayormente se expresaba en el tejido adiposo era un gen nuevo y la molécula codificada por este gen era una proteína con una estructura homóloga al colágeno tipo VIII y X y al Factor C1q del Complemento, a esta proteína se le dio el nombre de adiponectina, cuyo homólogo en el ratón es la ACRP30 y la AdipoQ<sup>6-8</sup>.

La adiponectina consta de 4 dominios o regiones: un grupo amino terminal, una región variable, un dominio de colágeno y un dominio globular carboxilo terminal, los cuales constituyen la estructura del monómero de adiponectina<sup>8</sup>.

La base estructural de la adiponectina está fuertemente ligada a la formación de trímeros, los cuales se forman por la unión entre tres monómeros por el dominio globular. Los monómeros de adiponectina tienen un peso de 30kDa y no se han observado en la circulación, por lo cual parecen estar confinados al adipocito. De cuatro a seis trímeros se asocian por su dominio de colágeno para formar estructuras más complejas denominadas oligómeros, las cuales se encuentran circulando en plasma. Sin el dominio de colágeno, los dominios globulares de adiponectina permanecen formando trímeros, y estos no se asocian para dar lugar a oligómeros<sup>8</sup>.

La concentración en plasma de adiponectina varía

en un rango de 3 a 30  $\mu\text{g/mL}$ , siendo más baja su concentración en hombres que en mujeres y en pacientes con hipertensión o con diabetes tipo 2. Los niveles de adiponectina son inversamente proporcionales a la edad, al índice de masa corporal, insulino resistencia, triglicéridos, glucosa y proteína C-reactiva; por el contrario, los niveles de adiponectina son directamente proporcionales a los valores de HDL y se ha demostrado que pueden aumentar en individuos que pierden peso<sup>9-13</sup>.

En Indios Pima de Arizona (EE.UU) se ha descrito la mayor prevalencia de diabetes tipo 2 y se ha encontrado que está estrechamente relacionada a la disminución en los niveles de adiponectina circulante<sup>14</sup>. Similarmente, estudios realizados en niños hispanos y asiáticos señalan que los niveles de adiponectina son inversamente proporcionales al índice de masa corporal y al porcentaje de grasa corporal y constituye un importante predictor *in vivo* de la sensibilidad a la insulina<sup>15</sup>.

Dado que no existen estudios previos que señalen la frecuencia del síndrome metabólico en la población de Ciudad Bolívar, consideramos necesario conocer la frecuencia del mismo en dicha población, así como determinar su asociación con los niveles de adiponectina y constatar si en esta población se presenta el fenómeno de insulino resistencia determinada a través del método Homeostasis Model Assessment (HOMA).

## Objetivos

- Determinar la frecuencia de síndrome metabólico en los pacientes que acuden a la consulta externa de Medicina Vial en Ciudad Bolívar.
- Determinar los valores de glicemia, colesterol total y triglicéridos en esta población.
- Determinar los valores de insulina plasmática en la población en estudio.
- Determinar los niveles de adiponectina en los pacientes.
- Evaluar la resistencia a la insulina en los pacientes.

## MÉTODOS

### Diseño del estudio

Se trata de un estudio experimental, de tipo transversal, comparativo casos – controles, que determinó la frecuencia de síndrome metabólico en los pacientes que acuden a la Consulta Externa de Medicina Vial en Ciudad Bolívar, así como también se determinaron los niveles de adiponectina en plasma de dicha población y se evaluó en ellos la resistencia a la insulina mediante el método HOMA.

### Población

La población estuvo constituida por 115 personas con edades comprendidas entre 25 – 65 años que asistieron a la Consulta Externa de Medicina Vial en Ciudad Bolívar y que además son funcionarios de Tránsito Terrestre en dicha localidad.

### Muestra

La muestra estuvo constituida por 70 pacientes escogidos al azar, pertenecientes a la población ya citada y que aceptaron, previo consentimiento firmado, ingresar en nuestro estudio.

Los controles fueron 20 personas sanas con edades comprendidas entre 25 – 65 años y que no presentaron ningún criterio del ATP III para síndrome metabólico.

### Criterios de inclusión

Pacientes entre 25 y 65 años, de sexo masculino y que no padecieran de enfermedades tales como hipertiroidismo e hipotiroidismo, síndrome de Cushing, dislipidemias familiares, diabetes tipo I y II y que no consuman medicamentos tales como tiazolinedionas, biguanidas y sulfonilureas.

Para ser catalogados como pacientes con síndrome metabólico los individuos debían cumplir con al menos 3 de los 5 criterios del ATP III del año 2005 y estos son: circunferencia abdominal (hombre) mayor de 102 cm, triglicéridos mayor de 150 mg/dL, HDL (hombre) menor de 40 mg/dL, presión arterial mayor de 130/85 mmHg y glicemia mayor de 100 mg/dL.

Excluimos de nuestro estudio a las pacientes de sexo

## NIVELES DE ADIPONECTINA

femenino dada la influencia de los estrógenos sobre los niveles de adiponectina.

### Determinación de los parámetros bioquímicos

La glicemia fue determinada mediante el método de la glucosa oxidasa, el colesterol a través de la colesterol oxidasa y los triglicéridos mediante la glicerofosfatodeshidrogenasa, con estos métodos se obtuvieron una serie de productos (cromógenos) que luego fueron analizados con el equipo Bayer Express Plus® obteniendo los parámetros bioquímicos ya mencionados.

La insulina se determinó a través del equipo de laboratorio Beckman Coulter®.

### Determinación de adiponectina

Los niveles de adiponectina se determinaron a través del Kit de Adiponectina de la casa Linco Research®, el cual consiste en un método Elisa Sandwich, donde exponíamos en cada pozo una muestra de plasma de los pacientes seleccionados, a esa muestra se le unía un anticuerpo monoclonal anti-adiponectina humana, formando un complejo adiponectina – anticuerpo que posteriormente era conjugado por una enzima Streptavidin Peroxidasa y finalmente en presencia de un sustrato daba una coloración que era analizada espectrofotocolorimétricamente en un lector de Elisa, obteniendo una serie de valores que luego eran llevados a curvas referenciales las cuales nos permitían determinar los valores de adiponectina de cada paciente.

### Evaluación de la resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina se evaluó mediante el método HOMA, el cual es un modelo matemático y computarizado desarrollado hace más de 15 años por Matthews y col., como una forma alternativa de cuantificar la insulinoresistencia y disfunción de la célula beta en el ser humano con sólo dos variables de muy fácil cuantificación: la glucosa y la insulina plasmática en ayunas. El método HOMA relaciona las interacciones entre la glucosa y la insulina, tomando en consideración que la concentración plasmática de glucosa y de insulina en ayunas, tanto en individuos sanos como en diabéticos tipo II se ubican en un nivel característico<sup>16</sup>.

La fórmula HOMA insulinoresistencia (HOMA IR),

es la siguiente:

Insulina plasmática ayunas [ $\mu$ U/mL] x glucosa plasmática ayunas [mmol/L].

$$\text{HOMA} \quad \text{IR} \quad =$$

---

$$22,5$$

## RESULTADOS

Encontramos que 30 de los pacientes (42,85 %) cumplían con al menos 3 de los 5 Criterios del ATP III para ser catalogados como síndrome metabólico.

En la Tabla 1 se puede observar que los valores promedio de glicemia, colesterol total, LDL, VLDL y triglicéridos son mayores en los pacientes con síndrome metabólico con respecto a los pacientes del grupo control lo cual resultó estadísticamente significativo, y además los pacientes con síndrome metabólico exhiben cifras de colesterol HDL inferiores al compararlos con los pacientes del grupo control.

Tabla 1

Parámetros bioquímicos en pacientes control y pacientes con síndrome metabólico

Laboratorio	Grupo control	Pacientes con síndrome metabólico	P
Glicemia (mg/dL)	83,20 $\pm$ 1,35	95,54 $\pm$ 9,93	> 0,01
Colesterol (mg/dL)	194,14 $\pm$ 8,93	234,57 $\pm$ 11,22	> 0,01
Triglicéridos (mg/dL)	79,50 $\pm$ 8,30	216,87 $\pm$ 16,71	> 0,01
HDL(mg/dL)	46,88 $\pm$ 2,58	33,68 $\pm$ 3,09	> 0,05
VLDL	17,77 $\pm$ 2,04	37,05 $\pm$ 2,98	< 0,05
LDL	135,6 $\pm$ 10,05	165,55 $\pm$ 10,21	> 0,05

En la Figura 1 se evidencia que los pacientes con síndrome metabólico presentaron en promedio una concentración plasmática de insulina en ayunas de  $16,97 \pm 2,33 \mu\text{U/mL}$ , la cual resultó superior a la concentración plasmática de insulina en ayuno exhibida por los pacientes del grupo control cuya concentración fue de  $6,01 \pm 0,81 \mu\text{U/mL}$ . Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas.

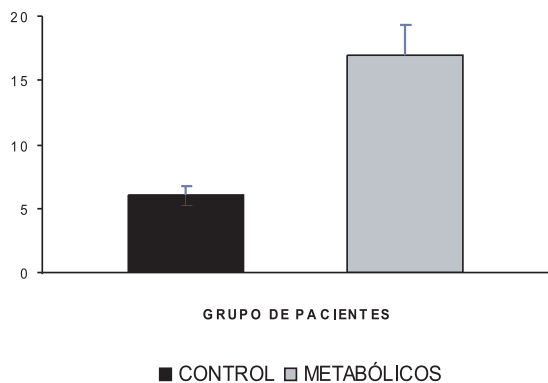
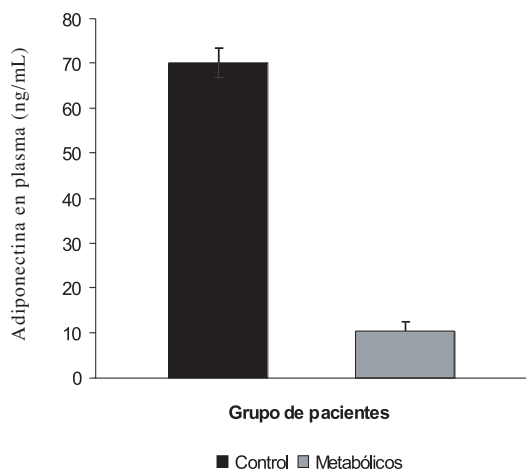


Figura 1. Valores de insulina promedio en pacientes control y pacientes con síndrome metabólico.



\*\* P < 0,01

Figura 2. Valores de adiponectina promedio en pacientes control y pacientes con síndrome metabólico.

En la Figura 2 se evidencia que los pacientes con síndrome metabólico obtuvieron un valor promedio de adiponectina en plasma de  $10,45 \pm 2,14 \text{ ng/mL}$ , el cual resultó sustancialmente inferior al valor promedio obtenido por los pacientes del grupo control los cuales tenían una concentración plasmática promedio de adiponectina de  $70 \pm 3,20 \text{ ng/mL}$ . Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas.

En la Tabla 2 se observa que los pacientes con síndrome metabólico obtuvieron valores de HOMA IR superiores a los pacientes del grupo control, lo cual resultó estadísticamente significativo.

Tabla 2

HOMA IR en pacientes control y pacientes con síndrome metabólico

Valores de HOMA- IR	
Grupo Control	Pacientes con síndrome
1,22	3,72 **

\*\* P < 0,01

## DISCUSIÓN

### Consideraciones acerca de la frecuencia del síndrome metabólico

El síndrome metabólico es una entidad clínico-semiológica resultante de la asociación de desórdenes metabólicos, funcionales y estructurales, unidos por un nexo fisiopatológico, que conllevan al hiperinsulinismo, glucointolerancia, dislipidemia, hipertensión, hiperuricemia y disfunción endotelial.

Varios estudios epidemiológicos han tratado de estimar la prevalencia del síndrome metabólico en la población general. Estos estudios han utilizado diferentes definiciones para hacer sus estimaciones. El presente estudio encontró que de una muestra de 70 individuos estudiados, 30 de ellos (42,85 %) cumplían con al menos 3 de los 5 criterios del ATP III para síndrome metabólico lo cual consideramos una frecuencia alta dado los riesgos que acarrea esta enfermedad. Esta frecuencia es similar a la reportada

por Molina y col. quienes en un total de 164 pacientes del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Los Andes encontraron que 72 de ellos (43,9 %) cumplían con los criterios del ATP III para ser catalogados como síndrome metabólico<sup>17</sup>.

### **Consideraciones sobre la relación entre síndrome metabólico y niveles de adiponectina**

La adiponectina es una proteína de 244 aminoácidos expresada predominantemente por el adipocito maduro y que presenta múltiples funciones, entre ellas: suprime la expresión de moléculas de adhesión vascular de los receptores scavenger, reduce la expresión del TNF- $\alpha$  y sus efectos inflamatorios a nivel del endotelio, atenúa los efectos de los factores de crecimiento sobre las células musculares lisas y aumenta la producción de óxido nítrico, por tanto podemos decir que suprime los procesos ateroscleróticos y además contribuye a aumentar la sensibilidad de los tejidos a la insulina, por lo cual puede ser considerada un predictor *in vivo* de la sensibilidad a esta hormona<sup>1,11</sup>.

En nuestro estudio encontramos que los pacientes con síndrome metabólico presentaban niveles inferiores de adiponectina en plasma comparado con aquellos individuos (controles) que no presentaban dicho síndrome. Estos resultados concuerdan con diversos estudios alrededor del mundo que señalan una relación inversamente proporcional entre grasa visceral, glicemia, colesterol total, LDL, VLDL y triglicéridos con respecto a los niveles de adiponectina en plasma<sup>14,15,18</sup>.

### **Consideraciones sobre el índice HOMA IR**

A lo largo del tiempo el clamp hiperinsulinémico-euglicémico, el test de supresión de secreción de insulina y el test de tolerancia intravenosa a la glucosa con toma de múltiples muestras y modelado por computadora han sido utilizados para la evaluación de la insulinoresistencia siendo todos complicados, costosos y de muy difícil aplicación en grandes poblaciones. Por todo lo anteriormente señalado se desarrolló el Método HOMA siendo éste un método sencillo, aplicable a grandes poblaciones y con una sensibilidad similar a la del clamp hiperinsulinémico – euglicémico para determinar

resistencia a la insulina<sup>16</sup>.

El estudio realizado en Japón por Kubota y col. en el año 2002 en una serie de ratones con deficiencias de adiponectina, permitió por primera vez demostrar que la deficiencia de esta hormona causa insulinoresistencia y sugirió que la administración de adiponectina puede proveer en un futuro una nueva modalidad de tratamiento para personas con diabetes tipo II<sup>11</sup>.

En nuestro estudio encontramos que los pacientes con síndrome metabólico presentaban un índice HOMA IR significativamente mayor que los individuos sanos (controles). Estos resultados se correlacionan con los hallados por Bermúdez y col. quienes realizaron un estudio en la Ciudad de Maracaibo donde compararon el HOMA IR de 25 pacientes diabéticos tipo II con el HOMA IR de 25 individuos sanos con edades similares demostrando que los pacientes diabéticos presentaban un índice HOMA IR mucho mayor que los individuos sanos. Por otra parte Haffner y col. en Ciudad de México documentaron que el HOMA IR tenía mayor valor que la insulina en ayuna aislada para predecir desarrollo de diabetes en individuos de alto riesgo, quedando así demostrada la importancia del índice HOMA IR en el estudio de grandes poblaciones<sup>16</sup>.

### **Conclusiones**

- La frecuencia de síndrome metabólico encontrada fue de 30 individuos (42,85 %) de un total de 70 individuos estudiados.
- Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre síndrome metabólico y niveles bajos de adiponectina en plasma.
- Encontramos que los individuos con síndrome metabólico presentaban niveles mayores de HOMA IR con respecto al grupo control, demostrando que en ellos se presentaba el fenómeno de insulinoresistencia el cual contribuye a las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos y de las grasas.

### **Agradecimiento**

Deseamos agradecer a la Lic. María Luisa Saatdjian por todo el apoyo y la colaboración prestada en el Centro de Microscopia Electrónica de la Escuela de

Ciencias de la Salud UDO – Bolívar.

## REFERENCIAS

1. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules adipocyte – derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999;100:2473-2476.
2. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Adipocyte – derived plasma protein adiponectin acts as a platelet – derived growth factor – bb – binding protein and regulates growth factor – induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation*. 2002;105:2893-2898.
3. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:2696-2698.
4. 4McGill HC, McMahan A, Herderick EE, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation*. 2002;105:2712-2718.
5. Reaven GM. The metabolic syndrome: Requiescat in pace. *Clin Chem*. 2005;51:931-938.
6. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:29-33.
7. González M, Bastidas B, Ruíz B, Godínez S, Panduro A. Funciones endocrinas de la célula adiposa. *Rev Endocrinol Nutri*. 2002;10:140-146.
8. Chandran M, Phillips S, Ciaraldi T, Henry R. Adiponectin: More than just another fat cell hormone?. *Diabetes care*. 2003;26:2442-2450.
9. Shetty G, Economides P, Horton E, Mantzoros C, Veves A. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes care*. 2004;27:2450-2457.
10. Maahs DM, Ogden LG, Kinney GL, Wadwa P, Snell-Bergeon JK, Dabelea D, et al. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification. *Circulation*. 2005;111:747-753.
11. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem*. 2002;277:25863-25866.
12. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, et al. Reciprocal association of c-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*. 2003;107:671-674.
13. Kern PA, et al. Adiponectin expression from human adipose tissue: Relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor – a expression. *Diabetes*. 2003;52:1779-1785.
14. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet*. 2002;360:57-58.
15. Bacha F, Saad R, Gungor N, Arslanian S. Adiponectin in youth. *Diabetes care*. 2004;27:547-552.
16. Bermúdez V, Cano C, Medina M, Núñez M. Utilidad y ventajas del uso de modelos matemáticos en el estudio de la insulinorresistencia y función de la célula beta pancreática. *Arch Farm Terap*. 2001;20:43-51.
17. Molina T, Vera M, Quiñónez M, Rivas I, Valery L. Síndrome metabólico como factor de riesgo para enfermedad cardiovascular. *Med Interna*. 2005;21:228-237.
18. Goldstein B, Scalia R. Adiponectin: A novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2563-2568.

## Caídas en ancianos: nivel de su conocimiento y conducta preventiva

Ramez Constantino Ch\*, Adriana N Meléndez M\*\*

### RESUMEN

**Introducción:** Las caídas en los ancianos constituyen un grave problema de salud pública; es la quinta causa de muerte y tiene alta morbilidad e incapacidad. La prevención y la educación son los recursos de mayor alcance para evitar que estas se produzcan. **Objetivo:** Evaluar el nivel de conocimiento y conducta preventiva asumida en relación con las caídas en sujetos ancianos que acuden al "Club de Ancianos" del municipio San Diego del Estado Carabobo, Venezuela. **Métodos:** Investigación de carácter descriptivo, no experimental, de tipo transversal. Se realizó una entrevista directa donde se aplicó un instrumento con los siguientes datos: edad, sexo, nivel socioeconómico (por Método Graffar Méndez Castellanos), nivel de dependencia funcional, nivel de conocimiento y nivel de conducta preventiva. La muestra fue tomada al azar de los primeros 60 ancianos que acudieron entre julio-agosto 2006. Los datos se analizaron a través de técnicas de análisis de descriptivas (frecuencias absolutas y relativas) y para el análisis de asociación se usó la V de Cramer con significación de menos de 5%. **Resultados:** Se evaluaron 60 sujetos: edad de  $64,0 \pm 6,3$  años, predominando la edad comprendida entre 64 a 74 años con 58,3%; el sexo femenino con 58,3%, el nivel socioeconómico estuvo representado predominantemente por el nivel IV con 66,7% seguido por el nivel III con 16,7% y el nivel V con 15,0%. El 100% presentó independencia funcional básica y 35% dependencia funcional esencial. El nivel de conocimiento obtuvo un nivel medio predominante con 73,3%. El nivel

de conducta preventiva muestra un nivel predominante en el nivel bajo con 81,8%. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el nivel de conocimiento, la edad y el sexo ( $P > 0,05$ ). El nivel socioeconómico y la dependencia funcional esencial presentaron una relación estadísticamente significativa con el nivel de conocimiento ( $P < 0,05$ ). Al relacionar el nivel de conducta preventiva con la edad, sexo, nivel socioeconómico y dependencia funcional no se observó ninguna asociación estadísticamente significativa ( $P > 0,05$ ). No se encontró asociación entre el nivel de conocimiento y el nivel de conducta preventiva ( $P > 0,05$ ). **Conclusiones:** El nivel de conocimiento fue medio independiente de la edad y el sexo y directamente relacionado con el nivel socioeconómico y la dependencia funcional y el nivel de conducta preventiva fue bajo independiente de la edad, sexo, nivel socioeconómico y dependencia funcional; no presentando ninguna asociación estadísticamente significativa entre ambas, lo cual no es lo más óptimo esperado para esta población donde las caídas representan un riesgo elevado de morbimortalidad.

**Palabras clave:** Ancianos. Caídas. Nivel de conocimiento. Conducta preventiva.

### ABSTRACT

**Introduction:** Falls in the older population are a serious problem of public health; it is the fifth cause of death with high mortality/morbidity and disability. The prevention and the education are the best resources to avoid them. **Objective:** To assess the level of knowledge and preventive behavior assumed in relation to falls in old people who go to the "Club of elderly people" of the municipality of San Diego, Venezuela. **Methods:** A descriptive, transversal, not experimental study was carried out. We

---

\* Médico Internista. Adjunto al Servicio de Medicina Interna Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde". IVSS. Valencia. Estado Carabobo. Docente Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. \*\* Médico Internista.



interviewed the subjects and applied an instrument with the following variables: age, sex, socioeconomic level, level of functional dependence, level of knowledge and level of preventive behavior. The population was chosen among people who joined a Club of elderly people" and the sample randomly chosen were the first 60 subjects who came to the Club between July and August, 2006. We of descriptive type (absolute and relative frequencies) and for the association analysis the V of Cramer was used with significance of less than 5%. **Results:** age was 64 to 74 years, female sex 58 %, socioeconomic level was 66.7 %, level III 16.7 % and level V 15.0 %. All presented basic functional independence and 35 % Essential functional dependence. The level of knowledge obtained a half predominant level with 73.3 %. The and level of preventive behavior shows a predominant level in the low level with a representation of 81.8 %. Was not significant association among the level of knowledge, the age and the sex ( $P > 0.05$ ). The socioeconomic level and the LDP essential present a relationship statistically significant with the level of knowledge ( $P < 0.05$ ). When relating the level of preventive behavior with the age, sex, socioeconomic level and LDP was not observed any association statistically significant ( $P > 0.05$ ). There was not association between the level of knowledge and level of preventive behavior ( $P > 0.05$ ). **Conclusions:** We can conclude that the level of knowledge was Half independent of the age and the sex and directly related with the socioeconomic level and the functional dependence and the level of preventive behavior was low independent of the age, sex, socioeconomic level and functional dependence; not presenting any association statistically significant among both, not the best thing for this population where the falls represent a high risk of morbidity/mortality.

**Key words:** Elderly. Falls. Self care. Knowledge of preventive behavior.

## INTRODUCCIÓN

El envejecimiento es un proceso individualizado, que cursa de manera distinta en razón de la biología de cada sujeto. Guarda relación con factores biogenéticos potencialmente dominantes y con ciertos factores indeterminados, que dependen del imprevisible proceso histórico-cultural, manifestándose como una pérdida progresiva y uniforme del estado óptimo de salud y vigor<sup>1</sup>. El envejecimiento fisiológico se considera un hecho normal, siempre que posibilite el disfrute de una buena calidad de vida, adaptada a las diferentes situaciones funcionales y orgánicas que acontecen a lo largo de la existencia. Cuando se instauran una

o varias enfermedades en el proceso fisiológico del envejecimiento y modifica el curso del mismo, se habla de envejecimiento patológico<sup>1</sup>. El proceso de envejecimiento conduce a la disminución paulatina de innumerables funciones vitales, específicamente funciones motoras, sensoriales y de auto regulación cuya alteración hace que las personas de edad avanzada tengan un mayor riesgo de sufrir accidentes como consecuencia de su capacidad disminuida de reacción cuando fuerzas externas o su propio peso los lleva a perder el equilibrio<sup>1</sup>. La incidencia de las caídas en la población anciana es mucho mayor que en el resto de la población. Los ancianos muchas veces lo aceptan como parte inevitable del envejecimiento y por ello con mucha frecuencia dejan de consultar al médico sobre este hecho, por ello el médico debe conocer las causas más frecuentes que las provocan y lo más importante, la prevención de las mismas<sup>2</sup>. Las caídas y las fracturas suponen sin duda un importante problema tanto médico como social, dada la gran incidencia entre la población anciana, los problemas que de éstas se derivan y el aumento progresivo de personas mayores de 65 años. Estas provocan lesiones importantes y fracturas que en los pacientes de edad avanzada conllevan una larga y difícil rehabilitación, pudiendo ser en ocasiones fatales; además, por leves que sean producen alteraciones físicas o psicológicas, pérdida de la movilidad y para las personas ancianas, esto es tan valioso como la vida misma<sup>3</sup>. La incidencia anual de caídas entre personas ancianas que viven en la comunidad aumenta del 25 % entre los 65-70 años, al 35 % después de los 75 años. La mitad de las personas mayores que se caen lo hacen repetidas veces y son más frecuentes en hogares de ancianos y residencias<sup>3</sup>. Las mujeres parecen sufrir más caídas que los hombres hasta los 75 años, a partir de la cual la frecuencia es similar en ambos sexos. Estas caídas traen consecuencias y alteraciones físicas, siendo la fractura la consecuencia física más seria de las caídas. La tasa de mortalidad entre los enfermos que han sufrido una fractura de cadera es del 10 % - 20 % más alta de lo que ocurre entre aquellas de igual sexo y edad que no la han sufrido<sup>4</sup>. La mayor parte de estos fallecimientos ocurren en los 6 meses siguientes, además es causa de incapacidad física posterior, ya que la mitad de los que sobreviven tras ella, no recuperan nunca el nivel funcional que tenían antes. Otras consecuencias son daños de tejidos blandos, los traumas de tejidos nerviosos (poco frecuente, pero graves); infecciones respiratorias, trombo embolismo pulmonar, úlceras

de decúbito, alteraciones psíquicas que generan miedo a caer otra vez o un estado continuo de ansiedad; pérdida de confianza en sí mismo, aislamiento social, restricción de las actividades de la vida diaria<sup>4</sup>, depresión ligada a la resolución quirúrgica (la cual no siempre es posible en nuestro país) y al encamamiento prolongado. Es frecuente la alteración de sus relaciones sociales; ya que los familiares, ante una caída, con frecuencia reaccionan con ansiedad y se convierten en sobreprotectores que limitan la relativa autonomía del anciano<sup>5</sup>. Los factores extrínsecos, como los derivados del entorno (existencia de alfombras, excesos de espejos, pijamas de pantalón largo, pisos muy pulidos, animales, escaleras, sillas y mesas bajas, juguetes en el piso, realizar actividades diarias en patios) son la causa del 77 % de las caídas<sup>11,12</sup>. Es importante identificar dentro de la población, aquellos ancianos con riesgo de sufrir una caída y cómo evitar que esto ocurra<sup>6</sup>. Entre los factores que aumentan el riesgo de caída están: la edad, historia de caídas previas, las alteraciones de la estabilidad y/o la marcha, el número de fármacos usados, disminución de la agudeza visual, por lo que se dividen en 3 grupos: Alto riesgo: Aquellas que reúnan varios de los factores anteriores, más de 75 años y que posean patologías crónicas o permanezcan ingresados en hogares. Riesgo intermedio: Ancianos entre 70 y 80 años que se valen por sí solos, pero con un factor de riesgo específico. Bajo riesgo: Menor de 75 años, buena movilidad, no enfermos, pero que han podido tener alguna caída, generalmente por un descuido. La prevención de las caídas es fundamental para poder evitar sus consecuencias<sup>3,7,8,14</sup>. La orientación del médico deberá estar encaminado fundamentalmente a prevenir las caídas accidentales, ya que constituyen el mayor porcentaje de causas de incapacidad en esta población; por ello debe recomendarse mantener una iluminación adecuada en el área donde se mueve el anciano, evitar colocación de objetos de baja altura con los que el anciano pueda tropezar, las alfombras deben estar bien colocadas, no dejar en el suelo herramientas o juguetes, los animales domésticos no deben circular por las habitaciones, colocar barandas a ambos lados de las escaleras. Otro elemento importante es la corrección, es decir, el ajuste de las actividades del paciente para compensar sus incapacidades, como, el uso de lentes correctivos, espejuelos, bastón, collarín cervical, andadores. Se debe recomendar rehabilitación con ejercicios que mejoren el tono muscular, la flexibilidad y la agilidad del anciano

sobre todo después del encamamiento; al igual que la rehabilitación psicológica para intentar devolver al anciano la confianza en sí mismo, tras una caída. Se deben controlar las enfermedades crónicas que presente el paciente evaluando periódicamente la visión, sistema locomotor oído y brindar educación sanitaria sobre la correcta utilización de los medicamentos (ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, anticonvulsivantes) así como conocer las principales formas de prevención y tratamiento de las caídas en el anciano. En 1959 la OMS afirmó: «La salud del anciano como mejor se mide es en términos de función», siendo la capacidad funcional un mejor indicador de salud que el estudio de prevalencia de las enfermedades<sup>9,10,13</sup>.

## MÉTODOS

El tipo de investigación fue de carácter descriptivo, no experimental, se desarrolló en el campo de la geriatría y de la medicina preventiva, a través de observaciones de tipo transversal. La población estuvo constituida por los sujetos que acuden al “Club de Ancianos” ubicado en el Municipio San Diego, Estado Carabobo. La muestra estuvo constituida por 60 sujetos tomados de manera intencionada que acudieron al “Club de Ancianos” en el período comprendido entre julio-agosto 2006 y cumplieron los criterios de inclusión como ser mayor de 65 años, mini mental test  $\geq$  25 puntos y consentimiento informado y firmado por el paciente. La información se obtuvo mediante una entrevista y observación directa a cada paciente, en la cual se aplicó el instrumento de recolección que está constituido en seis partes: Parte I (Datos Generales: Edad, Sexo); Parte II (Nivel Socioeconómico, se determinó mediante el Método Graffar Méndez Castellanos); Parte III (Nivel de conocimiento, se determinó el conocimiento que tiene el sujeto respecto a que son las caídas, cuales son los factores extrínsecos e intrínsecos que pueden producir caídas, y cuales son sus consecuencias mediante 7 preguntas cerradas: Sabe usted cuales medidas tomar para evitar caídas?, Cree Ud. que a medida que aumenta la edad aumenta el riesgo de sufrir caídas? Cree Ud. que sufrir una caída puede estar determinado por alteración del medio físico donde se desenvuelve? La falta de iluminación al caminar puede ayudar a provocar una caída? Las caídas constituyen un problema de salud en el anciano por sus consecuencias? Cuál de las siguientes son consecuencia de una

caída: fractura, trastornos psicológicos (temor), muerte, hemorragias intracerebrales, todas las anteriores. Conoce usted si el consumo de algún tipo de medicamento puede desencadenar una caída? Posteriormente se clasificó en tres niveles según las respuestas obtenidas: Nivel alto (6-7), Nivel medio (3-5), y Nivel bajo (0-2); Parte IV (Nivel de conducta preventiva: se evaluó tres aspectos fundamentales asumidas por el sujeto para prevenir y evitar las complicaciones de las caídas, enfocadas en tres renglones principales: A. Ejercicio y dieta: Se consideraron 2 preguntas cerradas: 1. Realiza actividad física? (Ejercicio dirigidos: Caminar, correr, trotar, bicicleta, subir cerro, gimnasio, natación); 2. Realiza algún esquema dietético? (Mantenerse en forma, por enfermedad asociada, disminuir de peso, otros). B. Visión-Iluminación: Se consideraron 4 preguntas cerradas: 1. Las habitaciones de la casa están bien iluminadas?, 2. Le indicaron uso de lentes correctivos?, 3. Va al oftalmólogo con regularidad?, 4. Enciende la luz en horas nocturnas para deambular o usa algún dispositivo para tal fin (velas, lámparas, etc.). C. Deambulación libre-interrumpida: Se consideraron 21 preguntas cerradas: 1. Los pisos de la casa están todos o casi todos alfombrados (fijas, móviles), 2. Los pisos de la casa están usualmente encerados?, 3. El camino entre el dormitorio y el baño está despejado de obstáculos?, 4. En la casa hay escaleras (estas poseen pasamanos a ambos lados)?, 5. Lavan el piso del baño a diario?, 6. Dejan con frecuencia objetos tirados en el piso?, 7. Le ha sido indicado el uso de bastón?, 8. Se sube sobre bancos y sillas?, 9. En cuanto al uso del calzado (El tipo de calzado que usa es cerrado, usa zapatos con suela de gomas, usa tacón)?, 10. Se baña sentado en una silla?, 11. Al momento de bañarse tiene todos los utensilios a la mano?, 12. Tiene alfombra antirresbalante a la salida del baño?, 13. Se seca usted: dentro de la ducha, fuera de la ducha, sentado?, 14. Al cruzar la calle se cerciora de que no se aproxima ningún vehículo?, 15. Espera Ud. las señales peatonales para cruzar la calle?, 16. Utiliza transporte colectivo: espera a que se detenga completamente para subir o bajar del mismo y utiliza las barras de soporte como apoyo?, 17. Al entrar y /o salir de un ascensor, lo hace cuando estos están con las puertas totalmente abiertas?, 18. Cuando permanece en ascensor se sujeta fuerte al pasamano?, 19. Ud. va a sitios de aglomeramiento de personas?, 20. Ud. baila?, 21. Ha sufrido caídas anteriores. Se analizaron los tres aspectos, estableciendo niveles de conducta

preventiva, según el número de preguntas respondidas correctamente en cada nivel: Nivel Alto (3 niveles correctos), Nivel Medio (2 niveles correctos) y Nivel Bajo (0 nivel correcto); Parte V (Dependencia funcional, se determinó mediante la aplicación de una encuesta en la cual se mide el grado de independencia o no que tiene el sujeto para realizar actividades básicas de la vida cotidiana como: bañarse, vestirse, trasladarse, aseo personal, continencia y alimentación, y actividades esenciales de la vida diaria como: administración de sus finanzas, uso del teléfono, realización de compras, lavar la ropa, uso del transporte, medicamentos; Parte VI (Valoración de la función Cognitiva, se aplicó el mini mental test como recurso para cuantificar el nivel cognitivo considerado como criterio de inclusión del sujeto. El instrumento de recolección de datos fue presentado a un grupo de expertos en el área de Ciencias de la Salud y de Estadística para ser revisados en relación con su estructura, redacción, vocabulario y contenido, lo cual permitió la validación correspondiente. La confiabilidad se determinó a través del Coeficiente de Croanbach, el cual según Kerlinger (1984), permite inferir sobre la posibilidad de obtener resultados similares en momentos diferentes de aplicación.

Los resultados se analizaron a través de cuadros estadísticos de distribución de frecuencia y de asociación, utilizando para ello técnicas de análisis de tipo descriptivo como frecuencias absolutas y relativas. Para el análisis estadístico, los datos fueron procesados mediante el paquete estadístico informático SPSS-V-12 y para establecer la asociación o no de las variables relacionadas se utilizó la V Cramer, con un criterio de significación estadística de  $P < 0,05$ .

## RESULTADOS

El 58,3 % de los entrevistados tienen una edad entre 65 a 74 años, mientras que el restante 41,7 % presentaron una edad de 75 años o más. El 58,3 % pertenecen al sexo femenino y el 41,7 % al masculino. El nivel socioeconómico estuvo representado por un solo individuo para un 1,7 % en el nivel II, 16,7 % en el nivel III, 66,7 % el nivel IV y el 15,0 % el nivel V. El 65,0 % presentaron independencia frente a la dependencia esencial y el 35,0 % fue catalogado como incapaz. Ningún anciano tuvo dependencia básica. En cuanto al nivel de

## CAÍDAS EN ANCIANOS

conocimiento sobre prevención de caídas, se obtuvo de manera general que el nivel predominante fue el nivel medio con una representación del 73,3 %, siendo el nivel alto el 15,0 % y el nivel bajo el 11,7 %. La distribución según el nivel de conducta frente a la prevención de caídas de manera general muestra un nivel predominante en el nivel bajo con una representación del 81,8 %, siendo el nivel alto el 5,0 % y el nivel medio el 13,3 %. Al relacionar la edad con el nivel de conocimiento, se determinó que la distribución de dichos niveles es muy similar para ambos grupos de edad, ya que en los de 65 a 74 años el nivel alto fue 14,3 % y en el otro grupo de 75 o más de 16,0 %; el nivel medio fue de 74,3 % para los de 65 a 74 años, mientras que para los de 75 o más 72,0 % finalizando el nivel bajo con porcentajes respectivos de 11,4 % y 12,0 % (Tabla 1); y con el nivel de conducta preventiva se determinó que la distribución de los mencionados niveles es muy parecida para ambos grupos de edad, ya que en los de 65 a 74 años el nivel alto fue 2,9 % y en el otro grupo de 75 o más de 8,0 %; el nivel medio fue de 14,3 % para los de 65 a 74 años, mientras que para los de 75 o más 12,0 % finalizando el nivel bajo con porcentajes respectivos de 82,9 % y 80,0 % (Tabla 2). Los resultados anteriores demuestran que no existe relación entre la edad según la categorización expresada y los niveles de conocimiento y conducta para la prevención de caídas, tal como queda evidenciado por el valor obtenido de la V de Cramer que fue de 0,027 y 0,119 respectivamente ( $P > 0,05$ ).

En cuanto al nivel de conocimiento sobre prevención de caídas, se obtuvo que en el sexo femenino el nivel predominante fue el nivel medio con una representación del 74,3 % y en el sexo masculino

Tabla 1

Distribución de los ancianos investigados según edad y niveles de conocimiento

Edad (años)	Nivel de conocimiento			Total (%)
	Alto F (%)*	Medio F (%)*	Bajo F (%)*	
65 – 74	5 (14,3)	26 (74,3)	4 (11,4)	35 (58,3)
75 o más	4 (16,0)	18 (72,0)	3 (12,0)	25 (41,7)
Total	9 (15,0)	44 (73,3)	7 (11,7)	60 (100,0)

V de Cramer = 0,027 ( $P > 0,05$ )

también con un porcentaje del 72,0 %, siendo 17,1 % en el nivel alto para el sexo femenino y de 12,0 % para el masculino y, por último, el nivel bajo fue para el sexo femenino de 8,6 % y de 16,0 % para el masculino (Tabla 3) y en cuanto al nivel de conducta preventiva el 82,9 % de los entrevistadas del sexo femenino se ubicaron en el nivel bajo de conducta ante la prevención de caídas y el 80,0 % en este mismo nivel para el sexo masculino. En cuanto al nivel de conducta alto, las cifras correspondientes fueron para el sexo femenino de 5,7 % y de 4,0 % para el masculino, mientras que en el nivel medio fueron respectivamente de 82,9 % y 80,0 % (Tabla 4).

Tabla 2

Distribución según edad y niveles de conducta

Edad (años)	Nivel de conducta			Total (%)
	Alto F (%)*	Medio F (%)*	Bajo F (%)*	
65 – 74	1 (2,9)	5 (14,3)	29 (82,9)	35 (58,3)
75 o más	2 (8,0)	3 (12,0)	20 (80,0)	25 (41,7)
Total	3 (5,0)	8 (13,3)	49 (81,7)	60 (100,0)

V de Cramer = 0,119 ( $P > 0,05$ )

Tabla 3

Distribución según sexo y niveles de conocimiento

Sexo	Nivel de conocimiento			Total (%)
	Alto F (%)*	Medio F (%)*	Bajo F (%)*	
Femenino	6 (17,1)	26 (74,3)	3 (8,6)	35 (58,3)
Masculino	3 (12,0)	18 (72,0)	4 (16,0)	25 (41,7)
Total	9 (15,0)	44 (73,3)	7 (11,7)	60 (100,0)

V de Cramer = 0,126 ( $P > 0,05$ )

Al relacionar el sexo con el nivel de conocimiento y conducta preventiva, se determina que la distribución de dichos niveles es muy similar para ambos sexos, por lo que es posible decir que no hay relación entre estas dos variables, tal como queda evidenciado por

Tabla 4

Distribución según sexo y niveles de conducta

Sexo	Nivel de conducta			Total (%)
	Alto F (%)*	Medio F (%)*	Bajo F (%)*	
Femenino	2 (5,7)	4 (11,4)	29 (82,9)	35 (58,3)
Masculino	1 (4,0)	4 (16,0)	20 (80,0)	25 (41,7)
Total	3 (5,0)	8 (13,3)	49 (81,7)	60 (100,0)

V de Cramer = 0,074 (P &gt; 0,05)

el valor obtenido de la V de Cramer que fue de 0,126 y 0,074 respectivamente (P > 0,05). Al relacionar el nivel de conocimiento sobre prevención de caídas con el nivel socioeconómico, se estableció que en todas las categorías predominó el nivel medio de conocimiento, a excepción del nivel II, donde fue 100,0 % para el nivel bajo, siendo para los niveles III de 60,0 %, 77,5 % para el nivel IV y 77,8 % para el nivel V. Para el nivel alto, los porcentajes fueron de 0,0 % para el nivel II, 40,0 % para el nivel III, 12,5 % en el nivel IV y de 0,0 % para el nivel V. En el nivel bajo, la distribución respectiva fue de 0,0 % en el II, 10,0 % en el III y 22,2 % en el V (Tabla 5) y en el nivel de conducta preventiva se estableció que en todas las categorías predominó el nivel bajo de conducta, donde fue 100,0 % para el nivel II, siendo para los niveles III de 90,0 %, 77,5 % para el nivel IV y 88,9 % para el nivel V. Para el nivel alto, los porcentajes fueron de 0,0 % para el nivel II, 1,0 % para el nivel III, 5,0 % en el nivel IV y de 0,0 % para el nivel V. En el nivel medio, la distribución respectiva fue de 0,0 % en el II, 0,0 % en el III, 17,5 % en el nivel IV y 11,1 % en el V (Tabla 6).

Los resultados anteriores demuestran que existe una relación entre el nivel socioeconómico y los niveles de conocimiento sobre la prevención de caídas, tal como queda evidenciado por el valor obtenido de la V de Cramer que fue de 0,362 (P < 0,05), no así para el nivel de conducta que el valor obtenido de la V de Cramer fue de 0,166 (P > 0,05). En cuanto al nivel de conocimiento en relación con la dependencia esencial, se obtuvo que en los independientes predominó el nivel medio de conocimiento con 74,4 % y

Tabla 5

Distribución según niveles socioeconómico y de conocimiento

Nivel socioeconómico	Nivel de conocimiento			Total (%)
	Alto F (%)*	Medio F (%)*	Bajo F (%)*	
II	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (1,7)
III	4 (40,0)	6 (60,0)	0 (0,0)	10 (16,7)
IV	5 (12,5)	31 (77,5)	4 (10,0)	40 (66,7)
V	0 (0,0)	7 (77,8)	2 (22,2)	9 (15,0)
Total	9 (15,0)	44 (73,3)	7 (11,7)	60 (100,0)

V de Cramer = 0,362 (P &lt; 0,05)

Tabla 6

Distribución según niveles socioeconómico y de conducta

Nivel socioeconómico	Nivel de conducta			Total (%)
	Alto F (%)*	Medio F (%)*	Bajo F (%)*	
II	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (1,7)
III	1 (10,0)	0 (0,0)	9 (90,0)	10 (16,7)
IV	2 (5,0)	7 (17,5)	31 (77,5)	40 (66,7)
V	0 (0,0)	1 (11,1)	8 (88,9)	9 (15,0)
Total	3 (5,0)	8 (13,3)	49 (81,7)	60 (100,0)

V de Cramer = 0,166 (P &gt; 0,05)

con 71,4 % para los incapaces. En el nivel alto, los independientes fueron el 20,5 % mientras que los que tenían dependencia esencial (incapaz) fueron el 4,8 %. Para el nivel bajo los porcentajes fueron 5,1 % y 23,8 % respectivamente para los dos grupos de dependencia esencial (Tabla 7) y en el nivel de conducta sobre prevención de caídas en relación a la dependencia esencial, se obtuvo que en los independientes predominó el nivel bajo de conducta con 76,9 % al igual que en los incapaces que fue de

## CAÍDAS EN ANCIANOS

90-5 %. Para el nivel alto, los independientes fueron el 7,7 % mientras que no hubo representación en los que tenían dependencia esencial (incapaz). Para el nivel medio los porcentajes fueron 15,4 % y 9,5 % respectivamente para los dos grupos de dependencia esencial (Tabla 8). Al relacionar el nivel de dependencia esencial se nota que hay una relación con el nivel de conocimiento, ya que en el nivel alto predominan los independientes y en el bajo los incapaces, tal como queda evidenciado por el valor obtenido de la V de Cramer que fue de 0,325 ( $P < 0,05$ ), no así con el nivel de conducta preventiva donde se observó que no hay relación estadísticamente significativa, tal como queda evidenciado por el valor obtenido de la V de Cramer que fue de 0,195 ( $P > 0,05$ ). No se determinó una relación entre los niveles de conocimiento y de

Tabla 7

Distribución según dependencia esencial y niveles de conocimiento

Dependencia esencial	Nivel de conocimiento			Total (%)
	Alto F (%)*	Medio F (%)*	Bajo F (%)*	
Independiente	8 (20,5)	29 (74,4)	2 (5,1)	39 (65,0)
Incapaz	1 (4,8)	15 (71,4)	5 (23,8)	21 (35,0)
Total	9 (15,0)	44 (73,3)	7 (11,7)	60 (100,0)

V de Cramer = 0,325 ( $P < 0,05$ )

Tabla 8

Distribución según dependencia esencial y niveles de conducta

Dependencia esencial	Nivel de conducta			Total (%)
	Alto F (%)*	Medio F (%)*	Bajo F (%)*	
Independiente	3 (7,7)	6 (15,4)	30 (76,9)	39 (65,0)
Incapaz	0 (0,0)	2 (9,5)	19 (90,5)	21 (35,0)
Total	3 (5,0)	8 (13,3)	49 (81,7)	60 (100,0)

V de Cramer = 0,195 ( $P > 0,05$ )

conducta ante la prevención de caídas, tal como queda evidenciado por el valor obtenido de la V de Cramer que fue de 0,146 ( $P > 0,05$ ). Esto es así, ya que en los tres niveles de conocimiento, predomina altamente el nivel bajo de conducta, siendo para el nivel alto de conocimiento 77,7 %, y 79,5 % en el nivel medio de conocimiento y con 100,0 % en el nivel bajo de conocimiento. Por su parte en el nivel alto de conocimiento, se dio un 11,1 % para el mismo nivel de conducta, 4,5 % para el nivel de conocimiento medio y de 0,0 % en el nivel bajo de conocimiento, mientras que para el nivel medio de conocimiento, los porcentajes fueron 11,1 %, 15,9 % y 0,0 % de los niveles respectivos de conocimiento (alto, medio y bajo) (Tabla 9).

Tabla 9

Distribución según niveles de conocimiento y de conducta

Nivel de conocimiento	Nivel de conducta			Total (%)
	Alto F (%)*	Medio F (%)*	Bajo F (%)*	
Alto	1 (11,1)	1 (11,1)	7 (77,7)	9 (15,0)
Medio	2 (4,5)	7 (15,9)	35 (79,5)	44 (73,3)
Bajo	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (100,0)	40 (66,7)
Total	3 (5,0)	8 (13,3)	49 (81,7)	60 (100,0)

V de Cramer = 0,146 ( $P > 0,05$ )

## DISCUSIÓN

El presente estudio se realizó en 60 ancianos que presentaron un promedio de edad de  $64,0 \pm 6,3$  años con valores mínimos y máximos de 65 y 85 años de edad respectivamente, predominando la edad comprendida entre 64 a 74 años; la mayoría de estos pacientes eran del sexo femenino, lo cual corresponde con la literatura revisada nacional e internacional, donde se plantea que la población anciana mayoritaria es la femenina hasta los 75 años de edad, y posteriormente se tiene una tendencia de igualdad, probablemente explicado por la sobrevivencia más prolongada del sexo femenino donde juega un papel importante el factor hormonal protector y la mayor tendencia cultural de autocuidarse (control

médico, mejor alimentación, descanso rutinario, mayor tiempo de higiene personal y mental, consumo de medicamentos energizantes-vitaminas, etc.)<sup>2,3,8,16</sup>. En cuanto al nivel socioeconómico se observó un predominio del nivel IV seguidos por el nivel III y V, esto probablemente explicado porque los sujetos entrevistados del club de ancianos de San Diego pertenecen a las comunidades aledañas al mismo donde la población en su mayoría pertenecen a esta condición socioeconómica (bajos recursos económicos y culturales). En cuanto a la dependencia funcional se observó que el cien por ciento de los ancianos no tuvo dependencia básica, sin embargo, al observar la dependencia esencial el 35 % presentó dependencia con un 65 % de independencia, lo que corresponde a literatura revisada en la cual se plantea que la mayoría de los ancianos son independientes en sus actividades básicas por tratar de mantener su autonomía, sin embargo en las actividades esenciales por su complejidad inician su dependencia al asignar dichas funciones a los familiares más cercanos<sup>21-23</sup>.

Con relación al nivel de conocimiento se observó predominantemente un nivel medio, no correspondiendo con el nivel más óptimo esperado por su condición de anciano, el cual debería estar más instruido sobre las diferentes maneras de prevenir las caídas y sus consecuencias, ya que esta representan un alto riesgo de morbimortalidad con gran limitación funcional. Al relacionarla con las diferentes variables en estudio se observó que la adquisición del conocimiento fue independiente ( $P > 0,05$ ) de la edad y el sexo, ya que la misma se distribuyó uniformemente en ambos sexos y en los individuos mayores o menores de 75 años. Sin embargo, el nivel socioeconómico y la dependencia esencial si presentaron una relación estadísticamente significativa ( $P < 0,05$ ), con lo cual se determinó que el nivel socioeconómico V presentó nivel bajo de conocimiento y el III y IV nivel de conocimiento medio, lo cual es similar a los hallazgos reportados en la literatura donde se evidencia una relación directamente proporcional entre el nivel de conocimiento y el nivel socioeconómico, es decir, a menor nivel socioeconómico menor nivel de conocimiento<sup>5,7,9,11-13,17</sup>; probablemente explicado por la mayor dificultad que tienen la población de bajos recursos para la adquisición del conocimiento de manera directa (menor posibilidad de tener accesibilidad a las fuentes de información como radio, TV, Internet, prensa, etc.) e indirecta (charlas, talleres de educación y orientación, autoestima,

ausencia de familiares en su ambiente-soledad). Igualmente se observó que la de dependencia funcional (Esencial) influyó en la adquisición del conocimiento determinándose que el individuo dependiente presentó menor nivel de conocimiento respecto al individuo independiente, lo cual es lógico ya que el anciano que depende en sus actividades esenciales como administración de sus finanzas, uso del teléfono, realizar compras, preparación de comida, uso del transporte, administración de la casa y consumo de medicamentos también dependerá que lo orienten a como manejarse dentro y fuera de su casa para prevenir las caídas y a su vez dicho conocimiento se verá afectado en su adquisición debido a su baja capacidad cognitiva propia del envejecimiento; no existiendo hasta los momentos actuales ningún estudio reportado en la literatura nacional e internacional que nos permita establecer comparaciones.

En cuanto al nivel de conducta preventiva asumida por el sujeto anciano respecto a la prevención de caídas se observó que predominó el nivel bajo independientemente de la edad, sexo, nivel socioeconómico y dependencia funcional ( $P > 0,05$ ); lo cual no corresponde a lo esperado para su condición de anciano y a su vez con el nivel medio de conocimiento evidenciado, reflejando de esta manera que la población anciana estudiada no presenta ninguna aptitud ni actitud de prevención frente a las caídas, probablemente explicado por el poco nivel de conocimiento que tiene sobre el riesgo y las consecuencias de las caídas en su calidad de vida, debido a la falta de interés demostrado hasta ahora para adquirir orientación y normas de autocuidado sobre las caídas desde el punto de vista personal, familiar y social. Cuando relacionamos el nivel de conocimiento y el nivel de conducta preventiva asumida por el sujeto anciano frente a las caídas este no fue estadísticamente significativo ( $P > 0,05$ ), es decir, que el nivel de conocimiento que tenían los pacientes no modificaba el nivel de conducta, observándose muy claramente en el estudio donde el nivel de conocimiento predominante fue el medio y el nivel de conducta preventiva predominante fue el bajo, estableciéndose de esta manera la falta de orientación que el sujeto anciano tiene respecto a la prevención de las caídas y por ende de sus consecuencias, no existiendo un reporte en la literatura revisada que nos permita establecer comparaciones.

## CONCLUSIÓN

1. En el período comprendido entre julio – agosto 2006 se estudiaron 60 ancianos, que acudieron al Club de Ancianos de San Diego, en el cual predominó el sexo femenino, la edad promedio fue de  $64,0 \pm 6,3$  años, los niveles socioeconómicos predominantes fueron el IV y V; el 100 % presentó independencia funcional básica y el 35 % dependencia funcional esencial.
2. El nivel de conocimiento predominante fue el medio con un nivel de conducta preventiva bajo, no presentando ninguna asociación estadísticamente significativa entre ambas.
3. El nivel de conocimiento fue independiente de la edad y el sexo y presentó relación estadísticamente significativa con el nivel socioeconómico y la dependencia funcional esencial.
4. El nivel de conducta preventiva fue independiente de la edad, sexo, nivel socioeconómico y dependencia funcional.

## RECOMENDACIONES

1. Crear y establecer modelos educativos dirigidos al anciano adaptado a nuestro sistema de salud latinoamericano con la finalidad de integrarlos al mismo y a la comunidad a la cual pertenecen.
2. Establecer un sistema de atención integral para el anciano, formado por un equipo interdisciplinario constituido por profesionales de áreas afines a la medicina: sociólogo, trabajadora social, nutricionistas, médicos geriatras, médicos internistas, psicólogo, psiquiatra.
3. Dar a conocer las bondades del autocuidado a los pacientes lo cual contribuiría a evitar o minimizar las caídas y sus complicaciones.
4. Realizar jornadas informativas a través de conferencias, charlas, seminarios, folletos, trípticos o cualquier otro medio apropiado de difusión destinado a instruir o educar al público en general y en especial a los ancianos.

## REFERENCIAS

1. Lazaro del Nogal M. Evaluación del anciano con caídas de repetición. Madrid: Ed. SEGG. 1997.
2. Flores Tascón F, López Ibor JM. Saber envejecer. España: Editorial Planeta de Agostini S.A. 2000:35-44.
3. Ribera Casado JM, Cruz Jentoft AJ. Geriátría. Madrid: Ed. Uriach. 1991:75-81.
4. Espinosa Brito A, Ramos Cabrera J. Temas de Gerontogeriatría. Cienfuegos: Editorial Finlay. 2001.
5. Salgado Alba A, Guillen Llera F, Díaz L. Tratado de Geriátría y Asistencia Geriátrica. Barcelona. 2002.
6. Felson DT. Prevención de las fracturas de cadera. Hospital Practice. 4,2:25-39.
7. C. de Alba A, Gorroñoigoitia Iturbe C, Litago Gil I, Martin Lesende. Actividades Preventivas en los ancianos. Grupo de expertos del PAPPS.
8. The demography of population ageing. Technical meeting on population ageing and living arrangements of older persons: Critical issues and policy responses. Population Division. Department of economic and social affairs. Nueva York: United Nations Secretariat, 2000.
8. Vaqué Rafart J, Vilardell Tarrés M. Promoción de la salud y estrategias preventivas en las personas mayores. Medicine. 2001;7:5803-5810.
9. Frame PS. Preventive care for elderly: Getting by in the absence of evidence. Am Fam Physician. 1999;59:1747-1750.
10. Tinney ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. N Engl J Med. 1988;319:1701-1707.
11. King M, Tinetti M. Fall in community dwelling older persons. J Am Geriatr Soc. 1999;43:1154-1164.
12. Goldberg TH, Chavin SI. Preventive medicine and screening in older adults. J Am Geriatr Soc. 1997;45:344-354.
13. Kenneth K, Steinweg MD. Caídas en las personas mayores. Am Fam Physician. 1998;5:206-215.
14. Vellas B, Lafont C. Trastornos de la postura y riesgos de caída. Barcelona: Ed. Glosa; 1996.
15. E Nieto A, Useche R, Natale A. Mortalidad extrahospitalaria en pacientes mayores de 60 años con una fractura de la cadera. Revista Española de Enfermedades metabólicas óseas. 2001;10:81-85.



16. Guillem Llera F, Pérez del Molino J. Síndromes y cuidados en el paciente geriátrico. Barcelona: Ed. Masson; 1994.
17. Bilake AJ, Bendall MJ, Dallosso H, et al. Falls by elderly people at home: Prevalence and associated factors. *Age Ageing*. 1988;17:365-372.
18. Zazove F, Mehr DR, Ruffin IV MT, Klinkman MS, Peggs JF, Davies TC. A criterion-based review of preventive health care in the elderly. Part 2. A geriatric health maintenance program. *J Fam Pract*. 2000;43-347.
19. Schlenker E. Nutrición en el envejecimiento. Madrid: Ed. Mosby/Doyma Libros; 1994.
20. Bueno A, Padilla F, Peinado C, Espigares M, Gálvez R. Factores de riesgo de caídas en una población anciana institucionalizada. Estudio de cohortes prospectivo. *Med Clin (Barc)*. 1999;112:10-15.
21. Campos J, Ardanaz J, San José A. Protocolo de prevención y valoración de las caídas. *Medicine*. 2002;7:5833-5834.
22. Wickham C, Cooper C, Mergetts BM, Barker DPJ. Muscle strength, activity, housing and the risk on falls in elderly people. *Age Ageing*. 1989;18:47-51.

## Estudio clínico y análisis de supervivencia de pacientes con cirrosis hepática coinfectados VIH/VHC

Elizabeth Hernández M\*

### RESUMEN

**Objetivos:** 1. Análisis de las características clínicas de la cirrosis hepática en pacientes coinfectados VIH/VHC y de la supervivencia y factores relacionados con ella en estos pacientes. **Métodos:** Se analizan un total de 45 pacientes ex ADVP coinfectados por VIH/VHC diagnosticados de cirrosis hepática en el Hospital 12 de Octubre de Madrid desde octubre de 1996 hasta mayo de 2004: 22 (49 %) tenían diagnóstico clínico de cirrosis y 23 (51 %) tenían diagnóstico histológico. La supervivencia se evaluó mediante el método de Kaplan Meier. La diferencia entre las curvas de supervivencia se valoró mediante la prueba del Log-rank. Para el análisis univariante se utilizaron los modelos de Cox. **Resultados:** La media de edad fue: 41,39  $\pm$  4,19. 84 % eran varones. La mediana de seguimiento desde el inicio de la infección por el VHC hasta el diagnóstico clínico o histológico de cirrosis fue de 21 años (RIQ : 16-23). Genotipo VHC (n = 27): 13 (48 %) genotipo 1; 9 (33 %) genotipo 3; 5 (18,5 %) genotipo 4. Grado de Child: 21 (46,67 %) Child A, 2 (4,44 %) Child B y 22 (48,89 %) Child C. La media de linfocitos CD4 fue: 345 (25-1206) céls/mm<sup>3</sup>. La CVVIH fue indetectable en 23 pacientes (51 %). Las formas iniciales de descompensación fueron: ascitis en 22 pacientes (48,8 %), encefalopatía hepática en 9 (20 %), vrices esofágicas en 9 (20 %) y en uno hemorragia digestiva superior. En (22 %) hubo más de 1 descompensación en el momento del diagnóstico. La supervivencia global al año fue del 68 % y a los 4 años del 57 %. Se relacionaron de forma significativa con una peor supervivencia los siguientes factores: grado C de Child, encefalopatía hepática, linfocitos CD4  $\leq$  200 (en pacientes con cirrosis descompensada). La mediana de

supervivencia en pacientes con cirrosis descompensada con grado de Child B y C y linfocitos CD4  $\geq$  200 céls/mm<sup>3</sup> es de 41 meses frente a 6 meses de aquellos con  $\leq$  200 céls/mm<sup>3</sup> (P= 0,0002). También se relacionaron significativamente con la supervivencia los siguientes factores: bilirrubina (HR: 1,176 IC 95 %: 1,088-1,298; P= 0,0012); cociente AST/ALT (HR: 3,660 IC 95 %: 1,585-8,451; P= 0,0024), albúmina (HR: 0,339 IC 95 %: 0,146-0,788 P= 0,0119). **Conclusiones:** Los factores relacionados con una peor supervivencia en la cirrosis hepática en pacientes coinfectados por VIH/VHC son: grado de Child, encefalopatía hepática, linfocitos CD4  $\leq$  200 céls/mm<sup>3</sup>, bilirrubina, albúmina y cociente AST/ALT.

**Palabras clave:** Hepatitis C. VIH – SIDA. Cirrosis hepática.

### ABSTRACT

**Objectives:** 1. Analysis of the clinical characteristics of liver cirrhosis in co infected patients VIH/VHC. 2. Analysis of the survival and factors related in these patients. **Methods:** A total of 45 patients ex- injection drug use coinfectad VIH/VHC diagnosed of liver cirrhosis from October 1996 to May 2004 at 12 de Octubre's Hospital, were analysed: 22 (49 %) had clinical diagnosis of cirrhosis and 23 (51 %) had histologic diagnosis. The survival was evaluated by method of Kaplan and Meir. The difference between the survival curves was valued by the test of Log-rank. The univariate analysis was studied by the model of Cox. **Results:** The age mean was: 41, 39 $\pm$ 4, 19 (84 %) were men. The medium interval between the beginning of the infection by the VHC to the clinical or histological diagnosis of cirrhosis was of 21 years (RIQ: 16-23). Genotype VHC (n= 27): 13 (48 %) genotype 1; 9 (33 %) genotype 3; 5 (18.5 %) genotype 4. Child score: 21 (46.67 %) Child A, 2 (4.44 %) Child B and 22

\* Profesora Asistente. Cátedra de Clínica y Terapéutica Médica C, Hospital Universitario de Caracas.

(48.89 %) Child C. The mean of lymphocytes CD4 was: 345 (25-1206)  $\text{c\acute{e}ls/mm}^3$ . The CVVIH was undetectable in 23 patients (51 %). The initial forms of decompensation were: ascites in 22 patients (48.8 %), encephalopathy in 9 (20 %), esophageal varices in 9 (20 %) and one variceal bleeding. In 10 patients (22 %) there were more than one decompensation at the diagnosis. The global survival at year was 68 % and the probability of survival at 4 years was 57 %. The variables that significantly predicted survival at univariate analysis was: Child score, encephalopathy, lymphocytes CD4  $\leq 200$  (in patients with decompensated cirrhosis). Medium of survival in patients with decompensated cirrhosis with Child score B and C and 200 lymphocytes CD4  $\geq \text{c\acute{e}ls/mm}^3$  is of 41 months as opposed to 6 months of those with  $\leq 200 \text{ c\acute{e}ls/mm}^3$  ( $P = 0.0002$ ). Also the following factors were related significantly to the survival: bilirubin (HR: 1.176 IC 95 %: 1.088-1.298;  $P = 0.0012$ ); relation AST/ALT (HR: 3.660 IC 95 %: 1.585-8.451;  $P = 0.0024$ ), albumin (HR: 0.339 IC 95 %: 0.146-0.788  $P = 0.0119$ ).

**Conclusions:** The factors related to one worse survival in liver cirrhosis in patients coinfecting VIH/VHC were: Child score, encephalopathy, lymphocytes CD4  $\leq 200 \text{ c\acute{e}ls/mm}^3$ , bilirubin, albumin and relation AST/ALT.

## INTRODUCCIÓN

El pronóstico de la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es materia de controversia, está bien documentado que puede progresar a cirrosis y el riesgo reportado varía del 20 % al 40 % según las series. En la actualidad existen datos contradictorios con respecto a la morbilidad y mortalidad de la cirrosis compensada asociada al VHC. Por su frecuencia, la infección VHC representa una pandemia lo que explica un aumento exponencial de enfermedad hepática terminal. La prevalencia de la infección del VHC en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es aproximadamente el 30 %, esta prevalencia oscila entre el 4 % y el 100 %, dependiendo del factor de riesgo de transmisión. VHC y VIH emergen como dos de las más importantes y prevalentes infecciones virales en el mundo con significativa morbimortalidad. Ambos virus pueden actuar modo sinérgico acelerando la progresión de la enfermedad hepática.

Debido a que ambos virus comparten rutas de transmisión comunes, la tasa de infección es mayor entre adictos a drogas por vía parenteral (ADVP). Los individuos con riesgo más alto de adquirir VHC incluyen a los ADVP, hemofílicos e individuos que recibieron transfusiones antes de 1992 o transfusiones

de factores de coagulación antes de 1987. Del 50 % al 90 % de los individuos que adquieren la infección por el VIH a través de las drogas están coinfectados por el VHC<sup>1</sup>. Los ADVP coinfectados tienen el ARN del VHC más elevado, grado histológico y estadio mayor en la biopsia según algunos estudios.

Con la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) se ha producido una marcada reducción en la mortalidad asociada al VIH y en consecuencia, mayor supervivencia de estos pacientes, por lo que es de prever que la mortalidad en estos pacientes podrá ahora estar en relación con otras enfermedades también crónicas como la asociada al VHC y sus complicaciones.

Hay pocos datos disponibles con respecto a la cirrosis descompensada relacionada con la infección del VHC y la supervivencia de estos pacientes relacionada con su descompensación inicial. Mientras que muchos pacientes presentan como descompensación inicial ascitis, otros se presentan con más de una descompensación. Una vez que se establece la cirrosis descompensada los pacientes pueden: tener recurrencia de su descompensación inicial, descompensaciones diferentes a la inicial, desarrollo de hepatocarcinoma, ir a trasplante hepático o fallecer. El conocimiento del curso clínico y pronóstico de la cirrosis descompensada es particularmente importante en la práctica clínica ya que puede ayudar en la toma de decisiones. Por otro lado hay muy pocos estudios clínicos que evalúen la historia natural de la cirrosis hepática asociada al VHC en el paciente VIH+, se sospecha que la cirrosis hepática en el paciente VIH+ sigue un curso acelerado después del desarrollo de complicaciones.

La infección por el VHC es en la actualidad la causa más importante de enfermedad hepática crónica y muerte relacionada con el hígado, con un estimado de 170 millones de personas infectadas en el mundo, constituyendo una pandemia 5 veces mayor a la ocasionada por el VIH tipo 1. Se caracteriza por un comienzo silente en la mayoría de los individuos infectados, una alta tasa de persistencia viral y el desarrollo potencial de enfermedad hepática crónica que va desde hepatitis crónica a la cirrosis y ocasionalmente carcinoma hepatocelular. Esta progresión, cuando ocurre, es generalmente un proceso silente que puede tomar de 20 a 40 años y ocasionalmente más. Por estas características es difícil establecer exactamente la historia natural.

La infección aguda por el VHC puede ser autolimitada, persistir sin causar enfermedad, o puede progresar a cirrosis o carcinoma hepatocelular. Aproximadamente un 20 % de los pacientes mono infectados aclaran el virus tras la infección aguda. En los pacientes con infección crónica, la probabilidad estimada de desarrollar cirrosis después de 20 años de evolución es del 5 %-25 %. Las tasas de progresión a fallo hepático y hepatocarcinoma tras el desarrollo de cirrosis es 2 %-4 % y 1 %-7 % respectivamente<sup>2</sup>.

Mientras que un 20 % de las personas mono infectadas aclaran el VHC después de la infección aguda, esta eliminación ocurre en el 5 %-10 % de los pacientes coinfectados, siendo aún inferior en aquellos con linfocitos CD4 bajos<sup>3</sup>. Es probable que una respuesta inmunológica alterada por el VIH pueda facilitar la cronificación de la infección aguda y justifique una mayor carga viral del ARN-VHC.

La cirrosis hepática es también un problema de salud pública en muchos países, alcanzando en algunos el cuarto lugar en cuanto a mortalidad se refiere. Una observación importante es el período de supervivencia después del desarrollo de cirrosis. Fattovich y col., condujeron un estudio retrospectivo de 384 pacientes con cirrosis relacionada a hepatitis C compensada para evaluar la morbilidad y la mortalidad. En esta serie 51 pacientes murieron durante el seguimiento, 17 de carcinoma hepatocelular, 16 de insuficiencia hepática, 3 por sangrado y 15 por causas no relacionadas con el hígado. La mortalidad durante el curso del estudio fue del 9 % (36 de 384 pacientes). La media desde la entrada al estudio hasta la muerte por causa hepática fue de 50 meses (rango de 9-124 meses). La probabilidad de supervivencia fue del 96 % a los tres años, 91 % a los 5 años, 79 % a los 10 años a menos que ocurriera una descompensación, en cuyo caso la supervivencia caía al 50 % a los 5 años. La tasa de mortalidad anual fue de 1,9 % durante los primeros 5 años. El análisis multivariante identificó como factores de riesgo independientes para supervivencia, a las cifras de bilirrubina, evidencia física de cirrosis e hipertensión portal, grupo etario y cuentas plaquetarias bajas. El tratamiento con interferón no se identificó como un factor pronóstico independiente de supervivencia. El carcinoma hepatocelular se desarrolló en 29 pacientes (8 %) en un período de 7-134 meses (media de 48 meses), con una probabilidad acumulativa del 4 % tres años después del diagnóstico

de cirrosis, 7 % a los 5 años y 14 % a los 10 años. La incidencia anual calculada fue del 1,4 %. Entre los 355 pacientes restantes, 65 (18 %) desarrollaron evidencias de descompensación a una media de 37 meses. La mayoría de los pacientes con cirrosis documentada en el estudio de Fattovich vivieron por más de 10 años sin evidencia de descompensación hepática o carcinoma hepatocelular<sup>4</sup>.

Un análisis similar se deriva del estudio de Serfaty y col., en 668 pacientes con infección por VHC referidos a un centro de cuidados terciarios de París, 103 (15,4 %) tenía cirrosis. La incidencia anual de muerte o trasplante fue del 5,5 % y la probabilidad acumulativa de supervivencia fue del 96 % a los dos años y 84 % a los 4 años. En contraste con el estudio de Fattovich, 50 pacientes en terapia con interferón mostraron una reducción en el riesgo de descompensación hepática y carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis establecida<sup>5</sup>.

El desenlace de la infección por el VHC varía ampliamente de paciente a paciente por lo que los factores que pudieran determinar la progresión de la enfermedad, han sido y siguen siendo ampliamente estudiados. Estos diferentes desenlaces se pudieran relacionar con factores virales (carga viral, genotipo, multiplicidad de cuasiespecies), factores del huésped (edad al momento de la infección, sexo, deficiencia inmune, susceptibilidad genética, coinfección con otros virus como virus de la hepatitis B y VIH), condiciones comórbidas como hemocromatosis, sobrecarga de hierro) o factores externos (alcoholismo crónico, dieta, tabaco, medicinas, hepatotoxinas establecidas, contaminantes ambientales no definidos).

De los factores virales, los genotipos del VHC 1a y 1b son claramente más resistentes a tratamiento. En contraste no ha habido una relación reproducible entre la carga viral y el desenlace de la enfermedad.

La cirrosis hepática representa un estadio tardío de la fibrosis, caracterizada por distorsión de la arquitectura hepática y formación de nódulos regenerativos, se considera irreversible en sus estadios avanzados, siendo al momento la única opción el trasplante hepático. En el curso clínico de la cirrosis compensada asociada a virus C hay algunas interrogantes:

1. Frecuencia con la que ocurren las complicaciones

severas de la cirrosis.

2. Grado en el cual las descompensaciones de la enfermedad hepática y hepatocarcinoma contribuyen a la mortalidad.

Hay un estimado de 27 000 000 de personas a nivel mundial con cirrosis hepática por VHC, si tomamos en cuenta los 170 000 000 millones de personas infectadas por el VHC y de éstas el porcentaje que, como se dijo anteriormente, desarrollan cirrosis (cerca de un 80 % hepatitis crónica, y de estos un 20 % cirrosis hepática). Muchas de las muertes por cirrosis asociada al VHC ocurren en individuos por debajo de los 65 años y la incidencia se está incrementando.

El conocimiento del curso clínico y pronóstico de la cirrosis tiene una importancia muy particular en la práctica clínica y puede influenciar tanto la toma de decisiones médicas como la aplicación racional de medidas terapéuticas. En pacientes con cirrosis hepática coinfectados VHC/VIH ésta misma situación está por aclararse y se deben analizar factores que pudieran contribuir a un curso diferente de la enfermedad en este subgrupo.

En general se dice que los pacientes con cirrosis son susceptibles a una cantidad de complicaciones y su expectativa de vida es reducida.

Una vez que el paciente desarrolla las complicaciones de la cirrosis se considera que tiene enfermedad hepática descompensada, estas complicaciones son: ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, sangrado por várices esofágicas, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática, hepatocarcinoma. La mortalidad de la cirrosis se debe a estas complicaciones y la calidad de vida de los pacientes cirróticos puede mejorarse si se previenen y tratan adecuadamente estas complicaciones. Se han desarrollado sistemas de clasificación para valorar la severidad de la enfermedad hepática y predecir el pronóstico de la enfermedad hepática terminal. La clasificación más ampliamente utilizada es la de Child-Pugh que incluye variables clínicas como ascitis y encefalopatía y variables analíticas como niveles de bilirrubina, albúmina y porcentaje de protrombina. Se usa un sistema de puntuación para cada variable y de acuerdo a este sistema los pacientes son estratificados en tres clases: A, B o C. Existe otro sistema de clasificación para enfermedad hepática estadio terminal (MELD) inicialmente

desarrollado para determinar el pronóstico a corto tiempo en pacientes cirróticos sometidos a derivación portosistémica transyugular intrahepática, sin embargo, últimamente se ha utilizado como un índice de severidad de la enfermedad para estratificar pacientes de acuerdo a la necesidad de trasplante hepático y ha mostrado predecir más exactamente la severidad de la enfermedad pretrasplante comparado con la clasificación de Child-Pugh<sup>6,7</sup>.

La ascitis es la complicación más común de la cirrosis, cerca del 60 % de todos los pacientes con cirrosis compensada desarrollan ascitis en 10 años<sup>8</sup>. La supervivencia a los 2 años de pacientes con ascitis es aproximadamente del 50 %<sup>9</sup>.

La peritonitis bacteriana espontánea, definida como la infección del líquido ascítico preexistente sin evidencia de fuente intraabdominal, se evidencia más comúnmente en enfermedad hepática en estadio terminal, debe sospecharse en todo paciente con ascitis, fiebre, dolor abdominal, distensión y alteraciones del estado mental ya que sin tratamiento la mortalidad es alta.

La hemorragia por várices esofágicas es una complicación devastadora que ocurre entre el 25 % y 30 % de los pacientes con cirrosis a pesar de que la supervivencia ha mejorado con las técnicas modernas para el control de la hemorragia<sup>10</sup>.

La encefalopatía hepática está asociada con una reducción en la supervivencia de los pacientes cirróticos, a pesar de que estos pacientes pueden ser clasificados en varios grupos con diferentes pronósticos, la probabilidad de supervivencia es menor que la esperada incluso después del trasplante hepático, por lo que un paciente después de un primer episodio de encefalopatía hepática debe considerarse como un candidato potencial para el trasplante<sup>11</sup>.

La coinfección emerge también como un problema de salud pública porque estos virus pueden actuar de modo sinérgico para acelerar la progresión de la enfermedad hepática ocasionada por el VHC.

En los pacientes con enfermedad hepática terminal, el trasplante ortotópico hepático (THO) es la única alternativa terapéutica. En la actualidad debido al eficaz control de la replicación por el VIH que se consigue con el TARGA, a la reconstitución inmune

subsiguiente y a la mejoría del pronóstico de la infección del VIH a largo plazo, THO es una alternativa también para estos pacientes. En los últimos tres años se ha generado un intenso debate y un profundo análisis de los aspectos éticos, legales y médicos que rodean al trasplante de órganos en estos pacientes y desde el año 2002 se ha generado suficiente evidencia científica de que el THO en pacientes VIH es eficaz y seguro<sup>12,13</sup>.

### Objetivos

1. Evaluar la supervivencia y la morbilidad de los pacientes coinfectados VIH/VHC con cirrosis hepática comprobada por biopsia o con diagnóstico clínico (varices esofágicas y/o grado C de Child).
2. Identificar factores relacionados con la supervivencia y descompensación de pacientes coinfectados: edad, sexo, genotipo, ascitis, várices esofágicas, encefalopatía hepática, grado de Child-Pugh, aminotransferasas, bilirrubina total, albúmina, carga viral del VIH, cuenta de linfocitos TCD4. Tratamiento antirretroviral, interrupciones del tratamiento antirretroviral.
3. Analizar de criterios de trasplante hepático en la muestra seleccionada.

### MÉTODOS

Se diseñó de un estudio de inserción retrospectivo de carácter observacional. Se seleccionaron pacientes de la consulta de VIH del Hospital 12 de Octubre desde al año 1996 hasta mayo de 2004.

### Sujetos del estudio

Se seleccionó una muestra de los pacientes coinfectados con VIH/VHC que tuviesen biopsia hepática y/o diagnóstico clínico de cirrosis, dado éste último por la presencia de várices esofágicas o grado C de Child.

### Criterios de inclusión

- a. Pacientes adultos, mayores de 18 años, con infección por el VHC demostrada por PCR e infección por VIH demostrada por Elisa más Western Blot o carga viral para VIH.

- b. Fecha conocida de adquisición de la infección por el virus de la hepatitis C, definida por el primer año de consumo de drogas por vía parenteral o fecha de transfusión sanguínea.
- c. Disponibilidad de biopsia hepática o criterios clínicos que de cirrosis hepática (várices esofágicas o grado C de Child).
- d. Los pacientes seleccionados han sido pacientes con posibilidad de acceso a TARGA.

### Criterios de exclusión

- a. Pacientes menores de 18 años.
- b. Antígeno de superficie para hepatitis B positivo.
- c. Otras causas de hepatopatía, excepto consumo de alcohol. Para lo cual se revisarán determinaciones sanguíneas de: hierro, ferritina, cobre, ceruloplasmina,  $\alpha$ 1 antitripsina, porfirinas, ANA, Anti-DNA, Anti-músculo liso, Anti-LKM, Anti-RNP.

### Recolección de datos

Se revisó la historia clínica de cada paciente y se tomaron los datos correspondientes en un formato preestablecido. Se tabularán los datos clínicos y de laboratorio disponibles inmediatamente antes de la biopsia hepática y/o del diagnóstico clínico de cirrosis y posteriormente cada 6 meses de acuerdo a la evolución del paciente hasta los últimos datos clínicos y de laboratorio disponibles. Se considera paciente censurado a aquel que no haya asistido a control en los últimos seis meses.

### Instrumentación

La infección por VIH se definió por Elisa positivo más Western-Blot o detección de RNA para el virus de inmunodeficiencia humana por el método Roche o Chiron. La cuenta de linfocitos CD4+ se determinó por citofluorometría. La infección por el VHC se realizó por medio de la detección de anticuerpos por técnicas de inmunoensayo enzimático de tercera generación y posteriormente medición del RNA para el virus de la hepatitis C por el método de Roche. La determinación de genotipo se realizó por el método

de line-probe assay (INNOLIPA HCV). El resto de los parámetros analíticos se determinaron según los métodos convencionales del laboratorio general del Hospital 12 de Octubre.

Las muestras de biopsias fueron reevaluadas por un mismo patólogo experimentado que se encontraba ciego a la historia clínica del paciente. Las muestras fueron fijadas, tratadas con parafina y coloreadas con hematoxilina-eosina y tricrómico de Masson. Para cada muestra se estableció el grado de actividad y el estadio de la fibrosis de acuerdo a la escala de clasificación de Scheuer.

### **Análisis estadístico**

Las variables cuantitativas o no numéricas se describieron mediante su distribución de frecuencias y porcentajes, las variables numéricas o cuantitativas se resumieron mediante sus medidas de tendencia central (media o mediana) acompañadas de una medida de dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico). Se presentaron también datos descriptivos de cada grupo de interés.

Inicialmente se realizó un análisis univariante mediante la técnica de regresión logística para valorar aquellas variables consideradas a priori como posibles factores de riesgo y obtener así una estimación del mismo. Las odds ratio se calcularon para cada una ajustando por edad y sexo y se presentaron junto a sus intervalos de confianza de Wald al 95 %. Algunas variables de naturaleza continua se recodificaron a categóricas como el índice AST/ALT, alcohol y número de plaquetas, según puntos de corte o como en el caso de las plaquetas utilizando el valor encontrado como óptimo en la valoración del riesgo; en variables como las cargas virales se utilizó transformación logarítmica.

En una segunda fase se completó el estudio con un análisis multivariante logístico, considerando tanto aquellos factores de riesgo con resultado significativo (o una significación para la 2 de Wald  $\leq 0,20$ ) en el univariante como aquellos que tenían cierto interés o relevancia dentro de los objetivos del estudio.

Para valorar la relación entre los distintos factores o características y la supervivencia en este tipo de pacientes se estimaron las curvas de supervivencia

mediante el método de Kaplan-Meyer en las variables categóricas o grupos de interés, presentándose la mediana de supervivencia o valores críticos de supervivencia (como la estimación al año) como dato comparativo, en los casos en que fue posible. La diferencia en la distribución de supervivencia se valoró mediante la prueba de Log-rank. Se presentan los gráficos de supervivencia para las variables pertinentes. En aquellas variables o factores de naturaleza continua se utilizó la técnica de regresión de riesgos proporcionales de Cox siendo la variable considerada como dependiente "tiempo hasta el evento" obteniéndose en cada caso una estimación del riesgo relativo asociado a cada factor y su significación.

## **RESULTADOS**

### **Pacientes cirróticos**

#### **Características basales**

Para el estudio la morbilidad y mortalidad de los pacientes cirróticos coinfectados VIH/VHC se incluyeron un total de 45 pacientes; de estos 22 (49 %) tenía diagnóstico clínico de cirrosis y 23 (51 %) tenía diagnóstico histológico. Uno de los pacientes con biopsia hepática tenía grado de fibrosis 2 (F2) y otro grado de fibrosis 3 (F3) pero desarrollaron complicaciones de hepatopatía crónica durante el seguimiento por lo que se incluyeron dentro del grupo clínico de cirrosis. La mediana de seguimiento una vez hecho el diagnóstico de cirrosis fue de 6 meses (RIQ: 2-28) en pacientes descompensados y 15 meses (RIQ: 0-30) en pacientes compensados.

Para un el análisis se dividieron los pacientes en compensados y descompensados.

Las características demográficas y analíticas de los pacientes cirróticos coinfectados y según se encontraran compensados o descompensados para el inicio de su seguimiento se muestran en la Tabla 1, 2, 3,4.

Al inicio del seguimiento 22 pacientes (48,8 %) presentaron ascitis y de ellos 20 (44,4 %) descompensación hídrica. La encefalopatía hepática se presentó como descompensación inicial

CIRROSIS HEPÁTICA COINFECTADOS VIH/VHC

Tabla 1

Características generales de los pacientes cirróticos

	Total de pacientes	Compensados	Descompensados
Nº de pacientes	45	23	22
Edad (media ± DS)	41,34 ± 4,19 DS	41,75 ± 4,80 DS	41,1 ± 3,85 DS
Sexo			
V	n = 38 (84 %)	n = 20 (87 %)	n = 18 (81 %)
M	n = 7 (15 %)	n = 3 (13 %)	n = 4 (18 %)
Mediana de tiempo desde la infección hasta el desarrollo de cirrosis ( años)	21 (16-23)	21 (15-23)	20 (17-22,5)
Alcohol	76,71 ± 60,85 DS (0-300)	80,53 ± 56,5 DS (0-200)	74,59 ± 64DS(0-300)
< 80 gramos	n = 29 (60 %)	n = 12 (52 %)	n = 12 (56 %)
>80 gramos	n = 16 (40 %)	n = 11 (48 %)	n = 10 (44 %)

Tabla 2

Características analíticas generales de los pacientes cirróticos

	Total de pacientes	Compensados	Descompensados
Número de pacientes	45	23	22
ALT ( U/lit)	116,4 ± 78,9 DS (25-365)	142,5 ± 93,7 DS (60-365)	100,9± 65 DS (25-272)
AST ( U/lit)	145 ± 95,7 DS (32-476)	106,5± 67,8(32-245)	167,7±103 DS (45-476)
Relación AST/ALT	1,42±0,73 DS (0,40-3,40)	0,78±0,35 DS (0,40-1,75)	1,79±0,63 DS (0,67-3,40)
Bilirrubina (mg/dL)	3,69 ± 4,56 DS(0,29-26)	1,11 ± 0,85 DS ( 0,29-2,81)	5,11 ± 5,14 DS (0,42-26)
Albúmina (g/dL)	3,25 ± 0,8 DS (1,3-4,5)	3,99 ± 0,3 DS (3,2-4,5)	2,84 ± 0,69 DS (1,3-4,48)
% Protrombina	69,5 ± 26,51 DS ( 16-128)	95,68 ± 16,31DS (66-128)	55,06±18,83 DS (16-93)
Fosfatasa alcalina	262 ± 100 DS ( 87-539)	200 ± 83 DS (87-429)	302 ± 90 DS (157-539)
Plaquetas / mm <sup>3</sup>	99880 ± 50725 DS (28000-245000)	128812 ± 51210 DS (69000-245000)	82076±42200 D (28000-200000)

Tabla 3

Características relacionadas con el VHC de los pacientes cirróticos

Total de pacientes	Compensados	Descompensados	Total de pacientes
Nº de pacientes	45	23	22
CVVHC	735000	800000	500000
(n = 24, 15 comp y 9 descom)	(RIQ:488500-850000)	(RIQ:477000-850000)	(RIQ:500000-800000)
Genotipo		n = 22	n = 7
n= 27			
1	n = 13 (48 %)	n = 11 (50 %)	n = 4 (57 %)
3	n = 9 (33 %)	n = 8 (36 %)	n = 1 (14 %)
4	n = 5 (18,5 %)	n = 3 (14 %)	n = 2 (29 %)
CHILD			
A	n = 21 (46,67 %)	n = 21	
B	n = 2 (4,44 %)	n = 2	
C	n = 22 (49,89 %)		n = 22



Tabla 4

Características relacionadas con el VIH de los pacientes cirróticos

Total de pacientes	Compensados	Descompensados	Total de pacientes
Nº de pacientes	45	23	22
CVVIH			
Detectable	n = 22	n = 17	n = 5
(Mediana)	43956	53093	19893
Indetectable	(RIQ: 12827-163414) n = 23	(RIQ:24642-168371) n = 16	(RIQ:10564-44053) n = 8
TAR			
Si	n = 27 (60 %)	n = 17 (74 %)	n = 10 (45 %)
No	n = 18 (40 %)	n = 6 (26 %)	n = 12 (55 %)
CD4			
≤ 200 céls/mm <sup>3</sup>	n = 13 (29 %)	n = 2 (8,6 %)	n = 8 (36,36 %)
> 200	n = 32 (71 %)	n = 21 (91,3 %)	n = 14 (63,63 %)

junto a ascitis en 9 pacientes (20 %). Se evidenciaron várices esofágicas en 9 pacientes (8 %) y en uno de los casos hubo hemorragia digestiva superior. En 10 pacientes (22 %) hubo más de 1 descompensación al momento del diagnóstico. Aquellos pacientes cuyo primer hallazgo fue la presencia de varices esofágicas sin sangrado, no presentaron descompensaciones subsiguientes.

### Supervivencia global de los pacientes cirróticos

La tasa de incidencia de muertes en la cohorte de pacientes cirróticos coinfectados fue de 13 por cada 100 individuos por año.

La supervivencia global al año fue del 68 % y a los 4 años del 57 % (Figura 1).

### Supervivencia de pacientes cirróticos compensados y descompensados

Cuando analizamos por separado a los pacientes compensados y descompensados (utilizando para este análisis el concepto de paciente compensado a aquel que permaneció sin eventos durante todo el seguimiento), se evidencia una diferencia ( $P=0,0051$ ) entre la supervivencia de pacientes compensados y descompensados (Figura 2).

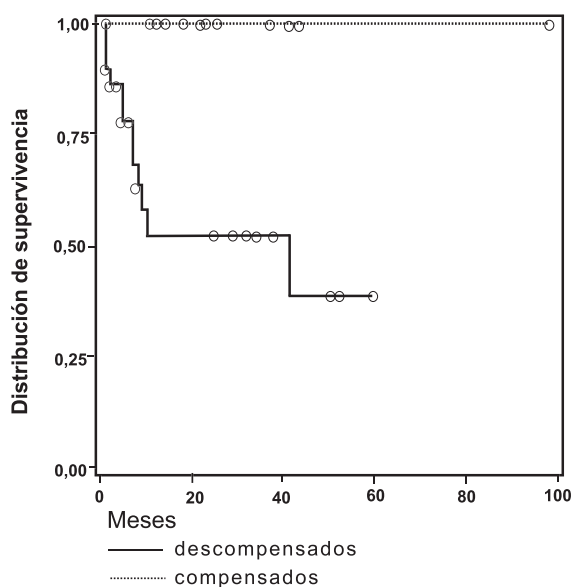


Figura 1. Supervivencia global.

### Supervivencia de acuerdo al grado de CHILD

La mediana de supervivencia de los pacientes cirróticos en estadio C de Child fue de 8 meses (IC 95 %: 6-41). La Figura 3 muestra la curva de supervivencia de los pacientes con Child C.

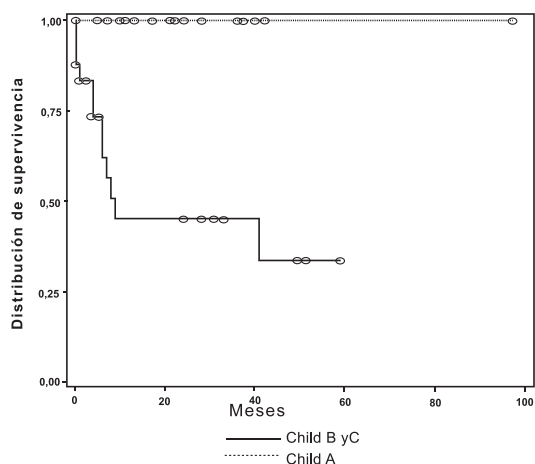


Figura 2. Supervivencia de los pacientes compensados versus descompensados.

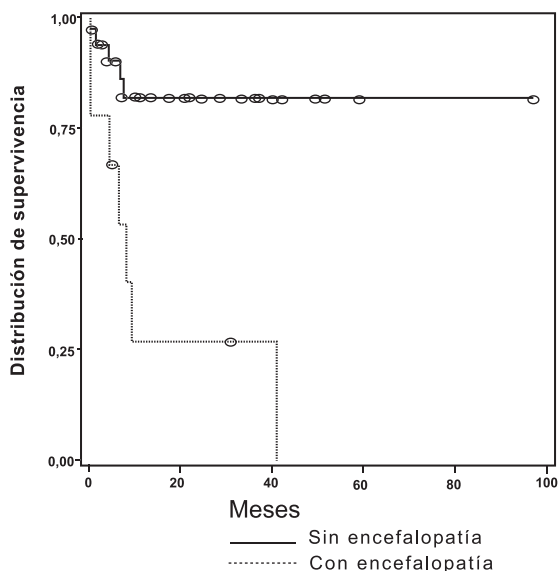


Figura 3. Supervivencia de pacientes de acuerdo al grado de Child.

### Supervivencia de acuerdo al desarrollo de encefalopatía

La mediana de supervivencia de los pacientes con encefalopatía fue de 8 meses (IC 95 %:4-41) y la diferencia en la distribución de la supervivencia entre los pacientes con y sin encefalopatía fue estadísticamente significativa  $P=0,004$ . De los 9 pacientes que presentaron encefalopatía, habían muerto para la fecha de cierre del seguimiento 7

pacientes. En la Figura 4 se esquematiza la distribución de supervivencia entre los pacientes que presentaron encefalopatía y los que no.

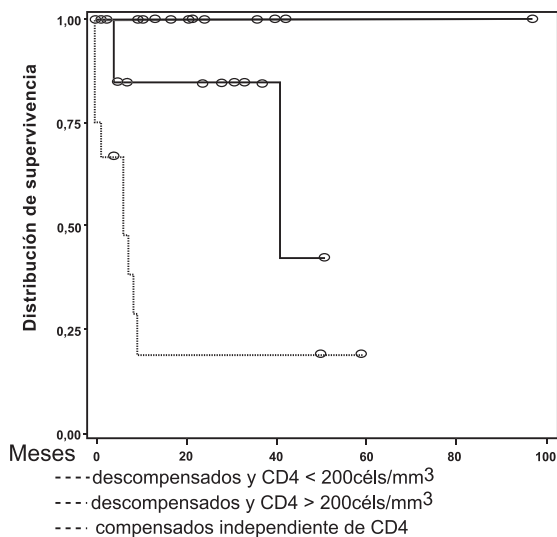


Figura 4. Supervivencia de pacientes de acuerdo a la presencia de encefalopatía hepática.

### Supervivencia de acuerdo a descompensación y número de linfocitos CD4

Si analizamos a los pacientes descompensados de acuerdo a su número de linfocitos CD4 obtenemos una mediana de supervivencia de 6 meses (IC 95 %: 1-9) para los pacientes con  $CD4 < 200 \text{ células/mm}^3$ , con una diferencia de la distribución de supervivencia estadísticamente significativa ( $P=0,0003$ ). Mientras que si hablamos de los pacientes compensados no hay diferencias en la supervivencia independientemente de los niveles de CD4 (Figura 5).

### Supervivencia de acuerdo a la descompensación, grado de CHILD y número de linfocitos CD4

La mediana de supervivencia de los pacientes descompensados con grado B y C de Child es de 9 meses. La mediana de supervivencia de pacientes descompensados con grado de Child B y C y linfocitos  $CD4 > 200 \text{ células/mm}^3$  es de 41 meses mientras que la de aquellos con  $< 200 \text{ células/mm}^3$  es de 6 meses con una  $P=0,0002$  en cuanto a diferencia en la distribución de supervivencia (Figura 6).

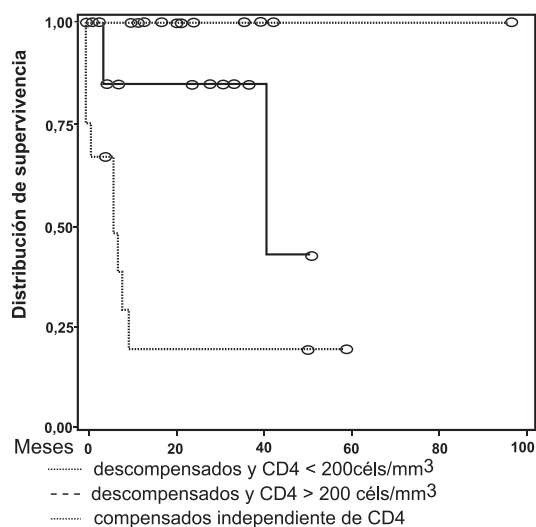


Figura 5. Supervivencia de pacientes de acuerdo a descompensación y a número de linfocitos CD4.

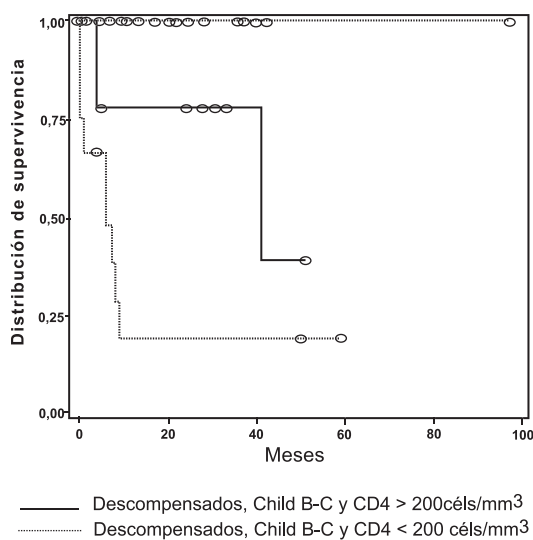


Figura 6. Supervivencia de pacientes de acuerdo a descompensación, grado de Child y linfocitos CD4.

Mediante análisis de regresión de Cox univariante se observó relación estadísticamente significativa de: la bilirrubina con  $P=0,0012$  (HR: 1,176 IC 95 %: 1,066-1,298), cociente AST/ALT con  $P=0,0024$  (HR: 3,660 IC 95 %: 1,585-8,451), albúmina con  $P=0,0119$  (HR: 0,339 IC 95 %: 0,146-0,788). Al introducir las variables alcohol, sexo, plaquetas

menores de  $150\ 000/\text{mm}^3$  y edad al momento del diagnóstico se obtienen como variables significativas a las plaquetas  $< 150\ 000/\text{mm}^3$  ( $P < 0,0001$ ) y edad al momento del diagnóstico ( $P = 0,0021$ ), en este último parámetro a menor edad al momento del diagnóstico menor probabilidad de cirrosis.

## DISCUSIÓN

### Análisis de la supervivencia en pacientes cirróticos coinfectados

La infección crónica por el VHC es una causa bien conocida de enfermedad hepática crónica. En los pacientes ex ADVP infectados por el VIH la coinfección con el VHC se encuentra hasta en el 75 %; la introducción del TARGA ha ocasionado una dramática disminución en la morbilidad y mortalidad asociada al VIH, como consecuencia de esto la supervivencia se ha prolongado y hay un incremento en las complicaciones derivadas de infecciones crónicas, entre ellas la hepatitis C. Por esto es importante el conocimiento acerca de la supervivencia de los pacientes cirróticos coinfectados y los factores relacionados, así como la consideración de trasplante hepático como alternativa terapéutica.

En este estudio se evalúa una cohorte de 45 pacientes coinfectados, 22 con diagnóstico clínico y 23 con diagnóstico histológico. Cuando se evalúan en conjunto la tasa de incidencia de muertes es de 13 por cada 100 individuos/año, con una supervivencia global al año de 68 % y a los 4 años de 57 % (analizando en conjunto pacientes compensados y descompensados). Como se demuestra en estudios de pacientes cirróticos mono infectados por el VHC la expectativa de vida de los pacientes compensados es relativamente larga (hasta un 84 %), pero una vez que ocurre la primera descompensación el pronóstico empeora llegando al 47 % a los 5 años. La mayoría de los pacientes descompensados presentaron una sola descompensación inicial, el 22 % (10 pacientes) presentó más de 1 descompensación al inicio del seguimiento. En este estudio la ascitis fue responsable de la mitad de las descompensaciones iniciales. El tipo de descompensación se correlaciona con la probabilidad de supervivencia. En nuestra cohorte la presencia de encefalopatía en cualquier momento del seguimiento afecta significativamente la supervivencia con una mediana de 8 meses. Este análisis resulta útil para la toma de decisiones en

cuanto al planteamiento de trasplante hepático ya que la probabilidad de supervivencia después del desarrollo del primer episodio de encefalopatía hepática es menor que la esperada después del trasplante.

Cuando utilizamos el grado de Child para evaluar como influye en la supervivencia de los pacientes descompensados, observamos que la presencia de Child C marca definitivamente una disminución en la supervivencia con una mediana de 8 meses. En los pacientes compensados no hay diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la supervivencia independientemente de los niveles de linfocitos CD4 mientras que los pacientes descompensados con  $CD4 < 200$  céls/mm<sup>3</sup> tienen una supervivencia a los 4 años del 25 %. En esto pueden influir múltiples factores como toxicidad del TARGA, intolerancia, limitación de opciones terapéuticas. La mediana de supervivencia de estos pacientes fue de 6 meses frente a los pacientes con grado C de Child y  $CD4 > 200$  céls/mm<sup>3</sup> que tienen una mediana de supervivencia de 41 meses.

Las variables que se asociaron significativamente con la supervivencia fueron: bilirrubina, cociente AST/ALT, albúmina y plaquetas  $< 150\ 000$ .

Las limitaciones están dadas por el número reducido de pacientes incluidos, la falta de uniformidad en el tiempo de inicio del seguimiento y en el tiempo del seguimiento en sí, lo que dificulta estimar la incidencia de complicaciones y muerte relacionada con el hígado.

Como dato importante los 22 pacientes descompensados al inicio del seguimiento presentaron ascitis, grado C de Child, de ellos 7 se presentaron además con encefalopatía hepática lo que desde el inicio los hace candidatos para evaluación de trasplante hepático. De los 22 pacientes con ascitis 20 tenían linfocitos  $CD4 > 100$  céls/mm<sup>3</sup> y 14  $CD4 > 200$  céls/mm<sup>3</sup>. Todos los pacientes con linfocitos  $CD4 > 100$  céls/mm<sup>3</sup> tenían opciones válidas de TARGA postrasplante y de los 22 pacientes 7 habían tenido SIDA. Todos los pacientes se encontraban sin consumir drogas por más de 2 años y sin consumir alcohol, ninguno con patología psiquiátrica. Por lo que al menos 15 pacientes eran candidatos a evaluación ante la posibilidad de trasplante.

## Conclusiones

1. Los pacientes con cirrosis hepática, el 71 % tenían linfocitos  $CD4 > 200$  céls/mm<sup>3</sup>.
2. La supervivencia global de los pacientes cirróticos coinfectados, compensados o no, fue de 68 % al año y de 57 % a los 4 años.
3. Mientras que los pacientes compensados tienen una expectativa de vida larga, una vez que ocurre la primera descompensación la supervivencia de los pacientes se acorta significativamente, hasta un 47 % a los 5 años.
4. La ascitis fue la descompensación más frecuente.
5. El tipo de descompensación se correlacionó significativamente con la supervivencia, la presencia de encefalopatía hepática en cualquier momento del seguimiento afecta significativamente la supervivencia con una mediana de 8 meses.
6. La mediana de supervivencia de los pacientes cirróticos en estadio C de Child fue de 8 meses.
7. La mediana de supervivencia de los pacientes cirróticos descompensados con linfocitos  $CD4 < 200$  céls/mm<sup>3</sup> fue de 6 meses. Los pacientes compensados no presentan diferencias en la supervivencia independientemente de sus linfocitos  $CD4$ .
8. Adicional a la clasificación de Child, el cociente AST/ALT y las plaquetas menores de 150 000 se relacionan significativamente con supervivencia en estos pacientes.

## REFERENCIAS

1. González Stevan A, Talal Andrew. Hepatitis C Virus in human immunodeficiency virus-infected individuals: An emerging comorbidity with significant implications. *Semin Liver Dis.* 2003;23(2):149-166.
2. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology.* 1997;112:463-472.

3. Sulkowski M, Thomas D. Hepatitis C in the HIV-Infected person. *Ann Intern Med.* 2003;138:197-207.
4. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology.* 1997;112:463-447.
5. Serfaty L, Aumaitre H, Chazouilleres O, Bonand A-M, Rosmorduc O, Poupon RE, Poupon R. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology.* 1998;27:1435-1440.
6. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepática portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000;31:864-871.
7. Brown RS, Kumar KS, Russo MW. Model for End Stage Liver Disease and Child-Turcotte-Pugh score as predictors of pretransplantation disease severity, posttransplantation outcome, and resource utilization in United Network for Organ Sharing Status 2A patients. *Liver Transplant* 2002;8:278-284.
8. Gines P, Quintero E, Arroyo V, Tere SJ, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated Cirrhosis: Natural history and prognosis factors. *Hepatology.* 1987;7(1):112-118.
9. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostics indicators in compensated and descompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 1986;31(5):468-475.
10. Nevens F, Broeckaert L, Rutgeerts P, Van Stenberg W, Fevery J. The long term morbidity and mortality rate in a cohort of patients with liver cirrhosis and oesophageal varices. *Hepatogastroenterology.* 1995;42(6):979-984.
11. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, Rodés J. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1999;30:890-895.
12. Spital A. Should all HIV-infected patients with end-stage renal disease be excluded from transplantation? The views of US transplant centers. *Transplantation.* 1998;65:1187-1191.
13. Bica I, Mc Govern B, Dhar R, et al. Increasing mortality due to end stage liver disease in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2001;32:492-497.

## Asociación de las secuencias disruptivas de Klippel – Feil y Poland en el mismo paciente

Marcos Lima\*, Gabriel Maimone\*, Nathalie Balladares\*, Marcos Nazzoure\*\*, Dania Guerra\*\*\*

### RESUMEN

Las secuencias de Klippel - Feil y Poland son causadas por procesos de disrupción vascular durante la etapa embrionaria y generalmente son de ocurrencia esporádica. A pesar de que tener una etiología común, su asociación es muy infrecuente. Presentamos el caso de un paciente masculino de 25 años de edad con signos clínicos de secuencia de Poland dados por la agenesia del músculo pectoral mayor y la hipoplasia de la musculatura tenar e hipotenar de la mano ipsilateral y características clínicas y paraclínicas de la secuencia de Klippel-Feil evidenciada por la presencia de cuello corto y fusión de las vértebras cervicales C3-C4. Éste constituye el primer caso venezolano en el que se asocian ambas patologías y el segundo caso a nivel internacional de tal asociación.

**Palabras clave:** Klippel-Feil, Poland

### ABSTRACT

Klippel – Feil and Poland's sequences are caused by a process of vascular disruption around 6 weeks of pregnancy. Although both sequences have a common etiology, their association is unusual. We present a 25 years - old male patient, with clinical findings of Poland's syndrome characterized by unilateral aplasia of the chest wall muscles and ipsilateral anomalies of the upper limb as well as and features of Klippel - Feil's syndrome

characterized by short neck and fusion of cervical vertebrae. We describe the first Venezuelan case in which both anomalies are associated.

**Key words:** Klippel-Feil. Poland

### INTRODUCCIÓN

En 1912 Maurice Klippel y Andre Feil describieron independientemente la secuencia de Klippel - Feil. Se trataba de un grupo de pacientes que con cuello corto, limitación de los movimientos del cuello e implantación baja del cabello en la nuca, todo esto como resultado de un defecto de segmentación de las vértebras cervicales que origina la fusión de las mismas<sup>1</sup>.

La incidencia de la secuencia de Klippel – Feil es de 1 por cada 42 000 nacidos vivos, de los cuales el 65 % son de sexo femenino<sup>2</sup>.

Por su parte la secuencia de Poland consiste en la ausencia o hipoplasia unilateral del músculo pectoral mayor y un grado variable de alteraciones en la mano y dedos ipsilateral. Esta secuencia fue descrita por primera vez por Poland en el año 1841 y al igual que la secuencia de Klippel – Feil se presenta con mayor frecuencia de forma esporádica, aunque se han descrito casos familiares en la literatura<sup>3</sup>.

Mc Gillivray y Lowry en el año 1977 encontraron una frecuencia de la secuencia de Poland de 1 por cada 32 000 nacidos vivos en Columbia Británica, siendo todos los casos esporádicos<sup>4</sup>.

\* Departamento de Ciencias Fisiológicas. Escuela de Ciencias de la Salud. Universidad de Oriente. Núcleo Bolívar.

\*\* Servicio de Traumatología. Hospital Universitario Ruíz y Páez. Ciudad Bolívar – Estado Bolívar.

\*\*\* Unidad de Genética. Escuela de Ciencias de la Salud. Universidad de Oriente. Núcleo Bolívar. Venezuela.

Tanto la secuencia de Klippel – Feil como la secuencia Poland son resultado de procesos de interrupción del flujo sanguíneo durante la etapa embrionaria a nivel de las arterias vertebrales y la arteria subclavia respectivamente<sup>5,6</sup>. A pesar de tener una etiología en común su asociación es infrecuente. Erol y col., en el año 2004, reportaron el caso de una niña de 7 años que presentaba la tríada clínica de la secuencia de Klippel Feil y aplasia unilateral del músculo pectoral mayor con anomalías del miembro superior ipsilateral a la lesión, representando este el único caso hasta ahora descrito en la literatura médica<sup>7</sup>.

### Descripción del caso

Paciente masculino de 25 años de edad, natural y procedente de Ciudad Bolívar, sin antecedentes familiares de malformaciones congénitas ni enfermedades hereditarias, quien consultó a la Consulta Externa de Medicina Interna del Hospital Universitario Ruíz y Páez de Ciudad Bolívar, Venezuela por presentar cervicalgia de 2 meses de evolución.

Al examen físico: se trata de paciente en buenas condiciones generales, con signos vitales normales.

Piel: morena, braquicéfalo, implantación normal del cabello en la nuca. Cuello: corto con limitación a la movilidad bilateral, no se palpan adenopatías. Tórax:



Figura 1.

asimétrico, agenesia de la porción esternal del músculo pectoral mayor derecho con ascenso de la mamila ipsilateral (Figura 1), borramiento del pliegue axilar derecho. Extremidades: en las manos se observa hipoplasia de la musculatura tenar e hipotenar de la mano derecha con implantación proximal del pulgar en ambas manos (Figura 2). Neurológico: fuerza muscular y sensibilidad conservadas, pares craneales sin alteraciones.

Se realizó radiografía simple de columna cervical lateral la cual muestra fusión de las vértebras cervicales C3- C4 (Figura 3).



Figura 2.

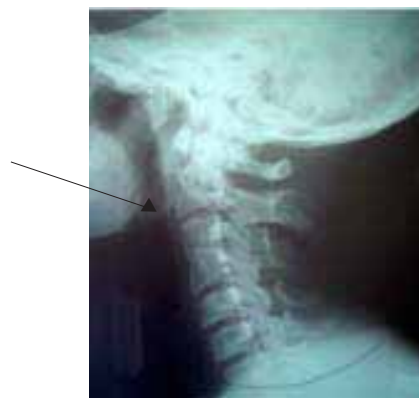


Figura 3.

Posteriormente se realiza resonancia magnética que confirma la fusión de las vértebras cervicales C3-C4 y discopatía degenerativa C4-C5 y C5-C6 con protrusión central que puede irritar más no comprimir las raíces nerviosas de C5 y de C6 (Figura 4).

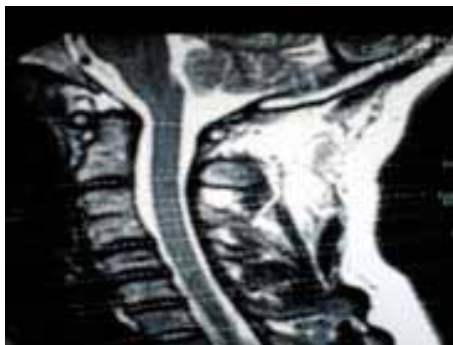


Figura 4.

## DISCUSIÓN

Este paciente presenta alteraciones clínicas que evidencian una Secuencia de Poland dada por la agenesia unilateral del músculo pectoral mayor, en este caso el músculo pectoral mayor derecho, lo cual coincide con el estudio realizado por Castilla y col., quienes en una muestra de 27 pacientes con Secuencia de Poland en Sur América, encontraron que en 20 de esos 27 casos el defecto del músculo pectoral mayor era del lado derecho y el sexo más afectado era el masculino (19/27 casos)<sup>8</sup>. Cabe destacar que nuestro paciente presenta alteraciones en la mano ipsilateral tal y como se ha descrito en otros casos de Secuencia de Poland<sup>7</sup>.

Por otro lado, hay evidencia clínica y paraclínica que sustenta la presencia de Secuencia de Klippel - Feil en este paciente, ya que tanto la radiografía lateral de columna cervical como la resonancia magnética practicada indican fusión de vértebras cervicales, lo cual constituye el criterio indispensable para diagnosticar Secuencia de Klippel - Feil; sin embargo, nuestro paciente no presenta la tríada clínica característica de esta secuencia ya que sólo presenta cuello corto y la limitación de los movimientos cervicales. A pesar de esto, es necesario

señalar que la ausencia de algún componente de la tríada clínica de la Secuencia de Klippel - Feil no excluye el diagnóstico del mismo, puesto que Hensinger y col. al estudiar una muestra de 50 pacientes con secuencia de Klippel - Feil encontraron que menos de la mitad de los pacientes tenían la tríada clínica que caracteriza esta secuencia disruptiva<sup>9</sup>.

En cuanto a la causa por la cual se presentó la asociación Klippel-Feil y Poland en este paciente, puede ser debida a que ambas secuencias son originados por procesos de interrupción del flujo sanguíneo (habitualmente por compresión) a nivel de la arteria vertebral y la arteria subclavia respectivamente durante la 6ta semana de gestación<sup>5,6</sup>. Al tener un origen común, pudo ésta ser la causa por la cual se asociaron ambas secuencias en este paciente, ya que la arteria vertebral es rama de la arteria subclavia, por lo cual una compresión a nivel de la primera porción de la subclavia pudo comprometer el flujo sanguíneo tanto en ésta como a nivel de la arteria vertebral ocasionando por ende la disrupción vascular en ambos vasos sanguíneos que trajo como consecuencia la aparición de ambas secuencias en el paciente.

Finalmente la cervicalgia, motivo de consulta del paciente, más que a algunos de las secuencias disruptivas ya mencionadas, es debida a la discopatía degenerativa entre las vértebras C4-C5 y C5-C6 que aunque no comprime irrita las raíces nerviosas C5 y C6 ocasionando por ende dolor a la movilización del cuello. Baba y col. en el año 1995 mencionan en su estudio, que la secuencia de Klippel-Feil predispone a una serie de cambios degenerativos en los segmentos no fusionados de la columna cervical los cuales constituyen factores de riesgo importante para el desarrollo de radiculopatías y otros compromisos neurológicos en los pacientes<sup>10</sup>.

## REFERENCIAS

1. Van Kerckhoven MF, Fabry G. The Klippel-Feil syndrome: A constellation of deformities. *Acta Orthop Belg.* 1989;55:107-118.
2. Jones KL. *Smith's recognizable patterns of human malformation.* 6ª edición. Editorial Elsevier Saunders. Filadelfia: 2006.p.716-717.



3. David TJ. Familial Poland anomaly. *J Med Genet.* 1982;19:293-296.
4. McGillivray BC, Lowry RB. Poland syndrome in British Columbia: Incidence and reproductive experience of affected persons. *Am J Med Genet.* 1977;1:65-74.
5. Bavinck JN, Weaver DD. Subclavian artery supply disruption sequence: Hypothesis of a vascular etiology for Poland, Klippel-Feil, and Mobius anomalies. *Am J Med Genet.* 1986;23:903-918.
6. Issaivanan M, Viridi VS, Parmar VR. Subclavian artery supply disruption sequence-Klippel-Feil and Mobius anomalies. *Indian J Pediat.* 2002;69:441-442.
7. Erol M, Caksen H, Tan O, Atik B, Unal O, Odabas D. Report of a girl with Klippel-Feil syndrome and Poland anomaly. *Genet Counsel.* 2004;15:469-472.
8. Castilla EE, Paz JE, Orioli IM. Pectoralis major muscle defect and Poland complex. *Am J Med Genet.* 1979;4:263-269.
9. Hensinger RN, Lang JE, MacEwen GD. Klippel - Feil syndrome: A constellation of associated anomalies. *J Bone Joint Surg Am.* 1974;56:1246-1253.
10. Baba H, Maezawa Y, Furusawa N, Chen Q, Imura S, Tomita K. The cervical spine in the Klippel – Feil syndrome. A report of cases. *Int Orthop.* 1995;19:204-208.